

### Derleme / Review

## Mikrobiyota, probiyotik ve prebiyotikler

### *Microbiota, probiotic and prebiotics*

İD Eylem Karatay

Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

#### ÖZ

İnsan gastrointestinal sisteminde bulunan bakterilerin çeşitli hastalıkların patogenezinde ve tedavisinde rol aldığı son yıllarda ortaya çıkmış. Vücudumuzda yaşayan mikroorganizmaların tamamına "mikrobiyota", insanlarla kommensal olarak yaşayan mikroorganizmaların taşıdıkları genoma "mikrobiyom" adı verilmektedir. İnsan vücudunun sağlıklı bir yaşam sürdürebilmesi için sağlıklı bir gastrointestinal sisteme sahip olması gerekmektedir. Bunun sağlanması da intestinal mikroflora ile olmaktadır. Bağırsağın yararlı mikroflorasını güçlendirmek için probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotikler gibi gıda katkı maddeleri kullanılmaktadır. Mikrobiyotadaki bakteriler belirli bir oranda yararlı ve zararlı bakterileri içerir. Yararlı /zararlı bakteri oranı azaldığında "mikrobiyal disbiyozis" adını verdiğimiz patolojik bir süreç başlar. Mikrobiyal disbiyozis süreci ile gastrointestinal hastalıklardan enflamatuvar bağırsak hastalığı, kolon-gastrik kanser, çölyak hastalığı ile ilişkilendirilirken, extraintestinal hastalıklardan da alerji, obezite, Parkinson hastalığı, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok hastalık da ilişkilidir. Mikrobiyota manipülasyonuna dayanan müdahalelerin sindirim sistemi içinde ve dışında birçok kronik durum için kullanımı giderek yaygınlaşmakta ve gelecek için umut vericidir.

**Anahtar Kelimeler:** Mikrobiyota, probiyotik, prebiyotik

#### ABSTRACT

It has emerged in recent years that bacteria in the human gastrointestinal tract have been involved in the pathogenesis and treatment of various diseases. Microbiota includes all special species while microbiome includes genes of microorganisms which live commensally with human. The human body must have a healthy gastrointestinal system to maintain a healthy life. This is achieved by intestinal microflora. Food additives such as probiotics, prebiotics and synbiotics are used to strengthen the beneficial microflora of the intestine. Microbial dysbiosis, described as the decrease of useful bacteria and the increase of harmful bacteria, has been associated with colon –gastric cancer, celiac disease and many extraintestinal diseases such as allergy, obesity, Parkinson disease, diabetes mellitus and cardiovascular diseases. Differences in intestinal microbiota composition are detected in many cases like diabetes, allergy, autism, obesity, gastric cancer, hypertension and autoimmune diseases. Healthy diet recommendations, including prebiotic and probiotic foods and the use of probiotic agents, look promising for future treatment of gastrointestinal and extraintestinal diseases. Interventions based on microbiota manipulation are becoming increasingly widespread for many chronic conditions and are promising for the future.

**Keywords:** Microbiota, probiotic, prebiotic

#### GİRİŞ

Vücudumuzda yaşayan mikroorganizmaların tamamına "mikrobiyota", insanlarla kommensal olarak yaşayan mikroorganizmaların taşıdıkları genoma "mikrobiyom" adı verilmektedir. İnsan, kabaca %10'u insan hücresi, %90'ı bu makroskopik konağa yerleşmiş mikrobiyal hücrelerden oluşan bir süperorganizmadır (1). İnsan mikrobiyotası başta bakteriler olmak üzere,

virüsler, mantarlar ve birçok ökaryotik mikroorganizmalardan oluşmaktadır.

