



KRONİK İNFLAMATUAR
BAĞIRSAK HASTALIKLARI

Kronik inflamatuvar bağırsak hastalıklarının (KİBH)

prevalansı Batılı ülkelerde özellikle yüksektir: Kuzey

Amerika, Okyanusya ve birçok Avrupa ülkesinde her 1000

kişiden yaklaşık 3'ünü etkilemektedir¹. Gelişmekte olan

ülkelerde şehirleşme ile birlikte sayılar artmaktadır.

KİBH hastalarında bakteriyel, fungal (mantar kaynaklı)

ve viral disbiyozisler tanımlanmış olsa da, disbiyozisin

hastalığın nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu henüz

bilinmemektedir. Yoksa disbiyozis enflamasyonun

başlamasında, sürmesinde veya şiddetinde rol oynayarak

bir kısır döngüye mi yol açmaktadır?

İÇİNDEKİLER



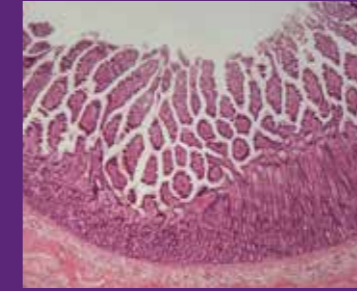
1

KİBH'DE DİSBIYOZİS

KİBH'nin bir bakteriyel
disbiyozis özelliği
S. 5

Her KİBH'nin kendi viromu
(virüs topluluğu) vardır
S. 6

Fungal disbiyozis ile çevre
arasındaki ilişki
S. 7



2

DİSBIYOZİSİN PATO FİZYOLOJİSİ

Bağırsak epitelinin rolü ve
doğal bağışıklık tepkisi
S. 8

Antimikrobiyal peptitlerin
rolüne odaklanma
S. 10



3

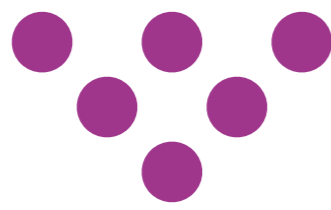
MİKROBİYOTA MODÜLASYONU HANGİ ROLÜ OYNUYOR OLABİLİR?

Dışkı mikrobiyotası nakli:
karışık sonuçlar
S. 11

Probiyotiklerin kullanımı:
VSL3 suşu öne çıkıyor
S. 12

UZMANLARLA
RÖPORTAJ
Pr Philippe Seksik s. 14

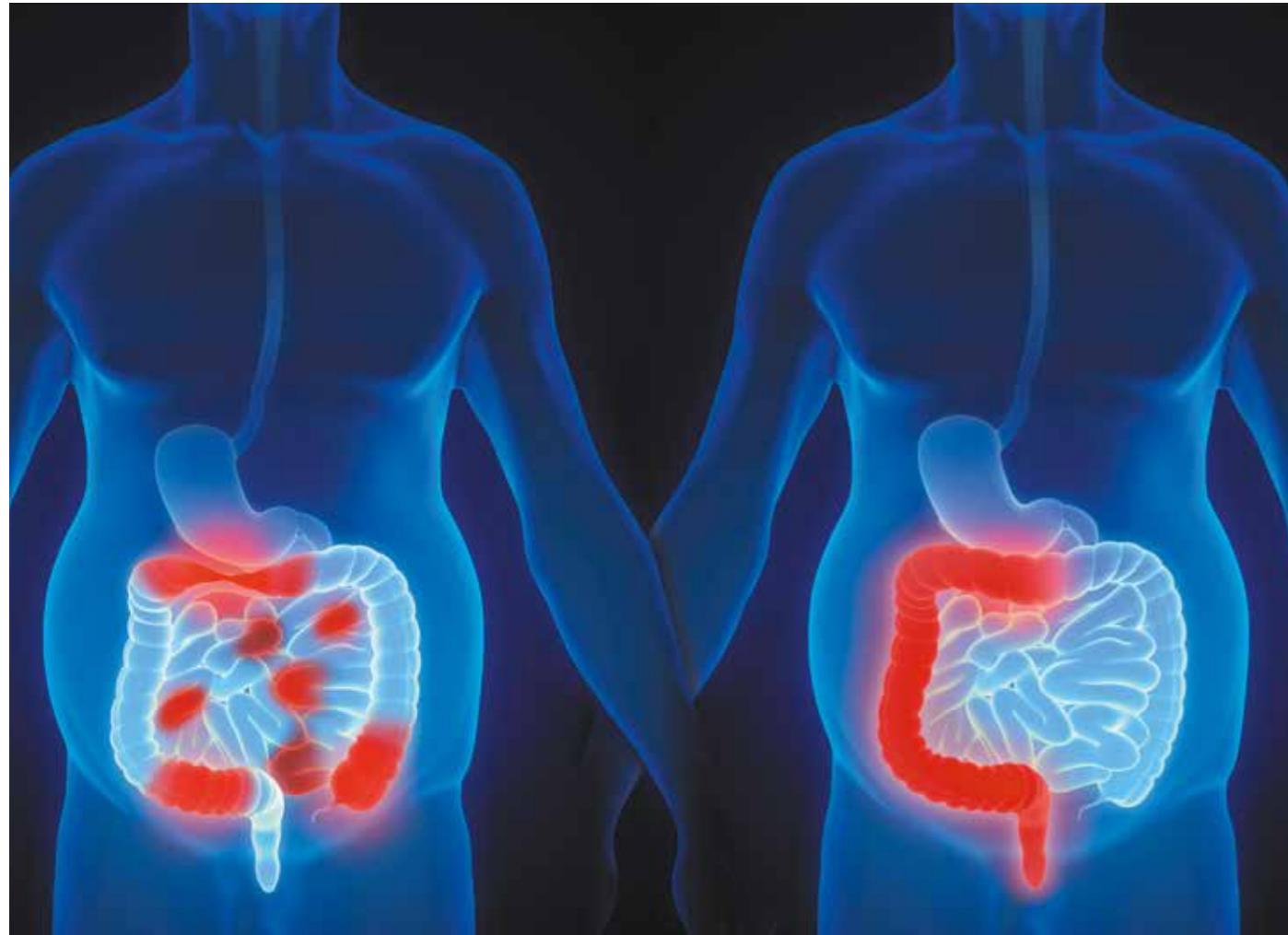
¹Ng SC, Shi HY, Hamidi N et al. *Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies*. Lancet. 2018 Dec 23;390(10114):2769-2778. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0. Epub 2017 Oct 16



