



Glutensiz Diyetin Mikrobiyotaya Etkisi

Nurbanu BÜYÜK¹, Feride AYYILDIZ¹

ÖZ

Glutensiz diyet, buğday, arpa, çavdar ve ürünlerini içermeyen beslenme modeli olarak tanımlanmaktadır. Çölyak tanısı alanlar veya gluten intoleransı olan bireylerde yaşam boyu uygulanması gereken terapötik bir yaklaşımdır. Ancak son dönemde sağlıklı bireyler gaz, şişkinlik gibi şikayetlerin azaltılması ve vücut ağırlığı kaybının sağlanması amacıyla sıkça glutensiz diyet uygulayabilmektedir. Bu uygulamanın sağlık üzerine olumlu veya olumsuz etkileri netlik kazanmasa da mikrobiyota üzerine etkileri güncel çalışmalarla incelenmektedir. Bağırsak mikrobiyotası; zararlı veya faydalı metabolitler üretmek insan sağlığını etkileyen ve patojenlere karşı koruyan, bağışıklık sistemine katkısı olan ve gastrointestinal gelişimi düzenleyen bir organ olarak tanımlanmaktadır. Çölyak hastaları gibi glutensiz diyet uygulaması gereken bireylerde glutensiz diyetin, mikrobiyotadaki disbiyoz durumunu kısmen veya tamamen düzelttiği bildirilmiştir. Ayrıca çölyak hastalığında glutensiz diyet ek olarak probiyotik desteğinin bağırsak homeostazının yeniden sağlanmasına yardımcı olduğu belirtilmektedir. Tam tersine sağlıklı bireylerde glutensiz diyet uygulamasının mikrobiyotada disbiyozu neden olduğu rapor edilmiştir. Bu etkinin glutensiz diyetin kompleks karbonhidrat ve bitkisel protein içeriğinin düşük, yağ içeriğinin ise yüksek olmasıyla ilişkili olduğu vurgulanmaktadır. Sonuç olarak glutensiz diyet bağırsak mikrobiyotası üzerinde etkili olup, çölyak hastalığı olanlar ve sağlıklı bireyler üzerine etkisi farklı olabilmektedir. Özellikle sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalarda örneklem sayısının az olması ve uygulama sürelerinin kısa olması nedeniyle sınırlılıkları mevcuttur. Glutenin mikrobiyota üzerine etkisinin değerlendirilmesinde net bir mekanizma ve verilere ulaşılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Bağırsak mikrobiyotası; glutensiz diyet; çölyak hastalığı; probiyotik.

The Impact of Gluten-Free Diet on Microbiota

ABSTRACT

A gluten-free diet is defined as a dietary model that does not include wheat, barley, rye and their products. It is a therapeutic approach that should be applied for life in individuals with a diagnosis of celiac or gluten intolerance. However, recently, healthy individuals can be applied frequently to reduce complaints such as flatulence, bloating and body weight loss. Although the positive or negative effects of this practice are not clear, the effects on the microbiota are being examined. Gut microbiota is defined as an organ that affects human health by producing harmful or beneficial metabolites and protects against pathogens, contributes to the immune system and regulates gastrointestinal development. It has been reported that the gluten-free diet partly or exactly corrects the dysbiosis in the microbiota in individuals who need to follow a gluten-free diet, such as celiac patients. It is also stated that probiotic supplementation in addition to the gluten-free diet in celiac disease helps to restore intestinal homeostasis. On the contrary, it has been reported that gluten-free diet practice causes microbiota dysbiosis in healthy individuals. It is emphasized that this effect is related to the low ingredient of complex carbohydrates and vegetable protein and high fat in gluten-free diet. As a result, gluten-free diet is effective on the intestinal microbiota, and effect on those with celiac disease and healthy individuals may be different. Especially in studies with healthy individuals, there are limitations due to the small sample size and short practice times. More studies are needed to reach a clear mechanism and data in the evaluation of the effect of gluten on the microbiota.

Keywords: Gut microbiota; gluten-free diet; celiac disease; probiotic.