İnsan Mikrobiyom Projesi (Human Microbiome Project, HMP) insan mikrobiyomu ve mikrobiyotayı oluşturan mikroorganizmaların dağılımını ve evrimini etkileyen faktörlerin özelliklerini belirlemek için 2008 yılında başlatılan çalışma projesidir. İnsan beslenme gereksinimlerini daha iyi anlamak ve besin-

**Sorumlu Yazar:** Eylem Karatay, Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Karayolları, Osmanbey Caddesi, 621 Sokak, 34255, Gaziosmanpaşa, İstanbul, Türkiye

**E-posta:** eylemakbay@hotmail.com

**Geliş Tarihi:** 19.02.2019 **Kabul Tarihi:** 30.03.2019 **Makale ID:** 529392

Cite this article as: Karatay E. Mikrobiyota, probiyotik ve prebiyotikler. Anadolu Güncel Tıp Derg 2019; 1(3): 68-71.

lerin üretimi, tüketimi ve dağıtımı için mikrobiyom kaynaklı hedefleri belirlemek projenin diğer amaçlarıdır. Günümüze dek, insanlarda 10.000'den fazla bakteri ve mantar, 3000'i aşkın virüs türü saptanmıştır (2).

Mikrobiyotanın insanda, hastalık ve sağlık durumlarında önemli rolü mevcuttur. Sindirim sistemi, çok geniş yüzey alanı ve mikroorganizmalar için zengin besin öğeleri içermesi nedeniyle mikrobiyotanın büyük kısmını başta kolon olmak üzere içerir. Kolon, tek başına vücudumuzdaki mikroorganizmaların %70'inden fazlasını barındırmaktadır (3). Ayrıca deri, genitoüriner sistem ve solunum sistemi de kolonizasyon için uygun ortam sunmaktadır. İnsanlarda sindirim sistemi mikrobiyotası intrauterin dönemde oluşmaya başlar.

## MİKROBIYOTA

### Sindirim Sistemi Mikrobiyotasındaki Mikroorganizmaların Fizyolojik İşlevleri

Mikrobiyota, bir organ gibi düşünülebilir. Başta intestinal mikrobiyota olmak üzere insanda vücudunda mikrobiyota, hastalık ve sağlık durumlarını, bağışıklık hücrelerinin olgunlaşmasını ve bağışıklık sistem fonksiyonlarının normal gelişimini teşvik etmek için gerekli sinyalleri sağlayarak, sindirilmemiş karbonhidratları adsorbe ederek, fermentasyon yaparak ve birçok karmaşık diğer mekanizmayı kontrol eder (4). Mikrobiyotadaki bakteriler belirli bir oranda yararlı ve zararlı bakterileri içerir. Yararlı /zararlı bakteri oranı azaldığında "mikrobiyal disbiyozis" adını verdiği-miz patolojik bir süreç başlar. Sağlıklı mikrobiyotaya ise "öbiyozis" denilmektedir (3). Mikrobiyotadaki yararlı bakteriler vitamin, kısa zincirli serbest yağ asidi (KZYA), konjuge linoleik asit (KLA) üretimleri, aminoasid sentezi, safra asitlerinin biyo-transformasyonu, sindirilemeyen besinlerin fermentasyonu ve hidrolizi, immün sistemin modülasyonu, amonyak sentezi ve detoksifikasyon gibi biyolojik ve kimyasal süreçlerde rol alırlar.

### İntestinal Mikrobiyotanın Oluşumu ve Gelişimi

Bağırsak mikrobiyotası, her bireyde kendine özgüdür. Mikrobiyota; coğrafi köken, genetik, doğum şekli, yaş, yaşam tarzı, beslenme, antibiyotik kullanımı ve geçirilen hastalıklar gibi kişinin yaşamı boyunca karşılaştığı endojen ve ekzojen faktörlere bağlı olarak değişir. İnsanlarda sindirim sistemi mikrobiyotası, doğum ile birlikte oluşmaya başlar (5). Fetal dönemde intestinal sistem steril kabul edilmektedir (6). Ancak yeni çalışmalar ile intrauterin ortamda da bakteri olabileceğini gösterilmiştir. Bu kolonizasyon mekonyum kaynaklı olabilir. Doğum şekli de intestinal mikrobiyotanın çeşitliğinde çok önemlidir. Vajinal doğum ile doğan bebekler, vajinal kanaldaki birçok mikroorganizma ile karşılaşır, bebeğin intestinal mikrobiyotası

