



Görüş

10

Barsak florasının (Gut flora –Gut mikrobiyota) özellikleri, vajinal ve sezaryen doğum ile ilişkisi

*Hikmet Hassa**

** Prof. Dr. Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı, Tüp Bebek Merkezi, Acıbadem Hastanesi, Eskişehir*

Vajinal ve sezaryen ile doğumların bağırsak florasında farklılığa neden olması ile mikrobiyotadaki bu değişikliğin bozulması sorunlara neden olduğundan, elektif C/S tercih edilmemesinin sağlık açısından önemi vurgulanmaktadır.

Özet

Barsak florasının (Gut flora –Gut mikrobiyota-) özellikleri, vajinal ve sezaryen doğum ile ilişkisi

Amaç: İntestinal flora fizyolojisi intestinal epiteldeki, protektif yapısal ve metabolik fonksiyonları germ-free ve kolonize denek hayvan çalışmalarıyla belirgin doğal bir defans mekanizması sağladıkları, birçok infeksiyonda tedavi ve Profilaksisi açısından gerçekçi bir strateji olabirliği düşünülmüştür. Vajinal ve sezaryen doğumda intestinal flora farklı olması nedeniyle mikro-floranın önemi vurgulanmaktadır.

Dayanaklar/Kaynaklar: Kaynaklarla vajinal ve sezaryen uygulamalarda Mikrobiyomların flora olarak oluşmasında, aradaki belirgin farklılık ortaya konulmaktadır.

Giriş: C/S doğumlarda ise infantın primer gut- florasının bozularak ancak doğumdan 6 ay sonra oluşabildiğine ait görüşler bildirilmiştir Vajinal doğum sırasında fetüsün Maternal vajinal ve intestinal fora ile teması infantta ki floranın koloni olmasında en önemli kaynaktır.

Genel Yaklaşım: Elektif C/S'lardaki çocukluk çağında alerjik hastalıklara yakalanma sıklığı artmıştır. Ayrıca C/S ile doğum yapan annelerde emzirmedeki olası gecikmelerin de erken fizyolojik intestinal floranın oluşmasını geciktirebileceği varsayılmaktadır.

Başlıca boyutlar: Vajinal doğum Neonatal immüneyi açısından gerekli çeşitli sitokinlerin artımına da nedendir. C/S olgularında bozulmuş intestinal kolonizasyon muhtemelen preterm infantlarda tartışılmakla birlikte necrotizing enterocolitis (NEC) nedenidir.

Vajinal doğumda bebek özellikle Lactobacillus kolonizasyonuna maruz kalacakken, C/S doğumlarda deri ya da hastahane ortamlı patojenik Staphylococcus ve Acinetobacter gibi bakteri ortamı ile karşılaşabilecektir.

Sonuç: Bugün için gut-flora ile pato-fizyolojisi bilebildiğimiz konuda belirtilen, sayılan hastalıklardan korunmak önemli bir strateji olmalıdır. Bugün gerçek nedeni C/S Endikasyon aşılarak istek içinde yapılan ve aşırı liberallik içinde oranları Dünya Sağlık Örgütü nü oranlarını katlayarak geçen C/S doğumları çoğu ülke gibi ülkemizde de bir sağlık sorunu olarak yer almaktadır. Bu hızın normale çekilmemesi bilebildiğimiz kadarı ile doğumda koruyucu Mikrobiyotayı sağlayamamış bir neslin yetişmesine neden olabilecektir. Son zamanlarda üzerinde yoğun çalışmaların yapıldığı Gut-Brain aksi sorunlarına bağlı görülebilecek Nöro-psikiyatrik sorunlar da bugünden üzerinde durulması gereken uzun dönemlerde ortaya çıkabilecek bir diğer sağlık sorunu olabilecektir

Yorum: Bu bilgiler çerçevesinde de kadın doğum hekimlerinin normal vajinal doğumu teşvik etmeleri ve buna inanmaları gelecek açısından da önemli sağlık mesuliyeti olacaktır.

Anahtar Kelimeler: İntestinal Flora, vajinal ve sezaryen doğumda oluşan flora, mikrobiyota

Outline

Intestinal flora (Gut flora –Gut microbiota); the specifications and correlations between the vaginal and cesarean delivery

AIM: The differentiation of intestinal flora, between the cesarean section and vaginal delivery, leads the protective and structural and metabolic benefit of the microbiomes, to prefer the vaginal than the C/S. This must be the main strategy for the delivery as vagina.

