

İnflamatuvar Barsak Hastalığı Ve Barsak Mikrobiyotası

Inflammatory Bowel Diseases and Intestinal Microbiota

Ahmet Tarık Eminler, Bilal Toka, Mustafa İhsan Uslan

Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Sakarya

Eminler AT, Toka B, Uslan Mİ. İnflamatuvar Barsak Hastalığı ve Barsak Mikrobiyotası.
J Biotechnol and Strategic Health Res. 2017;1 (Special issue): 81-85

Özet

Crohn Hastalığı (CH) ve Ülseratif Kolit (ÜK) nedeni kesin olarak bilinmeyen, patogenezinde genetik ve çevresel faktörlerin rol aldığı inflamatuvar barsak hastalıklarıdır (İBH). Tüm dünyada ÜK insidansı, 6,3-24,3/100.000, CH insidansı 5-20,2/100.000 olarak bildirilmiştir (1). Türkiye’de ise İBH derneğinin 2007 yılındaki verilerine göre İBH prevalansı, 36/100.000 dir.

İnflamatuvar barsak hastalığı için tedavi stratejilerinde son yıllarda artan gelişmeler olmakla beraber hala karşılanmamış önemli ihtiyaçlar mevcuttur. Hastalar daha güvenli, immünomodülatör ve immünsüpresif tedaviye alternatif olabilecek tedaviler aramakta olup bu anlamda İBH’da barsak mikrobiyotasının modülasyonu kavramsal olarak çekici ve gerçekçi gözükmektedir (2). Fakat çalışma ve yayınlardaki ikna edici olmayan sonuçlar konu ile ilgili halen yeterli kanıtları gösterememiştir ve bu nedenle çalışmalar elde edilen bulguların klinik pratiğe yansımaları değerlendirme konusunda yetersiz kalmaktadır.

Bu yazıda İBH ile barsak mikrobiyotası arasındaki etyopatogenetik ve terapötik ilişki güncel bilgiler ışığında gözden geçirilmeye çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları, İBH, Mikrobiyota

Abstract

The cause of Crohn’s Disease (CH) and Ulcerative Colitis (UC) is inflammatory bowel disease (IBD) in which the genetic and environmental factors play a role in the pathogenesis. The incidence of UC in the whole world has been reported as 6.3-24.3 / 100,000, and the incidence of CH 5-20.2 / 100,000 (1). In Turkey, the prevalence of IBD is 36 / 100,000 according to the data of 2007.

There are still significant unmet needs in the treatment strategies for inflammatory bowel disease, along with the growing developments in recent years. Patients are seeking safer, immunomodulatory and immunosuppressive treatment alternatives, and modulation of intestinal microbiota in IBD seems conceptually attractive and realistic (2). However, the inconsistent results in the studies and publications still do not provide sufficient evidence on the subject and therefore studies are insufficient to assess the clinical findings of the findings obtained.

In this article, the etiopathogenetic and therapeutic relationship between IBD and intestinal microbiota has been tried to be observed in the light of current knowledge

Keywords Inflammatory Bowel Diseases, IBD, Microbiota



Geliş Tarihi / Received : 14.08.2017

Kabul Tarihi / Accepted : 30.08.2017

*Corresponding Author:

Doç.Dr. Ahmet Tarık EMİNLER
Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları AD, Sakarya

E-mail: eminler@sakarya.edu.tr

Etyopatogenez

İnflamatuvar barsak hastalığı patogenezinde 3 ana bileşen olarak genler (predispozisyon), immünite (doku hasar mekanizması) ve mikrobiyota (çevresel stimülüs) sayılabilir. Bu üçü arasındaki moleküler mekanizmaların açığa çıkarılması ile hastalık patogenezi açısından değerli bilgiler ortaya konulmuştur. Burada normal barsak mikrobiyotasına anormal immün yanıt mı olduğu, yoksa anormal barsak mikrobiyotasına özgün bir yanıtın mı olduğu konusu yıllardır incelenmekte olup bu konu ile ilgili güncel hayvan çalışmaları her iki durumunda gelişebileceği ve çakışma olabileceğini göstermiştir³. Yani genetik olarak doğal immün sistemdeki bir takım anormallikler sonucunda oluşan barsak mikrobiyota değişiklikleri kolit oluşturma potansiyeline sahipken, hayatın ilk yıllarında bağışıklık sisteminin oluşması üzerinde önemli rolü olan barsak mikrobiyotasının komponentlerinde, olası antibiyotik kullanımına bağlı, erken dönemde değişikliklerin olması da suboptimal bağışıklığa ve hayatın ileri dönemlerinde İBH'ya yatkınlığa yol açabilmektedir.