¹ Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Emek/Ankara, Türkiye

GİRİŞ

Çölyak hastalığı, genetik olarak duyarlı bireylerde gluten alımından sonra gelişen enteropati ile karakterize immün sistem aracılı bir hastalıktır. Çölyak hastalığında gluten içeren besinler tüketildiğinde, bireyde malabsorpsiyon, diyare, vücut ağırlığında kayıp, bodurluk, vitamin/mineral eksiklikleri gibi olumsuz sağlık sorunları gelişmektedir. Bu bireylerin yaşam boyu glutensiz diyet uygulaması gerekmekte olup, bireylerin sağlığının gelişmesi ve yaşam kalitesinin artması açısından diyetle uyum göstermeleri büyük önem taşımaktadır (1). Glutensiz diyet kısaca buğday, arpa, çavdar ve ürünlerini içermeyen beslenme modeli olarak tanımlanmaktadır (2). Son yıllarda çölyak hastalığının tedavisinin yanında popüler bir diyet olarak glutensiz beslenme modelinin sağlıklı bireylerde de tercih edildiği görülmektedir (3). Geleneksel diyetlerden/beslenme modellerinden farklı olarak glutensiz diyetlerin düşük karbonhidrat ve posa, yüksek yağ; düşük demir, folik asit, ve B vitaminleri içeriğine sahip olduğu bildirilmektedir (4). Bu farklılıklar ise mikrobiyota üzerinde değişikliğe neden olabilmektedir (5). Kompleks karbonhidratların glutensiz diyetle düşük olması sağlıklı bireylerde bağırsaktaki yararlı bakterileri azaltıp, zararlı (patojen) bakterileri artırabilmektedir (6–8).

Bağırsak mikrobiyotası son dönemde sağlık üzerine etkilerinden dolayı popüler bir konu haline gelmiştir (9). Bağırsak mikrobiyotası, gastrointestinal kanalda kolonize olan bakteri, mantar, protozoa gibi çeşitli mikroorganizmaları içermektedir (10). Mikrobiyota ve sağlık üzerine etkileri incelendiğinde daha çok içerdiği bakteri türleri ve çeşitliliği üzerinde durulmaktadır (9). Bağırsak mikrobiyotasında yer alan bakteri türlerinin miktarı ve çeşitliliği yaş, cinsiyet, genetik faktörler, beslenme gibi birçok faktörden etkilenmektedir (10). En önemli etken olarak beslenme belirtilirken (11), diyetin makro ve mikro besin öğelerinin bağırsak mikrobiyotasının hem bileşimi hem de çeşitliliğini etkilediği ifade edilmektedir (12). Ayrıca beslenmede farklı besin gruplarının yer alması, dengeli bir mikrobiyota varlığını desteklerken (13), bu denge durumunun (öbiyozis) bozulması (disbiyozis) birçok hastalıkla ilişkilendirilmektedir (9).

Bu derlemede, son dönemlerde yaygın olarak tercih edilen glutensiz diyet uygulamalarının mikrobiyota üzerine etkilerini incelemeyi amaçlamaktadır.

Mikrobiyota

Bağırsak mikrobiyotası, insan vücudunda besin bileşenlerini metabolize eden, zararlı veya faydalı metabolitler üreterek insan sağlığını etkileyen ve patojenlere karşı koruyan, bağışıklık sistemine katkısı olan ve gastrointestinal gelişimi düzenleyen bir organ olarak ifade edilmektedir (9). Sayısı 10^3 - 10^{14} arasında değişen mikroorganizmadan oluşmaktadır (14). Bağırsak mikrobiyotasında esas olarak *Firmicutes* (\approx %64) ve *Bacteroidetes* (\approx %23) filumları yer alsa da, *Actinobacteria* (\approx %3) ve *Verrucomicrobia* (\approx %2) filumları da bulunmaktadır (12,15). *Firmicutes* filumu baskın olarak, *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Ruminococcus*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium* ve *Roseburia* cinslerinden oluşmaktadır (12). Bu cinsler arasında *Clostridium* cinsi, *Firmicutes* filumunun % 95'ini temsil etmektedir (15). *Bacteroidetes*

filumu ise baskın olarak, *Bacteroides* ve *Prevotella* cinslerinden oluşmaktadır (12, 15). Bağırsak mikrobiyotasının yapısı bireye özgü olduğu için tek bir optimal bağırsak mikrobiyotası bileşiminden bahsetmek mümkün değildir (15).

Sağlıklı bir mikrobiyota, mikrobiyal çeşitlilikte bir denge gerektirmektedir (16). Bu dengenin, bağışıklık fonksiyonlarının düzenlenmesi, enerji ve vitaminlerin sentezi dahil olmak üzere pek çok fizyolojik fonksiyonda etkili olduğu belirtilmiştir (17). Denge durumu olarak adlandırılan öbiyozis durumunun korunamaması ve bozulması disbiyozis olarak tanımlanmıştır (16). Disbiyozis durumu, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, irritabl bağırsak sendromu, çölyak, obezite, otizm, kolorektal kanser, romatoid artrit, kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet gibi pek çok hastalıkla ilişkilendirilmektedir (9).

Bağırsak mikrobiyotasının varlığı doğum öncesinden başlamaktadır. Doğum şekli, çevresel koşullar ve beslenme bağırsak mikrobiyotasının gelişmesine yardımcı olmaktadır (17). Yaşamın ilk 2-5 yılında şekillenen mikrobiyotanın, bireylerin erişkin dönemdeki mikrobiyota profilini belirlediği bilinmektedir (11). Ayrıca bağırsak mikrobiyotasının bileşimi, genetik, yaş, beslenme (9); ilaçlar (antibiyotikler gibi) ve yaşanan coğrafi bölge (12) gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Bu faktörler arasında beslenme, bağırsak mikrobiyotasını etkileyen en önemli faktör olarak ifade edilmektedir (11, 12).

