

Alkol ve Gastrointestinal Mikrobiyota

Kerem YILMAZ*, Mustafa ALTINDIŞ

Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

Öz

Aşırı alkol kullanımı sebep olduğu çeşitli patolojik sorunlar nedeniyle günümüzde küresel bir sorundur. Yapılan çalışmalar göstermektedir ki; aşırı alkol kullanımı bağırsak mikrobiyotasında disbiyotik değişikliklere neden olabilmektedir. Mikrobiyotanın, özellikle de gastrointestinal mikrobiyotanın birçok hastalığın gelişiminde kilit rol oynadığı son yıllarda yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Kronik alkol kullanımı, bağırsaktaki artan oksidatif stres yükü yoluyla bağırsak bariyerini bozarak ve bağırsak aşırı geçirgenliğinde artışa neden olmaktadır. Artmış olan bu bağırsak aşırı geçirgenliği, endotoksin gibi proinflatuar/patojen mikrobiyal ürünlerin portal ven vasıtasıyla bağırsak lümeninden karaciğere geçişine izin verir. Bu bakteriyel ürünlere maruziyet sonucunda karaciğerde inflamasyon gelişebilir. Kronik alkol kullanımının bağırsak mikrobiyotası üzerine etkileri konusunda insan ve hayvanlarda yapılan çalışmalar son derece az olmasına rağmen önemli veriler sağlamaktadır. Gelecekte daha fazla çalışma ile alkolün bağırsak mikrobiyotası üzerine etkileri çok daha iyi anlaşılacaktır. Bu derlemede, alkol tüketiminin gastrointestinal sistem mikrobiyotası üzerindeki etkileri incelenecektir.

Anahtar Kelimeler: Alkol, mikrobiyota, GİS.

Alcohol and gastrointestinal microbiota

Abstract

Due to various pathological problems caused by excessive alcohol use, it is a global problem nowadays. Studies done shows that; Excessive alcohol consumption can cause disbiotic changes in the intestinal microbiota. Recent studies have shown that microbiota plays a key role in the development of many diseases, especially gastrointestinal microbiota. Chronic alcohol use causes an increase in intestinal over permeability by disrupting the intestinal barrier through increased oxidative stress loading in the intestine. This increased intestinal over permeability allows the passage of proinflammatory/pathogenic microbial products such as endotoxin through the intestinal lumen to the liver via the portal vein. Exposure to these bacterial products may cause inflammation in the liver. Although human and animal studies on the effects of chronic alcohol use on intestinal microbiota are extremely rare, they provide important data. Further studies in the future will be able to better understand the effects on alcohol intestinal microbiota. In this review, the effects of alcohol consumption on the microbiota of the gastrointestinal tract will be examined.

Keywords: Alcohol, microbiota, GIS.

Alkol Kullanımı

Dünya genelinde yaklaşık iki milyar kişinin hergün alkol kullandığı ve 70 milyondan fazla kişinin alkol kullanım bozukluğu tanısı aldığı tahmin edilmektedir (WHO, 2004). Kronik alkol tüketimi, alkolik karaciğer hastalığı, kanser gelişme riski, bağışıklık sistemi anormal fonksiyonu, doku hasarı ve organ işlev bozukluğu ile bağlantılıdır. Ayrıca akut ve kronik enfeksiyonlar, pankreatit, kalp hastalığı riskini de artırır. Alkolün toksisitesi dışındaki faktörler de, sağlık sorunlarının ortaya çıkmasında rol oynar. Bağırsak mikrobiyotası bileşiminde ve/veya fonksiyonda da alkole bağlı değişiklikler oluşabilmektedir (Engen et al, 2015).

Mikrobiyota

Mikrobiyota, başta bakteriler olmak üzere virüsler, mantarlar ve birçok ökaryotik mikroorganizma olmak üzere insanlarla birlikte yaşayan özel türlerden meydana gelmektedir. Mikrobiyota insanda gözardı edilmiş bir organ gibi düşünülebilir. Başta intestinal mikrobiyota olmak üzere insanda mikrobiyota, hastalık ve sağlık durumlarını, bağışıklık hücrelerinin olgunlaşmasını ve bağışıklık sistem fonksiyonlarının normal gelişimini teşvik etmek için gerekli sinyalleri sağlayarak, sindirilmemiş karbohidratları absorbe ederek, fermentasyon yaparak ve birçok karmaşık diğer mekanizmalar ile düzenlemektedir (Yılmaz and Altındış, 2017).

