Ankara Ecz. Fak. Derg. / J. Fac. Pharm. Ankara, 45(1): 96-108, 2021
Doi: 10.33483/jfpau.808595

DERLEME MAKALE / REVIEW ARTICLE

MİKROBİYOTANIN HASTALIKLAR ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

THE EFFECT OF MICROBIOTA ON DISEASES

Betül ÇAKMAK[1,*], Bahar İNKAYA[1]

[1]Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Esenboğa Yerleşkesi, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: *Vücudumuzda yaşayan mikroorganizmalar olarak tanımlanan mikrobiyata kavramı günümüzde oldukça populerdir. Son yıllarda gerçekleştirilen araştırmalarla birlikte yeni bir organ olarak tanımlanmaktadır. Bu derlemenin yazılmasındaki amaç, insan vücudu açısından oldukça önemli fonksiyon ve etkileri bulunan mikrobiyotanın kronik hastalıklara yönelik etkisini değerlendirmektir.*

Sonuç ve Tartışma: *Her bireye özgü olarak farklı özellikler gösteren mikrobiyatanın kronik hastalıkların gelişiminde etkileri bulunmaktadır. Özellikle hipertansiyon, diyabet, kanser, inflamatuvar bağırsak hastalığı, alzheirmer, parkinson bu hastalıklara örnek olarak verilebilir. Bu sebeple sağlıklı Mikrobiyata aktivitesinin sürdürülmesi ve geliştirilmesi oldukça önemlidir. Özellikle riskli grup olarak tanımlanan bireyler ve kronik hastalığı olanlar çerçevesinde eğitimlerin planlanması, doğru sağlık davranışı yönlendirilmelerin yapılması ve desteklenmesinin bu sürece katkı sağlayacağı düşünülmektedir.*

Anahtar Kelimeler: *Hastalık, mikrobiyota, sağlık*

ABSTRACT

Objective: *The concept of microbiota, which is defined as microorganisms living in our bodies, is quite popular today. It is defined as a new organ with the researches carried out in recent years. The purpose of writing this review is to evaluate the effect of microbiota, which has very important functions and effects for the human body, on chronic diseases.*

Result and Discussion: *Microbiota, which has different characteristics specific to each individual, has effects on the development of chronic diseases. Especially hypertension, diabetes, cancer, inflammatory bowel disease, Alzheimer's, Parkinson can be given as examples of these diseases. For this reason, it is very important to maintain and develop healthy Microbiota activity. It is thought that planning trainings, directing and supporting correct health behaviors within the framework of individuals defined as a risky group and those with chronic diseases will contribute to this process.*

Keywords: *Disease, health, microbiota*

[*] **Sorumlu Yazar / Corresponding Author:** Betül Çakmak
***e-posta / e-mail*:** betulglchms@gmail.com

Gönderilme / Submitted: 09.10.2020 **Kabul / Accepted:** 07.12.2020

GİRİŞ

İnsanlar, mikroorganizmaların 3,8 milyon yıldır varlığını sürdürdüğü bir biyosferde yaşamakta ve 10 bin yıldır biyosferi etkilemektedir. Dünyada son yıllarda mikrobiyota kavramı gündeme gelmekte ve çalışmalarda sık sık kullanılmaktadır. Mikrobiyata terimini ilk kez, 1958'de Nobel Tıp Ödülü'nü kazanan ABD'li Joshua Lederberg kullanmıştır [1].

Mikrobiyota; Vücudumuzda yaşayan mikroorganizmalar sistemini, milyarlarca mantar, bakteri ve tek hücrelilerden oluşan, hayati öneme sahip, çok hassas bir süper organı ifade etmektedir. Mikrobiyota kavramı insanlarla birlikte yaşayan bu özel türlerin tamamını ifade ederken mikrobiyom ise insanlarla kommensal olarak yaşayan mikroorganizların taşıdıkları genleri ifade etmektedir [2].

İnsan mikrobiyotası; başta bakteriler olmak üzere, virüsler, mantarlar ve birçok ökaryotik mikroorganizmalardan oluşmaktadır. Günümüzdeki mikrobiyota araştırmaları ile mikropların düşman olduğu ve hücrelere zarar verdiği görüşünden uzaklaşılarak insan mikrobiyatamızın içimizde sağlıklı mikrobiyal çevre oluşturduğu düşüncesi, yeni bir paradigma olarak savunulmaktadır [3].

Vücudumuzdaki mikrobiyota türlerine bakıldığında; yaşamımız boyunca bulunan ve çoğunlukla kommensal olarak varlığını sürdüren kalıcı mikrobiyota ve bedenimizde saatler veya günlerce kalan, kimyasal veya fiziksel değişiklikler meydana getirebilen ve diğer mikroorganizmaların bölgede barınmasına izin vermeyen geçici mikrobiyota bulunmaktadır. Sağlıklı bireylerde bağırsak florasında; Firmicutes (*Clostridium, Eubacterium, Ruminococcus, Butyrivibrio, Anaerostipes, Roseburia, Faecalibacterium* vb. gram pozitif cinsleri kapsamakta), Bacteroidetes (*Bacteroides, Porphyromonas, Prevotella* vb. gram negatif cinsleri kapsamakta), Proteobacteria (*Enterobacteriaceae* gibi gram negatif cinsleri kapsamakta), Actinobacteria (gram pozitif *Bifidobacterium* cinsini kapsamakta) Fusobacteria ve Verrucomicrobia (*Akkermansia* vb. cinsleri kapsamakta) olarak ifade edilen 6 tür bakteri mikrobiyotası bulunmaktadır. [4].

