

EGE TIP



ayın kitabı

# MİKROBİYOTA İÇİMİZDEKİ EVREN

Sayı  
142

Editör  
Prof. Dr. Özlem YILMAZ



# **MİKROBİYOTA İÇİMİZDEKİ EVREN**

**EDİTÖR**

Prof. Dr. Özlem YILMAZ

**142**

# MİKROBİYOTA İÇİMİZDEKİ EVREN

**EDİTÖR**

**Prof. Dr. Özlem YILMAZ**

**e-ISBN: 978-605-338-307-9**

Ege Üniversitesi Yönetim Kurulu Toplantısının 05.11.2020 tarih ve 10/13 sayılı kararı ile basılmıştır.

© Bu kitabın tüm yayın hakları Ege Üniversitesi'ne aittir. Kitabın tamamı ya da hiçbir bölümü yazarının önceden yazılı izni olmadan elektronik, optik, mekanik ya da diğer yollarla kaydedilemez, basılamaz, çoğaltılamaz. Ancak kaynak olarak gösterilebilir.

T.C. Kültür ve Turizm Bakanlığı Sertifika No. 18679

## **Yayın Yeri**

Ege Üniversitesi Rektörlüğü

Kütüphane ve Dokümantasyon Daire Başkanlığı  
Arşiv, İstatistik ve Yayın Hizmetleri Şube Müdürlüğü  
Bornova – İzmir

Tel: 0232 311 59 21

[https://kutuphane.ege.edu.tr-2000/ucretsiz\\_e-yayinlar.html](https://kutuphane.ege.edu.tr-2000/ucretsiz_e-yayinlar.html)

**Yayın Tarihi: 30.12.2020**

## **Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Alt Kurulu**

### **Başkan:**

Prof. Dr. Okan BİLGE

### **Üyeler:**

Prof. Dr. Ayşegül AKGÜN

Prof. Dr. Yiğit UYANIKGİL

Prof. Dr. Raika DURUSOY

Prof. Dr. Yusuf ÖZBEL

Prof. Dr. Gülgün KAVUKÇU

Doç. Dr. İlkben GÜNÜŞEN

Doç. Dr. Ahmet Özgür YENİEL

Doç. Dr. Pervin KORKMAZ EKREN

### **Yazışma Adresi**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yayın Alt Kurulu

Yayın Bürosu

Bornova, 35100-İZMİR

**Tel :** (0 232) 390 3103

**Tel :** (0 232) 390 3186

**Fax :** (0 232) 342 2142

**e-posta:** egedergisi35@gmail.com



## **YAZARLAR**

### **Prof. Dr. Ayşe Erol**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç hastalıkları Anabilim Dalı

### **Prof. Dr. Nevin Turgay**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Parazitoloji Anabilim Dalı

### **Prof. Dr. Özlem YILMAZ**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Fizyoloji Anabilim Dalı

### **Prof. Dr. Z. Fulden SARAÇ**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç hastalıkları Anabilim Dalı  
Geriatrici Bilim Dalı

### **Uzm. Dr. Aslı Kılavuz**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç hastalıkları Anabilim Dalı

### **Uzm. Dr. Orçun ZORBOZAN**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Parazitoloji Anabilim Dalı





## ÖNSÖZ

Son yıllarda mikrobiyotanın insan sağlığındaki önemine ilişkin çok sayıda araştırma yapılmış ve mikrobiyotadaki kalitatif ve kantitatif değişikliklerin sadece bağırsak değil bağırsak dışı birçok kronik hastalıkla da ilişkili olduğu gösterilmiştir. Otoimmün, alerjik ve kronik inflamatuvar hastalıklardaki rolünü ortaya koyan giderek artan sayıdaki araştırmayla da mikrobiyotanın sağlıktaki önemi giderek daha ön plana çıkmaktadır. Bağırsak mikrobiyomunun bağışıklık sisteminin oluşumunu şekillendirerek sağlığa / hastalığa katkıda bulunduğunu gösteren çalışmalar özellikle intestinal sistem mikrobiyotasını ilgi odağı haline getirmiştir. Mikrobiyota aracılığı ile tedavi sağlamak amacıyla son yıllarda yeni bir kavram olan “mikrobiyota manipülasyonu” ortaya atılmıştır. Probiyotikler, prebiyotikler ve antibiyotiklerin kullanılması, bunun yanı sıra fekal mikrobiyota tranplantasyonu yöntemi, bu konuda kullanılan başlıca yaklaşımlar arasındadır. Mikrobiyotayı oluşturan mikroorganizmaların türü ve yoğunluklarının, sağlık ve hastalıklardaki önemi ön plana çıkmaktadır. Ayrıca içeriği dışında, mikrobiyotanın metabolik işlevleri de önem kazanmıştır. Son yıllarda Metabolomik (salgılanan tüm metabolitlerin ayrıntılı ve kantitatif ölçümü) ve Proteomik (proteinlerin yapı ve işlevlerinin ayrıntılı ve kantitatif ölçümü) yöntemleri ile çeşitli hastalıklarda değişen fonksiyonel mikrobiyota örüntüleri araştırılmaktadır. Çalışmalar hem mikroorganizmaların hem de konağın mutualistik ilişkiler geliştirerek birbirlerine bağımlı olduklarını ve mikrobiyomun bozulmasının; her olguda nedensellik ilişkisi gösterilemese de kronik hastalıklar, otoimmün hastalıklar ve artmış infeksiyon riski gibi çok sayıda hastalıkla ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Tüm bu gelişmeler göz önünde bulundurulduğunda, kişiye özel tıp uygulamalarında mikrobiyotanın gelecekte çok önemli bir hedef olacağı

aşıkârdır. Bu kitapta mikrobiyota konusu ile ilgili güncel bilgiler farklı yönleriyle ele alınmıştır.

Bu bilgilerin, konuya ilgi duyan sağlık alanı çalışanlarına ve akademisyenlere katkıda bulunacağını umuyoruz. Kitabın ortaya çıkmasına katkısı olan tüm araştırmacılara ve desteklerini hep yanımızda hissettiğimiz ailelerimize teşekkür ederiz.