oluşur. Sezaryen ile doğanlarda, bebeğin intestinal sistem mikrobiyota çeşitliliği deri mikroorganizmalarına benzer şekilde oluşur (5). İlk kolonize olan türler, fakültatif anaeroplardır (*Escherichia coli*, *Streptococcus sp*). Bağırsaktaki oksijen oranı düştükçe, zorunlu anaeroplardan kolonize olur (7). Doğumdan sonraki erken kolonizasyon döneminde mikrobiyotanın şekillenmesinde diyet (anne sütü, formül mama), infantil dönemdeki antibiyotik kullanımı ve hijyen şartları oldukça etkilidir (6). Çalışmalar göstermiştir ki; anne sütü ile beslenen infantlarda mikrobiyotanın çoğunu *Bifidobakteri*'ler oluştururken, formül mamalar ile beslenen infantların sindirim sistemi mikrobiyotasında *Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, *Bacteroides fragilis* ve *Lactobacillus*'lar daha baskındır (8). Bir yaşından sonra artık intestinal mikrobiyota, erişkin sindirim sistemi mikrobiyotasına benzer hale gelir. Üç yaşına doğru değişiklik göstererek modifiye olmaya devam eder. Erişkin dönemde intestinal mikrobiyota son şeklini almıştır ve bu dönemde intestinal mikrobiyotanın yaklaşık %95'ini *Firmicutes* ve *Bacteroides*'ler oluşturur (9,10). Mikrobiyota üzerine diyetin de önemli rolü vardır. Diyet ile alınan besinler enzimlerce parçalanır ve bağırsaktan emilir. Ancak bağırsak mikrobiyotasının, diyet içeriğindeki enzimlerce parçalanamayan liflerin metabolizmasında önemli rolü vardır (11). Birçok araştırma ile kırmızı et ağırlıklı beslenenler ile sebze ağırlıklı beslenenlerde yapılan sekans analizleri ile mikrobiyota farklılıkları gösterilmiştir (12).

### Antibiyotiklerin Mikrobiyotaya Etkileri

Bireylerin mikrobiyota içeriği genellikle sabittir. Bu sabitlik, birçok faktöre bağlı olarak değişebilir. Mikrobiyota bileşimini değiştiren temel faktörlerden biri antibiyotik kullanımıdır. Aşırı antibiyotik kullanımının, antibiyotiklere dirençli patojenleri artırır (13-15). Antibiyotik tedavisi sonucu mikrobiyotada etkilenen türler, bireyler arasında farklılık gösterir. Ayrıca bazı türlerin antibiyotik tedavisinden sonra tekrar toparlanması için aylar gerekirken, genellikle bakteriyel çeşitliliğin azalması çok uzun sürede gerçekleşir. Antibiyotik tedavisinden sonra intestinal mikrobiyota yeniden şekillenirken, kommensal yabancı bakterilerin ya da dirençli türlerin kolonizasyonuna izin verilebilir. Tüm bunlar mikrobiyotada kalıcı değişikliklere ve hastalıklara neden olabilecek durumlardır. Ayrıca antibiyotiklerin tekrar tekrar kullanımı, mikrobiyotayı antibiyotik dirençli genlerle rezervuar haline getirmektedir (16).

