

# Bağırsak mikroplarının beslenme ile ilişkisi ve güncel hastalıklar\*

## Prof. Dr. Yüksel Altuntaş



1961 yılında İstanbul'da doğdu. Pertevniyal Lisesinin ardından 1985'te İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinden mezun oldu. 1996 yılında doçent, 2008 yılında profesör oldu. 1999-2005 tarihleri arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Klinik Şefi olarak çalıştı. 2003-2005 arasında aynı hastanede başhekimlik görevini yürüttü. Halen Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği Eğitim Görevlisi olan Dr. Altuntaş, Metabolik Sendrom Derneği kurucusu ve ikinci başkanıdır. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Metabolizma Kliniğinde görev yapan Dr. Altuntaş, evli ve 3 çocuk babasıdır.

**B**eslenme ve bağırsak bakterileri arasındaki yakın ilişkilerin bulunması sadece hastalıkların nedenleri değil aynı zamanda tedavileri üzerine de bakışımızı değiştirmiştir. İnsan vücudu, hem kendi hem de mikrobiyal hücrelerden oluşan bir hücreler topluluğudur. Bu hücrelerin yaklaşık %10'u insana ait hücrelerden, %90'ı çeşitli mikrobiyal hücrelerden oluşur (1). İnsanlarda bulunan mikroorganizmaların tamamına mikrobiyota, mikroorganizmaların genomuna mikrobiyom adı verilmektedir. İnsandaki gen sayısı 35 bin, bakteriyel genom sayısı ise iki milyondan fazladır. Bakterilerin toplam kitlesi yaklaşık 1,5-2 kg'dır.

İnsanın beslenme gereksinimlerini daha iyi anlamak ve besinlerin üretimi, tüketimi ve dağıtımını için mikrobiyom kaynaklı hedeflerin belirlenmesi gayesi ile 2007 yılında insan mikrobiyom projesi (HMP) başlatılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda insanda 10 binden fazla bakteri ve mantar türü, üç bini aşkın virüs türü saptanmıştır.

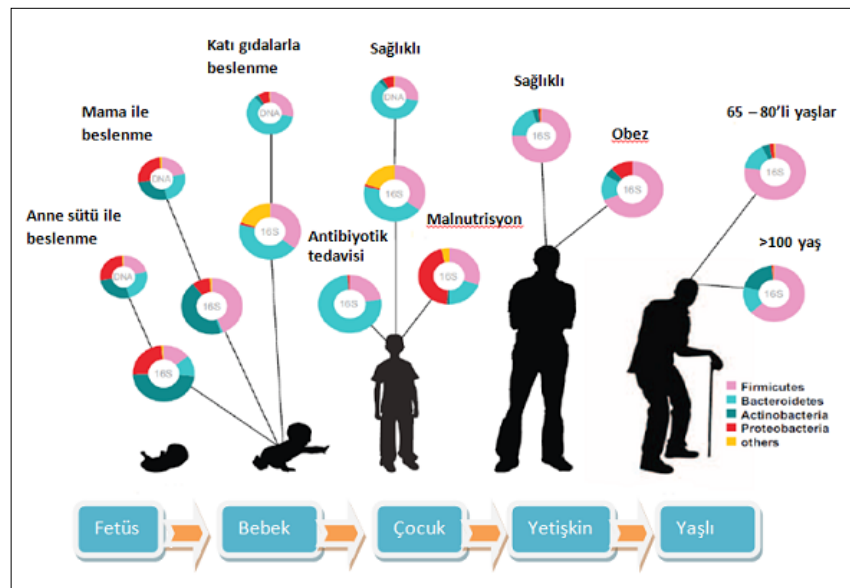
Başta karbonhidrat olmak üzere, protein ve yağ gibi besin ürünlerinin bağırsaktaki bakteriler tarafından fermentasyonu vücut için yararlı veya zararlı maddelerin oluşumuna yani bir anlamda sağlıklı veya

hastalıklı bir duruma sahip olmamıza yol açar. Buradaki yarar ve zarar durumu alınan besinin cinsine ve bakterinin faydalı veya zararlı bakteri türü olmasına göre değişir.

Sağlıklı insanlarda bağırsak florası belirli bir oranda faydalı ve zararlı bakterileri içerir. Faydalı/zararlı bakteri oranı azaldığında yani zararlı bakteriler arttığında veya yararlı bakteriler azaldığında mikrobiyal disbiyozis adını verdiğimiz patolojik bir süreç başlar. Faydalı bakteriler vitamin, kısa zincirli serbest yağ asidi (KZYA), konjuge linoleik asit (CLA)

üretimleri gibi çok sayıda biyolojik ve kimyasal süreçlerde rol alırlar. Faydalı/zararlı bakteri oranının bozulduğu mikrobiyal disbiyozisde durumu ise alerji, enflamatuar bağırsak hastalığı, kanser, lupus, astım, multipl skleroz, Alzheimer gibi nörolojik hastalıklar, çölyak, psikiatrik hastalıklar, obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok hastalık ile ilişkili bulunmuştur.