Grounding Aspects: The literature based on researches between the vagina and C/S delivery is discussed under the intestinal flora confirmation.

Introduction: The physiological flora can only be established at one years of age at C/S performed deliveries. The source at the vagina of the mother, thus, after the birth the physiological microbiota can be encountered.

General Considerations: Especially at elective C/S, the allergic reactions, atopic dermatitis is highly noticed than vaginal delivery. The mother's milk is postponed due to the C/S, so, the natural flora as microbiota is lately be at the intestine as flora.

Notions: The cytokines and the immune defense mechanism is disturbed at C/S and the NEC (Necrotizing Enterocolitis) ratio is increased especially at preterm infants. At vagina deliveries, the Lactobacillus placed as Staphylococcus and Actinobacterium bacteria's.

Conclusion: To protect from some diseases by the microbiomes, must be a strategic perspective. Therefore, the elective C/S ratios are going to be a community problem. This will lead non-physiological flora new generations. There will be several health problems, thus, they can be protective and care by vagina delivery.

Key Words: Intestinal flora, vagina and cesarean delivery, microbiota

Giriş

Barsak florası, barsak mikrobiyota veya gastro-intestinal mikrobiyota olarak ta bilinen bir yapıdır.

Günlük yaşamımızda bu yapıda yer alıp kullanımlarında sağlıkla ilgili faydalarına inanılan mikro organizmalara probiyotikler denilir.

Barsak florası esas alınır ise, tipik olarak sindirilemeyen (non-digestible) fiber bileşimlerin sindirime uğramaksızın Gastro İntestinal Sistem (GİS) yolun (tract) üst kısımlarından geçerek gut-florayı uyaran (stimüle eden) ve bu bölge için bir alt madde (substrate)olarak görev yapan maddeler ise prebiyotikler olarak bilinirler.

Sinbiotik'ler ise gıda maddeleri ya da diyet supplementleri olarak sinergik bir formasyon içinde probiyotik ya da prebiyotikler kombine olabilen oluşumları ifade eder.

Farmabiyotikler ise imalat olarak karşılaştığımız probiyotik, prebiyotikler ya da Sinbiotiklerdir, örnek; vitamin özellikte olanlardır.

Bir süre unutulduğu açık olan ve işlevleri tanıdıkça artan gut-flora, geleceğimizin yapı taşı oluşturup insan neslinde hastalıklarla mücadelede çok önemli ufuklar açacak olan bu yapı bir organ olarak ele alınmalıdır. Bu multi işlevlere sahip organ (Gut –flora), son 10 yılda üzerinde en çok incelenen bir alan olmuştur.

Fizyoloji ve Tıp alanında 2005 Nobel Prize alan Robin Warren ve Fergus Shanahan, bu konuda hatırlattıkları konu ile bazı hastalıkların çözümünün tümüyle hostun içinde yer almadığı, Mikrobiyal bir ara sistem ile bağlantı içinde bulunabileceği üzerinde durmuşlardır. Bu fikirlerden hareketle de floranın manipülasyonunun birçok enfeksiyonda tedavi ve Profilaksisi açısından gerçekçi bir strateji olabirliği düşünülmüştür.

İntestinal flora fizyolojisi çalışılmış ve Enterit bakterilerin intestinal epiteldeki, epitelinde protektif, yapısal ve metabolik fonksiyonları germ-free ve kolonize denek hayvan çalışmalarında ortaya konularak bunların natürel bir defans mekanizması sağladıkları belirlenmiştir. Şekil 10/1'de bu konunun özeti yer almaktadır. **(1)**

İnsan vücudu 100 trilyon hücre ihtiva eder. On misli civarında mikroorganizma ise intestinal sistemde bulunur

GİS sisteminde ve Barsak florasında Mikrobiyal kompozisyon çeşitlilik gösterir. Sindirim sisteminde mide ve ince bağırsaklarda rölatif olarak daha az bakteri türlerine rastlanır. Kolon ise oldukça yoğun bir Mikrobiyal eko-sistemden oluşur. Burada intestinal kontentin bir gramında 10^{12} Mikrobiyal yapı mevcuttur. Bu bakterial sistem 300-100 farklı tür içerebilir. Ancak bakterilerin %99 u yaklaşık 30-40 farklı türden gelirler.