Beslenme ve Mikrobiyota İlişkisi

Beslenme ve mikrobiyota ilişkisini inceleyen birçok mekanizma öne sürülmektedir. En fazla üzerinde durulan konulardan biri, besinlerin mikrobiyal fermantasyonuyla oluşan metabolitler (kısa zincirli yağ asitleri gibi) aracılığıyla gerçekleşen değişikliklerdir (15). Kısa zincirli yağ asitleri (KZYA), asetat, bütirat ve propiyonat olup (12), sentezi farklı grup bakteriler tarafından gerçekleştirilmektedir. Bütirat esas olarak *Firmicutes* tarafından üretilirken, propiyonat *Bacteroidetes* tarafından üretilir ve asetat ise bağırsakta yer alan anaerob bakteriler tarafından üretilmektedir (18). Bu yağ asitlerinden bütiratın, bağırsak mikroorganizmaları için birincil enerji kaynağı olduğu ve beyin fonksiyonu ile bağırsak bütünlüğünün korunmasında önemli rol oynadığı; propiyonatın, karaciğerde glukoneogenez için substrat olduğu ve bütirat ile birlikte bağırsak glukoneogenezini desteklediği; asetatın ise bütirat ile birlikte yağ asidi sentezinde substrat olduğu bildirilmektedir (19).

Beslenmeye göre değişen makro ve mikro besin ögesi içeriğinin, bağırsak mikrobiyotasının bileşimi ve çeşitliliğini etkilediği ifade edilmektedir (12). Makro besin öğelerinden özellikle karbonhidratın etkisi tür ve miktar kaynaklı farklılık göstermektedir. Basit karbonhidratların fırsatçı patojenlerin çoğalmasına neden olduğu ve KZYA üretimini azalttığı gösterilmiştir (20). Kompleks karbonhidratlar ise bağırsak mikrobiyotası tarafından fermente edilerek KZYA düzeylerinde artış sağlamaktadır (20). Bu durum ise yararlı bakterilerin (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Akkermansia*, *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Clostridium* ve *Ruminococcus* gibi) sayısındaki artışı desteklemektedir (21). Proteinlerin de bağırsak mikrobiyotası üzerine etkileri türleri bakımından farklılık göstermektedir. Özellikle kırmızı et ve süt ürünleri başta olmak üzere hayvansal kaynaklı

proteinlerin tüketiminin safraya toleranslı anaerobik bakterilerin (*Bacteroides*, *Alistipes* ve *Bilophila*) artmasına neden olabildiği ve KZYA üretimini azalttığı ifade edilmiştir (15). Bitkisel proteinlerin ise KZYA üretimini sağlayan *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus*'da artışa neden olduğu bildirilmiştir (22). Diyetteki yağın miktarı ve türü bağırsak mikrobiyotasını etkileyen bir diğer bileşendir (15). Örneğin doymuş yağ içeriği yüksek olan diyetlerin yararlı mikroorganizma (*Bifidobacterium*, *Bacteroidetes*, *Prevotella* ve *Lactobacillus* gibi) sayısını azalttığı ve proinflamatuvar etki gösteren *Bilophila*'nın sayısını artırdığı gösterilmiştir. Doymamış yağ asitlerinin ise patojen bakterileri azalttığı ve olumlu sağlık etkileriyle ilişkilendirilen *Bifidobacterium* ve bütirat üreten bakterilerden *Roseburia* ve *Faecilibacterium* sayısını artırdığı rapor edilmiştir (12). Bazı mikro besin öğelerinin de bağırsak mikrobiyotası üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmalar bulunmaktadır (12, 21, 23, 24). Örneğin, A ve E vitamini suplementasyonunun, *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* cinslerinden yararlı mikroorganizmaların sayısını artırdığı (21); D vitamini desteğinin ise, *Bacteroides* ve *Parabacteroides* gibi yararlı bakterilerin sayısını artırdığı gösterilmiştir (12, 23). Demir içeriği yüksek supleman tüketiminin ise, *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* gibi yararlı mikroorganizmaların sayısını azalttığı saptanmıştır (24).

Glutensiz Diyet

Gluten proteinleri buğday proteinleri için genel bir isimlendirme olarak kullanılmaktadır (25). Gluten, gliadin ve glutenin olmak üzere iki alt fraksiyondan oluşmaktadır (26). Gluten proteinleri insanda buğday alerjisi, bir enteropati olan çölyak hastalığı ve çölyak olmayan gluten hassasiyetine neden olabilmektedir. Bu duyarlılık ve enteropati gelişen bireylerde glutensiz diyet tedavisinin bireye özgü planlanması gerekmektedir (2).