Bağırsak mikrobiyotasının homeostazının bozulması durumuna "disbiyozis" denir. Obezite, allerjenler, diyabet, çölyak, kardiyak hastalıklar gibi birçok tablo disbiyozisle ilişkilendirilmektedir. Bu hastalıkların sebebinin disbiyozis olup olmadığı tam olarak belli olmamasına rağmen çoğunun gelişimine ve ilerlemesine katkıda bulunan faktörlerin bağırsak mikrobiyotasını etkilediği bilinmektedir. Diyet de bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu ve çeşitliliğini etkilemektedir. Alkol, şeker ve yağ gibi bu kompozisyonu olumsuz etkileyen faktörlerdendir (Engen et al, 2015; Yılmaz and Altındış, 2017).

Mikrobiyota Analizi

Alkolün bağırsak mikrobiyotası üzerine etkilerinin anlaşılabilmesi için öncelikle mikrobiyota analizlerinin bireysel farklılıklarının tespit edilebilmesi gerekmektedir. Bu konuda ise çok sayıda güçlük bulunmaktadır. İntestinal mikrobiyota elemanlarının büyük çoğunluğu, anaerobik ve kültürü çok güç olan mikroorganizmalardır. Aynı zamanda mikroorganizmaların genetik materyali son derece değişken ve korunaklıdır (Engen et al, 2015; Yılmaz and Altındış, 2017). Bu zorlukları ortadan kaldırmak için özel moleküler yöntemler geliştirilmiştir. Bakteri analizi için bakterilerde öncelikle 16S rRNA genleri hedeflenmiştir. Bu gen bölgelerinin klonlanması ve sekans analizleri, bakteriyel filogenetik araştırmalar için oldukça duyarlıdır. Çalışmalar için bağırsak mukozal biyopsi ve gaita örnekleri kullanılabilir (Yılmaz and Altındış, 2017).

Alkolün Mikrobiyota Üzerine Etkileri

Yapılan çalışmalar göstermektedir ki insanlarda kronik alkol kullanımı bakterilerde farklı bir büyüme ile gelişen disbiyozis tablosuna neden olmaktadır (Bode et al, 1984).

2012'de yapılan alkolün bağırsak mikrobiyotasına etkilerini inceleyen, kronik alkol kullanımı ile ilişkili hastalığı olan alkolikler ve sağlıklı gönüllülerle yapılan bir çalışmada bağırsak mikrobiyotasının mikrobiyotik bileşiminin değiştiği gösterilmiştir. Araştırmacılar mikrobiyota analizleri için 16s rRNA gen dizileme yöntemlerini kullanmıştır. Karaciğer hastalığı olan ve olmayan alkolik bireylerden oluşan iki grupta da Bacteroidetes ve Proteobacteria türlerinde artış tespit edilmiş. Sonuç olarak mikrobiyota içeriği sağlıklı gönüllülere göre alkoliklerde anlamlı olarak farklı saptanmıştır. Aynı zamanda alkoliklerdeki disbiyotik mikrobiyal topluluğun değişiklikleri hastaların serum endotoksin düzeyleri ile de korele olarak bulunmuştur. Bu durum alkol kullanımı ile değişmiş mikrobiyotanın aşırı bağırsak geçirgenliğine ve gram negatif

bakteriyel ürünlerin sistemik dolaşıma artmış bir şekilde taşınmasına neden olabileceğini düşündürmektedir (Mutlu et al, 2009; Mutlu et al 2012; Rimola, 1991).