1

KİBH'DE DİSBIYOZİS

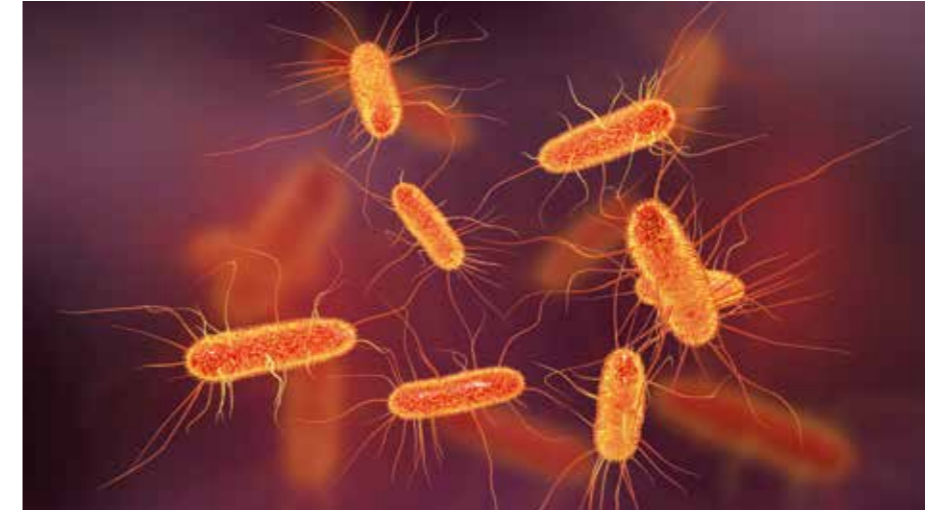
Kronik inflamatuvar bağırsak hastalıkları (KİBH) ya tüm bağırsak sistemini etkileyebilen (Crohn Hastalığı, CH) ya da rektum ve kolon ile sınırlı olabilen (ülseratif kolit, ÜK) gastrointestinal duvarın enflamasyonu ile karakterizedir. Bunlar, biyo-çeşitliliğin ve hastalığı patogenezinde ve/veya ilerlemesinde rol oynadığına inanılan bakteriyel, fungal ve viral mikrobiyotaların bozulmasıyla ilişkilendirilmektedir.



KİBH'nin bir bakteriyel disbiyozis özelliği

Bazı faydalı suşlarda azalma ve patojenik suşlarda artış ile kendini gösteren çift bakteriyel bir bağırsak disbiyozisi KİBH ile ilişkilendirilmektedir. Bu bileşim anormallikleri bu hastalıkların hem nedeni hem de sonucu olarak bir kısır döngüyü tetikleyebilir.

edilir³. Diğer enfeksiyöz ajanların aksine bu suşlar bağırsak mukus bariyerini geçebilmekte, ve bariyere yapışabilmekte ve sonrasında bağırsak epitel hücrelerini işgal etmekte ve makrofajlarda yaşayıp çoğalabilmektedir. Bu, büyük miktarlarda TNFa salgılanmasına yol açmakta ve bu da enflamasyona yol açmaktadır.



Escherichia coli

DİSBIYOZİS: KİBH'NİN NEDENİ Mİ SONUCU MU?

KİBH'nin bir belirteci (markör) olarak görülen bu bakteriyel bağırsak disbiyozisinin, KİBH'nin patogenezinde bir rolü olduğundan şüphelenilmektedir. Genetik olarak ÜK'ya yatkın fareler ile yapılan bir çalışma bu hastalık ile bağırsak disbiyozisi arasında iki yönlü bir ilişki ortaya çıkarmıştır⁶. Dolayısıyla bakteriyel disbiyozis sadece KİBH'nin başlamasına katkıda bulunmakla kalmaz ayrıca bağırsak enflamasyonunun sekonder bir sonucu da olabilir.

Bu ikili fenomeni açıklamak için farklı varsayımlar önerilmiştir: Firmicutes soyundan bazı türlerin anti-inflamatuvar özellikleri vardır ve bunlar, kolonositler için enerji üreten ana substratı temsil eden kısa zincirli yağ asitlerinin (KZYA) - özellikle butirat - ana üreticileridir. Ayrıca Firmicutes sayısında bir azalma, anti-inflamatuvar sitokinlerin (mukozaal bağışıklığın önemli regülatörleri) seviyelerini azaltarak ve/veya KZYA eksikliği aracılığıyla kolon bariyer fonksiyonunu değiştirerek lokal enflamasyonu tetikleyebilir veya yoğunluğunu artırabilir⁴.

KİBH hastalarında bağırsak mikrobiyotasında yapısal ve fonksiyonel değişiklikler gözlemlenmiştir. Akut bir kriz yaşayan hastalarda remisyondaki hastalara göre bileşim de farklıdır².

FAYDALI BAKTERİLERDE AZALMA VE PATOJENLERDE ARTIŞ

İlk özellik: azalan Firmicutes/Bacteroidetes oranı. Firmicutes soyundan gelen bazı faydalı bakterilerde azalma gözlemlenir; örneğin anti-inflamatuvar özellikleri olan ve azalması CH'nin bir belirteci gibi görünen bir ortakçı bakteri olan *Faecalibacterium prausnitzii*'nin daha düşük sayıda bulunması³; azalmış Firmicutes

oranı, KİBH hastalarında yaygın şekilde gözlemlenir⁴; indüklenmiş koliti bulunan fare modellerinde kanıtlanmış koruyucu etkileri olan bir bakteri *Bacteroides fragilis*'de (Bacteroidetes) önemli bir azalma⁵. Akut KİBH dönemi yaşayan hastalarda *Clostridium coccooides*, *Clostridium leptum*, *Faecalibacterium prausnitzii* ve *Bifidobacterium*² da daha düşük miktarlarda bulunur.

İkinci özellik: potansiyel olarak zararlı mikroorganizmaların fazla olması; özellikle Gammaproteobakteriler ve Aktinobakteriler. CH'de her üç hastadan birinde mukoza, *Escherichia coli*'nin AIEC (Yapışkan-invazif *Escherichia coli*) olarak adlandırılan bir suşu tarafından işgal

² Aleksandrova K, Romero-Mosquera B, Hernandez V. Diet, Gut Microbiome and Epigenetics: Emerging Links with Inflammatory Bowel Diseases and Prospects for Management and Prevention. Nutrients. 2017 Aug 30;9(9). pii: E962. doi: 10.3390/nu9090962

³ Torres J, Mehandru S, Colombel JF et al. Crohn's disease. Lancet. 2017 Apr 29;389(10080):1741-1755

⁴ Kho ZY, Lal SK. The Human Gut Microbiome - A Potential Controller of Wellness and Disease. Front Microbiol. 2018 Aug 14;9:1835

⁵ Coretti L, Natale A, Cuomo M et al. The Interplay between Defensins and Microbiota in Crohn's Disease. Mediators Inflamm. 2017;2017:8392523

⁶ Nagao-Kitamoto H, Shreiner AB, Gilliland MG 3rd et al. Functional characterization of Inflammatory Bowel Disease-Associated gut dysbiosis in gnotobiotic mice. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2016 Mar 3;2(4):468-481. eCollection 2016 Jul.