Sosyoekonomik olarak gelişmiş ülkelerdeki modern hayat biçiminin elemanları olarak sayılabilen stres, ilaç kullanımı, hava kirliliği gibi etkenler barsak mikrobiyotasının bileşimini ve fonksiyonel aktivitesini etkilemektedir. Bu etkenler sonucunda mukozal bariyerde oluşan geçici hasarlanmalar immün sistemi yerleşik mikrobiyotaya maruz bırakmakta ve kommensal spesifik efektör-T hücrelerine ilave olarak patojen-spesifik T hücrelerinin çoğalmasına neden olmaktadır. Patojenik T hücrelerinin akümüasyonu fizyolojik inflamasyonu patolojik duruma doğru çevirmekte ve bu da İBH başlangıcı ile ilişkili gözükmektedir.

Barsak mikrobiyotası İBH'nın çeşitli evrelerindeki klinik seyir üzerine de etkileri olabilir⁴. Fibrozis, yapışıklık, darlık veya abse gibi morbiditesi yüksek komplikasyon ve klinik durumların gelişiminde bakteri ve metabolitlerinin katkıda bulunduğu birkaç çalışmada gösterilmiştir.

İBH'DA Barsak Mikrobiyota Değişiklikleri

Crohn hastalığı ve Ülseratif kolit'te bakteri türlerindeki değişimler tablo-1'de özetlenmiştir. İnflamatuvar barsak hastalığı olan kişilerde bu zamana kadar spesifik bir mikrobiyal işaret veya kalıcı bir değişiklik paterni tanımlanmamıştır. Çalışmalarda mukozadaki to-

tal bakteri sayısında değişiklikler ve azalmış bakteriyel çeşitlilikler gösterilmekle beraber halen kesin bir ilişki gösterilememiştir. En iyi anlamlı değişiklikler mukozal spesmenlerde gösterilmiş olup Enterobacter, Fusobacter, Pasteurella ve Bifidobacter türlerinde artış olduğu saptanmıştır. Bu değişikliklerin özellikle çocuk hastalardaki aktivite indeksi açısından prediktif önemi olduğu düşünülmüş özellikle Enterobakter ile negatif, Fusobakter ve Haemophilus için ise pozitif ilişkiler gösterilmiştir⁵. Yine antiinflamatuvar protein ve diyetteki fiberi kullanarak kolon epiteline enerji kaynağı olarak kısa zincirli yağ asitleri üretebilme kabiliyeti olan Faecalibacterium prausnitizi'nin ileal Crohn hastalığında sayısının azaldığı gösterilmiş ve bu durumun postoperatif ileal Crohn hastalığının rekürrensi ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür⁶

Çalışmaların birçoğu barsak mikrobiyotasının bakteriyel komponenti üzerine yoğunlaşmakla beraber özellikle virüslerle ilgili de aktif olarak immün sistem üzerinde etkileri olabileceği üzerinde görüşler belirtilmiş, sık bulunan enterik RNA virüsü olan murin norovirusun barsaktaki kommensal yararlı bakterilerin yerini aldığı gösterilmiştir⁷.

Barsak Mikrobiyotasının İBH Tedavisindeki Rolü

Barsak mikrobiyotası manipülasyonunun terapötik kullanımı üç şekilde incelenebilir. Antibiyotikler, Pro-prebiyotikler ve Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu (FMT). İnflamatuvar barsak hastalığı patogenezinde ana bileşenlerden olan mikrobiyotanın modifikasyonunun tedavide düşünülmesi gerçekçi gelmekle beraber bu konuda birkaç tane soru işareti mevcuttur. Birincisi her iki hastalıkta da özellikle genetik heterojenite ön plandadır. İkincisi hastalığın topografik yayılımı mikrobiyal manipülasyona cevabı etkilemektedir. Buna en iyi örnek metronidazol gibi antibiyotiklerin Crohn hastalığının kolonik tutulumunda faydalı olup ince barsak tutulumunda fayda göstermemesidir. Üçüncüsü mikrobiyota manipülasyonunun özellikle immün sistem üzerine etkili olabilmesi ve terapötik yarar sağlaması için hayatın erken dönemlerinde uygulanmasının önemli olduğu düşünülmektedir. Çünkü yaş ilerledikçe mikrobiyotanın immün sistem matürasyonu üzerindeki etkisi azalmaktadır. Dördüncüsü ve en önemlisi bu zamana kadar yapılan her türlü mikrobiyota manipülasyonu ile ilgili birçok klinik çalışmada kafa karıştırıcı ve hayal kırıklığı yaratan sonuçlar elde edilmiştir².