Glutensiz diyet, buğday, arpa ve çavdar gibi tahılları ve ürünlerini (un, ekmek, makarna, şehriye gibi) içermemekte, doğal olarak glutensiz ürünler (balık, yumurta, işlenmemiş et, süt ürünleri, meyve ve sebzeler ve kurubaklagiller) ve gıda işlenmesi sırasında gluteni ayrılmış ürünleri içermektedir (2). Doğal olarak glutensiz olan yulaf ise; yulafın glutene benzer bir protein olan avenin içeriğinin bireylerde hassasiyet yaratması, yetiştirme ve işleme aşamalarında arpa, çavdar ve buğday ile temas edebilmesinden kaynaklı tartışmalıdır (27). Glutensiz diyetin önemli bir bileşeni glutensiz ürünlerdir. Glutensiz olarak piyasada bulunan ürünler çölyak tanısı alan hastaların veya gluten intoleransı olan bireylerin beslenmesinde yer almaktadır (28). Gluteni ayrılmış ürünlerin gluten içeriği, Türkiye'de <20mg/kg olarak ifade edilmektedir (26). Çölyak ve çölyak olmayan gluten duyarlılığı için bilinen tek tedavi yöntemi ömür boyu glutensiz diyet uygulanmasıdır. Ancak günümüzde bireyler, vücut ağırlığının kontrolü veya şişkinlik, kramp gibi gastrointestinal bazı semptomların azaltılmasında da glutensiz diyeteye yönelmektedir (5).

Glutensiz Diyet ve Mikrobiyota

Çölyak Hastalarında Glutensiz Diyet ve Mikrobiyota
Çölyak hastalığının klinik belirtilerinde disbiyozis hemen hemen tanı alan tüm bireylerde yaygın olarak görülmektedir. Çölyak tanısı alan bireylerde faydalı mikroorganizmalarda azalma ve patojen mikroorganizmalarda artış görülmektedir (29). Çölyak

hastalığı olan bireyler ile sağlıklı bireylerin karşılaştırıldığı araştırmada duodenal biyopsi ve dışkıda, çölyak tanısı almış bireylerde sağlıklı bireylere göre azalan *Bifidobacterium spp.* ve *Bifidobacterium longum* ve artan *Bacteroides spp.* saptanmıştır (30). Benzer diğer çalışmalarda çölyak tanısı almış bireylerde *Bacteroides*, *Staphylococcus* ve *Enterobacteria*'da artış, *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium*'da ise düşüş görülmüştür (31, 32). Bu çalışmaların bir sonucu olarak yararlı mikroorganizmalar (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*) ile patojen mikroorganizmalar (*Bacteroides*, *Escherichia coli*) arasındaki oranın değişmesinin çölyak hastalığı için tanımlayıcı olabileceği belirtilmektedir (29). Değişen bu oran beraberinde KZYA çeşit ve miktarlarında farklılığa neden olabilmektedir. Glutensiz diyeti uygulamayan çölyak hastalarında proinflamatuvar etki gösteren propiyonik asit ve asetik asidin arttığı; bir yıldan uzun süredir glutensiz diyet ile tedavi edilen çölyak hastalarında ise propiyonik asidin sağlıklı bireylere göre daha yüksek miktarda olduğu belirtilmiştir (33).

En az bir birinci derece akrabasında çölyak hastalığı olan bebeklerin değerlendirildiği çalışmada, HLA-DQ genotipinin bağırsak mikrobiyotasını etkilediğini öne sürülmekte olup *Bacteroides vulgatus* artışı çölyak hastalığı için yüksek genetik risk ile, *Bacteroides uniformis* artışı ise düşük genetik risk ile ilişkilendirilmiştir (34). Wacklin ve ark. (35) mikrobiyotanın çölyak semptomlarına göre değişiklik gösterebileceğini bildirmişlerdir. Malabsorbsiyon, diyare, ağırlık kaybı gibi (1) klasik gastrointestinal semptomları olan çölyak hastalarının diğer semptomları (anemi ve dermatit) gösteren hastalara göre daha yüksek miktarda *Proteobacteria*'ya sahip olduğunu gösterilmiştir. Ayrıca anemi tanısı olan çölyak hastalarının en düşük mikrobiyal zenginliğe sahip olduğunu belirtilmiştir (35). Çölyakta gelişen disbiyozis durumunun, glutensiz diyetle tedaviye başlandıktan sonra kısmen veya tamamen düzelebileceği ifade edilmektedir (36). Yetişkinlerde yapılan bir çalışmada glutensiz diyet ile beslenen çölyak hastalarında *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türlerinin çeşitliliğinde bir azalma saptanmıştır ve glutensiz diyet uygulamayan çölyak hastalarında ise *Bifidobacterium bifidum* sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirtilmiştir. Glutensiz diyet ile beslenen çölyak hastalarının bir kısmının sağlıklı bireylere benzer mikrobiyotaya sahip olduğu saptanmıştır (37). Çocuklarda (6-12 yaş) yapılan bir çalışmada ise, iki yıl boyunca glutensiz beslenmenin bir sonucu olarak, *Eubacterium* türü bakterilerde artan çeşitlilik ile birlikte mikrobiyotada tam bir düzelme olduğu ifade edilmiştir (38). Çölyak hastalığı, glutensiz diyet ve mikrobiyota ilişkisine dair net bir mekanizma bulunmamaktadır. İleri dönemde yüksek örneklem sayısı ile yapılacak insan çalışmalarının bu ilişkiye ışık tutacağı düşünülmektedir.