Bağırsak mikrobiyotasında tıpkı parmak izinde olduğu gibi her insanın kendine özgü içeriği ve dağılımı mevcuttur. Mikrobiyota, kişiye özgü genetik, coğ-



Şekil 1: Mikrobiyatayı etkileyen etmenler (2)

\* Makale, Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi dergisi Nisan 2017 sayısında "Mikrobiyota ve metabolik sendrom" başlığı ile kısmen yayımlanmıştır.

Bağırsaktaki bakteri florası için en önemli enerji kaynağı diyet ile alınan karbonhidratlardır. Besin olarak alınan ve sindirilemeyen polisakkarit dediğimiz liflerden fermentasyon yolu ile asetat, propionat ve butirat gibi kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) oluşmaktadır. Bu asitler bağırsak hareketlerini azaltan ve iştahı baskılayan, kan şekerini düşüren ve de yağlanmayı azaltan peptid YY, GLP-1 gibi hormonların artmasına yol açmaktadır



rafi köken, yaşam tarzı, doğum şekli, beslenme, yaş, antibiyotik ve geçirdiği hastalıklar gibi kişinin yaşamı boyunca değişen endojen ve ekzojen faktörlere bağlı olarak değişir. Örneğin bebeklikten başlayarak yaşlılığa doğru Firmicutes bakterisi artarken, bacteroidetes ise azalır. Yine antibiyotik kullanımı türüne ve kullanıldığı yaşa bağlı olarak geçici ya da kalıcı mikrobiyal disbiyozise neden olur (2).

### Mikrobiyota-Makrobesin ilişkisi

Bağırsaktaki bakteri florası için en önemli enerji kaynağı diyet ile alınan karbonhidratlardır. Besin olarak alınan ve sindirilemeyen polisakkarit dediğimiz liflerden fermentasyon yolu ile asetat, propionat ve butirat gibi kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) oluşmaktadır. Bu asitler bağırsak hareketlerini azaltan ve iştahı baskılayan, kan şekerini düşüren ve de yağlanmayı azaltan peptid YY, GLP-1 gibi hormonların artmasına yol açmaktadır (3).

Afrika kırsalındaki (Burkina Faso) ve Avrupalı (İtalya) çocukların kıyaslandığı bir çalışmada diyetin mikrobiyataya etkisinin araştırıldığı bir çalışmada Afrikalı çocukların bitkisel kaynaklı yüksek posalı diyeti sağlıklı mikrobiyatayı korumada etkili olduğu ve mikrobiyatada Avrupalı çocuklara oranla bitkisel posa polisakkaritlerini parçalayan enzimlerden zengin Bacteroidetes bakterisi oranının arttığı, Firmicutes bakterisinin azaldığı gösterilmiştir (4).

Doymuş yağ asitlerinden zengin diyetin hepatik steatoz ve obezite gelişimine katkıda bulunduğu, bağırsak mikrobiyatada Firmicutes/Bacteroidetes oranını artırdığı gözlenmiştir (5).

Konjuge linoleik asit (CLA), geniş getiren hayvanların rumenlerinde yemdeki doymamış yağ asidinin biyohidrojenasyonu sonucu üretilmekte olup antitümör, antiobez, antiaterojenik, antidiyabetik etkileri olduğu gözlenmiştir (6).

Proteinlerin bakteriler tarafından fermentasyon sonucu toksik metabolitler oluşur. Diyette bulunan kolin ve fosfatidilkolinin bakteriler tarafından metabolize olması sonucu oluşan trimetilamin (TMA), karaciğerde trimetilamin-N-oksit (TMAO)'e dönüştürülür. Plazma TMAO seviyeleri arttıkça majör kardiyovasküler olay riskinin arttığı ve protein ağırlıklı beslenmenin bu etkiyle ateroskleroza artırdığı öne sürülmüştür (7). Ayrıca bol proteinli beslenme sonucu aterosklozdan başka kolorektal kanser, inflamatuvar bağırsak hastalığının da oluştuğu ileri sürülmektedir (8).