Mikrobiyotanın vücudumuzda hastalık ve sağlık durumlarının gelişmesini düzenleme, bağışıklık sistemi fonksiyonlarının sürdürülmesini teşvik etmek için gerekli sinyalleri oluşturma ve sindirilmemiş karbonhidratların absorbe edilmesine ilişkin önemli görevleri bulunmaktadır. İnsan mikrobiyotasının en büyük kısmı sindirim sistemimizde yer almaktadır [2, 5]. Bu derlemenin yazılmasındaki amaç, insan vücudu açısından oldukça önemli fizyolojik görevleri ve etkileri bulunan mikrobiyotanın kronik hastalıklara yönelik olarak etkilerini değerlendirmektir

Bağırsak Mikrobiyotası

Gastrointestinal kanalda kolonize olan bakteri, virüs, mantar, protozoa gibi mikroorganizmalardan oluşan ve organ gibi işlev gören ekosistem “bağırsak mikrobiyotası” olarak adlandırılmaktadır [6]. Yapılan araştırmalar sonucunda sindirim sistemi mikrobiyotası elemanlarının

birçok metabolik olayda, sistemik ve mukozal bağışıklık sistemi fonksiyonlarında önemli işlevleri olan bir "organ'' gibi davrandığı anlaşılmıştır. Bu nedenle bağışıklık Sistemi, gastrointestinal epitelin matürasyonu, beslenme, ilaç metabolizması ve hormonlar üzerine etkileri bulunduğu belirtilmektedir. Uzun yıllardır uterusun steril olduğuna yönelik var olan inanç, güncel araştırmalarla artık desteklenmemektedir [7]. Sağlıklı sürdürülen gebelik süreçlerinde amniyotik sıvıda zengin ve çeşitlilik gösteren mikrobiyotaların bulunduğu bildirilmektedir [8].

Doğum sonrası infantil dönemdeki mikrobiyata oluşumunda ise fizyolojik ve fizyolojik olmayan birçok faktör etkilidir. Bunlar anne sütü, formül mama kullanımı, perinatal süreç boyunca kullanılan antibiyotikler, sezaryan ve normal doğum, uzun süre hastanede yatma ve düşük gebelik yaşı olarak bildirilmektedir [7]. Bir yaşından sonra artık intestinal mikrobiyota, genç bir insanın sindirim sistemi mikrobiyotasına benzer hale gelir [9]. Besin alımı ve bağırsak mikrobiyotası arasında karşılıklı ve güçlü bir etkileşim olduğu ve bağırsaktaki mikroorganizmaların bazı vitaminlerin sentezini veya bazı besin bileşenlerinin bozulmasına neden olduğu bildirilmektedir. Özellik anne sütü bireyin aldığı ilk besin olması sebebiyle bağırsak mikrobiyatası oluşumunda oldukça önemli bir yere sahiptir. Anne sütü, prebiyotikler (anne sütü oligosakkaritleri) ve probiyotikleri (Bifidobacterium, Lactobacillus) bir arada içeren sinbiyotik bir besindir. Anne sütünde bulunan oligosakkaritler, lizozomlar, laktoferrin, antikorlar ve sitokinlerin bağırsaktaki Bifidobacterium sayısını artırdığı bilinmektedir [10]. Sadece anne sütü alan bebeklerin bağırsaklarındaki Lactococcus düzeylerinin formula ile beslenen bebeklere göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Hem anne sütü hem de formula alan bebeklerin ise, sadece formula ile beslenen bebekler ile benzer mikrobiyota kompozisyonuna sahip olduğu gösterilmiştir [11].

Anne sütünden sonra, ek besinlere geçiş sürecinde seçilen besinlerin de mikrobiyotayı şekillendirdiği ve bu dönemde ayına göre, uygun ve doğru besinlerin tükettirilmesi ile bağırsaktaki bakteri çeşitliliği artmaya ve bakteri kompozisyonu değişmeye başlamaktadır. Bağırsak mikrobiyotasının ortalama 2-3 yaşta yetişkin mikrobiyota kompozisyonuna ulaştığı kabul edilmektedir [12]. Farklı coğrafyalarda ya da ülkelerde yaşayan bireylerin beslenme alışkanlıklarına göre de bağırsak mikrobiyataları arasında farklılıklar bulunmaktadır. Örneğin De Filippo ve arkadaşları (2010) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada İtalya'nın kentsel bölgelerinde yaşayan çocuklar ile Afrika'da Burkina Faso kırsalında yaşayan çocukların mikrobiyotaları karşılaştırılmıştır. Araştırma sonuçlarına göre Posa ve bitkisel proteinden zengin diyet ile beslenen Afrikalı çocukların bağırsaklarındaki bakteri zenginliği ve çeşitliliği, hayvansal kaynaklı protein ve yağdan zengin diyetle beslenen İtalyan çocuklarınkinden daha yüksek bulunmuştur [13]. Beslenme şekillerine örnek olarak, batı tarzı beslenme modeli, Akdeniz beslenme modeli, vejetaryen beslenme modeli veya glutensiz beslenme modeli ve yüksek proteinli beslenme gibi beslenme modellerinin de mikrobiyota üzerinde etkileri bulunmuştur. Bu etkiler; bakterilerin sayısı ve çeşitliliğinde oluşan değişiklikler, bakterilerin etkinlikleri, inflamasyon süreçleri, reaktif oksijen ürünleri, bağırsak kompansasyon mekanizları ve disbiyozis süreci gibi neredeyse tüm

fizyolojik işlevler olarak ifade edilmektedir [13]. Bu etkilere yönelik örneklere bakıldığında; Akdeniz diyetinin obezite, inflamasyon ve lipit göstergelerini iyileştirdiği, vejetaryen diyetin mikrobiyota çeşitliliğini arttırdığı, glutensiz diyetin ise yararlı bakteri sayısını arttıran, zararlı bakteri sayısını ise azaltan etkiler gösterdiği literatürde ifade edilmektedir [15-17].

