

# DİSBİOZİS İLİŞKİLİ GASTROİNTESTİNAL SİSTEM HASTALIKLARI

Dr. Figen Gürakan

14. Ulusal Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Kongresi

12-15 Mayıs, KKTC

# Konuřma Planı

- ▶ Mikrobiata- Disbiozis tanımlama
- ▶ Oluřum mekanizmaları
- ▶ Disbiozisin İnflamatuvar barsak hastalıkları
- ▶ Çölyak
- ▶ Fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar
- ▶ GÖR
- ▶ Besin allerjileri
- ▶ ile ilişkileri

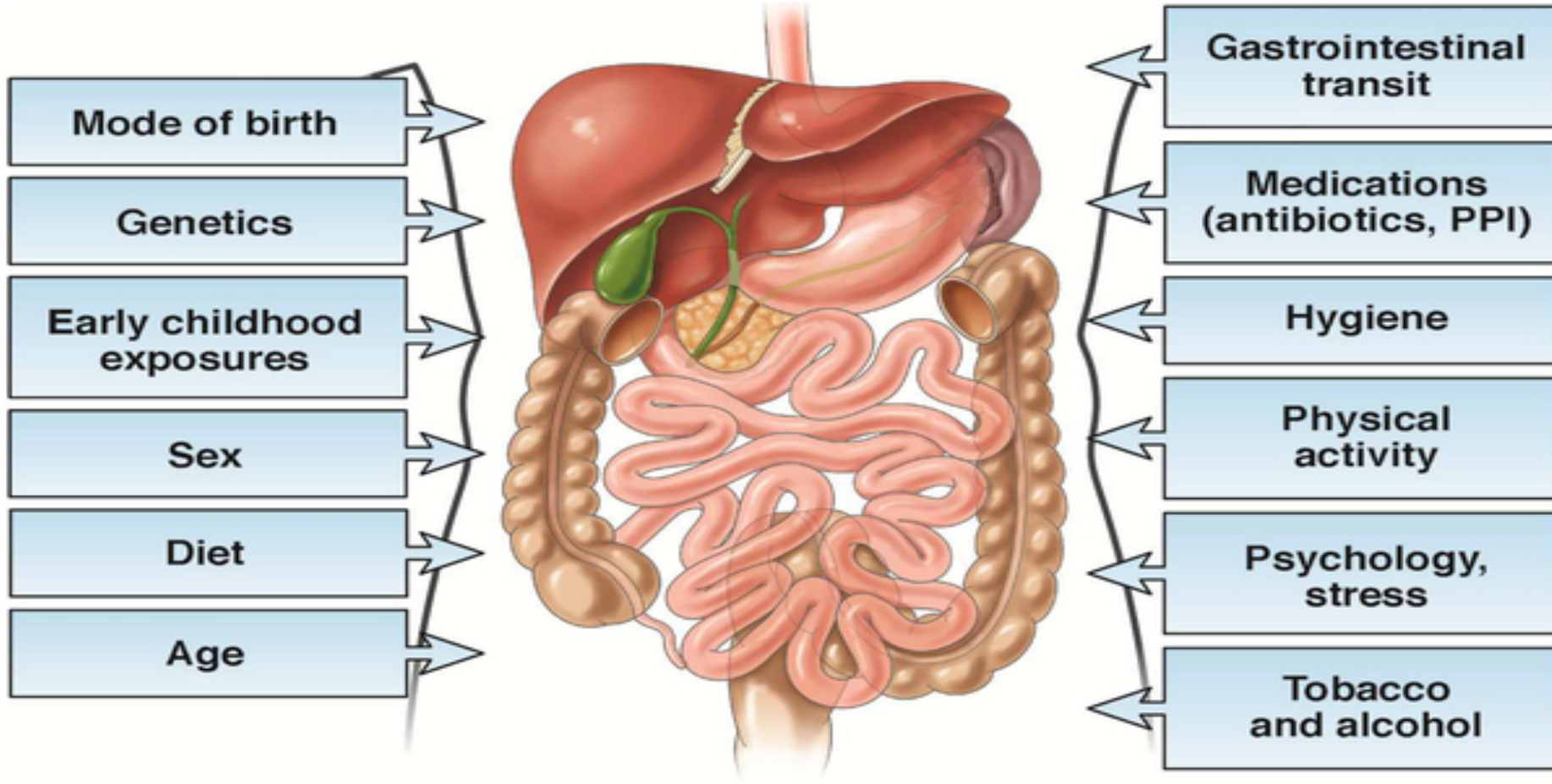
# Mikrobiyanın özellikleri

- ▶ İnsan vücudunda, çoğu deri ve GIS de olmak üzere >100 trilyon komensal, patojen ve simbiyotik mikroorganizma yaşar, toplam hc sayımızın >10 katı
- ▶ Bakteri (100 farklı cins, 1000 tür), virus, mantar, archea lar
- ▶ Mikrobiyanın genomları= Mikrobiyoma, insan genomunun>100 katı
- ▶ Önceleri yalnız kültürle saptanırken şimdi gayta ya da mukozal bx lerle DNA sekanslamayla
- ▶ Mideden kolona doğru sayı ve çeşitlilik artar, çoğu kolonda
- ▶ Çoğunluk anaerob, firmiküt ve bakteroidetesler %90 ı

# Mikrobiatanın oluřumu

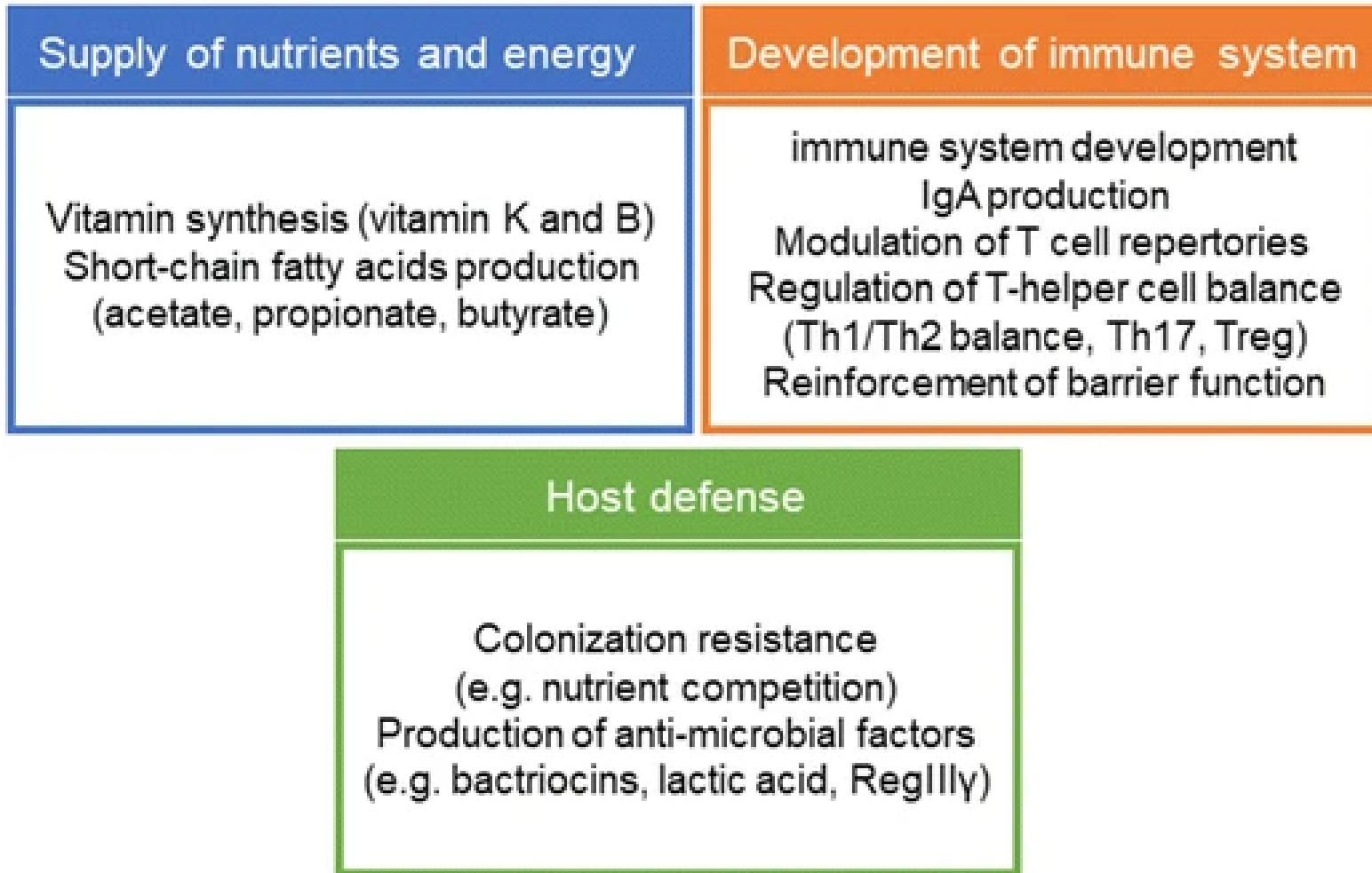
- ▶ Kolonizasyon İU başlar, umblikal kord, amnion sıvısında bakteri var
- ▶ Annenin deri ve vaginal florası, gaytası ve çevreden gelenlerle artar
- ▶ Anne sütü bakteri içeriğiyle kolonizasyona yardımcı
- ▶ 2-3. yaşta eriřkin tipi, göreceli olarak stabil