Her KİBH'nin kendi viromu (virüs topluluğu) vardır

Bakterilere ilave olarak bağırsak mikrobiyotası ayrıca virüslerden oluşur. Virüslere odaklanan çalışmalar hala nadir de olsa, bazı virüs ailelerinin varlığı veya yokluğu, CH ve ÜK'nin özel belirteçleri gibi görünmektedir.

KİBH'de rolü olabilecek ikinci mikrobiyota bileşeni hem ökaryot-enfekte eden virüslerden hem de en çok araştırılanlar olan bakteriyel hücreleri enfekte eden bakteriyofajlardan oluşan virüs topluluğudur (mikrobiyotanın viral bileşeni). KİBH hastalarında bu virüs topluluğu ile ilişkili bir disbiyozis gözlemlenmiştir: CH hastalarında bağırsak virüslerinde daha büyük bir değişiklik ilave olarak çeşitlilik kaybı. ABD'de ve İngiltere'de 2015 yılında yapılan bir çalışma da CH veya ÜK olan hastalarda enterik viromun çeşitliliğinde ve sayısında bir artış olduğunu ortaya çıkarmıştır⁷.

BAKTERİYEL MİKROBIYOTA ÜZERİNDE BAKTERİYOFAJLARIN ETKİSİ

Bakteriyofajların sayısı bakterilerden on kat fazladır ve bunlar bakteriyel bolluk ve çeşitliliğin kontrolü yoluyla mikrobiyota mekanizmasında rol oynar ve bu durum ya koruyucu ya da zararlı etkiye yol açar: CH hastalarında, Caudovirales bakteriyofajlarının genişlemesi bakteriyel çeşitlilikte bir kayıp ile ilişkilendirilir ve bakteriyel disbiyozis ile bağırsak enfeksiyonunda rolü olabilir⁸.

VIROM PARMAK İZİ

Virom (Virüs topluluğu) hakkında yapılan çalışmalar nadirken özellikle ökaryotik virüslere odaklananlar daha da nadirdir. Bunlardan bir tanesi sağlıklı kontrollerin bağırsak mukozasını erken dönemde KİBH tanısı konulan 8ve hiç tedavi almamış genç hastalarinki ile karşılaştırdı ve bağırsak enfeksiyonunun başlamasında, hastalığa özel belirli bir parmak izi ile bazı ökaryot-enfekte

eden virüslerin rolü olabileceğini ve bunların KİBH patogenezinde katkıda bulunabileceğini önerdi: Kontrollere ve CH hastalarına kıyasla Hepadnaviridae

ailesinden daha fazla virüs ve ÜK'li hastalarda daha fazla Polydnaviridae ve Tymoviridae; artan Hepeviridae (örneğin HEV'yi içeren bir virüs ailesi) bolluğu ve kontrollere kıyasla CH hastalarında daha az Virgaviridae. Bu virom parmak izleri yaşamın erken döneminde edinilebilir (örneğin beslenme yoluyla) ve kişinin KİBH'ye duyarlılığını daha sonraki dönemde artırabilir⁸.



Fungal disbiyozis ile çevre arasındaki ilişki

Bağırsak mikrobiyotasının fungal (mantar) bölümü (veya mikobiyota) bakteriyel bölümüne göre çok daha az araştırılmıştır ancak onun da rolü olabilir çünkü KİBH hastalarında bir fungal disbiyozis de gözlemlenmiştir. Bakteriler ile mantarlar arasındaki olası etkileşimlerden bahsedilmektedir.

KİBH hastalarında etkilenenler, sadece mikrobiyotanın bakteriyel ve viral bileşenleri değil gibi görünmektedir. Mikobiyota, yani bağırsak ekosistemindeki tüm mantarlar da bozuluyor gibi görünmektedir.

BOZULMUŞ MİKROBIYOTA

235 KİBH hastası ve 38 sağlıklı kontrol ile yapılan bir çalışma, etkilenen hastalarda bir fungal disbiyozisin bulunduğunu ortaya çıkardı: *Basidiomycetes/Ascomycetes* oranında bir artış, *Saccharomyces cerevisiae* yüzdesinde bir azalma ve *Candida albicans* yüzdesinde bir artış⁹. CH hastalarında mantarların çoğalmasının bakterilerin zararına olacak şekilde oluştuğuna ve bunun da çeşitlilik kaybını tetiklediğine inanılmaktadır. Ayrıca bu iki krallık (bakteriler ve mantarlar) arasındaki etkileşimler sağlıklı gönüllülerde gözlemlenenlerle kıyasla bozulmuş gibi görünmekte ve böylece KİBH'ye has krallıklar arasındaki değişimleri gözler önüne sermektedir. Mikrobiyotanın mantar bölümüne ilişkin veriler hala çok eksik olsa da, bu ilk sonuçlar mikrobiyotanın KİBH'nin patogenezinde bir rol oynadığını önermektedir. Biyo-çeşitlilik ve bileşimde değişimler ile kendini gösteren bu disbiyozis kendini bakteriyel disbiyozise eklemektedir.



BU DİSBIYOZİSİN BİR NEDENİ OLARAK ŞEHİRLEŞME

Bu arada bazı araştırma ekipleri hızlı şehirleşme ile KİBH dahil otoimmün hastalıkların artan insidansı arasında gözlemlenen bağlantıya odaklandı⁷. Mikobiyotayı içeren bir tanesi dahil çeşitli varsayımlar öne sürüldü: bağırsaklarda *Candida*'nın çoğalmasında destekleyen karbonhidratlardan zengin batı tarzı beslenme; kentsel alanlarda mantar biyo-çeşitliliğini azaltabilecek hava kirliliğinin etkisi; ve kırsal alandaki havaya göre bazı sporlardan (*Actinomyces*, *Botrytis*...) daha az zengin şehir havasının kalitesi. Şehirleşme, yalnızca mikrobiyotayı etkilemenin dışında ayrıca başka mikroorganizma topluluklarının (bakteriler, virüsler, parazitler...) disbiyozisi ile de ilişkili gibi görünmektedir.