Çölyak Hastalığında Probiyotik Kullanımı

Probiyotikler, tüketildiğinde sağlık açısından yararları olması amaçlanan canlı mikroorganizmalardır (39). En yaygın probiyotikler, *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium*'dur. Bu gruplar içinde, her biri vücudu farklı şekilde etkileyen suşlara sahip birçok grup bulunmaktadır (40).

Bir çalışmada, glutensiz diyet tedavisi gören ve yeni tanı almış 33 çölyak hastası çocuğa rastgele 3 ay süreyle *B.*

longum CECT 7347 içeren probiyotik (1×10^9 kob/gün) veya plasebo içeren günlük kapsüller verilmiştir. Glutensiz diyet ve probiyotik müdahalesi birleştiğinde çocukların büyümeyle ilişkili persentil parametrelerinde artış gözlemlenmiştir. Ayrıca *Bifidobacterium longum* CECT 7347, *Bacteroides fragilis* ve *Enterobacteriaceae*'de ise önemli bir azalma saptanmıştır (40). Başka bir klinik çalışmada, iki *Bifidobacterium breve* suşunun (B632 ve BR03) 3 ay boyunca (1×10^9 kob/gün) glutensiz diyet ile beslenen 40 çölyak hastası çocuğa uygulanması sonucunda bağırsak mikrobiyotasının onarıldığı ve başta asetik asit olmak üzere KZYA seviyelerinin yükseldiği ifade edilmiştir (41). Yeni çölyak tanısı alan yetişkin bireylerde ise glutensiz diyet tedavisine ek olarak *Bifidobacterium infantis* (2×10^9 kob/gün) kullanımının, gastrointestinal semptomları hafiflettiği, ancak bu hastalarda anormal bağırsak geçirgenliğine etki etmediği ifade edilmiştir (42). Bu çalışmaların bir sonucu olarak, çölyak hastası bireylerde *B. longum* CECT 7347, *Bifidobacterium breve* ve *Bifidobacterium infantis* uygulamalarının bağırsak homeostazının yeniden sağlanması veya gastrointestinal sistem semptomlarını hafifletmesi açısından kullanılabileceği ifade edilebilmektedir. Ancak çölyak hastalığında kullanılması için önerilecek probiyotik suş, doz ve süresine dair net bir veri bulunmamaktadır. İnsanlar üzerinde uzunlamasına yapılacak randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çölyak Dışı Durumlarda Glutensiz Diyet Uygulaması ve Mikrobiyota

Günümüzde besin intoleransı dışında, sağlıklı bireylerin çeşitli beklentiler ile yöneldiği eliminasyon diyet modellerinden biri de glutensiz diyettir (5). Gluten proteinin gastrointestinal sistem tarafından tamamen sindirilemediği ve dışkı ile atıldığını belirten çalışmada, dışkıdaki gluten miktarının diyetle alınan gluten miktarı ile doğru orantılı olduğu belirtilmiştir (43). Gram pozitif bakterilerden bazılarının glutene karşı proteolitik aktivite gösterdiği ifade edilmiştir (44). Dışkı örneklerindeki baskın proteolitik bakterilerin çoğunlukla *Bacteroides*, *Propionibacterium*, *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Fusobacterium*, *Clostridium*, *Bacillus* ve *Staphylococcus* cinslerine ait olduğu bildirilmiştir (25). Farklı bir çalışmada, yüksek miktarda gluten alımının KZYA üretimini artırarak bağırsak mikrobiyotasını olumlu yönde etkileyebileceğini ifade edilmiştir (43). Bununla birlikte glutenin diyetten çıkarılmasının kalın bağırsak mikrobiyota bileşimini etkilediğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (6–8). Sağlıklı bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada bireyler 8 hafta boyunca düşük gluten içeren diyet (2 g/gün) ve yüksek gluten içeren diyet (18 g/gün) ile beslenmiştir. Düşük gluten ile beslenen bireylerde özellikle *Bifidobacterium* türlerinin azaldığı, yüksek gluten ile beslenen bireylerde ise bütirat üreten *E. hallii* ve *A. hadrus*'un, asetat üreten *Blautia*'da bir azalma raporlanmıştır (7). Bir başka çalışmada 21 sağlıklı birey 4 hafta boyunca glutensiz beslenmiş ve sonunda bireylerde *Veillonellaceae*, *Ruminococcus bromii* ve *Roseburia faecis*' de azalma *Victivallaceae*, *Clostridiaceae*, *ML615J-28*, *Slackia* ve *Coriobacteriaceae* artma bildirilmiştir (8). Sağlıklı bireylerde 1 ay boyunca uygulanan glutensiz diyetin, yararlı bakterilerde (*Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* gibi) bir azalmaya ve patojen bakterilerde (*Escherichia coli* ve total *Enterobacteriaceae* gibi) bir

artışa neden olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç glutensiz diyetlerde azalan polisakkarit alımı ile ilişkilendirilmiştir (6).