# Mikrobiyatayı etkileyen faktörler



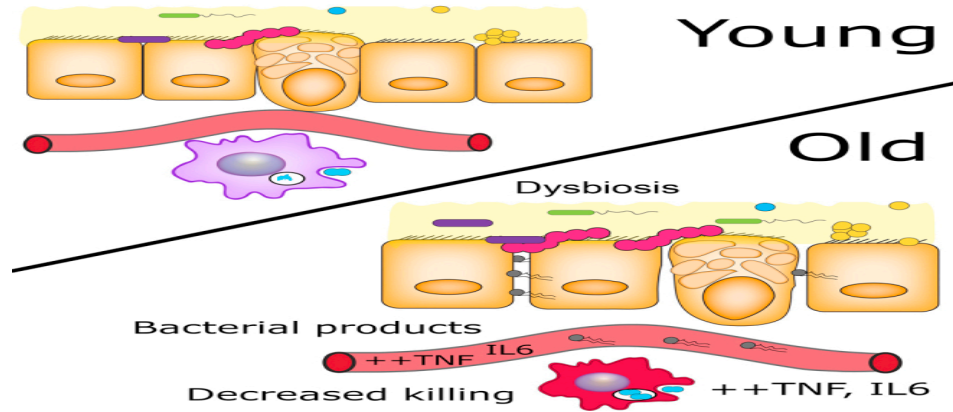


# Mikrobiyatanın Fonksiyonları

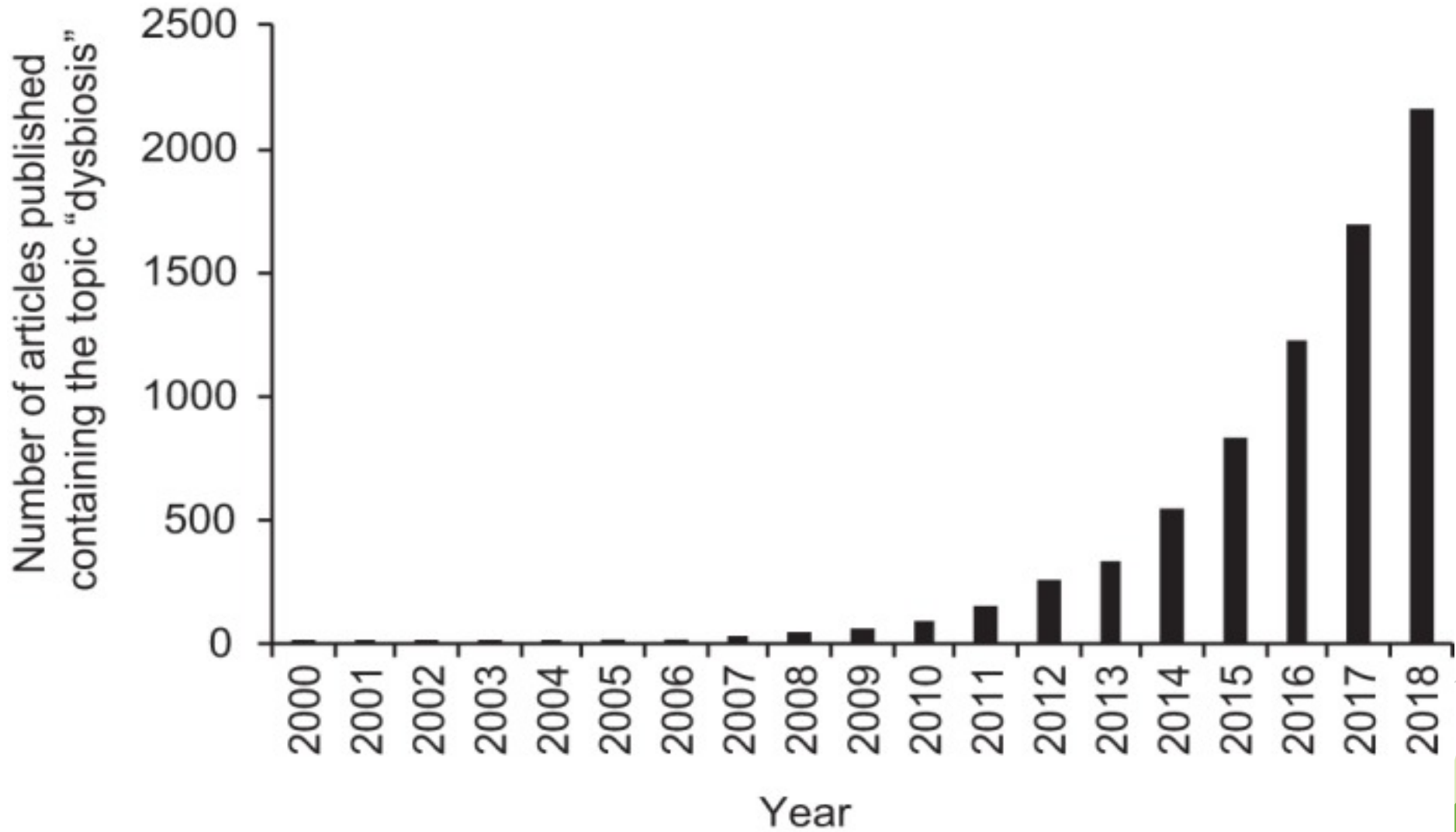


# Disbiozis

- ▶ Mikrobiota ile host arasındaki homeostazın bozulması, bakterilerin miktarı, çeşitliliği ve metabolik fonksiyonlarının bozulması
- ▶ Bakteriler diyetle gelen besin m'ni kolonizasyon ve çoğalma için kullanırken, host hc. de mikrobiyal metabolitleri enterositlere enerji kaynağı ve immün modülatör olarak kullanır.
- ▶ Barsakla diğer organlar arasında (beyin, akciğer, karaciğer, deri, kemik ) mikrobiotanın oluşturduğu akslar var
- ▶ Disbiozis intestinal ( İBH, çölyak, fonk. GIS HAST., gör)) ve extra intestinal hast.( met. Sendr, obezite, atopik hast., tip 1 DM, MS, RA, SLE)ın patogenezinde yer alır