ENTERİK HELMİNTLERİN ROLÜ^{7,10}

Helmintler parazitik solucanlardır. Bunlara nematodlar (yuvarlak bağırsak solucanı) ve plathelminthler (yassı bağırsak solucanı) dahildir.

Helmintlerin olmaması KİBH'nin oluşmasıyla ilişkilendirilirken varlıkları KİBH'nin oluşmasını engeller gibi görünmektedir.

Bunlar muhtemelen bağırsak mikrobiyotasında bağırsaklık düzenleyici bir rol oynarlar (anti-inflamatuar mekanizmaların gelişimi, bağırsak lümeninde mukus ve sıvı salgılanmasında artış...)

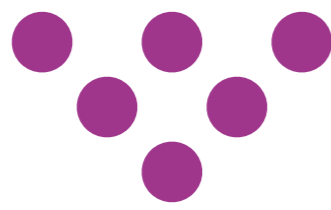
Trichuris suis yumurtalarının yenmesinin KİBH'ye karşı koruyucu bir etkisi olabilir.

⁷ Zuo T, Kamm MA, Colombel JF et al. Urbanization and the gut microbiota in health and inflammatory bowel disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2018 Jul;15(7):440-452

⁸ Ungaro F, Massimino L, Furfaro F et al. Metagenomic analysis of intestinal mucosa revealed a specific eukaryotic gut virome signature in early-diagnosed inflammatory bowel disease. Gut Microbes. 2019;10(2):149-158

⁹ Sokol H, Leducq V, Aschard H et al. Fungal microbiota dysbiosis in IBD. Gut. 2017 Jun

¹⁰ Helmy H. Human helminth therapy to treat inflammatory disorders - where do we stand? BMC Immunol. 2015 Mar 26;16:12. doi:10.1186/s12865-015-0074-3



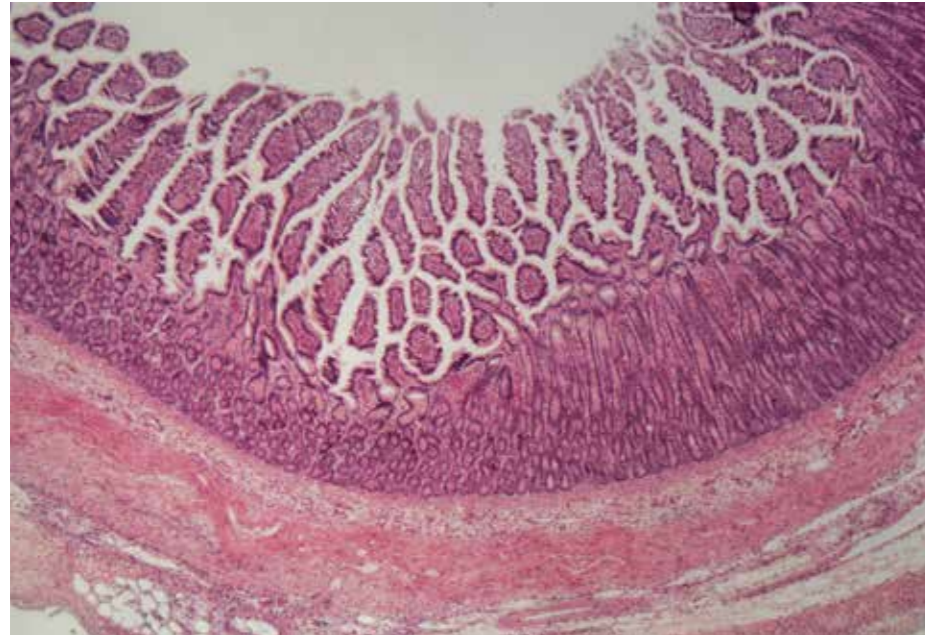
2

DİSBIYOZİSİN PATOFİZYOLOJİSİ

KİBH’de gözlemlenen disbiyozis, artık durdurma (bariyer) rolünü oynayamayan bağırsak epitelinin değişimi ile olduğu kadar enflamasyonu destekleyecek şekilde lokal doğal bağışıklık tepkisinde bir bozulma ile ilişkili olabilir. Açıklamalar ve antimikrobiyal peptitlere odaklanma.

Bağırsak epitelinin rolü ve doğal bağışıklık tepkisi

KİBH hastalarında gözlemlenen bağırsak bariyerindeki değişim disbiyozisin patofizyolojisini açıklayabilir: sadece bu mekanik sınır değil onun ilk bağışıklık savunma hattı da değişecektir.



İyonların, su ve diğer besin maddelerinin emilimindeki rolünün yanı sıra bağırsak bariyeri bir duvar işlevi görür ve bağırsak lümenine bakterilerin girişine engel olur. Ancak geçirgenliği Crohn hastalığının (CH) akut aşamalarında artar ve bu durum mukus yoluyla bakterilerin yer değiştirmesi ile birlikte lokal enflamasyonu teşvik eder.