İnsan kolonunda bulunan bakteri dağılımı Tablo/Şekil 10/2'de verilmiştir. **(2)**

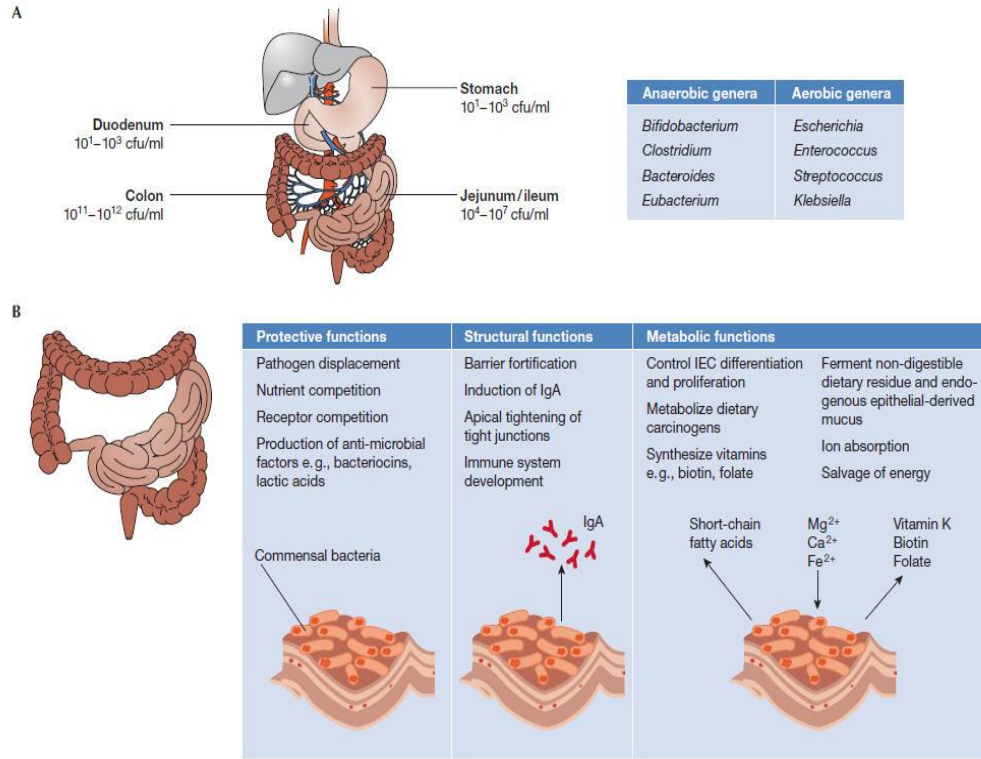


Fig 1 | Functions of the intestinal flora. (A) Bacteria density increases in the jejunum/ileum from the stomach and duodenum, and in the large intestine, colon-residing bacteria achieve the highest cell densities recorded for any ecosystem. The most common anaerobic and aerobic genera are listed. (B) Commensal bacteria exert a miscellany of protective, structural and metabolic effects on the intestinal mucosa.

Şekil10/1: İntestinal flora büyük oranda eko sistemde anaerobik olarak bulunmaktadır. Probiyotiklerin; koruma, yapısal işlevleri ve metabolik görevleri vardır.

Normalde fetüste GİS (Gastro İntestinal Sistem) steril olarak düşünülür. Doğum sırasında ve hemen doğum sonrası anne ya da çevre kolonizasyonuna bağlı etkenler fetüs ve yeni doğanın mikro-ekolojisini oluşturur. (3)

Normal vajinal doğum, Sezaryen doğum ve bu farklılıkların çocuklar üzerindeki uzun dönem etkileri ise günümüzün en çok üzerinde durulan konularından birini teşkil etmektedir.

Şekil 10/3'de doğumdan itibaren yeni doğana ait kolonizasyon evreleri verilmiştir. (3)

Gut floranın bu fonksiyonları dışında güncel yaklaşımlar Gut-Brain aksisi üzerine de yoğunlaşmıştır.