Floramızdaki bakteriler belirli bir oranda faydalı ve zararlı bakterileri içermektedir. Faydalı/zararlı bakterlerin oranı azaldığında "mikrobiyal disbiyozis" adını verdiğimiz patolojik bir süreç başlamaktadır. Hastalık durumunda oluşan "sağlıksız" mikrobiyota için "disbiyozis" terminolojisi kullanılmaktadır [2, 18]. Faydalı/zararlı bakteri oranının bozulduğu mikrobiyal disbiyozis sürecinin; alerji, enflamatuvar bağırsak hastalığı, kanser, lupus, astım, multipl skleroz, parkinson hastalığı, çölyak hastalığı, obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok hastalık ile ilişkisinin bulunduğu bildirilmektedir [2]. Özellikle Faydalı/zararlı bakteri oranının bozulduğu bir diğer durum da antibiyotik kullanımıdır. Kullanılan antibiyotiklerin, bağırsak mikrobiyotasının bileşimini ve enzim aktivitesini bozduğu ve mikrobiyatanın sülfasalazin, digoksin, lovastatin ve sodyum pikosülfat gibi hidrofilik ilaçların metabolizmasında görev alması nedeniyle bağırsak mikrobiyotasında meydana gelen dejenerasyonların, ilaçların metabolizma ve emilim süreçlerini de olumsuz olarak etkilediği ifade edilmektedir. Bu değişiklikler ilerleyen dönemde disbiyozis sürecini meydana getirerek bireylerde hastalıkların gelişim sürecini, şiddetini ve tedavisini olumsuz olarak etkilemektedir [19].

Bağırsak Mikrobiyotası ve Obezite

Diyetin mikrobiyota çeşitliliği ve aktivitesi üzerinde kuvvetli bir etkisi bulunmakta olup her mikrobiyota popülasyonu kendi potansiyel aktivitesine sahiptir. Obezlerin mikrobiyotasına bakıldığında farklı sonuçlara sahip çalışmalar olmakla beraber, yaşlılık ve kolorektal kansere benzer şekilde, genelde Firmicutes oranının arttığı, Bacteroidetes oranın ise azaldığı izlenmektedir Çünkü,
doymuş yağ asitlerinden zengin diyetin hepatik steatoz ve obezite gelişimine katkıda bulunduğu, bağırsak mikrobiyotasında Firmicutes/Bacteroidetes oranını artırdığı gözlenmiştir [20]. Patojen özellikleri olan bazı gram negatif bakterilerin patojenitesi hücre duvarındaki endotoksin özellikteki lipopolisakkarit (LPS) içeriğinden kaynaklanmaktadır. Sağlık insan kanında bir miktar LPS'ye rastlanması, LPS'nin sürekli olarak düşük miktarda bağırsaktan sızdığını göstermekte olup obezitesi ve tip 2 diyabeti olan olgularda yüksek yağlı beslenme sonucu plazmada artan LPS düzeyi, inflamasyon varlığını göstermektedir. Obezite metabolik bir durum olarak ele alınsa da buradaki temel nokta inflamasyondur. Obezlerin bağırsak geçirgenliği obez olmayanlardan fazla olduğu için sürekli bir inflamatuvar uyarıya yol açmaktadır. Obezite kaynaklı inflamasyon kronik ve düşük düzeylidir ve metabolik hücrelerde besin maddelerinin fazla alınması sonucu ortaya çıkmaktadır. Devamında oluşan inflamatuvar yanıt, metabolik hücreler tarafından yönetilerek özelleşmiş immün hücrelerin aktive olmasına ve dokuda çözülmeyen bir inflamasyona yol açmaktadır. Bu inflamasyon süreci insülinin

çalışma mekanizmasına zarar vermekte, insülin duyarlılığı azalmakta ve besin, enerji metabolizmasını bozmaktadır [18, 21].

Obezitede adipoz doku artmakta ve bu süreçte endokrin ve immün sistemde proinflamatuvar sitokinler ve leptin hormonu gibi yönlendirici görevleri olan mediatörlerin salınımı artmaktadır. Leptin toklukta salgılanan bir hormon olup, yetersiz salgılanması obezite olasılığını artırmaktadır. Obezitenin inflamatuvar mekanizmalara olan etkisinin belirlenmesi amacıyla Cossio ve arkadaşları tarafından (2017) yapılan bir çalışmada normal kilolu farelerin bağırsak mikrobiyotası, bakteriden arındırılmış farelerin bağırsağına transfer edildiğinde alıcı farelerde insülin direncinde artış ile birlikte, kilo alma hızlarında bir artış olduğu gözlemlenmiştir, bu da bağırsaktaki inflamasyonun vücut ağırlığı ve insülin direnci gibi metabolik durumlarla ilişkili olabileceği bildirilmiştir [22].

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği verilerine göre dünyada ve ülkemizdeki yaşam tarzı değişikliklerinin de etkisiyle obezite sorunu, her geçen gün artarak devam etmektedir [23]. Obezitenin artması, enerji alımının artmasına ve enerji harcamasının azalmasına bağlı olup, yağ dokusunun önemli miktarda artmasına yola açarak sağlığı olumsuz etkilemektedir. Bu durum birçok kronik hastalığın görülme sıklığında önemli artışlara neden olmaktadır. [21]. Bu nedenle sağlıklı bir mikrobiyataya sahip olmak için doğru girişimlerde bulunmak oldukça önemlidir. Örneğin obezite üzerinde egzersiz etkinliğinin belirlenmesi amacıyla gerçekleştirilen bir çalışmada, düzenli egzersiz yapan sporcularda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anti-obezite bakterisi olan *Akkermansia muciniphila* yoğunluğunun daha fazla olduğu gözlenmiştir [24]. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmaların sonuçları ise kısıtlı ve çelişkilidir. *Laktobasillus gasseri* ile Japonya'da yapılan bir çalışmada 12 hafta boyunca probiyotikli süt tüketen bireylerde kontrastlı tomografi ile ölçülerek abdominal obezitede azalma olduğu saptanmıştır. Kilo kaybı ise bu 12 haftanın sonunda probiyotik kullanan grupta 1 kg olarak ölçülmüştür [25].