BAĞIRSAK BARIYERİNİN ROLÜ

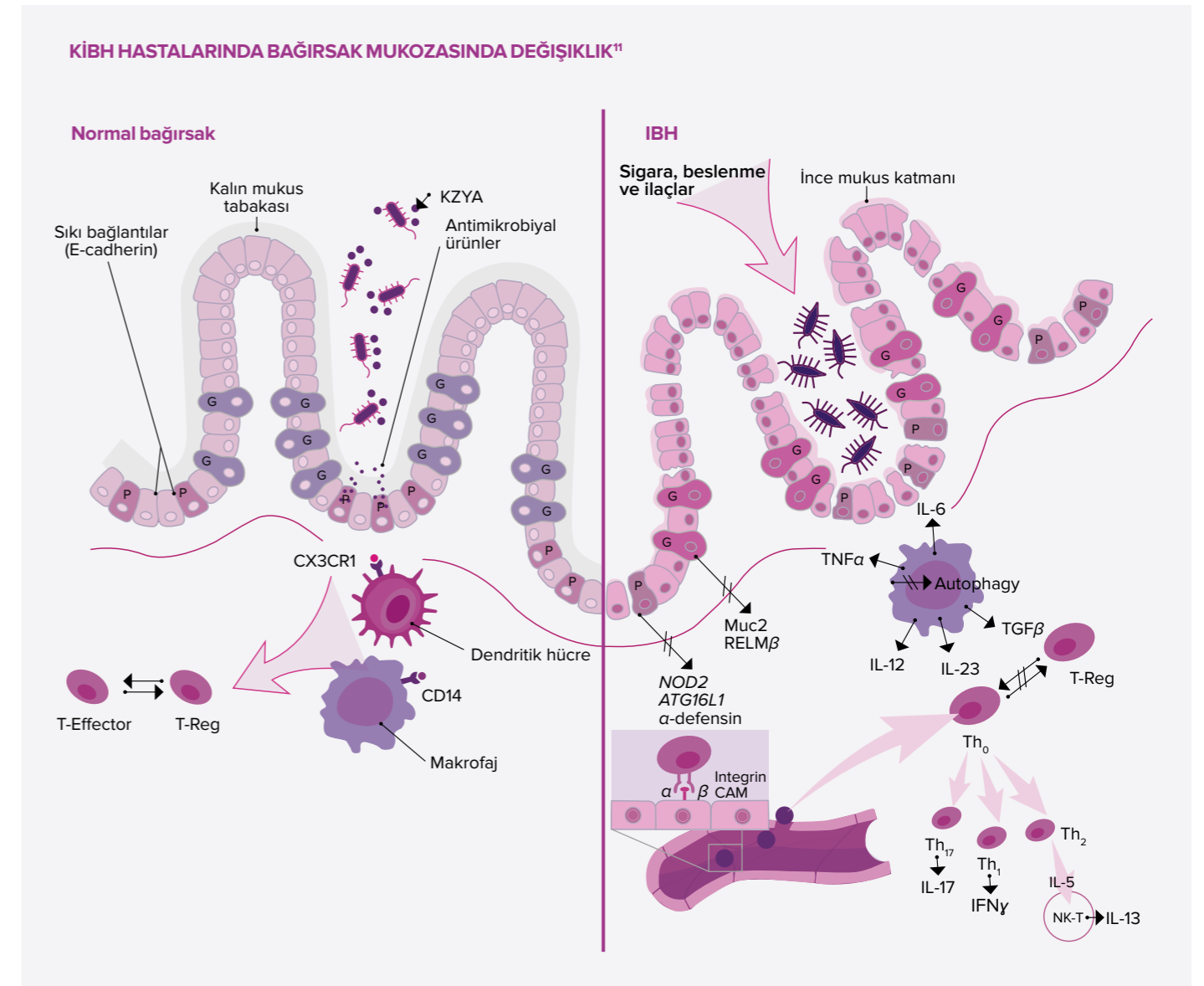
Potansiyel nedenler: bağırsak epitelial kaderinlerin (hücre içi tutunmada önemli bir rol oynayan glikoproteinler) sıkı bağlarında değişiklik; epitelial rejenerasyon ile ilişkili bazı transkripsiyon¹¹ faktörlerinin olaya dahil olması. Tartışılmakta olan diğer mekanizmalar arasında kalınlığı patojenik bakterileri uzakta tutan ancak KİBH hastalarında ciddi oranda azalan bağırsak mukusu yer almaktadır. Bu durum, bozulmaları fare modellerinde kolitin oluşmasını tetikleyen mukus-üreten goblet hücrelerin değişimi ile açıklanabilir. Bu ayrıca CH hastalarında, homeostazda rol oynadığı ve antimikrobiyal salgı yoluyla bağırsak mukusunun bir savunma rolü olduğu bilinen küçük bağırsak kriptlerinin en altında yer alan Paneth hücrelerini bozulması ile açıklanabilir^{5,11}.

BAĞIŞIKLIK SİSTEMİNİN İLK SAVUNMA HATTI

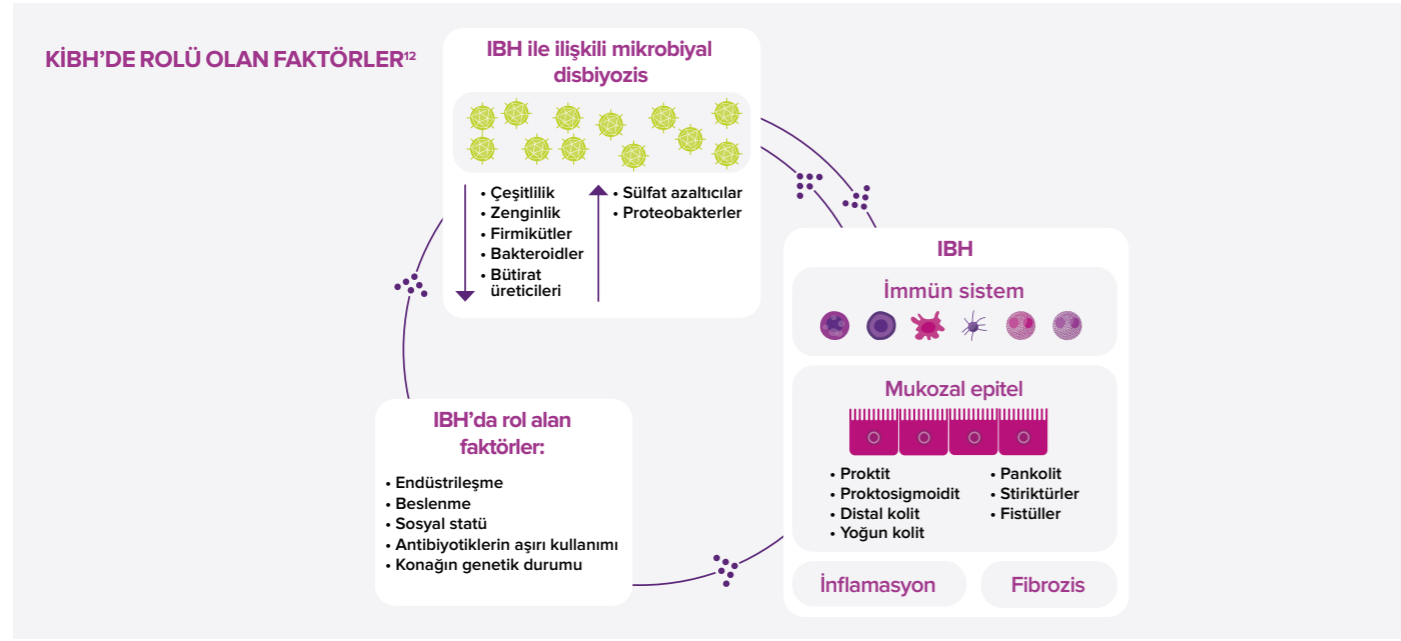
Bilimsel literatür ayrıca doğal bağışıklığın, daha spesifik olarak dendritik hücreler, makrofajlar, doğal lenfoid hücreleri ve nötrofillerin dahil olduğu çeşitli mekanizmalardan da bahsetmektedir. Önceden anlatılan sistemi tamamlayan bu hücreler bağışıklık sisteminin ilk sa-