Bu konu Barsak florası ve Beyin in (Mikrobiyom-gut-brain aksisi) pre-klinik ve ufak ta olsa insan çalışmalarının 2016'daki sistematik Review sonuçlarından da cesaret bulmaktadır. Bu değerlendirmelere göre; mevcut bazı probiyotik bakteriler ile yapılan çalışmalar (Ör: *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* genera (*B. longum*, *B. breve*, *B. infantis*, *L. helveticus*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum* ve *L. casei*)) çeşitli Santral Sinir Sistemi hastalıklarında bu probiyotiklerin potansiyel faydalarını göstermiştir. (5)

Bacteria commonly found in the human colon ^[24]	
Bacterium	Incidence (%)
<i>Bacteroides fragilis</i>	100
<i>Bacteroides melaninogenicus</i>	100
<i>Bacteroides oralis</i>	100
<i>Enterococcus faecalis</i>	100
<i>Escherichia coli</i>	100
<i>Enterobacter sp.</i>	40–80
<i>Klebsiella sp.</i>	40–80
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	30–70
<i>Staphylococcus aureus</i>	30–50
<i>Lactobacillus</i>	20–60
<i>Clostridium perfringens</i>	25–35
<i>Proteus mirabilis</i>	5–55
<i>Clostridium tetani</i>	1–35
<i>Clostridium septicum</i>	5–25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3–11
<i>Salmonella enteritidis</i>	3–7
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	?common
<i>Peptostreptococcus sp.</i>	?common
<i>Peptococcus sp.</i>	?common

Tablo/Şekil10/2: İnsan kolonunda bulunan genel mikrobiyota

Gut -flora ile ilgili ilk çalışmalarda bu kompartımanın üç önemli fonksiyonu yerine getirdiği düşünülmüştü. Bunlar: direkt olarak patojenlere defans göstermesi, intestinal epitelinde host defans mekanizmasını güçlendirip ve devamlılığını sağlayarak burada antibody oluşumunu gerçekleştirmesi, gıdalardaki sindirilebilir yapıların sindirimini ya da metabolizasyonunu sağlaması.

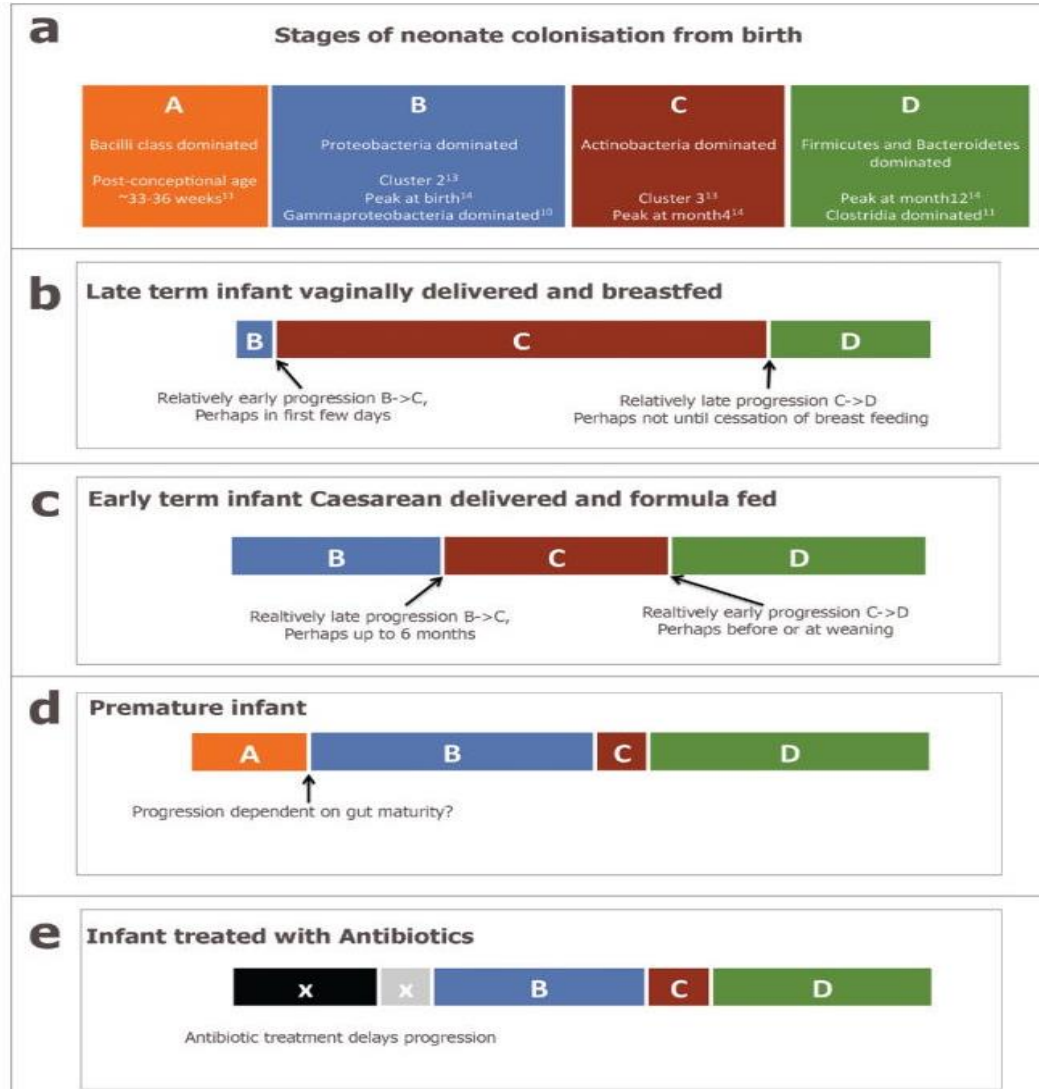
Son dönemlerde ile bu ekosistemin doğum ve sonrası 1-2 yıl içinde Adulttaki ne benzer bir formasyonla immün sistem açısından da çok aktif bir oluşum olduğuna inanılmaktadır.