### Mikrobiyota-Metabolik Hastalıklar

#### 1. Mikrobiyota Obezite ilişkisi

Diyetin bağırsaktaki mikrop çeşitliliği ve aktivitesi üzerine çok kuvvetli bir etkisi olduğu bilinmektedir. Gram negatif bakterilerin çoğu patojendir. Bu patojenite gram-negatif hücre duvarındaki endotoksin özellikteki lipopolisakkarit

(LPS) içeriğinden kaynaklanmaktadır. Yapılan bazı çalışmalara sağlıklı insanların kanında ölçülebilir düzeylerde LPS olması, LPS'nin devamlı düşük oranda bağırsaktan emildiğini göstermektedir (9). Obez ve tip 2 diyabetiklerde yüksek yağlı beslenmede mukozal bütünlük bozulduğundan bağırsak permeabilitesi artar, plazmadaki LPS düzeyinde artışı ile subklinik inflamasyon oluşur.

Şişmanlarda yaşlılık ve kolorektal kansere benzer şekilde genelde Firmicutes oranının arttığı, bacteroidetes oranının azaldığı gözlenmiştir (10). Ayrıca non-alkolik steatohepatit (NASH) etyolojisinde olduğu gibi endojen alkol üretiminin arttığı ve bakteriyel çeşitliliğin azaldığı gözlenmiştir (11). Düzenli egzersiz yapan sporculara kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anti-obezite bakterisi olan A.muciniphila yoğunluğunun daha fazla olduğu gözlenmiştir (12).

#### 2. Mikrobiyota ve Diyabet ilişkisi

Tip 2 diyabetiklerin üzerine yapılan çalışmalar sonucunda butirat üreten Clostridiales bakterilerde azalma, proteobakterilerde, lactobacillus gasseri, streptococcus mutans ve clostridiales bakterilerde artış saptanmıştır.

#### 3. Mikrobiyota ve Ateroskleroz

Bakteri ve bakteri ürünleri kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkilendirilmiş ve aterosklerotik plaklarda bakteri DNA'sı ve hücreleri saptanmıştır.



Kolin, fosfatidilkolin ve de kırmızı ette yoğun bulunan L-karnitin mikrobiyota metabolizması sonucu karaciğerde oluşan TMAO'nun majör kardiyovasküler hastalık riskini artırdığının saptanması mikrobiyota-ateroskleroz ilişkisi açısından devrim niteliğindedir (7).

#### 4. Mikrobiyota ve Hiperlipidemi

Yapılan birçok hayvan ve insan çalışması sonucunda mikrobiyota kompozisyonu ve hiperlipidemi arasında kuvvetli bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bağırsak mikrobiyotası diyet ve çevresel faktörlerin etkisiyle vücuttaki yağ birikimi ve metabolizmasını etkiler.

#### Probiyotikler ve Kullanımı

Probiyotikler, yeterli miktarda tüketildiklerinde insan sağlığı ve fizyolojisi üzerine olumlu etki yapan yararlı canlı mikroorganizmalardır. Fermente süt ürünleri (ev yapımı yoğurt, peynir, kefir), ekşi mayalı ekmek, sirke, şarap, sirke, turşu, boza, tarhana, lahana turşusu, pastörize edilmemiş zeytin, tarhana, hardaliye başlıca probiyotik besinlerdir. Başlıca probiyotik ajanlar ise Lactobacillus, Bifidobacterium, Pediococcus, Bacillus, Streptococcus, Bacteriodes türleri ve ayrıca küfler ve mayalar olarak sıralanabilir. Probiyotik ajanların tip 2 diyabetiklerde etkilerinin araştırıldığı on iki randomize kontrollü çalışmanın meta analizinde tedavi sonucu kan şekeri ve yağlarında düzelleme olduğu gösterilmiştir (13). A.muciniphila, musin degrade eden bir gram negatif bakteri olup obezite ve tip 2 diyabette konsantrasyonu ters ilişkilidir. Fareler üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda A. Muciniphila verilmesi ile

ağırlık kaybının arttığı, hiperglisemi gibi metabolik parametreler ve yağ dokusu enflamasyonunun düzeldiği gözlenmiştir. Bu metabolik etkilerinin yanında metformin gibi antidiyabetik ilaç alımında A. Muciniphila konsantrasyonunu artırdığı saptanmıştır (14).

Probiyotiklerin kan basıncı üzerindeki etkileri incelendiğinde peynir, yoğurt, fermente süt, soya sütü gibi probiyotik besinler ACE inhibisyonu aktivitesine sahiptir (15). Fermente süt ile yapılan 14 randomize plasebo-kontrollü klinik çalışmanın meta analizinde kan basıncında azalma gösterilmiştir (16). Probiyotik hiperlipidemi ilişkisine baktığımızda bir meta analiz çalışmasında takip edilen 485 hastada probiyotikten zengin beslenme sonucunda total kolesterol ve LDL kolesterol seviyesinde anlamlı azalma olduğu gözlenmiştir (17).