Bağırsak Mikrobiyatası ve Hipertansiyon

Dünyada gerçekleşen ölümlerin 17,5 milyonu (3'te biri) kalp ve damar hastalıklarına bağlı olarak gerçekleşmektedir. 2030 yılında bu rakamın 22,2 milyon olacağı tahmin edilmektedir Bakteri ve bakteri ürünleri uzun yıllardır kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilendirilmiş ve aterosklerotik plaklarda bakteri DNA'sı ile hücreleri saptanmıştır. Aterosklerotik plaktaki bakteriyel ürünlerin birçoğunun insan ağız ve bağırsak bakterileri ile aynı olduğunun gözlenmesi, bu bölgedeki bakterilerin aterosklerotik süreçte rol aldıklarına dair bir inanışa neden olmuştur. Ateroskleroz etiyopatogenezine bakıldığında yüksek yağlı ve proteinli beslenmenin bu süreçte etkili olduğu görülmektedir [4]. Yüksek yağlı beslenme sonucunda meydana gelen mukozal bütünlükte bozulmalar sonucunda bağırsak hücrelerinde duvar geçirgenliği ve plazma LPS seviyesi artmaktadır. Plazma LPS seviyesindeki artış, bazal enflamasyonun artması ve metabolik hastalıkların oluşmasında etmen olan ortamların oluşmasında etkili

olmaktadır. [26]. Proteinden ağırlıklı beslenme durumunda ise diyette bulunan kolin ve fosfotidilkolinin mikrobiyota tarafından metabolize olması sonucu trimetilamin (TMA) oluşmaktadır. Trimetilamin karaciğerde trimetilamin oksidaza (TMAO) dönüşür. Plazma TMAO seviyesindeki artış ile aterokleroz riskinin arttığı gösterilmiştir. TMAO'nun majör kardiyovasküler hastalıkları artırdığının saptanması mikrobiyota ateroskleroz ilişkisi açısından devrim niteliğindedir. TMAO trombositlerle etkileşerek hiperaktiviteye neden olmakta ve bu da tombüse eğilim yaratmaktadır [27]. Ek olarak yüksek protein ve karbonhidrat ile beslenen bireylerde ortaya çıkan parçalanmamış polisakkaritler mikrobiyota ile fermantasyona uğramaktadır. Fermantasyon sonucu oluşan Kısa zincirli yağ asitleri (KZYA)'nin obezlerde zayıflardan %20 daha fazla olduğu bildirilmektedir. Obezitenin adipogenez oluşum sürecini arttırması ve böbrek ve kan damarlarının düz kas hücrelerinde bulunan KZYA reseptörlerinin kemoreseptörlerinin uyarılması sonucu renin- aldosteron sistemi üzerinden kan basıncı etkilenmektedir [4]. Bunların dışında, Kötü ağız hijyeninin, kardiyovasküler hastalıklara yönelik bir risk olduğu ve oral floranın aterosklerotik plaklardaki bakterilerin kaynağı olabileceği öne sürülmüştür. Çalışmalara bakıldığında, oral patojen *Porphyromonas gingivalis'*in aterom plaklarında sıklıkla yer aldığı bildirilmekte, farelerle gerçekleştirilen bir araştırma örneğinde ise *Porphyromonas gingivalis*'in direk farelere uygulanması sonucunda ateroskleroz gelişiminin hızlandığı bildirilmektedir. [28, 29]. Bağırsak mikrobiyatasının hipertansiyon gelişimine yönelik etkisine bakıldığında, KZYA'larının hormonal etkileri, LPS ile artan bazal enflamasyonun endotel işlevlerini bozması ve TMAO'nun ateroskleroza neden olmasıyla birlikte kan basıncının yükseltmesi mümkündür [18].

Bağırsak Mikrobiyatası ve İnflamatuvar bağırsak hastalığı

İnflamatuvar bağırsak hastalığı, gastrointestinal sistemin kronik hastalıklarından biri olup, klinikte Crohn hastalığı olarak tanınmaktadır. Genetik, çevresel ve yaşam tarzı kaynaklı olan Crohn hastalığında konağın düzensiz immün sistemi ve bağırsak mikrobiyotasının adaptif immün cevapları da rol oynamaktadır. Hastalığın oluşmasında 3 temel bileşen bulunmaktadır. Bunlar; genler, immünite (doku hasar mekanizması) ve mikrobiyota (çevresel stimülus) olarak ifade edilmektedir. Genetik olarak doğal immün sistemdeki bir takım anormallikler sonucunda oluşan bağırsak mikrobiyota değişiklikleri kolit oluşturma potansiyeline sahipken, hayatın ilk yıllarında bağışıklık sisteminin oluşması üzerinde önemli rolü olan bağırsak mikrobiyotasının komponentlerinde, olası antibiyotik kullanımına bağlı, erken dönemde meydana gelen değişiklikler, stres, ilaç kullanımı, hava kirliliği gibi etkenler bağırsak mikrobiyotasının bileşimini ve fonksiyonel aktivitesini etkilemekte ve irritable bağırsak hastalığına yönelik yatkınlığa yol açabilmektedir [21, 30]. Ek olarak bağırsak mikrobiyotası irritable bağırsak hastalığının çeşitli evrelerinde, fibrozis, yapışıklık, darlık veya abse gibi morbiditesi yüksek komplikasyon ve klinik durumların gelişiminde de rol oynamaktadır.

Bireylerin maruz kaldıkları bu etkilere bağlı olarak mukozal bariyerde oluşan geçici hasarlanmalar immün sistemi yerleşik mikrobiyotaya maruz bırakmakta ve patojen-spesifik T hücrelerinin çoğalmasına neden olmaktadır. Böylece patojenik T hücreleri fizyolojik inflamasyonu patolojik duruma doğru çevirerek irritable bağırsak hastalığının başlangıç sürecini oluşturduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda irritable bağırsak hastalığı olan bireylerdeki bağırsak mukozasındaki bakteri sayısındaki değişiklikler ve bakteri çeşitliliğindeki azalmalar konusunda bazı çıkarımlar yapılmasına rağmen tam etkisi net olarak ifade edilememektedir [30].