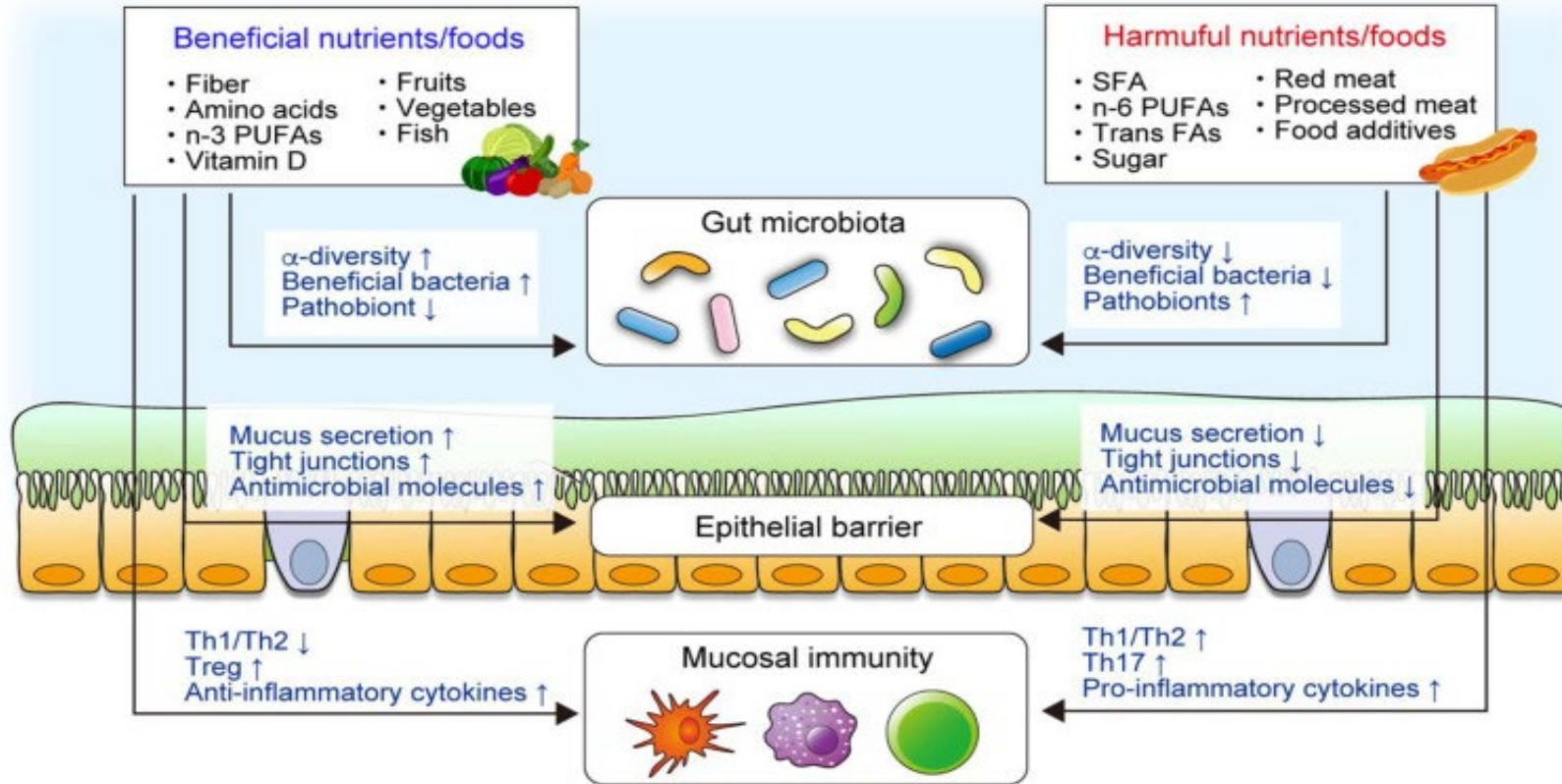


# Literatürde disbiozis





# Besinlerin İBH patogenezindeki rolü: Diyet mukozal bariyer ve immüniteyi doğrudan düzenlerken, diyet-mikrobiota iletişimi intestinal homeostazı sağlar



# İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

- ▶ İBH insidansı tüm ülkelerde artıyor,
- ▶ İBH ya yatkınlık yaratan >230 gen var, çoğu hostun mukozal bariyer fonksiyonu, host-mikrobiota ilişkisiyle oluşan doğal ve adaptif immünite, ya da otofajiyle ilgili
- ▶ Monozigot ikizlerde sıklık < %50
- ▶ **Batı tarzı yaşam ( diyet, sigara, alkol, NSAID, oral kontraseptifler)** intestinal bariyer fonksiyonunu bozar, mikrobiatanın yapısını etkiler
- ▶ Disbiozisin nasıl geliştiği tam bilinmiyor
- ▶ **Yağdan zengin diyet**( epitelyel sıkı bileşkeleri bozarak barsak geçirgenliğini, böylece pathobiantları artırması, bakteriodetesleri artırması), bakteriyel çeşitliliği ve bariyer fonksiyonunu destekleyen **fiberlerin alım azlığı**nda bunların bozulması, müküs tabakada hasar yapan, mikrobiyatayı değiştiren **katkı md ( tatlandırıcılar, maltodextrin, gıda boyaları), basit şekerler (müsini parçalayan bakterileri artırması)) antimikrobiaj ajanlar**
- ▶ **Genetik yatkınlığı olanlarda disbiozis oluştuğunda mukozal immün yanıtta bozulma, buna bağı kronik inflamasyon ortaya çıkar**

# İBH-disbiozis ilişkisi

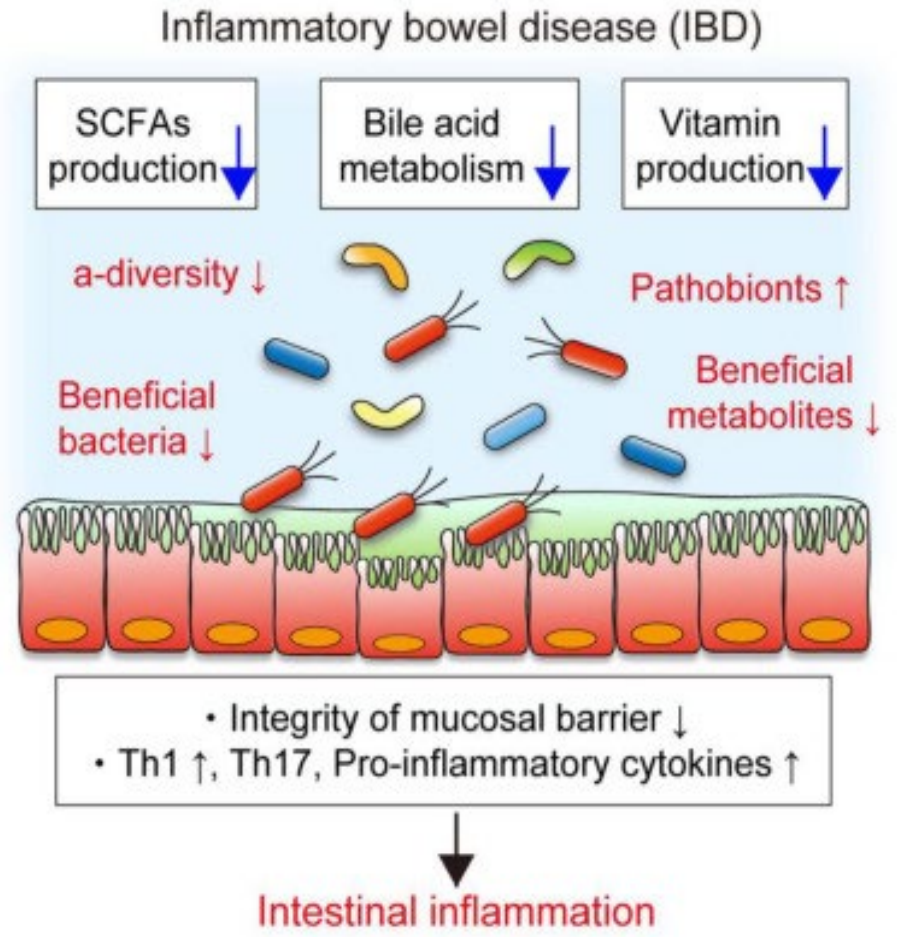
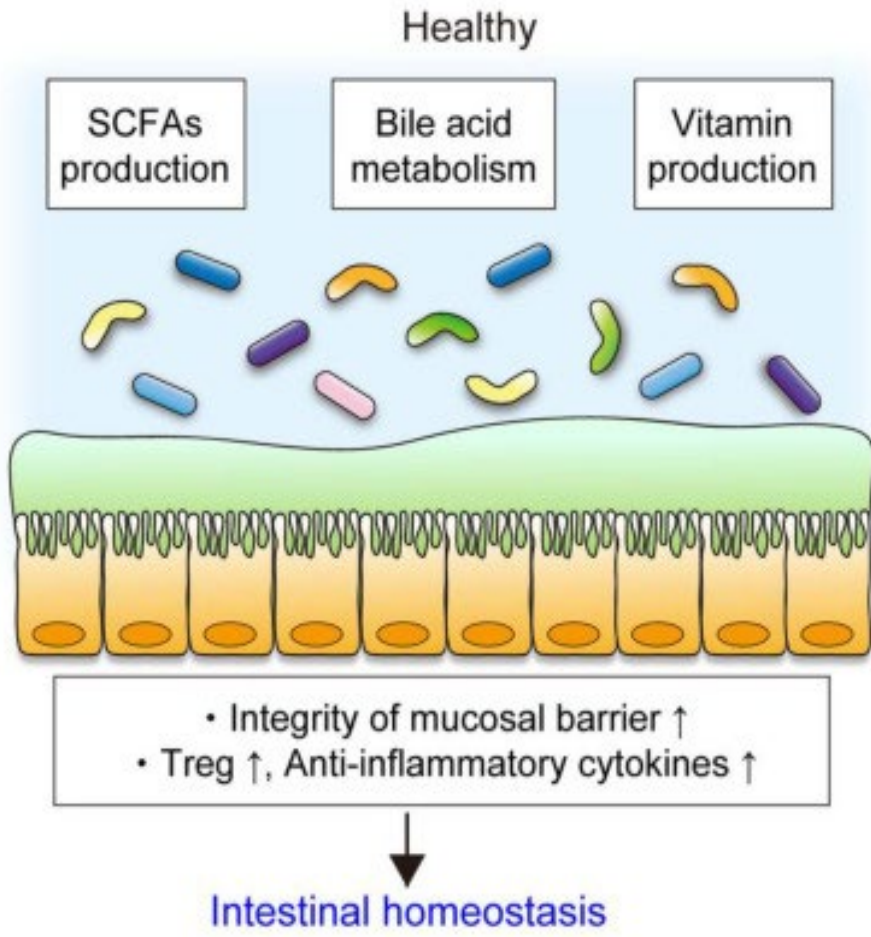
## Dysbiosis in IBD

- Reduced diversity of the microbiota  
(Decrease of Firmicutes)
- Decrease of SCFA-producing bacteria  
(Decrease of *Clostridium* cluster IV, XIVa, XVII  
and *Faecalibacterium prausnitzii*)
- Increase of mucolytic bacteria  
(*Ruminococcus gnavas*, *Ruminococcus torques*)
- Increase of sulfate-reducing bacteria  
(*Desulfovibrio*)
- Increase of pathogenic bacteria  
(Adhesion/invasive *E. coli*)



## Outcome in host immune systems and mucosal integrity

- Decrease of energy source  
in epithelial cell growth and differentiation
- The alteration of regulatory T cell differentiation
- Degradation of mucus
- Increase of bacterial invasion
- Enhancement of epithelial cells damage
- Induction of mucosal inflammation
- Alteration of mucosal permeability