vunma hattı olarak çalışır. Sağlıklı gö-nüllülerin bağırsaklarında makrofajlar hipoaktifdir (azalmış çoğalma ve aktivite) ve anti-inflamatuar sitokinler üretilir¹¹. Bunun aksine KİBH hastalarında doğal bağışıklık hücre popülasyonundaki denge bozukluğu çeşitli durumlar ile ilişkilendirilebilir¹¹: makrofaj aktivitesinde azalma ve eksik nötrofil göçü

nedeniyle geçirgen hale gelen mukusu geçen bakteriler; belirli makrofajlar tarafından pro-inflamatuar sitokinlerin (TNF- α ve IL-6) büyük miktarlarda üretilmesinin tetiklediği enflamasyon ve adaptif bir bağışıklık yanıtı tetikleyen dendritik hücrelerin birikmesi nedeniyle inflamatuar T-hücrelerinin göçü.



¹¹ Ramos GP, Papadakis KA. *Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases*. Mayo Clin Proc. 2019;94(1):155-165



Antimikrobiyal peptitlerin rolüne odaklanma

Antimikrobiyal peptitler (AP) kişiyi/konağı patojenik mikroorganizmaların saldırılarına karşı koruyan hayvan ve bitkiler alemlerinde mevcut küçük çok-işlevli peptitlerdir. Bunların arasında defensinler bulunur; bu şekilde adlandırılmalarının nedeni bunların konağı savunan peptitler olarak işlev görmeleridir.



Defensinlerin doğal bağışıklıkta önemli bir rolü vardır. İnsanlarda on defensin tanımlanmıştır: esaslı olarak Paneth hücrelerinden salgılanan altı defensin, nötrofiller ve bazı bağırsak makrofaj popülasyonları ve bazı bağırsak makrofaj popülasyonları ve bazı bağırsak makrofaj popülasyonları ve bazı bağırsak makrofaj popülasyonları tarafından salgılanan dört defensin⁵.

ETKİ MEKANİZMALARİ

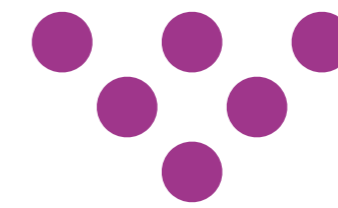
Antimikrobiyal peptitlerin etki mekanizmaları değişikdir⁸: bazıları bakteriyel membranlarda delik açar ve iyon ve besin maddeleri sızıntısına, yapı kaybına ve hatta bakteriyel lizise yol açar; diğerleri ise "bakterilere" bağlanır ve öldür-

meden bunların bağırsak epitelinden geçişini sınırlar; bir başka deyişle patojen kolonizasyonunu azaltır ve bağırsak lümenindeki bakteri topluluklarının bileşimini ve yoğunluğunu değiştirir.

CROHN HASTALIĞI VE DEFENSİNLERDE AZALMA

CH ileumu etkilediğinde, bazı α-defensinlerin üretimi azalır ve bu da, antibakteriyel aktiviteyi azaltır ve patojenik bakterilerin nüfuz etmesine destek olur⁵. Olası açıklamalar arasında bakteriyel yüzeyin tanınmasında ve defensin üretiminin başlamasında rolü olan NOD2 gen mutasyonu ve bozulmasının insanlarda görülen birçok kanser tipinin oluşumunda rolü olduğu bozulmuş sinyal yolları yer almaktadır. Bazı araştırmacılar α-defensin içeriğindeki azalmanın enflamasyonun nedeni değil sonucu olduğuna inanmaktadır⁴. Kolonik CH'de, sadece β-defensin oranları bozulur⁵: β-defensin tip 2'nin salgılanmasında artış ve tip 1'de azalma. Bazı bilim insanları etkilenen hastalarda kromozom 8'de bulunan genin kopyasının daha az sayıda olmasının (4 yerine 3) suçlu olduğuna inanmaktadır.

¹² Somineni HK, Kugathasan S. *The microbiome in Inflammatory Bowel Disease: from prevailing clinical evidence to future possibilities*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019



3

MİKROBİYOTA MODÜLASYONU HANGİ ROLÜ OYNUYOR OLABİLİR?

Bağırsak disbiyozisi KİBH ile ilişkili gibi görüldüğü için, mikrobiyota modülasyonu ilgili tedaviler için yeni bir alan olabilir. İki olası seçenek: dışkı mikrobiyotası nakli veya probiyotik kullanımı.

Dışkı mikrobiyotası nakli: karışık sonuçlar

Dışkı mikrobiyotası nakli, hastaların dışkının her gramında yaklaşık 10¹¹ bakteri ve ayrıca mantar, virüs ve arke almalarını sağlar. Amacı bağırsak disbiyozisini düzeltmektir. Gerekli girişimlerin sayısı ve sonuçlar kişiye ve kişinin patolojisine göre değişir ve protokol kesintisiz kontroller gerektirir¹³.



Bağırsak mikrobiyotasının modülasyonu (değiştirme) KİBH için potansiyel bir tedavidir. Pratikte bu strateji dışkı mikrobiyotası nakli (DMN) yoluyla gerçekleştirilebilir. Bir veya daha fazla sağlıklı donörden dışkı maddesi alınır ve bu, bir nasogastrik tüp yoluyla, kolonoskopik lavman sırasında veya en son olarak oral kapsüller yoluyla hastanın distal gastrointestinal sistemine aktarılır. Bu protokol nükseden Clostridium difficile enfeksiyonlarında halihazırda başarılı şekilde kullanılmaktadır. Ancak KİBH'de nasıl olabilir?

ÜLSERATİF KOLİT

İlk testlerin güvenlik koşulları tatmin edici olsa da ve tedavi ülseratif koliti (ÜK) olan bazı hastalarda kısmen veya tamamen remisyona yol açsa da, diğer girişimler daha tartışmalıdır¹⁴. Donörün dışkı bileşimi kalitesi, nakil sayısı ve erken tedavi, başarı şansını değiştirebilir ve sonuçların heterojenliğinin post-hoc (sonradan olanı önceki olanın nedeni olarak görme yanışı) açıklaması olarak görünebilir.