### Mikrobiyota Kompozisyonu ve Hastalıklar İle İlişkisi

İnsan vücudunun sağlıklı bir yaşam sürdürebilmesi için sağlıklı bir gastrointestinal sisteme sahip olması gerekmektedir. Bunun sağlanması da intestinal mikroflora ile olmaktadır. Bağırsağın yararlı mikroflorasını güçlendirmek için probiyotik, prebiyotik ve sin-

biyotikler gibi gıda katkı maddeleri kullanılmaktadır. Günümüzde, intestinal mikrobiyotanın probiyotik, prebiyotik gibi ürünlerle modifiye edilmesi giderek tedavide yer bulan yöntemlerdir. Probiyotikler, konak için yararlı canlı mikroorganizmalardır, prebiyotikler ise *Bifidobacterium* gibi yararlı flora elemanlarının gelişmesini stimüle eden ve bağırsaktan emilmeyen karbonhidrat molekülleridir. Simbiyotikler ise probiyotik ve prebiyotik kombinasyonuna verilen addır (17,18).

İntestinal mikrobiyota; sindirim sistemi hastalıkları üzerine bağırsak epiteli, peristaltizmi gibi birçok kilit noktadaki rolü ile etkilidir. Bunun dışında enflamasyon, bağışıklık sistemi, beslenme ve endokrin sistem üzerine olan etkileri nedeniyle, sindirim sistemi dışında da çok sayıda hastalığın patogeneğinde etkilidir (19-21).

## PROBİYOTİKLER VE KULLANIM ALANLARI

### Probiyotik Etki Mekanizmaları

Muhtemel etki mekanizmaları:

- Antimikrobiyel maddeler üreterek patojen bakterilerin inhibisyonu,
- Tutunma bölgelerinin bloke edilmesi,
- Besin maddeleri için rekabet,
- Toksin reseptörlerinin yıkımı,
- İmmün sistemin uyarılması, olarak tanımlanmaktadır (22).

### Probiyotiklerin İnsan Sağlığı Üzerindeki Etkileri ve Tedavide Kullanıldığı Alanlar

**Laktoz İntoleransı:** Laktoz intoleransı yaygın olup ilerleyen yaş, sindirim sistemi hastalıkları ya da antibiyotik kullanımı gibi nedenlerle bağırsak mukozasının bozulması sonucu, laktaz enzimin azalmasından kaynaklanmaktadır (23). Probiyotik bakterilerin ince bağırsakta safra tuzlarının etkisiyle parçalanması sonucu bakteriyel laktazı serbest bırakarak laktozu metabolize ettiği öne sürülmektedir (23,24). Bifidobakteriler ve diğer probiyotik bakterilerin içeren preperasyonlarının, laktoz intoleranslı hastalara uzun süre verilmesiyle hastalarda semptomların azaldığı veya tamamen ortadan kalktığı gözlenmiştir (25).

**Diyare:** Bağırsakta peristaltik hareketlerin artması, emilimin azalması ve/veya salgılanmanın artması sonucu ortaya çıkmaktadır. Probiyotiklerin diyarenin önlenmesi ve tedavisindeki rolleri; immün sistemin uyarılması ile bağırsakta IgA sekresyonu ve lokal interferon salınımını, intestinal epitelyal hücrelerdeki reseptörlere bağlanma ve besin öğeleri için patojenlerle yarışma, niasin gibi bakteriyosinlerin etkisi, luminal pH'daki düşme ve mukus üretiminin desteklenmesi olarak sıralanabilmektedir (26).

**İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları:** Tedavi, konak immün yanıtının modifiye edilmesiyle yürütülür. Etiyopatogeneşte intestinal mikrobiyota kompozisyonundaki değişiklikler son yıllarda ön planda tutulmaktadır. Yeni tedavi yöntemleri intestinal mikrofloraların düzenlenmesine yöneliktir. Probiyotiklerin inflamatuvar bağırsak hastalıklarının hem adjuvan hem de idame tedavisinde etkili olduğu gözlemlenmiştir (27).

**Poşitis:** Poşitis, intestinal floradaki düzensizliklerin tetikleyici bir faktör olarak rol oynadığı ileal-anal anastomosis sonrası, ileal bölgede meydana gelen enflamasyon ile tanımlanır. *Lactobacillus GG*'nin poş mukozasında endoskopik ve histolojik enflamasyon olan hastalar üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, probiyotik kullanımının kese mikroflorasındaki değişimleri indüklediği görülmüştür (28).