# İBH -disbiozis ilişkisi

- ▶ İBH da ab ve probiotikler remisyonu indükler, idameyi sağlar
- ▶ Fekal tx remisyonu indükler
- ▶ Düşük yağ, yüksek fiberli diyet, enteral beslenme, FODMAP diyetler remisyona giriş ve idamede etkin
- ▶ Mikrobiatanın patojen üyeleri (pathobiantlar= invasive, adherent E coli ) İBH lıların mukoza ve gaytasında artmış
- ▶ Ab, PPI kullanımı sonucu oral bakteriler barsağa yerleşerek disbiozis yapar, periodontitis İBH da sık

# Geçirgen Barsak(Leaky gut) sendromu

- ▶ İntestinal bariyerin bozularak geçirgenliğin artması
- ▶ Bariyeri oluşturan komponentler: sıkı bileşkeler (tight junction protein kompleksleri: **okludin, klaudin** gibi), **müsin, antimikrobal peptitler, Ig A**
- ▶ Bariyer lümen bakterileriyle barsak epiteli arasında, bozulduğunda komensal bakteriler mukozaya girer,translokasyon olur, infl.yanıt başlar
- ▶ Bakteriler lümende yaptıkları immün fonksiyonları (T reg, T 17 proliferasyonu,,diferansiasyonu, sekr Ig A salınımı, Tj prot upregülasyonu) yapamadığından bariyer daha da bozular, apopitoz başlar
- ▶ Bariyeri geçen pathobiontlar extraintest. dokulara ulaşır, salınan pro infl. sitokinler (TNF alfa, IFN gama) sıkı bileşkeleri daha da bozar, patojenlerin zonulini artırmasıyla geçirgenlik daha da artar
- ▶ Genetik olarak yatkın kişilerde otoaj 'e benzeyen patojen bakteri proteinleriyle otoimmün yanıt ortaya çıkar



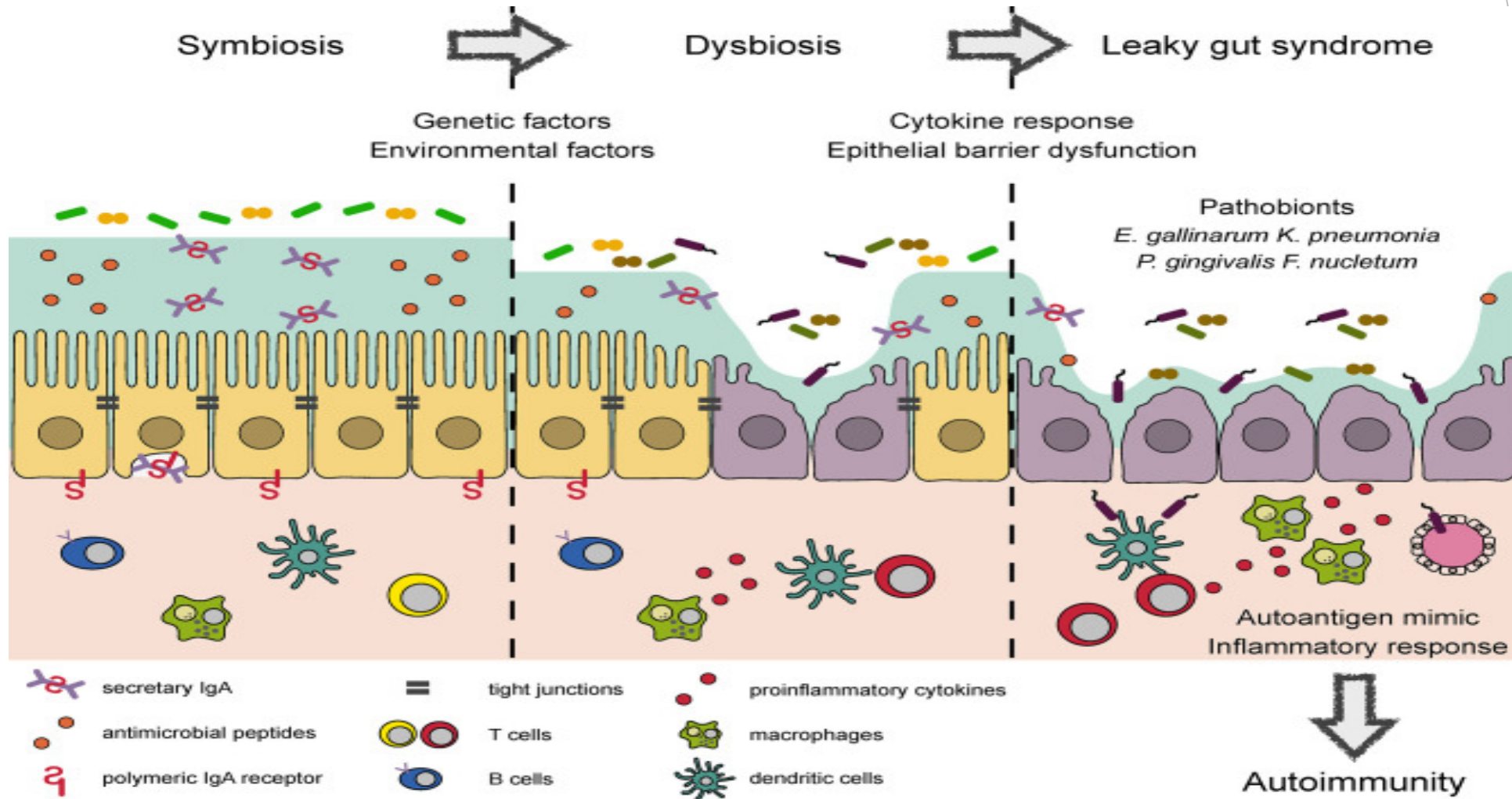
# Disbiozis ve Geçirgen barsak sendromu ile ilişkili otoimmün hastalıklar

Pathological site	Disease name	Symptoms of LGS <sup>a</sup>	Characterization of dysbiosis <sup>b</sup>	Reference
Central nervous system	Multiple sclerosis	serum zonulin↑ lactulose/mannitol ratio↑	Methanobrevibacter, Akkermansia↑ Butyricimonas↓	(19–21)
Spinal cord	Ankylosing spondylitis	serum LPS, ileal zonulin↑ ileal TJ-related proteins↓	Prevotella↑ Bacteroides↓	(22, 23)
Joint	Rheumatoid arthritis	serum zonulin↑ lactulose/mannitol ratio↑	Prevotella↑ Bacteroides↓	(24, 25)
Liver	Autoimmune hepatitis	plasma LPS↑ duodenal TJ-related proteins↓	aerobic bacteria↑ anaerobic bacteria↓	(26)
Pancreas	Type 1 diabetes	serum zonulin↑ lactulose/rhamnose ratio↑	Bacteroides↑ short chain fatty acids- producing bacteria↓	(27–29)
Small intestine	Celiac disease	lactulose/mannitol ratio↑	Enterobacteriaceae, Staphylococcaceae↑ Streptococcaceae↓	(30, 31)
Systemic	Systemic lupus erythematosus	serum soluble CD14↑	Firmicutes/Bacteroidetes ratio↓	(32, 33)

<sup>a</sup>Upward and downward arrows represent an increase and decrease in the biological markers, respectively.

<sup>b</sup>Upward and downward arrows represent over-representation and under-representation of the indicated bacteria at the phylum, family or genus level, respectively.