**Prof. Dr. Özlem YILMAZ**  
**İzmir, 2020**

# İÇİNDEKİLER

## Bölüm-1

### Mikrobiyota: İçimizdeki Mikroplar

Prof. Dr. Özlem YILMAZ..... 1-35

## Bölüm-2

### Beslenme ve Mikrobiyota

Prof. Dr. Zeliha Fulden SARAÇ..... 37-64

## Bölüm-3

### Disbiyozis ve Gastrointestinal Sistem

Prof. Dr. Nevin TURGAY

Uzm. Dr. Orçun ZORBOZAN ..... 65-91

## Bölüm-4

### Hastalıklarda Mikrobiyotanın Rolü

Uzm. Dr. Aslı KILAVUZ ..... 93-116

## Bölüm-5

### Probiyotikler, Prebiyotikler ve Sinbiyotikler

Prof. Dr. Ayşe EROL ..... 117-158

## Bölüm-6

### Mikrobiyota Analizleri

Uzm. Dr. Orçun ZORBOZAN ..... 159-171



# 1. MİKROBİYOTAYA GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

**Prof. Dr. Özlem YILMAZ**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Fizyoloji Anabilim Dalı

## 1. MİKROBİYOTA: İÇİMİZDEKİ MİKROPLAR

İnsan vücudu, çoğunluğunu bakterilerin oluşturduğu virüs, mantar ve parazit gibi çeşitli mikroorganizmaları barındıran kompleks bir ekosistemdir. Bu mikrobik ekosistem, insan sağlığı ve hastalıklarında çok çeşitli roller oynamaktadır. Vücudumuzu paylaştığımız ve simbiyotik-patojenik bir ilişki halinde olduğumuz mikroorganizmaların oluşturduğu topluluğun tümüne Mikrobiyota, bu topluluğun toplam gen yapısı ve etkileştiği çevrenin hepsine birden de Mikrobiyom adı verilmektedir. İnsan mikrobiyotası dört temel alanda; deri, genitoüriner sistem, solunum sistemi ve en çok da sindirim sisteminde kümelenmiştir. Bu mikroorganizma topluluğu, bağışıklık sisteminin gelişiminden, endokrin ve hepatik fonksiyonlar, besin ve enerji metabolizması, motor sistem ve davranış da dahil olmak üzere birçok fonksiyon üzerine etkileriyle konak (içinde yaşadığı canlı) fizyolojisini derinden etkiler. Bağırsak mikrobiyotasının büyük çeşitlilik, kararlılık ve konak ile simbiyotik etkileşimi gibi özellikleri göz önünde bulundurulduğunda, konak ve onun içinde yaşayan mikroorganizmaları bir "süper organizma" olarak tanımlanmaktadır (1).

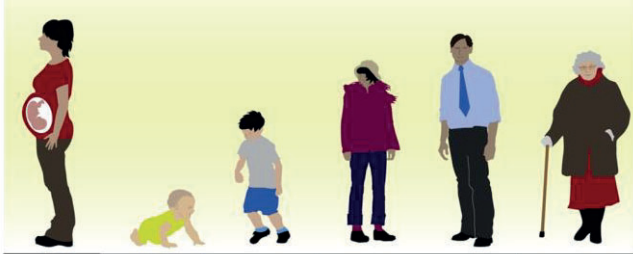
Bağırsaklarımız, yaklaşık 250 m<sup>2</sup> lik geniş yüzey alanı ve mikroorganizmalar için zengin besin maddeleri içermesi sebebiyle vücudumuzdaki en yoğun ve en çeşitli mikroorganizma topluluğunu barındırmaktadır. Bu ekosistemdeki bakteri sayısı ve çeşitliliği konusunda net bir sayıya ulaşmak oldukça zordur. Mevcut yöntemlerle

günümüze kadar yapılan çalışmalarda sayılarının tüm vücuttaki hücre sayısının 10 katı kadar (yaklaşık 100 Trilyon ve 1000'den fazla mikrobiyal tür) olduğu kabul edilmektedir (2, 3). Bunun yanı sıra bu sayının gerçekte daha az olabileceği de ileri sürülmüştür (4, 5). Yine de bağırsak mikrobiyomunun, insan genom büyüklüğünün 150 katı kadar daha fazla gen içerdiği ve bunların çevreleriyle etkileşimleri düşünüldüğünde çok karmaşık, etkileyici bir ekosistemi işaret eder (3, 6). Bu ilginç ve karmaşık ekosisteme olan ilgi, 2008 yılında insan mikrobiyotasının mikroorganizmalarını tanımlamak, karakterize etmek ve sınıflandırmak amacıyla "MHP-Mikrobiyoma İnsan Projesi"nin kurulmasına yol açmıştır (7). Fizyolojik koşullarda, mikroorganizmaların en çok bulunduğu sindirim sistemi mikrobiyotasında, son derece dinamik bir denge vardır. Bu ekosistem canlıları fizyolojik, metabolik ve bağışıklık sistemimiz üzerinde oldukça karmaşık ve aktif görevler üstlenmektedir. Bu mikrobiyal topluluk, içinde bulunduğu ortamdaki etkilenen ve içeriğini sürekli değiştiren oldukça dinamik bir organ olarak düşünülebilir. Kişiden kişiye değişen, benzersiz olan yapısı ve aktivitesi birçok faktörden etkilenir (8).

Sağlıklı bireylerde çok sayı ve çeşitte mikroorganizma içeren mikrobiyota, doğumdan hemen sonra doğal yollardan yerleşerek oluşmaya başlar; içeriği genetik faktörler, doğum şekli ve yaşı, beslenme şekli ve yaşanan coğrafik bölgeye göre değişiklikler gösterir (9). Konağa ilk yerleşen bakteriler, bağışıklık sistemi tarafından tanınır ve kişinin hayatı boyunca var olacak bağırsak bakteri florasının içeriğini belirler. Bağırsaktaki sağlıklı, yararlı mikroorganizma dengesinin zararlı mikroorganizmalar lehine değişmesi ve ideal dengenin bozulması çok sayıda akut ve kronik hastalıkla ilişkilendirilmektedir. İrritabl bağırsak sendromu, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, allerji, obezite, depresyon, anksiyete, ateroskleroz, kolon kanseri bunlardan bazılarıdır (10).