Polisakkaritler, oligosakkaritlerin oluşumu için kalın bağırsakta mikroorganizmalar tarafından parçalanmaktadır. Oligosakkaritler ise, bağırsak mikroorganizmaları tarafından fermente edilerek KZYA ve diğer ikincil metabolitleri (CO_2 , CH_4 ve H_2) oluşturmaktadırlar (45). Bu fermentasyonu baskın olarak *Bacteroides* ve *Firmicutes* filumları yapmaktadır (17). Bağırsaktaki mikroorganizmalar tarafından üretilen KZYA'ların bağırsak pH'ını düşürmede, patojenik mikroorganizmaları inhibe etmede, bağırsak bariyer bütünlüğünü korumada ve kolon kanseri insidansını azaltmada önemli rol oynadığı ifade edilmektedir (17). Bu nedenle bağırsak bakterilerinin hayatta kalabilmeleri için gereken enerjiyi posadan karşıladıklarından diyetle yeteri kadar yer alması oldukça önemlidir (17). Tüm bu sonuçlar dikkate alındığında sağlıklı bireylerin glutensiz diyet tercihlerinin kompleks karbonhidratların fermentasyonunda bir azalma ile bağırsak sağlığını direkt olarak olumsuz yönde etkileyebileceği görülmektedir. Sağlıklı bireylerde glutensiz diyet, ileri dönemde mikrobiyota aracılı olumsuz sağlık sonuçlarına neden olabilir.

SONUÇ

Bağırsak mikrobiyotası üzerinde beslenmenin etkisi (makro ve mikro besin öğeleri) yürütülen birçok çalışmayla ortaya konmuştur. Bu etkinin temel olarak besinlerin mikrobiyal fermentasyonu ile üretilen metabolitler (KZYA gibi) üzerinden olduğu ifade edilmektedir. Son dönemde sağlıklı bireylerin fayda sağlamak amacıyla uyguladıkları glutensiz diyet, özellikle KZYA'lar için önemli ve bağırsak sağlığı için gerekli olan polisakkarit alımında azalmaya neden olmaktadır. Bu durumun sağlıklı bireylerin mikrobiyotasında, yararlı bakterilerde azalma ve zararlı bakterilerde artışa neden olabileceğini göstermektedir. Tıbbi beslenme tedavisi olarak glutensiz diyetin kullanıldığı çölyak tanısı alan bireylerde ise hemen hemen tüm hastalarda görülen disbiyozisin kısmen veya tamamen iyileştiği ifade edilmiştir. Çölyak hastalarında glutensiz diyet ve bazı probiyotik bakteri suşlarının birlikte kullanılmasının da gastrointestinal semptomları hafiflettiği, bağırsak homeostazının yeniden düzenlenmesine katkı sağlandığı ve çocuklarda büyümeyle ilişkili parametrelerde olumlu etki oluşturduğu bildirilmiştir. Sağlıklı bireyler ile yapılan çalışmaların sınırlılığı nedeniyle, glutensiz diyetlerin mikrobiyota üzerindeki etkinliği hakkında çok net veriler bulunmamaktadır ve mikrobiyotanın değişimi direkt olarak gluten proteini üzerinden değil azalan polisakkarit alımı üzerinden değerlendirilmektedir. Sonuç olarak glutenin mikrobiyota üzerinde etkisinin değerlendirilmesinde net bir mekanizma ve verilere ulaşılması için yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Yazarların Katkıları: Fikir/Kavram: N.B., F.A.; Tasarım: N.B., F.A.; Literatür Taraması: N.B., F.A.; Makale Yazımı: N.B.; Eleştirel İnceleme: N.B., F.A.