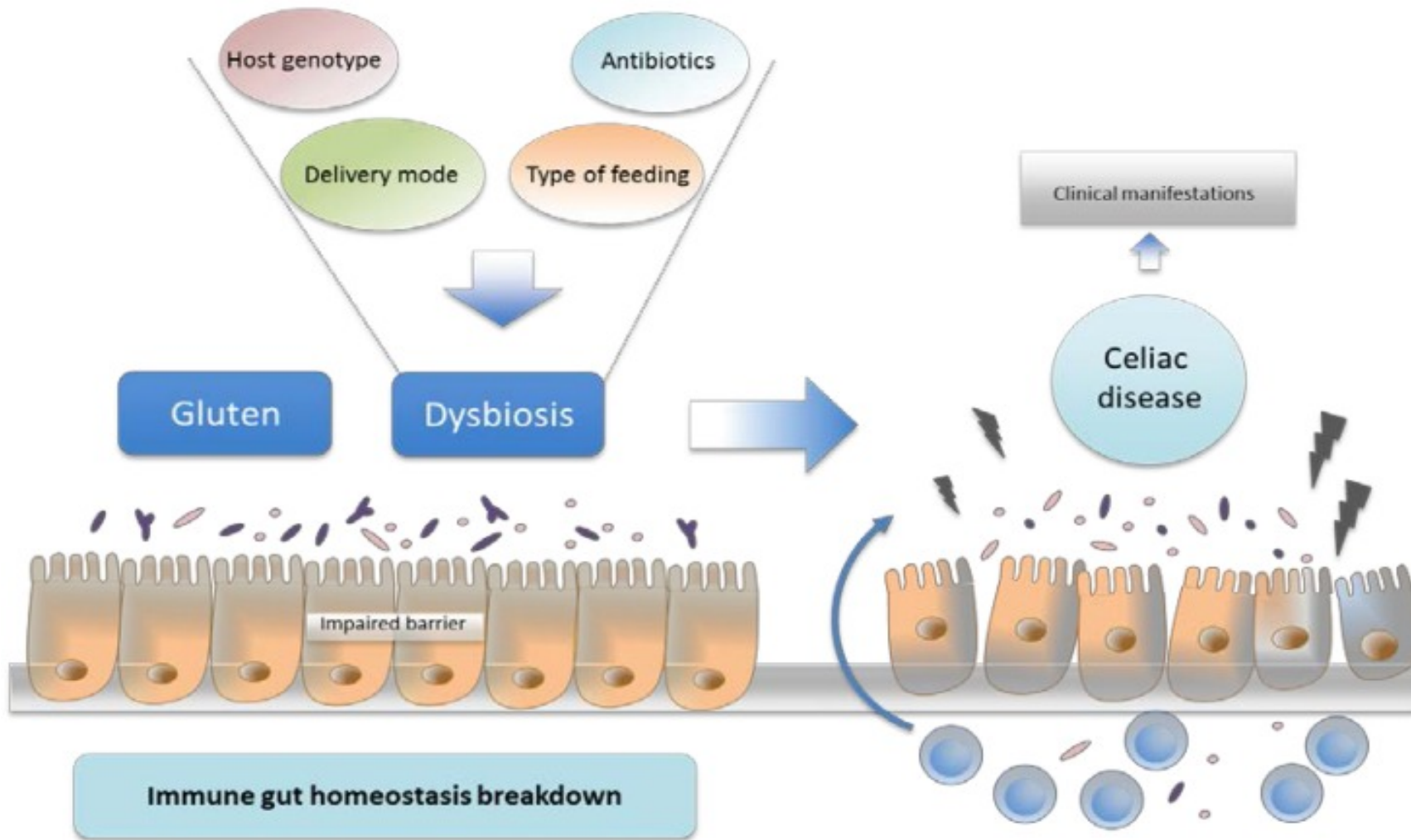
# Disbiozis ve geçirgen barsak sendromu sonucu gelişen otoimmün yanıtlar





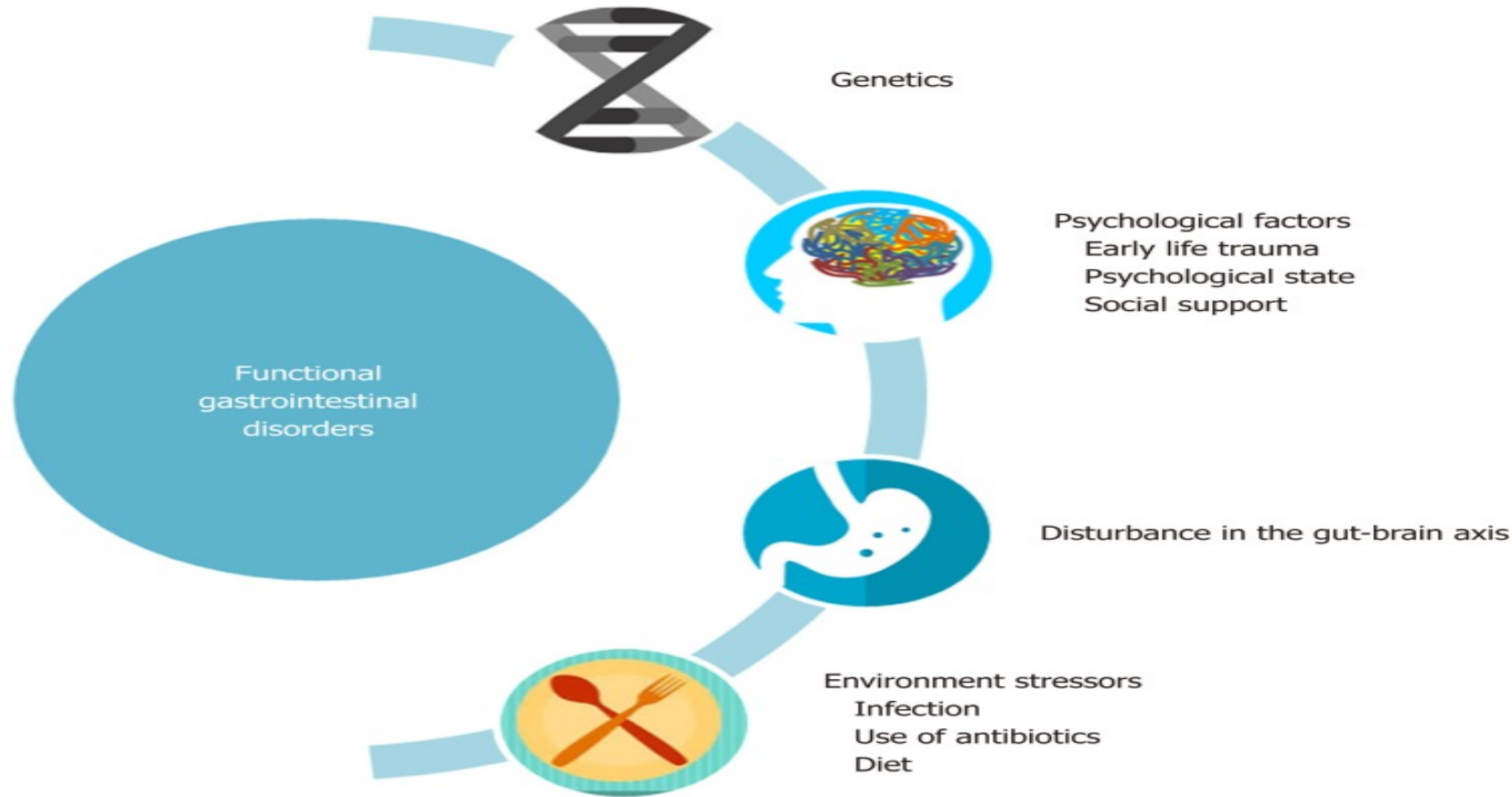
# Çölyak hastalığı-disbiozis ilişkisi

- ▶ Mikrobiyatadaki laktobasiller ve bifidobakterler glutenin parçalanması ve immünojenik potansiyelinin düzenlenmesinde etkili
- ▶ Gliadin peptitleri enterositlerden zonulin salınımını artırarak bariyeri bozar, l. propriaya geçip immün yanıt başlatır, bifidobakterler geçirgenliği azaltarak bunu önler
- ▶ Çölyaklılarda **laktobasil ve bifidobakterlerin azaldığı, bakteriodetes ve E coli nin arttığı gösterilmiş**, neden mi, sonuç mu?
- ▶ Çölyaklıların mukozasında biyoçeşitlilik artmış, kompozisyon değişmiş
- ▶ 2 yıllık glutensiz diyet mikrobiyatayı düzeltmiyor
- ▶ Diyete iyi uyuma karşın semptomları sürenlerde disbiozis daha belirgin, probiotik kullanımıyla semptomlar azalıyor
- ▶ Probiotik kullanımı çölyaktan korumuyor(6000 genetik yatkınlığı olan çocukta 8,7 yıllık izlem)
- ▶ Elektif C/s çölyak riskini artırırken, anne sütü, pre/postnatal ab kullanımı ilişkili bulunmamış.
- ▶ Viral disbiozis ve oral bakterilerde de değişiklikler var çölyakta



# Fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar

Toplumun 1/3ü, İBS prevalansı %5-20

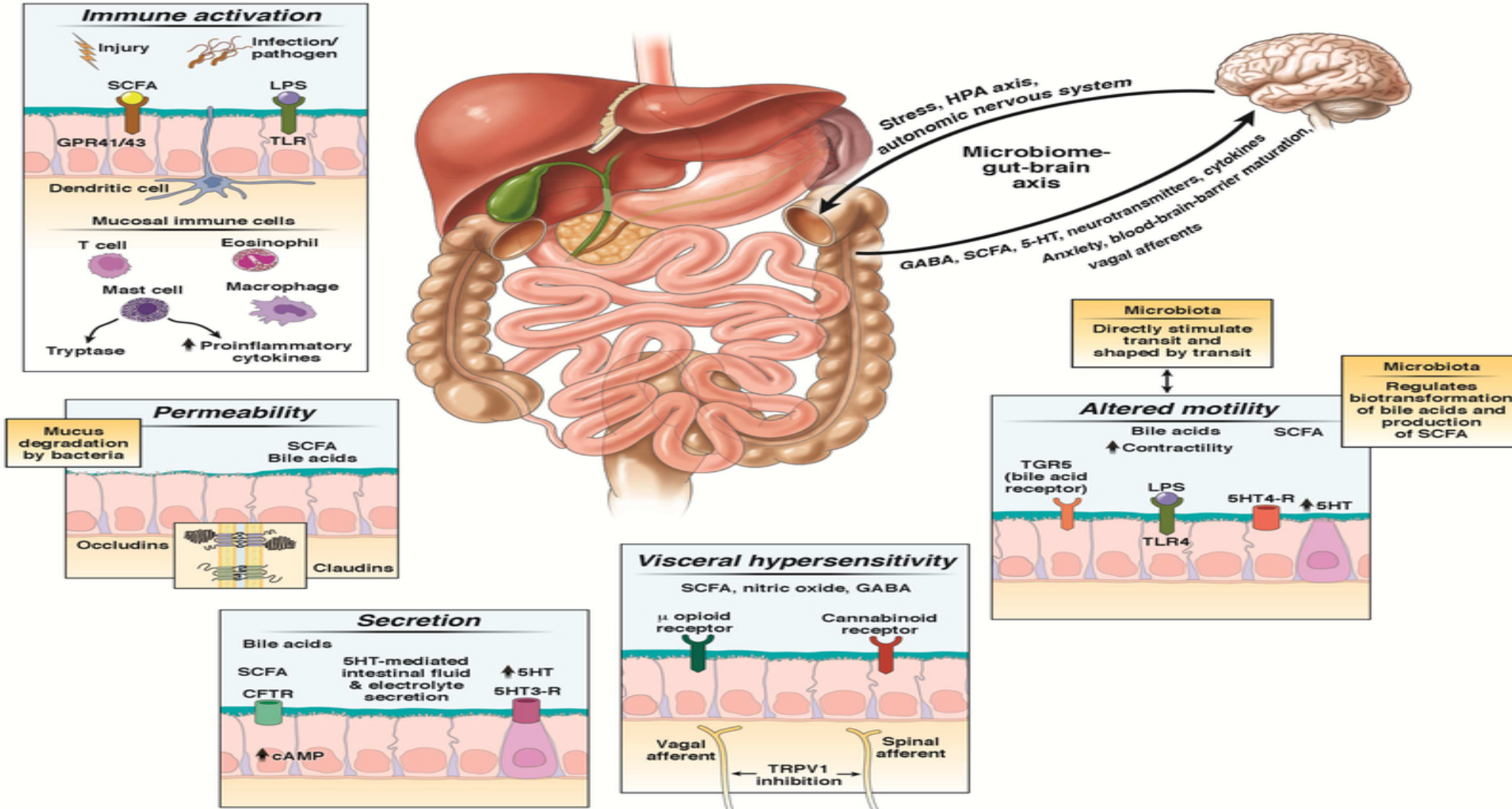


# İBS'i etkileyen faktörler





# Fonksiyonel GIS hastalıkları patogenezi

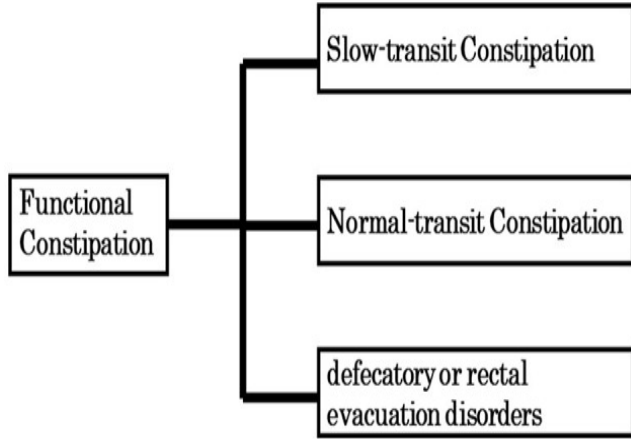


# İBS-disbiozis ilişkisi

- ▶ Barsak-mikrobiota-beyin arasında karşılıklı iletişim var
- ▶ Hipotalamik -pitüiter-adrenal aksın (HPA) gelişimi için gerekli koşulları mikrobiota sağlıyor, strese davranışsal adaptasyon sağlanıyor. Stres ise mikrobiota çeşitliliğini ve kompozisyonunu bozuyor, yaşam boyu sürecekle disbiozise neden oluyor
- ▶ **Çoğu İBS de mikrobiota normal**
- ▶ **İBS-D ya da İBS mixed olanlarda firmiküt/bakteroidetes oranı bozulması, clostr., ruminokoklarda artış, bifidobakter, SCFA yapan bakterilerde azalma gösterilmiş**
- ▶ **Post enfeksiyöz İBS lerde disbiozis daha belirgin**
- ▶ Tedavide pre/pro/anti biyotiklerin, diyetin yararı gösterilememiş
- ▶ Fekal tx İBS-D ve post enf. olanlarda yararlı

## Fonksiyonel konstipasyon

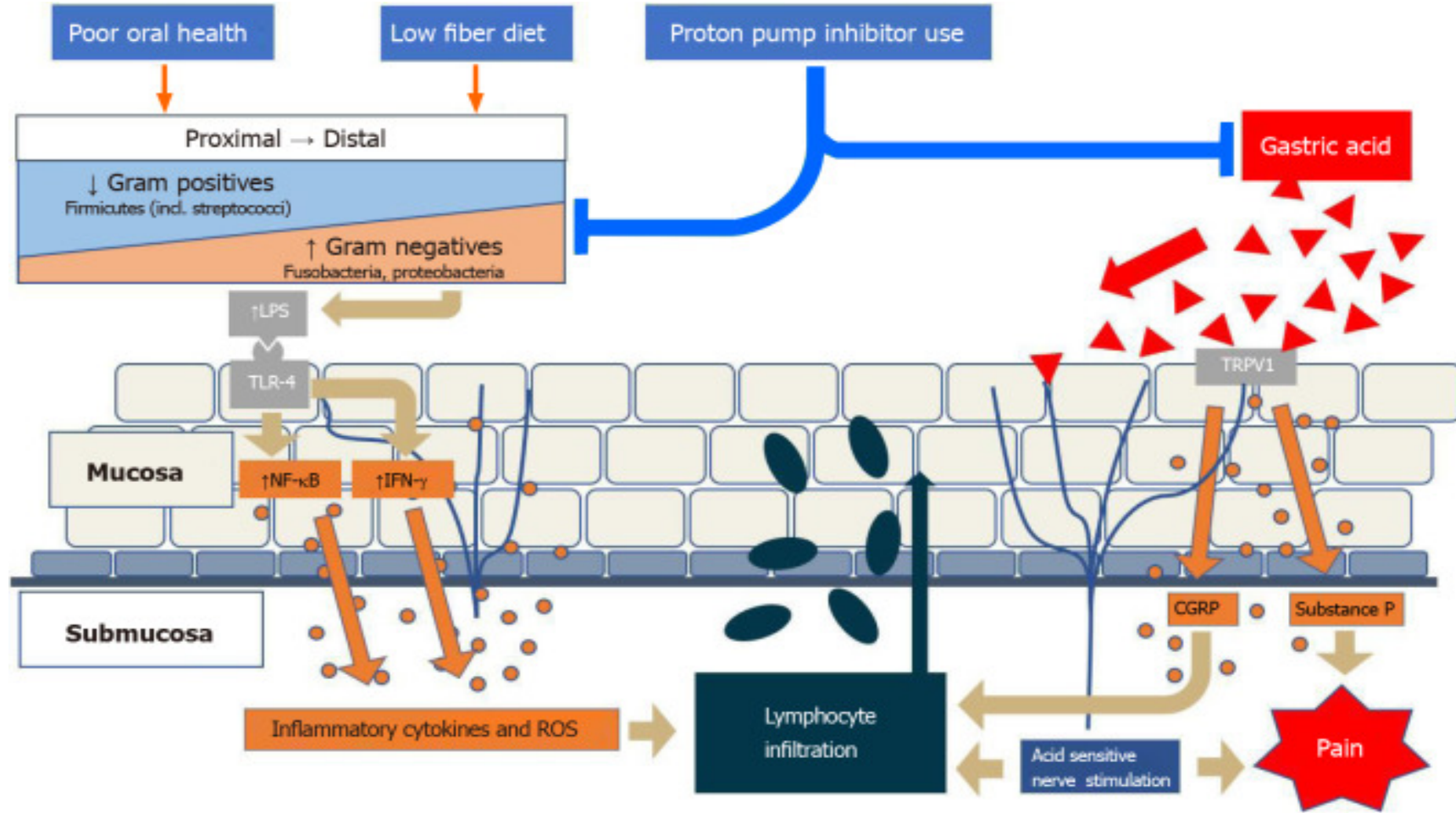
- ▶ İBS-C de gaytada aktinobakter, bifidobakterler azalmış, bakteriodetesler artmış
- ▶ Mikrobiota yavaş, normal transitli konstipasyonda etkili, ama tedavide probiotik kullanımı için yeterli kanıt yok



## Infantil kolik

- ▶ Anaerob, gram - proinfl., gaz üreten proteobakteriler artmış, laktobasiller azalmış
- ▶ Koliği önlemede ve ağlama zamanını kısaltmada L reuterii etkin
- ▶ Fonksiyonel karın ağrısında da L reuterii ağrıyı azaltıyor