Doğum sürecinde oluşan bebeklik bağırsak mikrobiyotası özellikle bir yaşa kadar, yetişkin veya daha büyük çocukların bağırsak mikrobiyotasına göre az çeşitlilik gösterir ve mikrobiyota yapısı genellikle kararsız ve oldukça dinamiktir (11). Mikrobiyota yaşamın ilk 2-3 yılında, kompozisyon ve metabolik fonksiyonlar bakımından büyük ölçüde değişikliğe uğrar. Bu süreden sonra bağırsak mikrobiyotası yetişkinlere benzer, daha kararlı ve çeşitte mikrobiyal türler bulundurur (Şekil-1). Yaşamın özellikle ilk üç yılında şekillenen bağırsak mikrobiyotası bireye özgüdür ve nispeten stabil olduğundan “çekirdek mikrobiyota” olarak adlandırılır (12, 13). Her insanın farklı genetik yapısı olduğu gibi, farklı çekirdek mikrobiyotası vardır. Bakterilerin karakteristik özellikleri genlerinde kodlanmıştır. Bağırsak mikrobiyotasının oluşumu ve gelişiminin insan sütünde bulunan spesifik bileşikler ile yönlendirildiği ve modüle edildiği gösterilmiştir (14).

Anne sütü yeni doğanlara yeterli besin sağlamanın ötesinde, mikrobiyota içeriğini değiştirerek çekirdek mikrobiyota oluşumunda kritik rol oynar (15). Çekirdek mikrobiyotanın nispeten stabil yapısına rağmen içeriğinde, günlük diyet, ilaç kullanımı ve çevresel koşullarla kısa süreli değişiklikler gözlemlenebilir. Mikrobiyota içeriği, içinde barındığı konak faaliyetleri de dahil olmak üzere çevresiyle etkileşime girer ve pH, oksijen seviyeleri / redoks durumu, sıcaklık gibi çeşitli çevresel parametrelerden etkilenir (16). Mikrobiyota modülasyonunda bilinen en etkili değişiklik diyet uygulamasıdır (17, 18, 19, 20). İlaçlar, özellikle de antibiyotikler kısa ve uzun süreli değişiklikler yapabilir ve etkileri bazı insanlarda kalıcı olabilir (21, 22). Antibiyotiklerle ilişkili disbiyozis birçok çalışmada kanıtlanmış olsa da kanıtlar henüz hastalıklarla nedensellik kurulabilmesi düzeyinde net değildir. Kısa süreli müdahalelerin yanı sıra yaşlanmayla birlikte insan vücudunun fizyolojik fonksiyonlarının değişmesi, bağırsak mikrobiyotasındaki yararlı türlerin çeşit ve sayısındaki azalmaya yol açmaktadır (12, 23, 24).



Fetüs	Bebek	Çocuk	Erişkin		Yaşlı
Steril	Anne sütüyle beslenmede <i>Bifidobakterler</i> baskın Mamayla beslenmede çeşit artar, <i>Bakteriades</i> baskın	Sütten kesme ve katı besinlere geçince  Mikrobiyal çeşitlilikte artma	Dominant türler  <i>Firmicutes</i> <i>Bakteriodes</i> <i>Verrucomicrobia</i> <i>Aktinobakterler</i>	Daha az dominant türler  <i>Proteobakterler</i>	Sağlıklı erişkinde kıyasla  <i>Firmicutes</i> ve <i>Bifidobakterlerde</i> azalma <i>Bakteriodes</i> ve <i>Proteobakterlerde</i> artma

**Şekil-1.** Farklı yaşlarda bağırsak mikrobiyota bileşiminde oluşan değişiklikler.

Bebeklik bağırsak mikrobiyotasının ilk oluşumundan yetişkin mikrobiyotasının oluşmasına kadar, bireyler arası düzeyde büyük değişkenliğe rağmen, bebek bağırsak mikrobiyotası altı ana tipte sınıflandırılabilir. Özellikle emzirilen bebeklerde tipik olarak *bifidobakterler* büyük miktarlarda bulunur ve bu nedenle bebek bağırsak mikrobiyotasının önemli bir üyesi olarak kabul edilir (25-27). Erişkin bağırsak mikrobiyotası ise toplam bakteri sayısı ve karşılaşılan mikrobiyal takson çeşitliliği açısından daha karmaşıktır (28). Gastrointestinal sistem mikrobiyotasında; anaerob, fakültatif anaerob ve aerob bakteriler bulunmaktadır. Ancak intestinal mikrobiyotanın en önemli kısmını (yaklaşık %90) başta *Bacteroides* ve *Firmicutes*'lerin yer aldığı anaerob bakteriler oluşturur. *Bacteroides* ve *Firmicutes*'lerin dışında intestinal florada bulunan diğer önemli anareob bakteriler arasında *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia* ve *Fusobacteria* dahil altı mikrobiyal filum sayılabilir (29-31).