¹³ <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/important-safety-alert-regarding-use-fecal-microbiota-transplantation-and-risk-serious-adverse>

CROHN HASTALIĞI (CH)

Crohn hastalığına (CH) ilişkin yapılan çalışmalar sayıca az olsa da ya pozitif (klinik ve endoskopik remisyona) ya da nötr sonuçlar üretmiştir. Hastalıkta anlamlı bir azalma göstermeyen tek çalışmada hastalar gene de yaşam kalitesinde bir iyileşme olduğunu bildirdiler¹⁴. Crohn hastalığında dışkı naklinin klinik etkililiğini teyit etmek üzere ilave çalışmaların yapılması hala gereklidir.

BİRÇOK BEKLEYEN SORUN

Hastalık ne olursa olsun aşağıdaki konularda cevapsız kalan sorular vardır: Birden fazla dışkı nakli gerektirebilecek DMN yaması; çoğunlukla KİBH prevalansının yüksek olduğu ülkelerde yaşayan donörlerden elde edilen nakil yapılmış mikrobiyotanın kalitesi; nakil sonrası mikrobiyotanın değişen fonksiyonlarının geri yerine konması (örneğin butirat gibi koruyucu kısa zincirli yağ asitlerinin üretimi) ve tabii ki disbiyozisin nedeni veya sonucu olarak enflamasyonun rolü¹⁴.



Probiyotiklerin kullanımı: VSL3 suşu öne çıkıyor

Canlı faydalı bakterilerin suşları ile tedavi uzun süredir KİBH'ye karşı en güvenli ve en sürdürülebilir yaklaşım olarak kabul edilmekteydi. Bazıları ÜK'nın tedavisinde etkili gibi gözükse de, bunların CH'ye karşı kullanımına ilişkin çalışmalarda hala kesin bir sonuç yoktur.



Probiyotikler yeterli miktarlarda vücuda alındığında sağlık faydaları sağlayan canlı mikroorganizmalardır. Çeşitli etki mekanizmaları KİBH'de probiyotiklerin faydalı etkilerinin altını çizebilir: bağırsak mikrobiyotası bileşiminde değişiklikleri tetikleyerek bağırsak disbiyozisinin azaltılması; bağırsak mikrobiyotasının metabolik aktivitesinin düzenlenmesi; pro-inflamatuar süreçlerin ortadan kaldırılması ve immünomodülasyon¹².

HASTALIĞA BAĞLI OLARAK ZİT SONUÇLAR

ÜK'de tek bir suş (*E.coli* Nissle 1917 türünden) içeren probiyotikler ile birlikte *Bifidobacterium* ile fermente edilen sütün hastalık remisyonunu tetiklemekdeki etkililiği, standart antienflamatuar tedavilerinkine (mezalazin) benzerdi¹². Bakteri suşlarının farklı kombinasyonları da test edildi ancak bir istisna dışında hastalık remisyonu üzerinde etki görülmedi: aşağıdaki 8 farklı suştan oluşan¹⁵ ve "VSL3" olarak adlandırılan bir karışım ÜK semptomlarında^{13,16} (rektal kanama ve dışkılama sıklığı) anlamlı bir azalma-



ya yol açtı, ve bir çalışma remisyonu korumada etkin olduğunu kanıtladı. Aynı karışım poşit hastalarında da etkin gibi görünmektedir: koloproktektomiden kaynaklanan inflamatuvar alevlenme dönemlerini önlemekte ve remisyonu sürdürmektedir^{17,18}. Ancak şu ana kadar probiyotiklerin CH'ye karşı faydalı olduğu gösterilmemiştir. ÜK ve poşite karşı etkili olduğu kanıtlanmış suşlar ile yapılanlar dahil gerçekleştirilen nadir çalışmalardan elde edilen sonuçlar zayıftır ve kesin sonuca ulaşılmasını sağlamamaktadır^{12,15}.

İLAVE ARAŞTIRMALAR

Klinik dışı ve klinik sonuçların heterojenliği kişiyle (konak) ilişkili faktörlere (yaş, cinsiyet, beslenme, hastalığın yeri, şiddeti, ailede KİBH geçmişi) ve kullanılan probiyotik preparatlara (suş tipi, konsantrasyon, probiyotiğin uygulama şekli, potansiyel kolonizasyon ve suş sağkalım oranı) en azından kısmen de olsa atfedilebilir. Doz ve probiyotik uygulama süresi gibi diğer faktörlerin de, advers etkileri minimum olan ve hatta advers etkisi bulunmayan bu terapötik yaklaşımın başarısında birincil bir rol oynadığı ileri sürülmektedir¹².

HIJYEN VE BESLENME KURALLARI²

Aşırı enerji ve/veya makro-besin maddeleri alımı (doymuş yağ? rafine şeker?) bağırsak enflamasyonunu artırıyor gibi görünürken aşağıdaki gibi çeşitli mikro-besin maddeleri bunu modüle edebilir: A, C, E ve D vitaminleri, folik asit, beta-karoten, eser elementler (çinko, selenyum, manganez ve demir).

KİBH'ye özel mevcut bir beslenme tavsiyesi olmadığı için hastaların semptomlarını kötüleştirebilecek yiyeceklerden (hastalığın alevlenmesi sırasında lif oranı yüksek yiyecekler, kafein, alkol, aşırı yağlı gıdalar vb) kaçınması tavsiye edilir.

Karmaşık karbonhidratları sınırlandıran ve şeker içermeyen spesifik karbonhidrat diyeti (SKD), düşük FODMAP diyeti (fermente edilebilir şeker yok) ve Akdeniz tipi beslenme anti-inflamatuar özellikler göstermiştir ve bazı koşullar altında iyileşmeyi tetikleyebilir. Ancak beslenmede denge bozukluğuna yol açma riski nedeniyle eliminasyon diyetleri tartışmalıdır.

Sigara içilmez.