Diyetin inflamatuvar bağırsak hastalıklarında önleyici veya nedensel etki gösterebildiğine yönelik olarak, irritable bağırsak hastalığında bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerde beslenmenin etkisine bakıldığında, antiinflamatuar protein ve diyetteki fiberi kullanarak kolon epiteline enerji kaynağı olarak KZYA üretebilme kabiliyeti olan *Faecalibacterium prausnitzii'nin* ileal Crohn hastalığında sayısının azaldığı gösterilmiştir [31]. İrritable bağırsak hastalığının tedavisinde mikrobiyatanın terapotik rolüne bakıldığında; antibiyotikler, pro-prebiyotikler ve fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT) olmak üzere 3 şekilde kullanılmaktadır [32].

Bağırsak Mikrobiyatası ve Nörolojik Hastalıklar

Literatürde mikrobiyatanın depresyon, anksiyete ve nörodejenerasyon gibi pekçok nörolojik hastalığın patolojisine katkıda bulunduğu bildirilmektedir [33]. Bağırsak mikrobiyotasının beyin sinyalizasyonuna olan etkisi sebebiyle vagus siniri kalp hızı ve bağırsak hareketi gibi birden fazla organın işlevini kontrol edebilir. Buna ek olarak bağırsak mikroorganizmaları da vagus siniri yoluyla beyin fonksiyonlarını ve bağışıklık sistemini etkileyebilmektedir [34]. Yaşlanmayla azalan bağırsak mikrobiyotasında çeşitlilik, mikroglia aktivasyonunuda gerçekleşen azalma kan-beyin bariyeri bütünlüğünü, nörogenezisi ve nörotransmitterlerin üretimini etkilemektedir. Bu sebeple gelişen bir disbiyozis durumunda, nörolojik hastalıkların hastalığın oluşumunun başlatabileceği hatta ilerlemesinin gerçekleşebileceği bildirilmektedir [35]. Oksidatif hasar ve inflamasyonunda, nörodejenerasyon tablosunun şiddetini arttıran diğer iki başlıca sistemik neden olduğu ve yaşın ilerlemesiyle meydana gelen normal fizyolojik yavaşlamalar ile tetiklendiği ve ortaya çıkan reaktif oksidatif ürünlerinin mitokondri metabolizmasında disfonksiyona neden olduğu ifade edilmektedir. Yaşla, hücresel savunmaların ilerleyici kayıplarıyla artan hasarlaın hücre ölümlerine yol açması nedeniyle oksidatif hasarın ve oluşturduğu dejenerasyonun alzheimer ve parkinson hastalığı gelişimde çok etkili olduğu ifade edilmektedir [36].

Bağırsak Mikrobiyatası ve Diyabet

Diyabet gelişiminde süreçlere bakıldığında insülin direnci, insülinin salınımdaki bir defekt ya da insülin salınımındaki yetersizlik ya da obezite gibi durumların diyabet gelişmindeki en önemli

nedenler olduğu bilinmektedir. Fakat son yıllarda, bu nedenlere ek olarak mikrobiyatanın da diyabet gelişimindeki etkisinden bahsedilmektedir. Diyet, fiziksel inaktivite, dengesiz beslenme gibi faktörlerin yanı sıra bağırsak mikrobiyatasında meydana gelen değişikliklerinde de insülin direncinin gelişmesinde etkili olduğu bildirilmektedir [37]. Bağırsak mikrobiyatası nedeniyle bağırsak geçirgenliğimizdeki değişiklikler şilomikron sekresyonu sırasında enterositlerce absorbe edilmeleri sonucu LPS'nin sistemik dolaşıma katılması ve subklinik bir inflamasyona yol açmasıyla enterositlerin yüzeyinde bulunan Toll Like reseptörler (TLR) bakteriyel inflamasyonu başlatırlar. TLR'ler (özellikle TLR-4) inflamasyonu başlatarak insülin direncinin diğer önemli mekanizmasını oluştururlar. Artmış interlökin-6 (IL-6) seviyelerinin, bakteri kaynaklı LPS lerin nitrik oksit uretimini arttırarak yüksek oranda yağ içeren besinlerle beslenmenin gram negatif/gram pozitif bakteri oranını arttırdığı ve bu durumun LPS miktarını ve dolayısıyla endotoksemi ve subklinik inflamasyonu arttırarak insülin direncinin gelişiminde etkili olduğu bildirilmektedir [38]. Diyabet hastalığının gelişiminde mikrobiyatanın etkili olduğuna dair ilk veriler 2004 yılında yapılan bir araştırma ile ortaya atılmıştır. Ardından Çin ve İsveç'te insan bağırsak mikrobiyotasının tip 2 diyabet üzerindeki rolünü araştıran her iki çalışmada da diyabetli bireylerde mikrobiyota dengesinin bozulmuş olduğu gösterilmiştir [39, 40].

Bağırsak Mikrobiyatası ve Kanser

İnce bağırsakta yer alan mikrobiyota, intestinal epitel hücrelerin farklılaşması ve canlılığıyla ilişkili olması nedeniyle kanser gelişmesine zemin hazırlayabilmektedir. Trilyonlarca bakteri, virus ve mantara ev sahipliği yapan bağırsaklarımız vücut fonksiyonlarımızın sağlıklı bir biçimde sürdürülmesinde rol alsa da bir çok dış etken bu sürece hasar verebilmektedir. Genetik özelliklerimiz, yaşam tarzımız ve beslenme alışkanlıklarımız, immune sistemimiz üzerinde değişiklikler meydana getirerek kanser gelişimine ortam hazırlayabilmektedir [41].