Başka bir araştırmada yine fekal örneklerde 16s rRNA gen dizileme yöntemleri kullanılarak hepatit B sirozlu hastalar ile alkolik sirozlu hastalar incelenmiştir. Sağlıklı gönüllülerin örneklerine göre her iki grupta da; Bacteroidetes grubu bakterilerde azalma, Proteobacteria ve Fusobacteria grubu bakterilerde anlamlı artış saptanmıştır. Daha ayrıntılı taksonomik analiz ile alkolik siroz hastalarında Prevotellaceae, Enterobacteriaceae, Veillonellaceae ve Streptococcaceae ailelerinden potansiyel olarak tehlikeli olan bakterilerde, hepatit B sirozlu ve kontrol denekleri ile karşılaştırıldığında önemli bir artış olduğu tespit edilmiştir (Chen et al, 2011; Guarner et al, 1997; Liu et al 2004).

Dünyada alkolün mikrobiyota üzerine etkileri ile ilgili yapılan çalışmalar Tablo 1’de özetlenmektedir (Engen et al, 2015).

Tablo 1.

Dünyada alkolün mikrobiyota üzerine etkileri ile ilgili yapılan çalışmalar (Engen et al, 2015).

Yıl	Deney grubu	Alkol varlığı ile değişen grup		Bulgu
1984	Alkolik ve kontrol grubu insanlar	Gram(-) anaeroplara (artış)	Sporlu basiller (artış)	Kronik alkol kullanımını sonucu disbiyozis oluşumu
2011	Fareler (3 hafta diyetinde alkol alan ve almayan)	<i>Verrucomicrobia</i> (artış)	<i>Firmicutes</i> (azalma)	Diyetinde alkol olan grubun GİS mikrobiyotasında disbiyozisi işaret eden değişiklikler
2012	Alkolik bireyler ve sağlıklı gönüllüler	<i>Proteobacteria</i> (artış)	<i>Verrucomicrobia</i> (azalma)	Sağlıklı gönüllüğe göre alkol kullanan bireylerin kolonik bakteriyel kompozisyonlarında disbiyozisi işaret eden değişiklikler
2012	Sağlıklı gönüllülere 20 günlük alkollü içki diyeti ve aynı içkinin alkolsüz formülasyonunu alan bireyler	<u>Alkollü</u> <i>Proteobacteria</i> (artış)	<u>Alkolsüz</u> <i>Clostridium</i> (azalma)	Alkollü içki tüketimi, alkolsüz içki tüketimi ile karşılaştırıldığında GİS mikrobiyotasında disbiyotik yönde değişiklikler
		<i>Fusobacteria</i> (artış)	<i>Prevotella</i> (artış)	
		<i>Firmicutes</i> (artış)	<i>Enterococcus</i> (artış)	
		<i>Bacteroidetes</i> (artış)	<i>Bacteroides</i> (artış)	
			<i>Bifidobacterium</i> (artış)	

Alkollü bileşikler bağırsak mikrobiyotası için olumlu olabilecek polifenoller gibi bileşikler de içerebilmektedir. Kırmızı şarap polifenollerinin tüketimi ile ilişkili Clostridium' un önemli ölçüde azalması, polifenollerin, kolonik kanserin ilerlemesine ve inflamatuvar bağırsak hastalığının başlangıcına bağlı olan Clostridium' un büyümesi üzerinde bir inhibitör etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir (Guarner and Malagelada, 2003). Bu sonuçlar, polifenol tüketiminin mikrobiyotanın belirli bir şekilde değişmesi için diyet müdahalesi olarak kullanılabilmesini göstermektedir. Ancak alkollü ve alkolsüz polifenol içeren diyet ile yapılan çalışmalar göstermektedir ki; polifenol tüketimi, bağırsak sağlığını geliştirdiği bilinen bakterilerde bir artış ile bağlantılı görünürken, alkol tüketimi tek başına mikrobiyota dengesi için zararlı olabilmektedir (Engen et al, 2015; Gibson et al, 1995; Queipo-Ortuno et al, 2012).

Alkolün Disbiyozis Patogenezi

Çalışmalar, alkol tüketiminin bağırsaktaki artan oksidatif stres yükü yoluyla bağırsak bariyerini bozduğunu ve bağırsak aşırı geçirgenliğini artırdığını göstermektedir. Artmış olan bağırsak aşırı geçirgenliği, endotoksin gibi proinflamatuvar/patojen mikrobiyal ürünlerin portal ven vasıtasıyla bağırsak lümeninden karaciğere geçişine izin verir. Bu bakteriyel ürünlere maruziyet sonucunda karaciğerde inflamasyon gelişir (Keshavarzian et al, 1999; Lozupone et al, 2012).