¹⁴ Weingarden AR, Vaughn BP. Intestinal microbiota, fecal microbiota transplantation, and inflammatory bowel disease. *Gut Microbes*. 2017 May 4;8(3):238-252

¹⁵ *Lactobacillus paracasei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii*, *Bifidobacterium longum*, *B. breve*, *B. infantis*, *Streptococcus thermophilus*

¹⁶ Derwa Y, Gracie DJ, Hamlin PJ et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46:389-400

¹⁷ Shen J, Zuo ZX, Mao AP. Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn's disease, and pouchitis: meta-analysis of randomized controlled trials (ERRATUM). *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:21-35

¹⁸ Dong J, Teng G, Wei T et al. Methodological Quality Assessment of Meta-Analyses and Systematic Reviews of Probiotics in Inflammatory Bowel Disease and Pouchitis. *PLoS One*. 2016 Dec 22;11(12):e0168785

PR PHILIPPE SEKSIK



Profesör Philippe SEKSIK Saint-Antoine Hastanesinin (AP-HP, Paris Fransa) gastroenteroloji ve beslenme bölümünde çalışan ve Saint Antoine araştırma merkezindeki (UMRS_U938) “Mikrobiyota, bağırsak ve enflamasyon” araştırma biriminin eş-direktörü olan bir doktor ve araştırmacıdır.

KİBH’NİN YENİLİKÇİ YÖNETİMİNE DOĞRU

C

KİBH tanısı nasıl konur?

Spesifik bir test mevcut olmadığı için, KİBH tanısı enflamasyonu ve kronik durumunu teyit etmek üzere doktorun birlikte kullanması gereken bir seri teste dayanır. Crohn Hastalığında (CH) enflamasyon tüm bağırsak sistemini etkileyebiliyorken, ülseratif kolitte (ÜK) rektum ve kolon ile sınırlıdır. Genelde tanı uzman doktor tarafından konur. Tanı konulması göreceli olarak basittir ve endoskopi ve biyopsiler ile ve bazen de bağırsakların MRI görüntüleri ile desteklenir. Daha çok Kuzey Avrupa’da yaşayanlar olmak üzere hayatlarının bir noktasında her 100 Avrupalının 1’inde KİBH oluşacağını hatırlatmak gereklidir. KİBH’ler genelde genç hastalarda saptanır: CH için ortalama 28 yaş ve ikinci bir tepe noktasının sigarayı bıraktıktan bir kaç ay sonra yaklaşık elli yaşta görüldüğü ÜK için yaklaşık otuz yaş. (Sigara içmek CH’yi kötüleştirirken çelişkili şekilde ÜK semptomlarını sınırlar).

“Bağırsak mikrobiyotası şüphesiz ki umut verici bir araştırma alanıdır”

Hastalara ne tip çözümler sunulabilir?

CH ve ÜK’nin yönetiminin güçlüğü, birbirini takip eden hastalığın alevlenme dönemlerinin yol açtığı anatomik hasarları önleyen arka plan tedavisinde yapılan ayarlamalardan ve herhangi bir cerrahi prosedürü mümkün olduğu kadar fazla geciktirme ihtiyacından kaynaklanmaktadır. Hastalığın kötüleşmesinin tedavisi için; çok

fazla advers etkiye, morbidite ve mortaliteye yol açan kortikosteroidlerin kullanımından kaçınmak önemlidir. Klinik şiddet konusunda güvenilir biyo-belirteçlerinin yokluğunda bir denge bulmak oldukça ince ve derinlikli bir çalışmadır... Ayrıca kolonik displazinin olmadığını (dolayısıyla zaman içinde kanserin olmadığını) teyit etmek ve herhangi bir enfeksiyondan (tüberküloz, herpes...) kaçınmak için bir veya daha fazla immünosupresan reçetesi yazarken (örneğin aşı programı ve serolojik gözlem) KİBH’si olan hastalar yakından takip edilmelidir. Ve son olarak hastalara günlük hayatlarında eşlik edilmelidir: okul, seyahat, cinsellik, evlilik, çocuklar, beslenme... çünkü KİBH bazı hastaların gündelik fonksiyonlarını gerçekleştirmelerine çok engel olabilir (%30 ile 50 arası).

Mikrobiyota; bugün ve gelecekte tedavi için çok önemli bir araştırma alanı?

KİBH konusundaki araştırmalar çok aktiftir ve yeni moleküllerin araştırılmasını, hastalığın alevlenmesinin yönetimi ve tedavi stratejilerinin uygulanmasını içerir. Bunların arasında bağırsak mikrobiyotası hiç kuşkusuz ki umut vaat eden bir araştırma alanıdır: bağırsak mikrobiyotasının gastrointestinal sistemde enflamasyonu tetiklediğini ve devam ettirdiğini anlamaya başlıyoruz. Mikrobiyota ve konak (kişi), türlerin eş-evrimiyle ilişkili birçok sembiyotik işlem aracılığıyla iletişim kurar. Ancak bilinmeyen nedenlerden dolayı, bu sembiyotik ilişkiler bazen bozulur; probiyotikler, metabiyoetikler (mikrobiyota metabolitleri) veya dışkı mikrobiyotası nakli yoluyla (dengesi bozulmuş mikrobiyotanın sağlıklı olarak kabul edilen bir mikrobiyota ile değiştirmesini içeren pragmatik bir yöntem) mikrobiyotayı modüle etmeye ve bozulmuş olabilecek fonksiyonların yerine konmasına yönelik etki mekanizmalarını bulmak için araştırmalara duyulan büyük ihtiyacın nedeni budur. ●



Bize web sitemizden de ulaşabilirsiniz
bmi-pro.com





Kronik inflamatuvar bağırsak hastalıkları

İki ana inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBH) vardır: Crohn hastalığı (CD) ve ülseratif kolit (UC). Her ikisi de gastrointestinal sistemin tümünün veya bir kısmının iltihaplanması ile karakterizedir ve özellikle Batı ülkelerinde yaygınlığı artmaya devam etmektedir.

IBH, bağırsak mikroorganizma popülasyonlarındaki dengesizliklerle ilişkilidir.

Bu disbiyoz bakteriyel (mikrobiyota), aynı zamanda viral (virome) ve mantar (mikobiyota) kaynaklı olabilir. Bunların hastalığın hem nedeni hem de sonucu olduğundan şüphelenilir ve bazen özel imzası olabilir.

Hastalarda bağırsak bariyerinin bozulması, bakteriyel translokasyonu ve lokal inflamasyonu destekleyen ve doğuştan gelen bağıışıklık tepkisini (Crohn hastalığı durumunda defensinlerde azalma) bozan, böylece organizmayı patojenlere maruz bırakan önemli bir faktördür.

Bağırsak iltihabını sınırlamayı amaçlayan sağlık ve diyet kurallarının ötesinde, mikrobiyota modülasyonu gelecekteki tedavi için anahtar bir yol olabilir. Dışkı nakli veya probiyotikler, IBH hastalarında bozulmuş konak / mikrobiyota simbiyotik ilişkilerini eski haline getirebilir.

BIOCODEX 
Microbiota Institute

biocodexmicrobiotainstitute.com/pro