Bu nedenle mikrobiyata içeriğinde meydana gelen disbiyozis, karsinogenezis sürecini başlatabilmektedir. Buna göre; Mikrobiyotanın uzak organlardaki karsinojenezise tümör nekrotizan faktör tarafından düzenlenen sistemik inflamasyon, oksidatif stres ve epiteyal genotoksisite ile katkıda bulunduğu belirtilmiştir [21, 42]. Günümüzde kanser gelişiminde etkisi olduğuna dair en çok bilinen mikroorganizma *Helicobacter pylori'* dir [43].

Antibiyotik kullanımı sonucu gelişen kolondaki *candida albicans* kolonizasyonu, akciğerlerde tümörlerin proliferatif etkilerinin artışı ve gonadlarda östrojen metabolizmasındaki değişimlerin çeşitli kanserlerin oluşumuna zemin hazırladığı bildirilmektedir [42]. Güncel literatüre bakıldığında sayısız mikrobiyotanın başta gastrointestinal sistem olmak üzere bir çok kanser türünün gelişiminde etkili olduğu bildirilmektedir. Örneğin Kolorektal kanserli hastalarda *Fusobacterium nucleatum,* Mide kanseri hastalarında *H. pylori,* Oral mukozada yerleşen *P. gingivalis, and Capnocytophaga gingivalis' in* de kanser gelişimde etkili olduğu bildirilmektedir [41, 44].

Ek olarak epitelyal alandaki prekanseröz yapıların gelişimini sağlayarak kolorektal ve pankreas kanseri oluşumunda *P. gingivalis, and F. nucleatum* varlığından da sıklıkla söz edilmektedir [45].
Azalan bağışıklık metabolizması, dış etkenler ve stres ile birlikte var olan mikroorganizların neoplazmik oluşum sürecine etkisi artmakta ve kanser gelişimi hızlanmaktadır [46].
İnsan hayatı için ciddi bir tehdit olan kanser hastalığı konusunda yapılan çalışmalar da mikrobiyatanın kanser tedavisindeki önemi de vurgulanmaktadır. Özellikle hastalara uygulanan tedavilere verilen yanıt ve toksisiteye yönelik farklılıkların nedenleri arasında hastaların mikrobiyota çeşitliliğinin olduğu belirtilmektedir [47]. Okzaliplatin, siklofosfamid, doksorubisin, gemsitabin, metotreksat gibi kanser hastalarının tedavisinde kullanılan farmakolojik yaklaşımların mikrobiyata içeriğini değiştirmeleri ve intestinal toksisite oluşturmaları gibi meydana getirdikleri major değişimler ilaçların antitümoral etkinliğini azaltmaktadır [46].

SONUÇ VE TARTIŞMA

Hastalıkların gelişiminde, ilerlemesinde ve önlenmesinde çok önemli fonksiyonları bulunan mikrobiyota her bireye özgü olarak farklı özellikler göstermektedir. Fizyolojik işlevleri tam olarak hala aydınlatılamasa da bireylerin mikrobiyota içeriklerinin; genetik özellikler, beslenme, genel sağlık durumu, yaş, sezaryen ya da normal doğum ile dünyaya gelmesi, yaşam biçimlerindeki değişiklikler ve kullanılan ilaçlarla ile şekillenmekte olduğu belirtilmektedir [48]. Dünyada araştırma konusu olarak daha çok yeni bir başlık olan mikrobiyata kavramının etkilerine bakıldığında hastalıkların gelişimi, önlenmesi ya da korunma konusunda önemli etkilere sahip olduğu görülmektedir. Özellikle inflamasyon sürecini tektiklemesi, şiddetlendirmesi ve devam eden süreçte kronik hastalıkların gelişimine zemin hazırlayan bir ortam oluşturduğu belirtilmektedir [19, 21, 39, 40, 42]. Vücudumuzda meydana gelen her bir değişikliğin mikrobiyata içeriğine, fonksiyonlarına ve çeşitliliğine katkısı olduğu düşünüldüğünde mikrobiyata aktivitesinin devamlılığı açısından riskli grup olarak değerlendirilen bireylere bu konuda doğru eğitimlerin verilmesi, yönlendirilmesi ve desteklenmeleri oldukça önemlidir. Hastalarda sağlıklı bir bağırsak mikrobiyatası oluşturmanın günümüzdeki en etkili yollarından biri de fekal mikrobiyata transplantasyonudur. Karadesh ve Sule (2013) tarafından gerçekleştirilen klinik çalışmalarda da vakalardaki başarı oranının %83-100 arasında olduğu bildirilmektedir [49]. Işlem için uygun dönorün seçilmesi, işlem öncesi ve sonrası hastanın takip ve komplikasyonlardan korunması konusunda hemşirelerin önemli sorumlulukları bulunmaktadır. [32]. Bağırsak mikrobiyatasına yönelik ortaya çıkan hastalıkların çok büyük bir çoğunluğunun iç hastalıkları hemşireliği konuları arasında yer alması sebebiyle, hemşirelerin mikrobiyata ile ilgili yeterli bilgiyi edinmeleri, güncel literatürü takip etmeleri gerekmektedir. Mikrobiyota etkilerinin hastaların üzerindeki olumlu ve olumsuz etkilerini ortaya çıkaracak araştırmaların hemşireler tarafından planlanması ve uygulanmasının bakım sürecine ve hasta eğitim içeriklerine olumlu katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Bu konuda gerçekleştirilen araştırmalar

kısıtlı olmakla birlikte artık bir organ olarak tanımlanan mikrobiyotanın insan hayatına yönelik etkilerinin belirlenmesine yönelik gerçekleştirilecek olan deneysel ve gözlemsel araştırmaların literature önemli düzeyde katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Lederberg, J., McCray, A. T. (2001). Ome SweetOmics--A genealogical treasury of words. *The scientist*, *15*(7), 8-8.