Şekil 10/4'de barsak lümenindeki enterik korunmada immün sistemin çalışması ile ilgili mekanizmalardan gut-ilişkili lenfoid doku (Gut Associated Lymphoid Tissue=GALT) sistemi mekanizması verilmiştir. (2-3)

Gut floranın bu fonksiyonları dışında güncel yaklaşımlar Gut-Brain aksisi üzerine yoğunlaşmıştır.

Bu konu Barsak florası ve Beyin in (Mikrobiyom-gut-brain aksisi) prelinik ve ufak ta olsa insan çalışmalarının 2016'daki sistematik Review sonuçlarından da cesaret bulmaktadır. Bu değerlendirmelere göre; mevcut bazı probiyotik bakteriler ile yapılan çalışmalar (Ör: Bifidobacterium ve Lactobacillus genera (B. longum, B. breve, B. infantis, L. helveticus, L.

rhamnosus, *L. plantarum* ve *L. casei*) çeşitli Santral Sinir Sistemi hastalıklarında bu probiyotiklerin potansiyel faydalarını göstermiştir. (5)

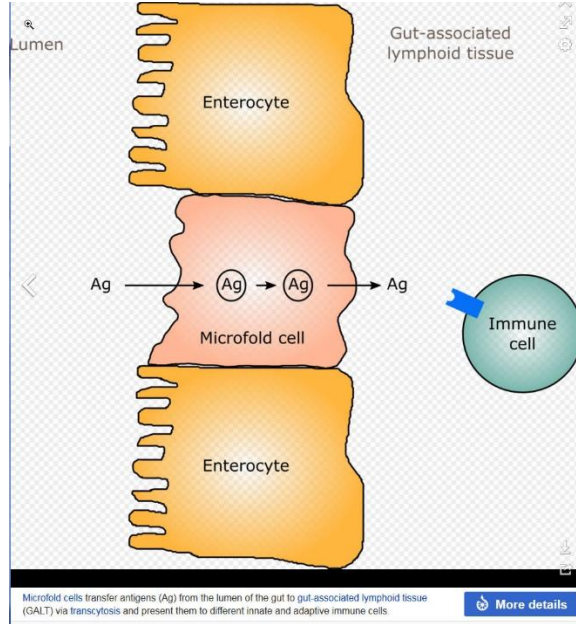


Şekil10/3: (a) schematic diagram representing a simplified view of the progression of the infant fecal microbiota across the first year of life, incorporating Stages (A–D). (b–e) present putative modifications to the progression caused by intrinsic and extrinsic factors.

Doğumdan sonra Neonatal mikrobiyota; sezaryen ve vajinal doğumlara göre flora gelişimi; A=Bacillus grubu, B=Proteobacteria, C=Actinobacteria, D=Firmicutes/Bacteroides

Gut- floranın bugün için bildiğimiz bu fonksiyonlar içinde pek çok hastalığın patofizyolojisinde de yer aldığı saptanmıştır. Bunlar arasında ülserler (*Helicobacter pylori*), inflamatuvar barsak hastalıkları, Crohn hastalığı, ülseratif kolitis, irritable barsak sendromu, diğer inflamatuvar, otoimmün hastalıklar (alerji astım tip-1) Diyabet), obezite, metabolik sendrom, Karaciğer hastalıkları, Kanser (*Bacteroides* ve *Clostridium* un tümör

büyümesindeki rolleri bilinirken, Lactobacillus ve bifidobacteria gurubunun tümör formasyonunu önledikleri gösterilmiştir.)