# Ösefagus mikrobiyotasını etkileyen çevresel faktörler

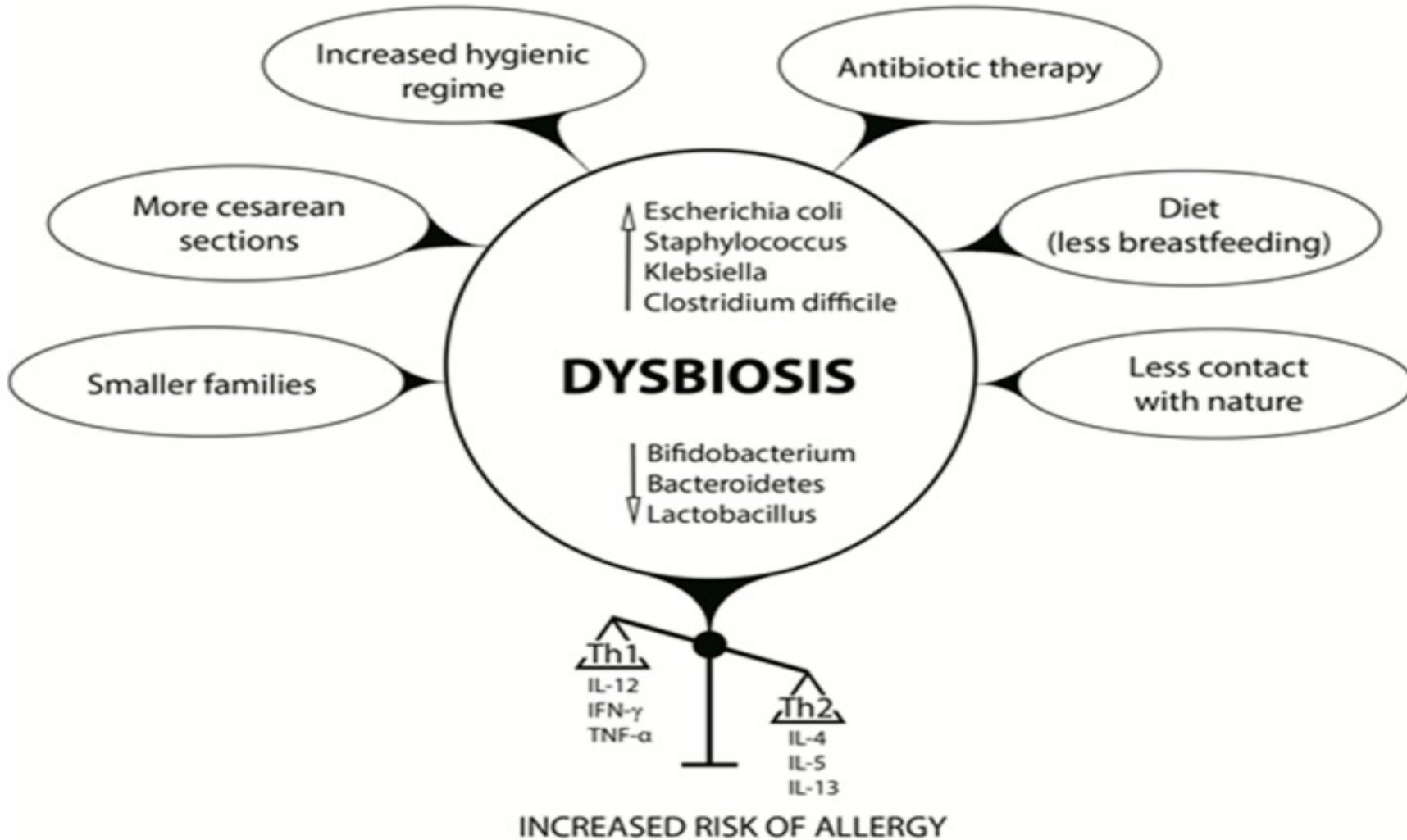




# GÖR-Disbiozis ilişkisi

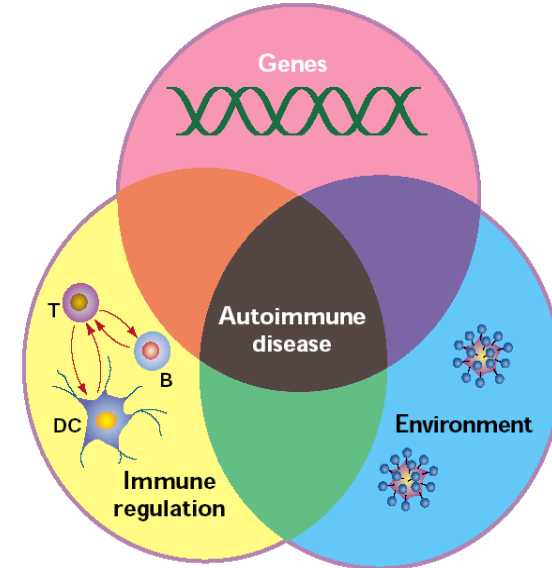
- ▶ Ösefagus mikrobiotasında sağlıklılarda gram + bakteriler (strep), GÖR , Barrett lilerde gram -ler (prevotella) çoğunlukta
- ▶ Eozinofilik ösefajit , motilite bozukluklarında bu daha az belirgin
- ▶ PPI, sigara, ab ler, oral hijyen bozukluğu ösef.disbiozis yapıyor
- ▶ Gram- bakteriler infl. olayları başlatarak, sitokin salınımıyla LES gevşemesine neden olur, gastrik motilite ,boşalma azalır, GÖR oluşur
- ▶ Barrett te de benzer disbiozis var, karsinogeneze ilerleyebilir.
- ▶ GÖR de pro/antibiyotiklerin yararı gösterilmemiş, prebiotiklerin var

# Besin allerjileri-disbiozis ilişkisi

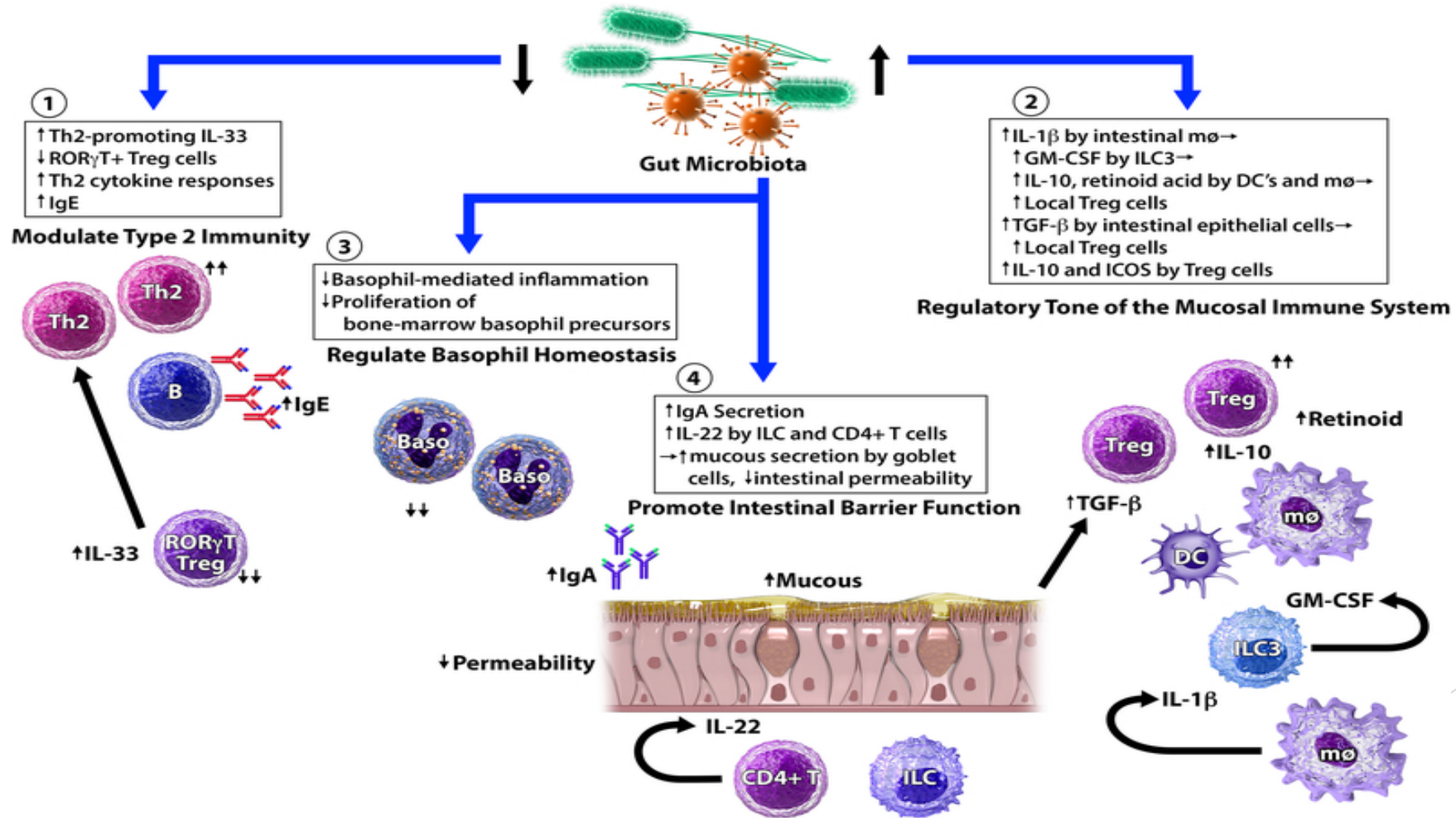


# Besin allerjileri-disbiozis ilişkisi

- ▶ Allerjik hast.ların insidansı artıyor tüm dünyada, öz. küçük çocuklarda
- ▶ Fetal yaşamda Th2 proallerjik profile mikrobiatanın yardımıyla Th1 e dönerse allerji gelişmez
- ▶ Mikrobiata epitelyel bariyeri güçlendirir, immün tolerans gelişir, sekr Ig A artar, CD4 ve T reg ler aktive olur, bu aktivasyon Th1-2 arasında homeostazı sağlayan IL 10, TGF betayı salgılatır, denge sağlanır
- ▶ Besin allerjili hastalarda laktobasil, bifidobakter ve bakteriodeslerde azalma gösterilmiş
- ▶ Erken dönem mikrobiata önemli, 3-6 aylık infantlardaki firmiküt artışı, 8 y da süt alerjisinin iyileşmesiyle ilişkili bulunmuş, daha büyüklerde bu ilişki yok
- ▶ CHILD çalışmasında 3 aylıkkenki disbiozis 12. ayda artmış besin sensitizasyonu ile ilişkili, 12 aylıkkenki mikrobiyata ilişkisiz