Bağırsak mikrobiyotası bağışıklık sisteminin oluşması ve gelişmesinde anahtar rol oynar (32). İnsan bağırsağındaki

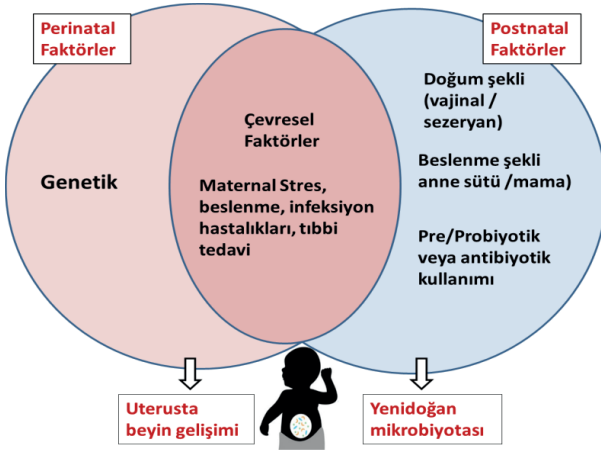


mikrobiyal kolonizasyonun, aynı anda bağışıklık sistemimizin programlanmasından ve bağırsak sistemiyle ilgili metabolizmanın da eş zamanlı gelişiminden sorumlu olduğuna inanılmaktadır (33, 34). Konak ile mikrobiyal etkileşimlerin, hamilelik sırasında ve yaşamın ilk günlerinde mikrobiyal kolonizasyonu belirlediği, bu nedenle doğum öncesi dönem ve izleyen ilk aylarda, sonraki yıllardaki hastalık riskinin programlandığı anlaşılmaktadır (35). Bu fizyolojik süreçlerin düzenlenmesi için mikrobiyota ve konak arasında sürekli bir diyalog oluşur ve gelişen bağışıklık sistemi, yararlı ve zararlı bakterileri birbirinden ayırt etmeyi öğrenir. Yararlı bakterilere tolerans gösterirken hastalık oluşturanlara karşı savunma yanıtı verir, mikrobiyotası daha zengin ve daha çeşitli olanların yaşamları boyunca dış tehditlere daha güçlü olduğu düşünülmektedir (36).

Sağlıklı yaşamın ana unsurlarından biri bağırsak bakteri florasının ideal yapıda olmasıdır (27, 37). Mikrobiyotanın bağışıklık sistemi üzerine olan etkileri anlaşıldıkça insan sağlığı ile ilgili son yıllarda yapılan çalışmalar; beslenme, bağırsak mikrobiyotası ve mukozal bağışıklık arasındaki ilişkiye odaklanmıştır (34). Erken dönemlerdeki mikrobiyota değişikliklerinin bağışıklık sistemi bozuklukları üzerindeki potansiyel etkileri hakkında kapsamlı araştırmalar yapılmıştır. En ikna edici sonuçlardan bazıları hayvan deneylerinden elde edilmiştir ve mikroorganizmalara erken dönemde maruz kalma ile bağışıklık patolojilerinin gelişimi arasında çok yakın bir ilişki olduğunu gösterir. Bu ilişki onlarca yıldır bilinmesine rağmen, bazı yeni bulgular mikrobiyotamızın bağışıklık yanıtını hangi mekanizmalarla şekillendirdiğini anlamaya katkıda bulunmaktadır. Bağırsak fonksiyonları, mikrobiyal kolonizasyon ve bağışıklık sistemini düzenleyen fizyolojik süreçler için, mikrobiyota ve konak arasında sürekli bir diyalog gerçekleşmelidir. Bağırsak disbiyozu gibi diyalogu olumsuz yönde değiştiren faktörler, uzun süreli fizyolojik etkilerle sağlığın bozulmasına yol açabilir (38).

Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar, çocukluk döneminde bağırsak mikrobiyotasını bozan faktörler ile yaşamın

ilerleyen dönemlerinde bağışıklık sistemi ve metabolik bozukluklar arasında açık bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bebeklik dönemindeki mikrobiyota / mikrobiyomun çeşitliliğinde veya sayılarında azalmanın, yaşamın sonraki aşamalarında astım, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve metabolik bozukluklar dahil olmak üzere pek çok hastalığın ortaya çıkmasına neden olduğu öne sürülmektedir (39). Bu sonuçlar, bebek mikrobiyotasının gelişimini, kompozisyonunu ve aktivitelerini geliştirmek için uygun nutrasötik ürünlerin (örneğin probiyotikler ve/veya prebiyotikler) kullanılması gibi stratejilerin geliştirilmesini hızlandırmıştır. Bununla birlikte birçok faktör mikrobiyota dengesinde kaymalara neden olarak bağırsak mikrobiyota homeostazının bozulmasına yol açabilir (Şekil-2). Bu durum göz önünde bulundurularak “normal” veya sağlıklı bir mikrobiyotanın doğru bir şekilde tanımlanmasına ihtiyaç vardır.



**Şekil-2.** Perinatal dönemde bağırsak mikrobiyotası / beyin eksenini üzerindeki etkileri. Maternal bağırsak mikrobiyotasını etkileyen çok sayıda faktör, mikrobiyal metabolitler, ilaç benzeri kimyasal metabolitler ve inflamatuvar değişiklikler yoluyla beyin gelişimini etkileyebilir. Doğumdan sonra yenidoğanın mikrobiyotası, doğum şekline bağlı olarak annenin mikrobiyotasından ve çeşitli beslenme faktörlerinden güçlü bir şekilde etkilenir (39).