2. Yılmaz, K., Altındiş, M. (2017). Sindirim sistemi mikrobiyotasi ve fekal transplantasyon. *Nobel Medicus*, *13*(1), 9-15.

3. Altındiş, S., Adıgül, M. P. (2017). Mikrobiyota Çalışmalarında Etik. *SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi*, *8*(3), 62-68.

4. Varım, P., Vatan, M. B.,Varım, C. (2017). Kardiyovasküler Hastalıklar ve Mikrobiyota. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, *1*, 141-147.

5. Karatay, E. Mikrobiyota, prebiyotik ve probiyotikler. *Anadolu Güncel Tıp Dergisi*, *1*(3), 68-71.

6. Özdemir, A., Demirel, Z. B. (2017). Beslenme ve Mikrobiyota ilişkisi. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, *1*, 25-33.

7. Ficara, M., Pietrella, E., Spada, C., Della Casa Muttini, E., Lucaccioni, L., Iughetti, L., Berardi, A. (2020). Changes of intestinal microbiota in early life. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, *33*(6), 1036-1043.

8. Pelzer, E., Gomez-Arango, L. F., Barrett, H. L., Nitert, M. D. (2017). Maternal health and the placental microbiome. *Placenta*, *54*, 30-37.

9. Matamoros, S., Gras-Leguen, C., Le Vacon, F., Potel, G., de La Cochetiere, M. F. (2013). Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends in microbiology*, *21*(4), 167-173.

10. Ballard, O., Morrow, A. L. (2013). Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatric Clinics*, *60*(1), 49-74.

11. Madan, J. C., Hoen, A. G., Lundgren, S. N., Farzan, S. F., Cottingham, K. L., Morrison, H. G., Sogin, M.L., Li, H., Moore, J.H., Karagas, M. R. (2016). Association of cesarean delivery and formula supplementation with the intestinal microbiome of 6-week-old infants. *JAMA pediatrics*, *170*(3), 212-219.

12. Laursen, M. F., Bahl, M. I., Michaelsen, K. F., Licht, T. R. (2017). First foods and gut microbes. *Frontiers in microbiology*, *8*, 356.

13. De Filippo, C., Cavalieri, D., Di Paola, M., Ramazzotti, M., Poullet, J. B., Massart, S., Collini, S., Pieraccini, G., Lionetti, P. (2010). Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(33), 14691-14696.

14. Ayyıldız, F.,Yıldıran, H. (2019). Farklı Diyet Modellerinin Bağırsak Mikrobiyotası Üzerine Etkisi. Beslenme ve Diyet Dergisi, 47(2), 77-86

15. Singh, R. K., Chang, H. W., Yan, D., Lee, K. M., Ucmak, D., Wong, K., Abrouk, M., Farahnik, B., Nakamura, M., Zhu, T.H., Bhutani, T. (2017). Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *Journal of translational medicine*, *15*(1), 73.

16. Wu, G. D., Compher, C., Chen, E. Z., Smith, S. A., Shah, R. D., Bittinger, K., Chehoud, C., Alberberg, L.G., Nessel, L., Gilroy, E., Star, J. (2016). Comparative metabolomics in vegans and omnivores reveal constraints on diet-dependent gut microbiota metabolite production. *Gut*, *65*(1), 63-72.

17. Melini, V., Melini, F. (2019). Gluten-free diet: Gaps and needs for a healthier diet. *Nutrients*, *11*(1), 170.

18. Altuntas, Y., Batman, A. (2017). Mikrobiyota ve metabolik sendrom. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 286-296.

19. Kim, D. H. (2015). Gut microbiota-mediated drug-antibiotic interactions. *Drug Metabolism and Disposition*, *43*(10), 1581-1589.

20. Bäckhed, F., Manchester, J. K., Semenkovich, C. F., Gordon, J. I. (2007). Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *104*(3), 979-984.

21. Kalip, K., Atak, N. Intestinal microbiota and health. *Türkiye Halk Sağlığı Dergisi*, *16*(1), 58-73.

22. de Cossío, L. F., Fourrier, C., Sauvant, J., Everard, A., Capuron, L., Cani, P. D., Laye, S., Castanon, N. (2017). Impact of prebiotics on metabolic and behavioral alterations in a mouse model of metabolic syndrome. *Brain, behavior, and immunity*, *64*, 33-49.

23. Obezite tanı ve tedavi kılavuzu -*Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği* - ISBN 978-605-4011-31-5 8. Baskı: Nisan 2019.

24. Clarke, S. F., Murphy, E. F., O'Sullivan, O., Lucey, A. J., Humphreys, M., Hogan, A., Hayes, P., O'Reilly, M., Jeffery, I.B., Wood-Martin, R., Kerins, D. M. (2014). Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut*, 63(12), 1913-1920.

25. Kadooka, Y., Sato, M., Ogawa, A., Miyoshi, M., Uenishi, H., Ogawa, H., Ikuyama, K., Kagoshima, M., Tsuchida, T. (2013). Effect of Lactobacillus gasseri SBT2055 in fermented milk on abdominal adiposity in adults in a randomised controlled trial. *British Journal of Nutrition*, 110(9), 1696-1703.

26. Rodes, L., Khan, A., Paul, A., Coussa-Charley, M., Marinescu, D., Tomaro-Duchesneau, C., Shao, W., Kahouli, I., Prakash, S. (2013). Effect of probiotics Lactobacillus and Bifidobacterium on gut-derived lipopolysaccharides and inflammatory cytokines: an in vitro study using a human colonic microbiota model. *J Microbiol Biotechnol*, 23(4), 518-526.