Şekil10/4: İnsan bağırsağındaki antikor transferi, adaptif immün etkileşim

Yukarıda kısaca özetlenen insan barsak mikrobiyota ile ilgili pek çok bilmediklerimiz de zaman dilimi içinde karşımıza yenilerek çıkacaktır. Gelişen fetüs, doğuma hazırlanan fetüs, yeni doğan, bebeklik, çocukluk çağları ve Adult dönem de kazanılacak yukarıda fonksiyonlarına kısaca değinilen bu eko-sistemin sapmaları acaba o bireye yaşamı içinde neler kaybettirecektir? Bu üzerinde durulacak ve sorulacak ilk soru dur.

Diğer yönden sahip olduğumuz bilgi birikimimiz içinde acaba erken dönemde önlem alabileceğimiz yaklaşımlar var mıdır? Sorusu da cevaplanması gereken diğer bir soru olmalıdır.

Yukarıda da belirtildiği gibi:

Normalde fetüste GİS traktüs steril olarak düşünülür. Doğum sırasında ve hemen doğum sonrası anne ya da çevre kolonizasyonuna bağlı etkenler fetüs ve yeni doğanın mikro-ekolojisini oluşturur. (3) Doğum şekli, normal vajinal doğum veya Sezaryen doğum ve bu farklılıkların çocuklar üzerindeki uzun dönem etkileri günümüzün en çok üzerinde durulan konularından birini teşkil etmektedir.

Vajinal doğum sırasında fetüsün Maternal vajinal ve intestinal fora ile teması infantta ki kolonizasyonun başlamasındaki en önemli kaynaktır Sezaryen (C/S) doğumlarında ise bu direkt kontak etki mevcut değildir. İnfant intestinal kolonizasyonunda non-Maternal etkili çevre bakteri sistemi rol oynar. (Ör: Diğer infantlar ve bebeğe bakanlar [nursing staff ve bunun gibi], ekosistem transferinde vektör olarak görev yapabilirler) (6)

Bazı yazarlar çok erken dönem human mikrobiyotanın emzirilen infantlarda ki intestinal sistem üzerine uzun süreli etkisi olabileceğini düşünmektedir.

C/S doğumlarda ise infantın primer gut- florasının bozularak ancak doğumdan 6 ay sonra oluşabildiğine ait görüşler de bildirilmiştir. (7)

Yapılan araştırmalar atipik hastalıkların, C/S doğumlarında vajinal doğumlara göre daha fazla olduğunu göstermektedir. (8)

Elektif C/S'lardaki çocukluk çağında alerjik hastalıklara yakalanma sıklığı artmıştır.

Vajinal doğum Neonatal immüniteyi açısından gerekli çeşitli sitokinlerin artımına da nedendir. C/S olgularında bozulmuş intestinal kolonizasyon muhtemelen preterm infantlarda tartışılmakla birlikte Necrotizing enterocolitis(NEC) nedenidir.

Ayrıca C/S ile doğum yapan annelerde emzirmedeki olası gecikmelerin de erken fizyolojik intestinal floranın oluşmasını geciktirebileceği varsayılmaktadır.

Vajinal doğumda bebek özellikle Lactobacillus kolonizasyonuna maruz kalacakken, C/S doğumlarda deri ya da hastahane ortamı patojenik Staphylococcus ve Acinetobacter gibi bakteri ortamı ile karşılaşabilecektir.

Çocukluk çağında karşılaşılan hastalıklardan bazılarının doğum şekli ile ilişkisi Şekil 10/5'de verilmiştir. (9)

Cesarean Delivery Associated Childhood Diseases^{1,2}	
<i>Allergic Rhinitis</i>	
<i>All Cesareans</i>	1.37 (1.14-1.63)
<i>Repeat Cesareans Only</i>	1.78 (1.34-2.37)
<i>Asthma</i>	
<i>All Cesareans</i>	1.24 (1.01-1.53)
<i>Female</i>	1.53 (1.10-2.10)
<i>Female & Repeat Cesarean³</i>	1.83 (1.13-2.97)
<i>Celiac Disease</i>	1.80 (1.13-2.88)
<i>Diabetes Mellitus (Type 1)</i>	1.19 (1.04-1.36)
<i>Gastroenteritis⁴</i>	1.31 (1.24-1.38)
<i>Gastroenteritis AND Asthma</i>	1.74 (1.36-2.23)