Bağırsak mikrobiyotası, beyin de dahil olmak üzere distal organların aktivitesinin düzenlenmesinde büyük rol oynayan çeşitli bileşikler üretme kapasitesine sahiptir. Bu bileşikler arasında vitamin, aminoasit, kısa zincirli serbest yağ asidi (KZYA), konjuge linoleik asit (KLA) vb gibi metabolitler bulunur. Mikrobiyotayı oluşturan mikroorganizmaların, özellikle bakterilerin oluşturdukları bu ürünler aracılığıyla açlık tokluk sinyallerinin düzenlenmesi gibi metabolik süreçlerde etkili olduğu bildirilmektedir. Bağırsak mikrobiyotası ayrıca birçok kimyasal reaksiyonun gerçekleştirilmesi, enerji homeostazı ve konak bağışıklığının korunmasında önemli rol oynaması nedeniyle günümüzde yeni bir 'metabolik/endokrin organ' olarak tanımlanmaktadır. Üstelik yoğun bir plastisiteye sahiptir ve diyete tepki olarak dramatik ve hızlı bir şekilde değişebilir. Gastrointestinal sistem mikrobiyotasının anlaşılması metabolik hastalıkların tedavisinin etkinliğini artırabilir. Hormonların regülasyonunda yer alan anahtar mikrobiyota genlerinin daha fazla anlaşılması ve buna yönelik uygun modülatör ürünlerin kullanılmasıyla, metabolik sendrom tedavilerinin etkinliğini artırmak veya önlemek mümkün olabilir (40-42). Bağırsak mikrobiyotasının manipülasyonu kronik gastrointestinal hastalıkların tedavisi için potansiyel bir terapötik seçenek olarak görülmektedir (43). Bağırsak mikrobiyotası, başta obezite olmak üzere birçok kronik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (44). Burada salgılanan metabolitlerin, hastalıkların oluşmasındaki önemini ortaya koyan çok sayıda çalışma vardır. Metabolitlerin miktarı oldukça fazladır hatta insan kanındaki bu küçük moleküllerin yaklaşık üçte biri bağırsak bakterilerinden elde edilir. Bağırsak bakterileri tarafından üretilen metabolitler emilim, enterohepatik dolaşım veya bağırsak bariyeri fonksiyonunun bozulmasıyla kan dolaşımına girebilir (45). Mikrobiyotadan türetilen bazı metabolitlerin, konak üzerinde olumlu etkileri vardır; antiinflamatuvar aktivite (46), antioksidan aktivite (47) ve ağrı

kesici aktivite (48) gösterdikleri vitamin (49) veya enerji kaynağı (50) olarak görev yaptıkları ve bağırsak bariyeri fonksiyonunu düzenledikleri (51) gösterilmiştir. Örneğin diyet liflerinin bakteriyel fermantasyonu ile üretilen bütirat, bir enerji kaynağı olarak işlev görebilir ve tokluğu artırabilir (52, 53). Bu bileşik ayrıca inflamasyonu hafifletmede, karsinogenezi azaltmada, oksidatif stresi azaltmada ve bağırsak bariyeri fonksiyonunu iyileştirmede etkilidir (51,52). Buna karşılık, mikrobiyotadan üretilen bazı metabolitler ise sitotoksinler, genotoksinler ve immünotoksinler dahil olmak üzere konak için toksiktir (53). Örneğin, gram-negatif bakteriler tarafından salınan bir endotoksin olan lipopolisakkarit (LPS), inflamatuvar bir yanıtı tetikleyebilir ve böylece yağlanma ve insülin direnci gibi iltihapla ilişkili kronik durumları şiddetlendirebilir (52, 53, 54).

Vücudumuzdaki tüm genlerin; ister insan geni isterse mikrobiyom olarak kodlanmış olsun, sağlığımızı etkileme potansiyeli vardır. Yakın zamanlarda bağırsak metagenomunun insan genomundan daha fazla kodlama kapasitesine sahip olduğu anlaşılmıştır. Kodlama kapasitesi insan genomundan yaklaşık 150 kat daha yüksektir. İnsanların sahip olmadığı biyokimyasal yolların çoğu, bağırsak mikrobiyota genomu tarafından sağlanır (1, 3). Bağırsak mikrobiyotası esas olarak, bağırsak sağlığını da koruyarak metabolizma yoluyla enerji sağlamak için diyet liflerinin, proteinlerin ve peptitlerin fermantasyon ve anaerobik bozunması ile ilişkilidir. Önceki yıllarda, kalın bağırsağın sindirilmemiş gıdalar için bir depo görevi gördüğü biliniyordu, son yıllarda yapılan araştırmalar ise işlevinin bununla sınırlı kalmadığını, bu bölgede yerleşik mikroorganizmaların metabolizmada etkin rolleri olduğunu kanıtlamıştır. Bağırsak mikrobiyotası, karaciğere eşdeğer metabolik potansiyeli nedeniyle "metabolik organ" olarak adlandırılmıştır (55). Başlıca işlevleri arasında sindirilemeyen karbonhidratlardan enerji üretimi, konaktan

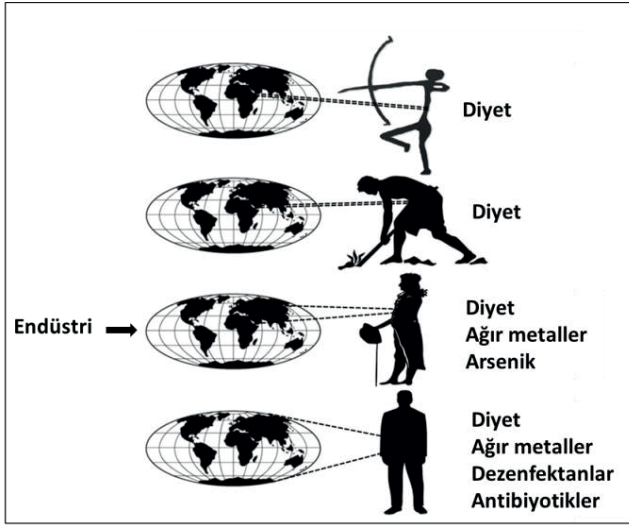
Üretilen glikokonjugatlar (glikosfingolipidler), safra asitlerinin dekonjugasyonu ve dehidroksilasyonu, vitaminlerin biyosentezi (K ve B), kolesterolün azaltılması ve metabolize edilmesi bulunur. Kalın bağırsağın mikroorganizmaları, diyet lifleri ve endojen bağırsak mukusu gibi sindirilemeyen substratların fermantasyonu için gerekli işlevleri sağlar. Bu fermantasyon, KZA'lerinin (asetat, propiyonat ve bütirat) retimini ve gazları üreten mikroorganizmaların büyümesini destekler. Bağırsak mikrobiyota bileşimindeki değişiklikler laktat ve bütirat üreten bakterilerin azalmasına, bu da müsin sentezinde azalmaya yol açar ve zararlı olabilir (56).