#### Prebiyotikler ve Kullanımı

##### PREBİYOTİKLER

##### Doğal

- ✓ Anne sütü
- ✓ Fermente süt ürünleri
- ✓ Muz, enginar, pırasa, kuşkonmaz, kereviz, soğan, bezelye, şeftali, domates, yer elması, hindiba, yeşil sebzeler
- ✓ Arpa, çavdar, buğday
- ✓ Polifenol içeren besinler

##### Yapay

- ✓ Ürünlere ilave edilen parçanmayan oligosakkaritler (Fruktooligosakkarit, inulin gibi)

Bağırsaktaki bazı tür mikroorganizmaların çoğalmasını sağlayan ya da uyararak sindirilemeyen besin bileşenleridir.

Fruktooligosakkarit ve galaktooligosakkarit alımının faydalı bakteriler olan Bifidobacterium ve Lactobacillus suşlarının oranını artırdığı gösterilmiştir (18). Bu durum da GLP-1 artışı, azalmış gıda alımı, azalmış karaciğer yağlanması ve azalmış yağ kitlesi ile ilişkili bulunmuştur (19). Obez ve fazla kilolu hastalarda on iki haftalık oligofruktoz tedavisi sonunda hastalarda kilo kaybı, kalori alımında azalma ve glukoz toleransında artma gözlenmiş, bu değişiklikler postprandial ghrelin azalması ve peptid YY'nin artmasına bağlanmıştır (20). Yine yapılan başka bir çalışmada prepiyotik olarak verilen oligofruktozun tüketimi glukoz toleransı ve metabolik parametrelere üzerine olumlu etkileri olan A.muciniphila konsantrasyonunu artırdığı gözlenmiştir (21). Besinsel polifenoller (üzüm, kıvılcık) fare barsağında A.muciniphila bakterisini artırmış, Firmicutes/Bacteroidetes oranını azaltarak metabolik sendrom ile ilgili tüm parametreleri azaltmıştır (22).

#### Bir Tedavi Olarak Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu

Fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT), Clostridium difficile enfeksiyonuna bağlı psödomembranöz enterokolit, irritabl bağırsak sendromu, kronik kabızlık-ışhal, inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi mide bağırsak hastalıklarında ve MS hastalığında kullanılmaya başlanmıştır. Bu amaçla metabolik hastalığı olan bireye sağlıklı bireyden canlı mikroorganizmaları içeren fekal materyalin transplantasyonu bağırsak



mikrobiyotasını düzenleyerek hastalığın şiddetini azaltabileceği ya da kür sağlayabileceği düşünülmüştür.

## Sonuç

Depresyon ve şizofreni gibi psikiyatrik hastalıklar, Alzheimer, Parkinson gibi nörolojik hastalık, mide-bağırsak hastalıkları-karaciğer yağlanması, kalp damar hastalıkları, obezite, şeker hastalığı ve kanser gibi günümüzün her türlü güncel hastalıkları bağırsaktaki belirli bazı bakteriler ile yakın ilişkili bulunmuş hatta faydalı bakterilerin probiyotik ajan olarak verilmesinin veya bu bakterileri içeren probiyotik besinlerin alınmasının hastalıklar üzerine olumlu etkileri gözlenmiştir. Bu nedenle artık belirli bazı hastalıklardan korunmada ve tedavide probiyotik-prebiyotik beslenme önemsenmelidir. Bu nedenle fonksiyonel gıdaların artık bir tedavi aracı gibi düşünülmesi uygun olacaktır.

Fakat başlıca probiyotikler olmak üzere özellikle insanlar üzerinde geniş katımlı çok merkezli çalışmalar yetersizdir ve yapılan çalışmalarda mikrobiyotanın kişiye, coğrafi koşullara, yaşam tarzına göre değişmesi nedeniyle farklı sonuçlar çıkmaktadır. Yakın gelecekte teknolojik gelişmeler ve büyük çaplı araştırmalar çerçevesinde mikrobiyotanın hastalıkların nedenleri ve tedavisindeki yeri daha iyi anlaşılacak ve güncel hastalıkların tedavisinde yeni ufuklar açılacaktır.

## Kaynaklar

- 1) Belkaid Y, Hand TW. Role of The Microbiota in Immunity and Inflammation. *Cell* 2014; 157: 121-41.
- 2) Ottman N, Smidt H, de Vos WM, et al. The Function of Our Microbiota: Who is Out There and What Do

They Do? *Front Cell Infect Microbiol* 2012; 9: 104.