Antibiyotikler özellikle İBH ilişkili komplikasyonlarda (fistül, abse vb) sıklıkla tercih edilen tedavilerdir. Özellikle bakteriyel aşırı yükü ya da potansiyel olarak zararlı Enterobakter gibi türleri azaltmak amacıyla kullanıldığı çalışmalar olmakla beraber her iki hastalık için de klinik yararlılıkları sınırlı ölçüde olmuştur⁸.

İnvitro ve hayvan çalışmalarında bazı bakteri türlerinin proinflamatuvar sitokinlerin downregülasyonuna veya anti-inflamatuvar faktörlerin stimülasyonuna sebep olarak kişiyi intestinal inflamasyondan koruduğu gösterilmiştir⁹. Bu yararlı etkilerin potansiyel mekanizmaları; patojen veya patobiont (mikrobiyota içerisinde yer alan patojenik türler) bakteriler ile interbakteriyel yarışma, epitelyal yüzeye hücre adezyonu veya Enterobakter gibi türlerin gelişmesini inhibe eden toksin üretimi olarak sayılabilir. Yine düzenleyici T hücre türlerinin indüksiyonunu sağlayarak aşırı immün cevabı kontrol eden mukozal immün sistem modülasyonu da bu etkiler içerisinde sayılabilir⁸. Bu amaçla iki tür ürün kullanılmakta olup bir tanesi canlı yararlı bakterileri içeren probiyotikler; diğeri ise selektif olarak yararlı mikroorganizmaların gelişmesini sağlayan tamamlayıcı diet ürünlerini içeren prebiyotikler olarak sayılabilir.

Crohn hastalığı ve Ülseratif kolit tedavisi için kullanılan probiyotikler içerisinde en çok çalışma Bifidobakter, Lactobacillus ve Streptokok içeren VSL#3 adı verilen formülasyon ile ilgili olup Crohn hastalığında postoperatif erken dönemde kullanılması ile orta derecede yararlılık tespit edilmiş¹⁰, yine ülseratif kolitte poşit remisyon idamesi ve korunmasında yararlı olduğu gösterilmiştir¹¹. Her iki hastalık için tedavi kılavuzlarına giren bu iki bulguya ilave olarak yine ülseratif kolit için tedavinin idamesinde E coli Nissle 1917 (25x109 canlı E.coli bakterisi içerir) önerilmektedir¹².

Prebiyotikler laktuloz, inülin, fruktooligosakkarid ve galaktooligosakkarid gibi sindirilmeyen oligosakkaritleri içermekte olup, kalın barsağa kadar sindirilmeyip kısa zincirli yağ asitleri ve laktata çevirilerek faydalı etkilerini göstermektedir¹³. Hayvan çalışmalarında yararlı etkileri gösterilmekle beraber insan çalışmaları neticesinde halen rutin kullanım için öneriler arasında yer almamaktadır⁸.

Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu'nun rekürren Clostridium difficile tedavisindeki yararlı etkisi bu tedavi modelinin İBH ya da di-

ğer barsak hastalıklarında kullanılması için ümit verici olmuştur. Halen deneysel tedavi olarak düşünülen FMT ile ilgili olarak ülseratif kolit için iki adet randomize kontrolü çalışma göze çarpmaktadır. Birincisinde, çalışmayı tamamlayan 70 hasta içerisinde 36 hasta 6 hafta boyunca haftada bir kez enema şeklinde FMT, 34 hasta ise su enema kullanmış olup primer sonlanım noktası olarak tanımlanan 7. haftadaki remisyon oranları anlamlı olarak FMT grubunda daha yüksek saptanmıştır (%24 vs % 5)¹⁴. Yine bu çalışmada dikkat çeken sonuçlar, remisyona giren hastaların 7/9'unun tek donörden alınan FMT ile remisyona girdiği ve özellikle 1 seneden daha az hastalık yaşı olanların daha yüksek oranda tedaviden fayda gördüklerinin gösterilmesidir. İkinci çalışmada ise 23'ü çalışma grubu olmak üzere 37 hasta ile yapılan çalışmada 12. haftadaki klinik ve endoskopik yanıtların değerlendirildiği primer sonlanım noktası açısından istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir¹⁵. Crohn hastalığı tedavisi ile ilgili yapılan çalışmalar sınırlı olmakla beraber bir çalışmada 12-19 yaş arası 9 pediatrik hastanın beşinde Pediatrik Crohn Hastalığı Aktivite indeksi skoruna göre 12. haftada klinik remisyonun sağlandığı tespit edilmiştir¹⁶.