**Kanser:** İnsanlarda görülen kanserlerin başlıca nedenlerinden biri, çevreden alınan kanserojen maddelerdir. İn vitro araştırma bulguları, probiyotik bakterilerin muhtemel mutajenik ve genotoksik etkileri önlemek suretiyle kanser riskini azalttığını göstermiştir (29).

**İrritabl Bağırsak Hastalığı:** Üzerindeki etkisi kontrollü bazı çalışmaların sonuçları irritable bağırsak sendromunda, inflamatuvar bağırsak hastalıklarında probiyotiklerin kullanılabileceği görüşünü desteklemektedir (30).

## MİKROBİYOTANIN TERAPÖTİK MANİPÜLASYONU

### Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu

İntestinal mikrobiyotanın çok sayıda hastalıkla ilişkisinin gösterilmesi, mikrobiyota manipülasyonunun bu hastalıkların tedavisinde de kullanılabileceğini düşündürmüştür (31). İntestinal mikrobiyota transplantasyonu, sağlıklı vericiden alınan gaitanın süspanse hale getirilerek tedavi amacıyla alıcının sindirim sistemine nakledilmesi işlemidir (32). Fekal transplantasyon (FT), ilk kez 1958'de Eiseman ve ark. (31) tarafından tedavide kullanılmıştır ve *Clostridium difficile* ile enfekte hastaların tedavisinde kullanılmıştır. Son yıllarda, başta irritable bağırsak sendromu, kronik konstipasyon ve diyare, inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi gastrointestinal sistemle ilişkili hastalıkların tedavisinde kullanılmakla beraber, diyabet ve obezitede gibi metabolik hastalıklarda da çalışmaların güncel konusu haline gelmiştir.

## SONUÇ

Yapılan çalışmalar ile intestinal mikrobiyotanın önemi daha iyi anlaşılmış, bu karmaşık sistemin aydınlatılması ile çok ciddi sonuçlar ortaya çıkmıştır. İntestinal mikrobiyota kompozisyonundaki değişikliklerle birçok hastalığın ilişkilendirilmesi,



patogenezi tam olarak açıklanamamış hastalıkların tedavisi için de umut vericidir. Mikrobiyotaya profillemesi, tıbbi muayenelerin rutin bir parçası olacak ve ardından diyet tavsiyesini, uygun farmasötik ve antibiyotik rejimlerinin, pre-probiyotik kullanımın seçilmesini ve kronik hastalık gelişimi için risk değerlendirmelerinin kolaylaştıracağıdır. Mikrobiyotaya manipülasyonuna dayanan müdahaleler, sindirim sistemi içinde ve dışında birçok kronik durum için yaygın olarak kullanılabilir hale gelecektir. Mikrobiyotaya şekillenmesi erken bebeklik döneminde şansa bırakılmayacak doğum şekli, diyet modifikasyonu, antibiyotik kullanımının azaltılması ile kontrollü hale gelebilecektir. Tüm bu gelişmelerle birlikte yakın bir gelecekte mikrobiyotaya bir belirteç olarak tanıda veya tedavi yöntemi olarak kullanılabilir hale gelebilir. Ancak bu konuda yapılacak yeni çalışmalarla ihtiyaç vardır.