## **2. EKOLOJİK ETKİLER**

Memeli konak ile bağırsak yolunu kolonize eden mikroorganizmalar arasındaki ilişki, uzun ve karmaşık bir birlikte evrimin sonucudur. İnsan vücudu ve mikrobiyom milyonlarca yıl boyunca birlikte evrimleşmişlerdir. alışmalar mikrobiyotanın çeşitlilik bakımından by oranda azalmaya başladığına işaret etmektedir. En büyük değişikliklerden biri, avcı toplayıcı dönemden tarıma geçiş döneminde olmuştur; tahıl tüketiminin artması ve yiyecek hazırlamada ateşin kullanılmaya başlanmasıyla diyetdeki değişiklikler nedeniyle ortaya çıkmıştır (13). Diğer büyük değişiklik ise endüstriyel devrimden sonra işlenmiş gıdaların ve rafine şekerin tüketiminin artışını takiben gözlenmiştir (57). Bu değişiklikte ağır metaller, dezenfektanlar, biyositler ve antibiyotikler gibi ajanların önemli katkıları olmuştur. Tüm bu etkiler hem mikrobiyal çeşitliliği azaltarak türlerin kaybına hem de mikrobiyal popülasyonlarda gen işlevlerinin kaybına neden olmuştur (58, 59).

Antik dönemlerdeki insan mikrobiyomlarının dinamikleri ile gelişmiş dünyada yaşayan insanların dinamikleri arasında iki temel fark vardır. Bunlardan birincisi, ilk dönemlerde insan popülasyonlarının nispeten küçük bir coğrafı alandaki mikrobiyota ve mikrobiyoma maruz kalmasıdır (60). şekil-3 ekolojik etkiler ile insan mikrobiyotasının şematik evrimini

göstermektedir. İnsanların, bitkilerin ve hayvanların dünyadaki hareketinin mikrobiyal coğrafya üzerindeki etkisine bağlı olarak, keşiflerin olduğu çağda, bireylerin potansiyel olarak maruz kalabileceği mikrobiyota ve mikrobiyom bileşenlerinin çeşitliliği artmıştır (61). Günümüz dünyasında da bireyler, antibiyotiğe dirençli enterobakterilerin uluslararası seyahat yoluyla hızla yayılmasıyla dünyanın herhangi bir yerinden mikrobiyota ve mikrobiyom bileşenlerine maruz kalma potansiyeline sahiptir (60, 62).



**Şekil-3.** Ekoloji ve insan mikrobiyotasının şematik evrimi İnsan popülasyonları avcı-toplayıcılıktan tarım topluluklarına, sanayi devrimine, modern medeniyete (dikey boyut) geçtikçe, mikrobiyota ve mikrobiyom üzerindeki etkiler değişmiştir (60).

İnsan vücudu, simbiyotik bir bütünlük içinde birlikte yaşadığı, çok sayıda ve çeşitli mikrop toplulukları barındırmaktadır. Holobiont olarak adlandırılan İnsanoğlu; %10 insan hücreleri ile %90 mikrobiyal hücrelerden oluşan bir

süperorganizmadır (63). Bu kadar yoğun bir bakteri popülasyonunun varlığını korumak için, diyet lifi gibi gıda kaynaklarından gelebilecek çok sayıda besine ihtiyacı vardır. Beslenme işlevi aslında, insanın sadece kendi faaliyeti olmaktan çok birlikte yaşadığı mikroorganizmalarla gerçekleşen simbiyotik bir aktivitedir. Bağırsak mikrobiyotası, konak ve çevre (esas olarak diyet) ile etkileşime girer; konağın bağışıklık sistemi ve besinler yoluyla seçici değişikliklere uğrar. Diyet, bağırsak mikrobiyota içeriğini belirleyen en önemli çevresel faktördür. Bağırsak mikrobiyotasının yapısını ve fonksiyonunu konak genetiğinden daha fazla şekillendirme potansiyeline sahiptir, böylece süperorganizmanın sağlık durumunu etkiler (64, 65). Bu etkileşim çift yönlüdür. Diyetle alınan besinler, ilaçlar ve kimyasallar mikrobiyota oluşumunu etkiler, bakteriler de diyetle alınan ürünleri insan vücuduna yararlı/zararlı olacak şekilde modifiye eder. Besinlerin mikrobiyal metabolizması ile epigenetik değişiklikler de ortaya çıkar. Epigenetik modifikasyonlar başlıca iki yol üzerinden gerçekleşir; bunlardan biri metilasyon ile substrat havuzunu şekillendirmek diğeri epigenetik reaksiyonlardaki enzim aktivitesini yönlendiren farklı maddeler üretmektir (66).

Önümüzdeki yıllar ekolojik etkiler yoluyla önemli değişikliklerin ortaya çıkacağına işaret etmektedir. Günümüzde giderek artan hijyenik koşullar, işlenmiş gıda tüketimi ve sanitasyon, sezaryen doğum ve biberonla besleme vb. nedenlerle çevresel etkiler artmaktadır. Bu bilgiler ışığında modern dünyada, azalan mikrobiyal maruziyet nedeniyle mikrobiyal çeşitliliğin daha da sınırlandırılacağı ve nesilden nesile giderek azalacağını öngörmek mümkündür.

### **3. FİZYOLOJİK ETKİLER**

Bağırsak mikrobiyotası, konağın fizyolojik gelişimi ve bağışıklık sisteminin oluşumunda rol oynayarak vücudun homeostazında aktif rol oynar (64, 67). Bununla birlikte

bugüne kadar çalışmaların çoğu sadece kolon veya dışkı örneğine odaklandığından etkileşimleri anlamak için yeni tekniklerle yapılan analizlerin artması gerekmektedir. Mikrobiyotanın vücuttaki bölgesel dağılımı oldukça çeşitlidir ve bağırsak yolunun uzunluğu boyunca konakla mikrobiyota etkileşimleri ve bunların fizyolojik sonuçları hakkında çok az şey bilinmektedir. Bu karmaşık lokal etkileşimlerin anlaşılması, besin emilim bozukluğu, iltihaplı bağırsak hastalığı, kolon kanseri vb. gibi bağırsak hastalıklarını tedavi etmek için etkili stratejiler geliştirmede anahtar bir rol oynayacaktır.