Sonuç

Yapılan çalışmalar kronik alkol tüketimi disbiyozise neden olduğunu göstermektedir. Oluşan disbiyozis, karaciğer hastalıklarının oluşumuna neden olabilmektedir. Alkol ve alkolizmle ilişkilendirilmiş hastalıkların tanı ve tedavisinde bağırsak mikrobiyotası gelecekte önemli bir parametre olarak kullanılacaktır. Aynı zamanda disbiyozis ile ilişkilendirilen birçok hastalıkta kullanım alanı bulan prebiyotikler, probiyotikler, sinbiyotikler ve polifenoller alkol ile ilişkilendirilen durumların düzeltilmesinde de kullanılabilir. Daha fazla çalışma ile alkolün bağırsak mikrobiyotası üzerine etkileri çok daha iyi anlaşılabilir ve mikrobiyal kompozisyon replasmanları tedavide daha etkili kullanım alanı bulacaktır.

Kaynakça

- Bode, J. C. *et al.* (1984). Jejunal microflora in patients with chronic alcohol abuse. *Hepatology*, 31(1): 30–34.
- Chen, Y. *et al.* (2011). Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis. *Hepatology*, 54(2): 562–572. doi: 10.1002/hep.24423.
- Engen, P. A. *et al.* (2015). The Gastrointestinal Microbiome: Alcohol effects on the composition of intestinal microbiota. *Alcohol Research*, 37(2): 223-236.
- Gibson, G. R. *et al.* (1995). Selective stimulation of bifidobacteria in the human colon by oligofructose and inulin. *Gastroenterology*, 108(4): 975–982.
- Guarner, C. *et al.* (1997). Intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *Journal of Hepatology*, 26(6): 1372–1378.
- Guarner, F. and Malagelada, J. R. (2003). Gut flora in health and disease. *Lancet*, 361(9356): 512–519.
- Keshavarzian, A. *et al.* (1999). Leaky gut in alcoholic cirrhosis: A possible mechanism for alcohol-induced liver damage. *American Journal of Gastroenterology*, 94(1): 200–207.
- Liu, Q. *et al.* (2004). Synbiotic modulation of gut flora: Effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology*, 39(5):1441–1449.
- Lozupone, C. A. *et al.* (2012). Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*, 489(7415): 220–230. doi: 10.1038/nature11550
- Mutlu, E. *et al.* (2009). Intestinal dysbiosis: A possible mechanism of alcohol-induced endotoxemia and alcoholic steatohepatitis in rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 33(10): 1836–1846.

- Mutlu, E. A. *et al.* (2012). Colonic microbiome is altered in alcoholism. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*, 302(9): G966-G978. doi: 10.1152/ajpgi.00380.2011
- Queipo-Ortuno, M. I. *et al.* (2012). Influence of red wine polyphenols and ethanol on the gut microbiota ecology and biochemical biomarkers. *American Journal of Clinical Nutrition*, 95(6): 1323–1334.
- Rimola, A. (1991). Infections in liver disease. In: *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*. Oxford, England; Oxford University Press.
- World Health Organization (WHO). (2004). *Global Status Report: Alcohol Policy*. Geneva: Department of Mental Health and Substance Abuse, WHO.
- Yılmaz, K. and Altındış, M. (2017). Gastrointestinal microbiota and fecal transplantation. *Nobel Medicus Journal*, 13(1): 9-15.

Makale Bilgileri / Article Info

Gönderim / Received: 08.12.2017

Kabul / Accepted: 21.06.2019

Yılmaz, K.  <https://orcid.org/0000-0002-1626-5172>

Altındış, M.  <https://orcid.org/0000-0003-0411-9669>

*** Sorumlu Yazar / Corresponding author:**

Kerem YILMAZ
Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 54100
Sakarya, Türkiye.
keremyilmaz1@hotmail.com

Atf için / To cite this article:

Yılmaz, K. ve Altındış, M. (2019). Alkol ve gastrointestinal mikrobiyota. *Journal of Halal Life Style*, 1(1), 18-22.