## MADDİ DESTEK VE ÇIKAR İLİŞKİSİ

Çalışmayı destekleyen kurum/kuruluş yoktur ve yazarlar arasında çıkar ilişkisi yoktur

## KAYNAKLAR

1. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell* 2014; 157: 121-41.
2. Tuğ A, Hancı İH, Balseven A. İnsan genom projesi: Umud mu, kabus mu? *Sürekli Tıp Eğitimi Derg* 2002; 11: 56-7.
3. Whitman WB, Coleman DC, Wiebe WJ. Prokaryotes: the unseen majority. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95: 6578-83.
4. Chow J, Lee SM, Shen Y, Khosravi A, Mazmanian SK. Host bacterial symbiosis in health and disease. *Adv Immunol* 2010; 107: 243-74.
5. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota cross multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci* 2010; 107: 11971-5.
6. Wall R, Ross RP, Ryan CA, et al. Role of gut microbiota in early infant development. *Clin Med Pediatr* 2009; 3: 45-54.
7. Yatsunenkov T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 2012; 486: 222-7.
8. Penders J, Thijs C, Vink C, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006; 118: 511-21.
9. Mariat D, Firmesse O, Levenez F, et al. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol* 2009; 9: 123.
10. Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci* 2011; 108: 4586-91.
11. Ley RE, Hamady M, Lozupone C, et al. Evolution of mammals and their gut microbes. *Science* 2008; 320: 1647-51.
12. Muegge BD, Kuczynski J, Knights D, et al. Diet drives convergence in gut microbiome functions across mammalian phylogeny and within humans. *Science* 2011; 332: 970-4.
13. Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *Plos Biol* 2008; 6: 280.
14. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J* 2007; 1: 56-66.
15. Sullivan A, Edlund C, Nord CE. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet Infect Dis* 2001; 1: 101-14.
16. Sommer MO, Dantas G, Church GM. Functional characterization of the antibiotic resistance reservoir in the human microflora. *Science* 2009; 28: 1128-31.
17. Yıldırım AE, Altun R. Obezite ve mikrobiyotaya. *Güncel Gastroenterol Derg* 2014; 18: 106-11.
18. Iacono A, Raso GM, Canani RB, Calignano A, Meli R. Probiotics as an emerging therapeutic strategy to treat NAFLD: focus on molecular and biochemical mechanisms. *J Nutr Biochem* 2011; 22: 699-711.
19. Vrieze A, Holleman F, Zoetendal EG, de Vos WM, Hoekstra JB, Nieuwdorp M. The environment within: how gut microbiota may influence metabolism and body composition. *Diabetologia* 2010; 53: 606-13.
20. Björkstén B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 516-20.
21. Finegold SM, Molitoris D, Song Y, et al. Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 6-16.
22. Rastall R, Gibson GR, Gill HS, et al. Modulation of the microbial ecology of the human colon by probiotics, prebiotics and synbiotics to enhance human health: An overview of enabling science and potential applications. *FEMS Microbiol Ecol* 2005; 52: 145-52.
23. Zubillaga M, Weill R, Postaire E, Goldman C, Car R, Boccio J. Effects of probiotics and functional foods and their use in different diseases. *Nutr Res* 2001; 21: 569-78.
24. Ouwehand AC, Kirjavainen PV, Shortt C, Salminen S. Probiotics: mechanisms and established effects. *Int Dairy J* 1999; 9: 43-52.
25. Heyman M, Menard S. Probiotic microorganisms how they affect intestinal patophysiology. *Cell Mol Life Sci* 2002; 59: 1151.
26. Isolauri E. Probiotics for infectious diarrhoea. *Gut* 2003; 52: 436-7.
27. Madsen K. Probiotics and the immune response. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 232-4.
28. Kuisma J, Mentula S, Jarvinen H, Kahri A, Saxelin M, Farkkila M. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG on ileal pouch inflammation and microbial flora. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 509-15.
29. Kopp-Hoolihan L. Prophylactic and therapeutic uses of probiotics: a review. *J Am Diet Assoc* 2001; 10: 229-41.
30. Saggiaro A. Probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 104-6.
31. Seki E, Schnabl B. Role of innate immunity and the microbiota in liver fibrosis: crosstalk between the liver and gut. *J Physiol* 2012; 590: 447-58.
32. Borody TJ, Campbell J. Fecal microbiota transplantation: techniques, applications, and issues. *Gastroenterol Clin North Am* 2012; 41: 781-803.