¹Data from references 46, 47, 50

²Odds Ratio (OR) with 95% CI versus vaginal delivery

³Increase not appreciated for male fetuses

⁴requiring hospitalization

Şekil10/5: Sezaryen ile doğan bebekte gözlenen sorunlar/hastalıklar

Bugün için gut-flora ile pato-fizyolojisi bilebildiğimiz yukarıda sayılan hastalıklardan korunmak önemli bir strateji olmalıdır. Bugün gerçek nedeni C/S endikasyonu aşılacak

istek içinde yapılan ve aşırı liberallik içinde oranları Dünya Sağlık Örgütü'nün oranlarını katlayarak geçen C/S doğumları çoğu ülke gibi ülkemizde de bir sağlık sorunu olarak yer almaktadır. Bu hızın normale çekilmemesi yukarıda değinilmeye çalışılan bilebildiğimiz kadarı ile doğumda koruyucu Mikrobiyota'yı sağlayamamış bir neslin yetişmesine neden olabilecektir. Son zamanlarda üzerinde yoğun çalışmaların yapıldığı Gut-Brain aksisi sorunlarına bağlı görülebilecek Nöro-psikiyatrik sorunlar da bugünden üzerinde durulması gereken uzun dönemlerde ortaya çıkabilecek bir diğer bir sağlık sorunu olabilecektir.

İnfantta ki barsak florasının annenin vajinal yol doğumunda kazanıldığına olan bilgi birikimi bağlantısında mecburi C/S doğumlarından sonra yeni doğanı anne vajinasına konularak vajinal flora ile sivaşmış spançlar ile yüz ve vücudunun silinmesinin intestinal kolonizasyon da etkili olacağı da uygulamada düşünülen bir yöntem olmaktadır.

Sonuç olarak, bugün bildiklerimiz gut-florasının geleceğin en çok tartışılan konusu olacaktır. Gut- floradan tanıyabildiğimiz bugün için bir kısmını üretebildiğimiz bakteri kolonizasyon ve bunlarının insan genom yapısı göz önüne alındığında insan genom sayısına göre 100 misli sayıda gen topluluğunun gut-florada oldukları düşünülürse geleceğin hastalık tedavilerinin bu bakteri çeşitleri ile yapılabileceği açıktır.

Diğer açık olan konu da gut-floranın az oranda fetüs döneminde ki amnion mayiinin yutulması safhalarından geniş oranlarda ise anne vajinasındaki yolculundan elde edilebildiği gerçeğidir.

Bu bilgiler çerçevesinde de kadın doğum hekimlerinin normal vajinal doğumu teşvik etmeleri ve buna inanmaları gelecek açısından da önemli sağlık mesuliyeti olacaktır.

Yararlanılan kaynaklar:

1. The gut flora as a forgotten organ, Ann M.O'Hara , Fergus Shanahan; EMBO reports VOL 7 | NO 7 | 2006 European molecular biology organization
2. Gut flora: From Wikipedia, the free encyclopedia
3. Sommer F, Bäckhed F (2013). "The gut microbiota—masters of host development and physiology", Nat Rev Microbiol. 11 (4): 227–38. doi:10.1038/nrmicro2974
4. Gut Microbes. 2015; 6(5): 321–325, Published online 2015 Aug 20. doi: 10.1080/19490976.2015.1078051
5. "The role of microbiome in central nervous system disorders". Brain Behav Immun. 38: 1–12. doi:10.1016/j.bbi.2013.12.015
6. Biasucci G, et al. Cesarean delivery may affect the early biodiversity of intestinal bacteria J Nutr. 2008;138(9):1 796S-800
7. Grönlund M Mat. et al Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999 ;28(1):19-25
8. Debley JS et al. Childhood asthma hospitalization risk after cesarean delivery in former term and premature infant An Allergy Asthma Immunol. 2005;94(2):228-33
9. Josef Neu, et al. Cesarean versus Vaginal Delivery: Long term infant outcomes and the Hygiene Hypothesis
10. Clin Perinatol. 2011 Jun; 38(2): 321–331. doi: 10.1016/j.clp.2011.03.008