27. Seldin, M. M., Meng, Y., Qi, H., Zhu, W., Wang, Z., Hazen, S. L., Lusis, A. J., Shih, D. M. (2016). Trimethylamine N-oxide promotes vascular inflammation through signaling of

mitogen-activated protein kinase and nuclear factor-κB. *Journal of the American Heart Association,* 5(2), e002767

28. Kozarov, E. V., Dorn, B. R., Shelburne, C. E., Dunn Jr, W. A., Progulske-Fox, A. (2005). Human atherosclerotic plaque contains viable invasive Actinobacillus actinomycetemcomitans and Porphyromonas gingivalis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, *25*(3), e17-e18.

29. Gibson Iii, F. C., Hong, C., Chou, H. H., Yumoto, H., Chen, J., Lien, E., Wong, J., Attardo Genco, C. (2004). Innate immune recognition of invasive bacteria accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*, *109*(22), 2801-2806.

30. Eminler, A. T., Toka, B., Uslan, M. İ. (2017). İnflamatuar Barsak Hastalığı Ve Barsak Mikrobiyotası. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, 1, 81-85.

31. Sokol, H., Pigneur, B., Watterlot, L., Lakhdari, O., Bermúdez-Humarán, L. G., Gratadoux, J. J., Blugeon, S., Bridonneau, C., Furet, J.P., Corthier, G., Grangette, C., Vasquez, N., Pochart, P., Trugnan, G., Thomas, G., Blottiere, H.M., Dore, J., Marteau, P., Seksik, P., Langella, P. (2008). Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(43), 16731-16736.

32. Özden, G., Aktura, S. Ç., Sarıtaş, S. Ç. (2020). Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu ve Hemşirelik Bakımı. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, *7*(2), 175-179.

33. Friedland, R. P. (2015). Mechanisms of molecular mimicry involving the microbiota in neurodegeneration. *Journal of Alzheimer's Disease*, *45*(2), 349-362.

34. Bravo, J. A., Forsythe, P., Chew, M. V., Escaravage, E., Savignac, H. M., Dinan, T. G., Bienenstock, J., Cryan, J. F. (2011). Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(38), 16050-16055.

35. Alagöz, A. N. (2017). Mikrobiyota ve nörodejenerasyon. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, *1*, 115-122.

36. Zhu, X., Raina, A. K., Lee, H. G., Casadesus, G., Smith, M. A., Perry, G. (2004). Oxidative stress signalling in Alzheimer's disease. *Brain research*, *1000*(1-2), 32-39.

37. Altun, H. K., Yıldız, E. A. (2018). Diyabet ve Mikrobiyota. *Türkiye Klinikleri Beslenme ve Diyetetik-Özel Konular*, 4(2), 36-42.)

38. Yetkin, İ., Yetiş, H., Satış, N. K. (2017). Bağırsak mikrobiyotasının insülin direnci, diabetes mellitus ve obezite ile ilişkisi. *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi*, 2(1), 1-8

39. Qin, J., Li, Y., Cai, Z., Li, S., Zhu, J., Zhang, F., Liang, S., Zhang, W., Guan, Y., Shen, D., Peng, Y., Zhang, D., Jie, Z., Wu, W., Qin, Y., Xue, W., Li, J., Han, L., Lu, D., Wu, P., Dai, Y., Sun, X., Li, Z., Tang, A., Zhong, S., Li, X., Chen, W., Xu, R., Wang, M., Feng, Q., Gong, M., Jing, Y., Zhang, Y., Zhang, M., Hansen, T., Sanchez, G., Raes, J., Falony, G., Okuda, S., Almeida, M., LeChatelier, E., Renault, P., Pons, N., Batto, J.M., Zhang, Z., Chen, H., Yang, R., Zheng, W., Li, S., Yang, H., Wang, J., Ehrlich, S.D., Nielsen, R., Pedersen, O., Kristiansen, K., Wang, J. (2012). A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*, *490*(7418), 55-60.

40. Karlsson, F. H., Tremaroli, V., Nookaew, I., Bergström, G., Behre, C. J., Fagerberg, B., Nielsen, J., Bäckhed, F. (2013). Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature*, *498*(7452), 99-103.

41. Raza, M. H., Gul, K., Arshad, A., Riaz, N., Waheed, U., Rauf, A., Aldakheel, F., Alduraywish, S., Ur Rehman, M., Abdullah, M., Arshad, M. (2019). Microbiota in cancer development and treatment. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, *145*(1), 49-63.

42. Salman, T., Varol, U., Yıldız, İ., Küçükzeybek, Y., Alacacıoğlu, A. (2015). Mikrobiyota ve kanser. *Acta Oncologica Turcica*, *48*(2), 73-78.

43. Perez-Chanona, E., Trinchieri, G. (2016). The role of microbiota in cancer therapy. *Current opinion in immunology*, *39*, 75-81.

44. Karpiński, T. M. (2019). Role of oral microbiota in cancer development. *Microorganisms*, *7*(1), 20.

45. Fan, X., Alekseyenko, A. V., Wu, J., Peters, B. A., Jacobs, E. J., Gapstur, S. M., Purdue, M.P., Abnet, C.C., Stolzenberg-Solomon, R., Miller, G., Ravel, J. (2018). Human oral microbiome and prospective risk for pancreatic cancer: a population-based nested case-control study. *Gut*, *67*(1), 120-127.

46. Genç, A. C., HacIbekiroğlu, İ. (2017). Mikrobiyota ve Kanser. *Journal of biotechnology and strategic health research*, *1*, 123-131.

47. Yip, L. Y., Chan, E. C. Y. (2015). Investigation of host–gut microbiota modulation of therapeutic outcome. *Drug Metabolism and Disposition*, *43*(10), 1619-1631.

48. Ottman, N., Smidt, H., De Vos, W. M., Belzer, C. (2012). The function of our microbiota: who is out there and what do they do?. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, *2*, 104.

49. Karadsheh, Z., Sule, S. (2013). Fecal transplantation for the treatment of recurrent clostridium difficile infection. *North American journal of medical sciences*, *5*(6), 339.