KAYNAKLAR

1. Oxentenko AS, Rubio-Tapia A. Celiac Disease. *Mayo Clin Proc.* 2019; 94(12): 2556-71.
2. Melini V, Melini F. Gluten-Free Diet: Gaps and Needs for a Healthier Diet. *Nutrients.* 2019; 11(1): 170.
3. Taetzsch A, Das S, Brown C, Krauss A, Silver R, Roberts S. Are gluten-free diets more nutritious? An evaluation of self-selected and recommended gluten-free and gluten-containing dietary patterns. *Nutrients.* 2018; 10(12): 1881.
4. Ulusoy HG, Rakıcioğlu N. Glutensiz diyetin sağlık üzerine etkileri. *Beslenme ve Diyet Derg.* 2019; 47(2): 87-92.
5. Zopf Y, Reljic D, Dieterich W. Dietary effects on microbiota-New trends with gluten-free or paleo diet. *Med Sci.* 2018; 6(4): 92-105.
6. De Palma G, Nadal I, Collado MC, Sanz Y. Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult human subjects. *Br J Nutr.* 2009; 102(8): 1154-60.
7. Hansen LBS, Roager HM, Søndertoft NB, Gøbel RJ, Kristensen M, Vallès-Colomer M, et al. A low-gluten diet induces changes in the intestinal microbiome of healthy Danish adults. *Nat Commun.* 2018; 9(1): 4630.
8. Bonder MJ, Tigchelaar EF, Cai X, Trynka G, Cenit MC, Hrdlickova B, et al. The influence of a short-term gluten-free diet on the human gut microbiome. *Genome Med.* 2016; 8(1): 45.
9. De Angelis M, Garruti G, Minervini F, Bonfrate L, Portincasa P, Gobetti M. The food-gut human axis: The effects of diet on gut microbiota and metabolome. *Curr Med Chem.* 2019; 26(19): 3567-83.
10. Drago L, Panelli S, Bandi C, Zuccotti G, Perini M, D'Auria E. What Pediatricians Should Know Before Studying Gut Microbiota. *J Clin Med.* 2019; 8(8): 1206.
11. Moszak M, Szulińska M, Bogdański P. You are what you eat-The relationship between diet, microbiota, and metabolic disorders. *Nutrients.* 2020; 12(4): 1096-206.
12. Ramos S, Martín MÁ. Impact of diet on gut microbiota. *Curr Opin Food Sci.* 2021; 37: 83-90.
13. Sonnenburg JL, Bäckhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature.* 2016; 535: 56-64.
14. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *Public Libr Sci Biol.* 2016; 14(8): 1-14.
15. Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, Lopetuso LR, Scalfarri F, Pulcini G, et al. Food components and dietary habits: Keys for a healthy gut microbiota composition. *Nutrients.* 2019; 11(10): 2393.
16. Reddel S, Putignani L, Del Chierico F. The impact of low-FODMAPs, gluten-free, and ketogenic diets on gut microbiota modulation in pathological conditions. *Nutrients.* 2019; 11(2): 373-89.
17. Song Q, Wang Y, Huang L, Shen M, Yu Y, Yu Q, et al. Review of the relationships among polysaccharides, gut microbiota, and human health. *Food Res Int.* 2021; 140: 1-10.
18. Parada Venegas D, De la Fuente MK, Landskron G, González MJ, Quera R, Dijkstra G, et al. Corrigendum: Short chain fatty acids (SCFAs)-Mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases. *Front Immunol.* 2019; 10: 1486.
19. Zhang LS, Davies SS. Microbial metabolism of dietary components to bioactive metabolites: opportunities for new therapeutic interventions. *Genome Med.* 2016; 8(46): 1-18.
20. Seo YS, Lee H-B, Kim Y, Park H-Y. Dietary carbohydrate constituents related to gut dysbiosis and health. *Microorganisms.* 2020; 8(3): 427.
21. Yang Q, Liang Q, Balakrishnan B, Belobrajdic DP, Feng Q-J, Zhang W. Role of dietary nutrients in the modulation of gut microbiota: a narrative review. *Nutrients.* 2020; 12(2): 381.
22. Singh RK, Chang H-W, Yan D, Lee KM, Ucmak D, Wong K, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med.* 2017; 15(1): 73.
23. Charoenngam N, Shirvani A, Kalajian TA, Song A, Holick MF. The effect of various doses of oral vitamin D3 supplementation on gut microbiota in healthy adults: a randomized, doubleblinded, dose-response study. *Anticancer Res.* 2020; 40(1): 551-6.
24. Simonyté Sjödin K, Domellöf M, Lagerqvist C, Hernell O, Lönnerdal B, Szymlek-Gay EA, et al. Administration of ferrous sulfate drops has significant effects on the gut microbiota of iron-sufficient infants: a randomised controlled study. *Gut.* 2019; 68(11): 2095-7.
25. Caminero A, Nistal E, Herran AR, Perez-Andres J, Vaquero L, Vivas S, et al. Gluten metabolism in humans. In: Watson RR, Preedy VR, Zibadi S, editors. *Wheat and rice in disease prevention and health.* Cambridge: Academic Press; 2014. p. 157-70.
26. Serin Y, Akbulut G. Çölyak hastalığı ve glutensiz diyet tedavisine güncel yaklaşım. *Türk Klin J Health Sci.* 2017; 2(3): 192-200.
27. Dennis M, Lee AR, McCarthy T. Nutritional considerations of the gluten-free diet. *Gastroenterol Clin North Am.* 2019; 48(1): 53-72.
28. Subhan FB, Chan CB. Review of dietary practices of the 21st century: Facts and fallacies. *Can J Diabetes.* 2016; 40(4): 348-54.
29. Polo A, Arora K, Ameur H, Di Cagno R, De Angelis M, Gobetti M. Gluten-free diet and gut microbiome. *J Cereal Sci.* 2020; 95: 1-10.
30. Collado MC, Donat E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Imbalances in faecal and duodenal Bifidobacterium species composition in active and non-active coeliac disease. *BMC Microbiol.* 2008; 8(1): 232.
31. Di Cagno R, Rizzello CG, Gagliardi F, Ricciuti P, Ndagijimana M, Francavilla R, et al. Different fecal microbiotas and volatile organic compounds in treated and untreated children with celiac disease. *Appl Environ Microbiol.* 2009; 75(12): 3963-71.
32. Sanz Y, Sánchez E, Marzotto M, Calabuig M, Torriani S, Dellaglio F. Differences in faecal bacterial communities in coeliac and healthy children as detected by PCR and denaturing gradient gel electrophoresis: Bacterial communities in coeliac and healthy children. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2007; 51(3): 562-8.
33. Primec M, Klemenak M, Aloisio I, Gorenjak M, Gioia DD, Micetic-Turk D, et al. Faecal Concentrations of Short-chain Fatty Acids and Selected Bacteria in Healthy and Celiac Children. *Int J Celiac Dis.* 2016; 4(3): 95-101.
34. Sanchez E, De Palma G, Capilla A, Nova E, Pozo T, Castillejo G, et al. Influence of environmental and genetic