# Mikrobiotanın besin allerjisi mekanizmalarına etkisi



# Observational and interventional studies for maternal diets at pregnancy and lactation

Avoidance of allergenic foods

Maternal intake quantity of allergenic foods

Consumption of antioxidants (vit C, E)

Vitamin D, vitamin A, multivitamin, mineral consumption

Dietary patterns (sea food based, mediterranean, western, omega 3)

Alcohol, tea, coffee intake

Vitamin D, folic acid, folate supplementation

**WITH INCONSISTENT RESULTS**

**Prebiotic, probiotic**, fish oil supplementation

Exclusive breastfeeding for 4-6 months

Prolonged breastfeeding

Medicine (Baltimore). 2016 Feb; 95(8): e2562.

## Probiotics for Prevention of Atopy and Food Hypersensitivity in Early Childhood

A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials-

### Effect of probiotic supplementation on food hypersensitivity

Study or Subgroup	Probiotics		Control		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
<b>1.1.1 Prenatal and postnatal</b>						
Abrahamsson 2007	17	94	27	93	9.2%	0.62 [0.36, 1.06]
Allen 2014	18	171	32	173	9.1%	0.57 [0.33, 0.97]
Dotterud 2010	6	120	5	119	2.0%	1.19 [0.37, 3.79]
Huume 2008	21	72	21	68	10.2%	0.94 [0.57, 1.57]
Kalliomaki 2001	11	61	9	65	4.0%	1.30 [0.58, 2.92]
Kim 2009	12	31	15	29	8.2%	0.75 [0.43, 1.32]
Kopp 2007	4	50	5	44	1.7%	0.70 [0.20, 2.46]
Niers 2009	4	46	4	47	1.5%	1.02 [0.27, 3.84]
Ou 2012	17	41	22	41	12.3%	0.77 [0.49, 1.23]
Rautava 2012	36	149	17	65	10.6%	0.92 [0.56, 1.52]
Wickens 2008	65	290	42	146	23.6%	0.78 [0.56, 1.09]
Wu 2010	11	34	18	36	7.6%	0.65 [0.36, 1.16]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>1159</b>		<b>926</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.78 [0.66, 0.92]</b>

Total events 222 217  
Heterogeneity:  $\tau^2 = 0.00$ ;  $\text{Chi}^2 = 5.65$ ,  $\text{df} = 11$  ( $P = 0.90$ );  $I^2 = 0\%$   
Test for overall effect:  $Z = 3.00$  ( $P = 0.003$ )

#### 1.1.2 Prenatal only

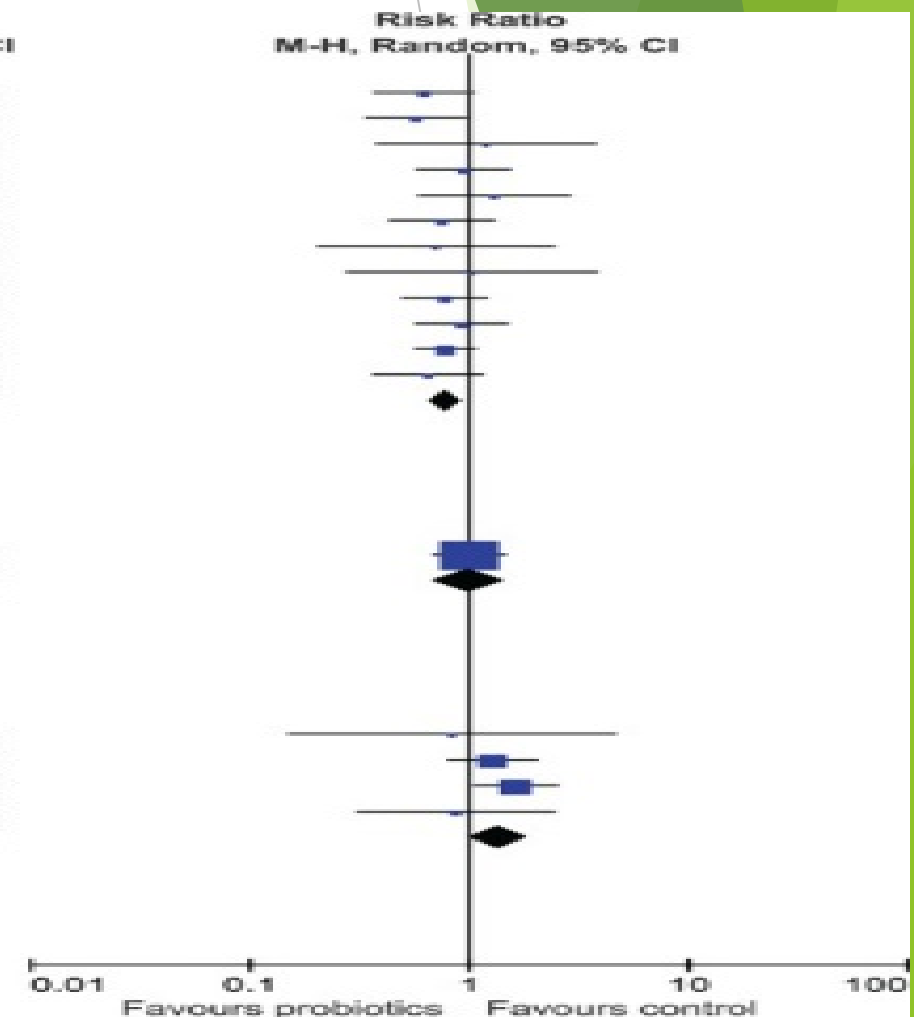
Boyle 2011	35	107	33	101	100.0%	1.00 [0.68, 1.48]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>107</b>		<b>101</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.00 [0.68, 1.48]</b>
Total events	35		33			

Heterogeneity: Not applicable  
Test for overall effect:  $Z = 0.01$  ( $P = 1.00$ )

#### 1.1.3 Postnatal only

Rautava 2006	2	32	3	40	3.2%	0.83 [0.15, 4.69]
Soh 2009	30	124	23	121	41.2%	1.27 [0.79, 2.06]
Taylor 2006	35	88	21	86	46.8%	1.63 [1.04, 2.56]
West 2009	6	81	7	82	8.7%	0.87 [0.30, 2.47]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>325</b>		<b>329</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.36 [1.00, 1.86]</b>
Total events	73		54			

Heterogeneity:  $\tau^2 = 0.00$ ;  $\text{Chi}^2 = 1.71$ ,  $\text{df} = 3$  ( $P = 0.63$ );  $I^2 = 0\%$   
Test for overall effect:  $Z = 1.96$  ( $P = 0.05$ )



*Medicine (Baltimore)*. 2016 Feb;95(8):e2562, Probiotics for Prevention of Atopy and Food Hypersensitivity in Early Childhood: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

- ▶ 9 alıřma(1506 ocuk)
- ▶ **Probiotiklerin besin sensitizasyon riskini azaltmada belirgin etkisi yok**
- ▶ İnfanta hem pre hem post natal kullanıldığında belirgin olarak yararlı etkileri var, tek başına pre ya da postnatal kullanıldığında yok
- ▶ Gelecekteki alışmalar optimal probiotik suşlarını, dozu, tedavi süresini, uzun izlem süresini içermeli



# SONUÇ

- ▶ Genetik ve çevresel faktörler mikrobiyanın yapısını etkileyerek epitelyel bariyer disfonksiyonuna neden olarak sistemik translokasyonla otoimmün, allerjik, kronik inflamatuvar hastalıklara neden olur
- ▶ Sağlıklı mikrobiyata gelişimi ilk 2-3 yaşta tamamlandığı için, bu dönemde, özellikle yenidoğan döneminde doğru çevresel faktörleri sağlamak önemli
- ▶ Farklı hastalıkların spesifik disbiozis paternleri yok
- ▶ Tedavide probiotiklerin kullanımı :hangi probiotik, hangi doz, hangi süre, hangi hastalıklar için- belirsiz