3) Brown AJ, Goldworthy SM, Barnes AA, et al. The Orphan G Protein-coupled Receptors GPR41 and GPR43 are Activated by Propionate and Other Short Chain Carboxylic Acids. *J Biol Chem* 2003;278:11312-9.

4) De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, et al. Impact of Diet in Shaping Gut Microbiota Revealed by A Comparative Study in Children from Europe and Rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:14691-6.

5) De Wit N, Derrien M, Bosch-Vermeulen H, et al. Saturated Fat Stimulates Obesity and Hepatic Steatosis and Affects Gut Microbiota Composition by an Enhanced Overflow of Dietary Fat to The Distal Intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303: 589-99.

6) Churrua I, Fernandez-Quintela A, Portillo MP. Conjugated Linoleic Acid Isomers: Differences in Metabolism and Biological Effects. *Biofactors* 2009;35 :105-11.

7) Tang WH, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal Microbial Metabolism of Phosphatidylcholine and Cardiovascular Risk. *N Engl J Med* 2013; 368: 1575-84.

8) Windey K, De Preter V, Verbeke K. Relevance of Protein Fermentation to Gut Health. *Mol Nutr Food Res* 2012; 56: 184-196.

9) Goto T, Eden S, Nordenstam G, et al. Endotoxin Levels Insetra of Elderly Individuals. *Clin Diagn Lab Immunol* 1994; 1:684-8.

10) Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, et al. Obesity Alters Gut Microbial Ecology. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:11070-11075.

11) Zhu L, Baker SS, Gill C, et al. Characterization of Gut Microbiomes in Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH).

patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology* 2013 Feb;57(2):601-9.

12) Clarke SF, Murphy EF, O'Sullivan O, et al. Exercise and Associated Dietary Extremes Impact on Gut Microbial Diversity. *Gut* 2014; 63: 1913-20.

13) Li C, Li X, Han H, et al. Effect of Probiotics on Metabolic Profiles in Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-analysis of Randomized, Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e4088.

Depresyon ve şizofren gibi psikiyatrik hastalıklar, Alzheimer, parkinson gibi nörolojik hastalık, mide-bağırsak hastalıkları-karaciğer yağlanması, kalp damar hastalıkları, obezite, şeker hastalığı ve kanser gibi günümüzün her türlü güncel hastalıkları bağırsaktaki belirli bazı bakteriler ile yakın ilişkili bulunmuş hatta faydalı bakterilerin probiyotik ajan olarak verilmesinin veya bu bakterileri içeren probiyotik besinlerin alınmasının hastalıklar üzerine olumlu etkileri gözlenmiştir.

14) Tilg H, Moschen AR. Microbiota and Diabetes: An Evolving Relationship. *Gut* 2014; 63: 1513-21.

15) Tomatsu M, Shimakage A, Shinbo M, et al. Novel Angiotensin I-Converting Enzyme Inhibitory Peptides Derived from Soya Milk. *Food Chem* 2013; 136: 612-6.

16) Dong JY, Szeto IM, Makinen K, et al. Effect of Probiotic Fermented Milk on Blood Pressure: A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Br J Nutr* 2013; 110: 1188-94.

17) Guo Z, Liu XM, Zhang QX, et al. Influence of Consumption of Probiotics on The Plasma Lipid Profile: A Meta-analysis Of Randomised Controlled Trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011; 21: 844-50.

18) Garcia-Peris P, Velasco C, Lozano M A, et al., Effect of A Mixture of Inulin and Fructo-oligosaccharide on Lactobacillus and Bifidobacterium Intestinal Microbiota of Patients Receiving Radiotherapy: A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Nutr Hosp* 2012; 27: 1908-1915.

19) Delzenne NM, Cani PD. A Place for Dietary Fibre in The Management of The Metabolic Syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005;8: 636-40.

20) Parnell JA, Reimer RA. Weight Loss During Oligofructose Supplementation is Associated with Decreased Ghrelin and Increased Peptide YY in Overweight and Obese Adults. *Am J Clin Nutr* 2009;89: 1751-9.

21) Everard A, Lazarevic V, Derrien M, et al. Responses of Gut Microbiota and Glucose and Lipid Metabolism to Prebiotics in Genetic Obese and Diet-induced Leptin-resistant Mice. *Diabetes* 2011; 60: 2775-86.

22) Roopchand DE, Carmody RN, Kuhn P, et al. Dietary Polyphenols Promote Growth of The Gut Bacterium Akkermansia Muciniphila and Attenuate High-fat diet-Induced Metabolic Syndrome, Diabetes 2015; 64: 2847-58.