Bağırsak mikrobiyotası doğumda steril veya en azından zayıf kolonileşmiş olarak kabul edilen bir ortamın, çok sayıda mikrobiyal topluluk tarafından nasıl hızla işgal edildiğinin en iyi örneğini temsil eder. Özellikle, bebeğin bağırsak mikrobiyotasının oluşmasında rol oynayan faktörler arasında konağın genetiği, doğum şekli, gebelik yaşı ve annenin beslenme şekli yer alır. Doğal koşullar altında sadece anne tarafından miras alınan spesifik mikroorganizmalar, bebek bağırsak mikrobiyotasının kurulmasına neden olmaktadır. Bu erken bağırsak mikrobiyotasının gelişimi daha sonra anne sütünde bulunan ve seçici kolonizasyonu destekleyen spesifik diyet bileşikleri tarafından modüle edilir. Bunun yanı sıra bebek bağırsağının doğumda her zaman steril olmadığını ve bazen fetal kolonizasyonun maternal mikrobiyotanın hamilelik sırasında fetüse aktarılmasıyla da oluşabileceğine dair ilginç göstergeler vardır. Bu bağlamda, yaşamın erken dönemlerinde (özellikle 3 yaşa kadar) mikrobiyal bileşimin anormal değişiklikleri, kısa ve / veya uzun vadeli olumsuz sağlık sorunlarına neden olabilir. Fizyolojik açıdan bu dönem, beslenme şeklinin çok önemli olduğu aynı zamanda bağırsak mikrobiyotasının probiyotikler, prebiyotikler veya bunların kombinasyonlarını içeren müdahalelerle değişikliklere daha yatkın olabileceği, insan yaşamının daha



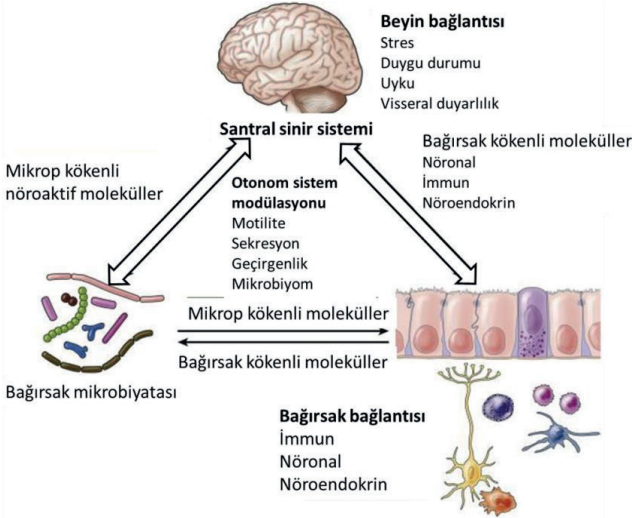
fırsatçı bir dönemidir (38, 68). Bağırsak bakterileri, gastrointestinal sistem boyunca sindirim, besin ve metabolit ekstraksiyonu, sentez ve absorpsiyon gibi temel süreçlere aracılık eden düzenleyicilerdir. Ayrıca komensal bakteriler besinler için rekabet ederek, bakteriyosin üreterek ve patojenik bakterilere karşı ilk bağışıklık tepkisini uyararak bağırsak epitel bütünlüğünü korurlar (31).

#### **4. BEYİN BAĞIRSAK MİKROBİYOM EKSENİ**

Gastrointestinal sistem kendine özgü bir sinir ağına sahiptir. Enterik sinir sistemi olarak adlandırılan bu lokal sinir ağı, içerdiği milyonlarca nöron hücresiyle sindirim fonksiyonlarını düzenler. Aynı zamanda otonom sinir sistemi aracılığıyla santral sinir sistemiyle bağlantılıdır. Bağırsak mikrobiyotası enterik sinir sistemi nöronlarıyla etkileşim halindedir, ürettiği metabolitler ile enterik nöronlar üzerinden santral sinir sistemi nöronlarını; konağın fizyolojisini ve metabolizmasını etkilemektedir (64, 69). Günümüzde bu iletişimin birçok yol aracılığıyla çift yönlü olduğu anlaşılmıştır. Bağırsak mikroorganizmaları santral sinir sistemiyle (sss); sinirsel, endokrin ve immünolojik sinyalleri içeren en az 3 yol ile haberleşmektedir (32, 70). Son yıllarda bağırsak mikrobiyomunun beyin gelişimi, işlevleri ve nörodejeneratif hastalıklardaki düzenleyici etkilerinin ortaya çıkması sonucu beyin ve bağırsak ilişkisini anlamaya yönelik ilgi artmıştır (71). Preklinik ve klinik çalışmalar, beyin ve bağırsak arasındaki sinirsel, hormonal ve immünolojik olmak üzere birden fazla mekanizma ile bağırsak mikrobiyotasının beyni etkileyebileceğini, beynin de otonom sinir sistemi yoluyla mikrobiyal kompozisyonu ve davranışı değiştirebileceğini göstermektedir (39).

Beynin duygusal ve bilişsel merkezlerini bağırsak işlevleriyle birleştiren, santral ve enterik sinir sistemi arasındaki iki yönlü iletişim *Beyin–Bağırsak Eksenini (BGA)* olarak adlandırılmıştır. Son yıllarda bağırsak mikrobiyomunun

santal ve enterik sinir sistemi ile etkileşimini ortaya koyan çalışmalar bu kavramın *Beyin–Bağırsak-Mikrobiyom Eksenini* (BGMA) olarak da adlandırılmasına yol açmıştır. Tam olarak mekanizmalar henüz anlaşılmasa da immün faktörler, hormonlar, metabolitler ve bazı transmitterler bu iletişime katkı sağlayabilir. Beyin otonom sinir sistemi aracılığıyla bağırsak mikrobiyotasının yapısını ve fonksiyonlarını etkiler; bölgesel bağırsak hareketliliğini değiştirerek, besinlerin bağırsaktan geçiş sürelerini, sekresyonu, bağırsak geçirgenliği ve potansiyel olarak hormonların lümene salgılanmasını etkileyerek mikrobiyal gen ekspresyonunu doğrudan modüle eder (Şekil-4) (72).