Tablo-1 İBH'da barsak mikrobiyotasında görülen kalıcı değişikliklerin temsili örnekleri.
İBH: İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

İBH'da artış görülen	İBH'da azalma görülen
Mukozal bakteri sayısı	Bakteriyel çeşitlilik
İnvaziv Escherichia coli	Bacteriodes
Enterobakter	Clostridia
Fusobakter	Bifidobakter
Mycobacterium avium paratuberculosis	Faecalibacterum prausnitizi
Clostridium difficile	

İnflamatuvar barsak hastalığında konak-mikrop etkileşimi Clostridium difficile ya da Helikobakter pilori ilişkili hastalıklar ile temsil edilen "1 mikrop-1 hastalık" konseptinden daha kompleks bir durumu temsil etmektedir. Bu nedenle İBH'da FMT için tek bir hedef mikrop mevcut olmayıp amaç mikrobiyal çeşitliliği ve topluluk yapısını restore etmektir. Bu nedenle FMT'de klinik yararlılık genetik riskleri de içeren konak duyarlılığına yüksek oranda bağlıdır. Yine FMT tedavisinde tedavinin zamanlaması, sıklığı ve uygulama yolu ilgili halen kesin bulgular mevcut değildir. Yapılan çalışmalarda FMT tedavisi ile ilgili anlamlı yan etkiler tespit edilmemekle beraber hay-

van çalışmalarında istenmeyen immünolojik, fizyolojik veya metabolik fenotiplerin transferinin olduğu gösterilmiştir.

Sonuç

Barsak mikrobiyotasının birçok barsak ve barsak-dışı hastalıkla etyopatogenetik ve terapötik ilişkisi her geçen dönemde daha fazla çalışma ile ortaya konulmaya çalışılmaktadır. Konak-mikrobiyota arasındaki etkileşimi etkileyen genetik, çevresel ve immün sistem değişikliklerinin daha açık ortaya çıkarılması bu konu ile ilgili daha kesin sonuçların ortaya konulmasına yol açacaktır. Özellikle İBH tedavisi ile ilgili kılavuzlara da giren birkaç olumlu sonuç elde edilse de prospektif, daha fazla sayıda hastayı içeren randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012 Jan;142(1):46-54
2. Sheehan D, Shanahan F. The Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017 Mar;46(1):143-154.
3. Buttó LF, Haller D. Dysbiosis in intestinal inflammation: Cause or consequence. *Int J Med Microbiol*. 2016 Aug;306(5):302-9.
4. Shanahan F, Quigley EM. Manipulation of the microbiota for treatment of IBS and IBD-challenges and controversies. *Gastroenterology* 2014;146:1554-63.
5. Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, et al. The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe* 2014;15:382-92.
6. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an antiinflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:16731-6.
7. Kernbauer E, Ding Y, Cadwell K. An enteric virus can replace the beneficial function of commensal bacteria. *Nature* 2014;516: 94-8.
8. Becker C, Neurath MF, Wirtz S. The Intestinal Microbiota in Inflammatory Bowel Disease. *ILAR J*. 2015;56(2):192-204.
9. Bringiotti R, Ierardi E, Lovero R, Losurdo G, Di Leo A, Principi M. Intestinal microbiota: The explosive mixture at the origin of inflammatory bowel disease? *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014 Nov 15;5(4):550-9.
10. Gionchetti P, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *J Crohns Colitis*. 2017 Feb;11(2):135-149.
11. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Brigidi P, Matteuzzi D, Bazzocchi G, et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119:305-9
12. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis*. 2012 Dec;6(10):991-1030
13. Kumar H, Salminen S, Verhagen H, Rowland I, Heimbach J, Bañares S, et al. Novel probiotics and prebiotics: road to the market. *Curr Opin Biotechnol*. 2015 Apr;32:99-103
14. Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, Libertucci J, Wolfe M, Onischi , et al. Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2015 Jul;149(1):102-109.e6.
15. Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ, et al. Findings from a randomized controlled trial of fecal transplantation for patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2015;149:110-8.e4.
16. Suskind DL, Brittnacher MJ, Wahbeh G, et al. Fecal microbial transplant effect on clinical outcomes and fecal microbiome in active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:556-63.