- factors linked to celiac disease risk on infant gut colonization by bacteroides species. *Appl Environ Microbiol.* 2011; 77(15): 5316-23.
35. Wacklin P, Kaukinen K, Tuovinen E, Collin P, Lindfors K, Partanen J, et al. The duodenal microbiota composition of adult celiac disease patients is associated with the clinical manifestation of the disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013; 19(5): 934-41.
36. Nylund L, Kaukinen K, Lindfors K. The microbiota as a component of the celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *Clin Nutr Exp.* 2016; 6: 17-24.
37. Nistal E, Caminero A, Vivas S, Ruiz de Morales JM, Sáenz de Miera LE, Rodríguez-Aparicio LB, et al. Differences in faecal bacteria populations and faecal bacteria metabolism in healthy adults and celiac disease patients. *Biochimie.* 2012; 94(8): 1724-9.
38. Di Cagno R, De Angelis M, De Pasquale I, Ndagijimana M, Vernocchi P, Ricciuti P, et al. Duodenal and faecal microbiota of celiac children: molecular, phenotype and metabolome characterization. *BMC Microbiol.* 2011; 11(1): 219.
39. National Institutes of Health (NIH), Probiotics: What You Need To Know [Internet]. United States; 2019 August. [Cited: 2021 Nov 26]. Available from: <https://www.nccih.nih.gov/health/probiotics-what-you-need-to-know> .
40. Olivares M, Castillejo G, Varea V, Sanz Y. Double-blind, randomised, placebo-controlled intervention trial to evaluate the effects of *Bifidobacterium longum* CECT 7347 in children with newly diagnosed coeliac disease. *Br J Nutr.* 2014; 112(1): 30-40.
41. Primec M, Klemenak M, Di Gioia D, Aloisio I, Bozzi Cionci N, Quagliariello A, et al. Clinical intervention using *Bifidobacterium* strains in celiac disease children reveals novel microbial modulators of TNF- α and short-chain fatty acids. *Clin Nutr.* 2019; 38(3): 1373-81.
42. Smecuol E, Hwang HJ, Sugai E, Corso L, Cherñavsky AC, Bellavite FP, et al. Exploratory, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study on the Effects of *Bifidobacterium infantis* Natren Life Start Strain Super Strain in Active Celiac Disease. *J Clin Gastroenterol.* 2013; 47(2): 139-47.
43. Caminero A, Nistal E, Arias L, Vivas S, Comino I, Real A, et al. A gluten metabolism study in healthy individuals shows the presence of faecal glutenase activity. *Eur J Nutr.* 2012; 51(3): 293-9.
44. Bernardo D, Garrote JA, Nadal I, Leon AJ, Calvo C, Fernandez-Salazar L, et al. Is it true that coeliacs do not digest gliadin. Degradation pattern of gliadin in coeliac disease small intestinal mucosa. *Gut.* 2009; 58(6): 886-7.
45. Shang Q, Jiang H, Cai C, Hao J, Li G, Yu, G. Gut microbiota fermentation of marine polysaccharides and its effects on intestinal ecology: An overview. *Carbohydr Polym.* 2018; 179: 173-85.