**Şekil-4.** Beyin-bağırsak-mikrobiyom etkileşimlerinin sistem biyolojik modeli. Bağırsak mikrobiyotası, bağırsak fonksiyonundaki değişikliklerden etkilenir. Santral sinir sistemi bağırsak mikrobiyal ortamını modüle eder, bağırsak mikrobiyotası da beyne sinyaller gönderir. Bu çift yönlü etkileşimlerdeki değişiklikler, sistemin kararlılığını değiştirerek beyin-bağırsak bozuklukları ile karşımıza çıkar (72).

Preklinik ve klinik çalışmalardan elde edilen veriler, *BGM* ekseninin yalnızca fonksiyonel gastrointestinal bozukluklarda değil, aynı zamanda Parkinson hastalığı, otizm spektrum bozuklukları, anksiyete ve depresyon gibi çok çeşitli psikiyatrik ve nörolojik bozukluklarda da yeni tedavi hedefleri için dikkate değer bir potansiyel olduğunu göstermiştir (73). Bu eksenin araştıran çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasının, beyin gelişiminin ve davranışın modülasyonunda kritik bir rol oynadığını ve bağışıklık sisteminin de bu etkileşimlerin önemli bir düzenleyicisi olduğunu göstermiştir. Bağırsak mikropları, santal sinir sistemindeki yerleşik bağışıklık hücrelerinin olgunlaşmasını ve işlevini modüle eder. Mikroorganizmalar ayrıca nöroenflamasyon, beyin hasarı, otoimmünite ve nrojenize yanıtları düzenleyen periferik bağışıklık hücrelerinin aktivasyonunu etkiler. Buna göre hem bağırsak mikrobiyotası hem de bağışıklık sistemi, nörogelişimsel, psikiyatrik ve nörodejeneratif hastalıkların etyopatogenezinde rol oynar (18). Nörodejeneratif hastalıklar, bağırsak fonksiyonunun bozulmasıyla ortaya çıkan disbiyozis ile ilişkilidir (74).

Beyin fonksiyonlarının bağırsak mikrobiyotasından etkilendiğini gösteren keşiflerden kaynaklanan bir hipotez, "sağlıksız bir bağırsak" ın "sağlıksız bir beyne" yol açabileceğidir, ancak bu sistematik olarak test edilmeye devam etmektedir. *BGM* etkileşimlerindeki değişiklikler, sadece irritabl bağırsak sendromu gibi klasik beyin-bağırsak hastalıklarının ve diğer fonksiyonel gastrointestinal bozuklukların (75, 76) patogenez ve patofizyolojisinde değil; duygusal bozukluklar (77, 78) otizm spektrum bozukluğu (78, 79), Parkinson hastalığı (80), multipl skleroz (81) ve kronik ağrı (82) gibi psikiyatrik ve nörolojik patolojilerde de rol oynamaktadır. Deneysel hayvan modellerinde hayatın ilk evrelerindeki normal bağırsak mikrobiyotası gelişiminin, erişkinlikte strese yanıt verme yeteneği ile önemli lde

ilişkili olduğu gösterilmiştir (83). Bazı yeni nörolojik ve psikiyatrik araştırmalar, özellikle bağırsak mikrobiyal popülasyon dengesizliği üzerine odaklanmıştır. Daha çok çeşit içeren bağırsak mikrobiyomunun; yüksek patojenik bakteri türlerinin olmadığı koşullarda genellikle sağlıklı olduğu düşünülmekte ve öğrenme/belleğin gelişimi ve davranışsal esneklik ile ilişkilendirilmektedir, mikrobiyal çeşitliliğin az olması da bilişsel yeteneklerin bozulması ile bağlantılıdır (84).

#### **4.1. Bağırsak Mikrobiyotası ve Beyin Arasındaki Haberleşme Mekanizmaları**

Santral sinir sisteminin mikrobiyom tarafından nöroimmün ve nöroendokrin mekanizmalarla modülasyonu, sıklıkla vagus siniri yoluyla gerçekleşmektedir. Bu iletişim, kısa zincirli yağ asitlerini, ikincil safra asitlerini ve triptofan metabolitleri gibi ürünleri salgılayan mikrobiyal kaynaklı moleküller aracılığıyla gerçekleşir (85). Bu moleküller, doğrudan enteroendokrin hücreler (EEC), enterokromaffin hücreleri (ECC'ler) ve mukozal bağışıklık sistemi ile etkileşerek sinyaller üretebilir ya da bağırsaktan sistemik dolaşıma katılıp kan-beyin bariyerini geçebilirler (86, 87). Bu mikrobiyal moleküller bağırsaktaki lokal nöroendokrin hücrelerin ve vagal afferentlerin yanı sıra sss'deki açık tokluk merkezleri gibi sindirimle ilgili merkezleri de etkilerler. Bağırsak mikrobiyomunun endojen sss sinyal mekanizmalarını etkinleştiren bu metabolitleri oluşturmanın yanı sıra, bağımsız olarak etkili düzeyde  $\gamma$ -aminobutirik asit, 5-HT (serotonin), norepinefrin ve dopamin dahil bir dizi nöroaktif molekül sentezlediği veya sentezine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (88,89). Bu moleküller santral yanıtları etkilemektedir fakat bunların sadece vagal ve / veya spinal aferentler tarafından uzun mesafeli nöral sinyaller yoluyla mı, doğrudan mı beyin bölgelerine ulaştıkları tam olarak anlaşılamamıştır (90).

#### 4.1.1. Nöroendokrin ve Enteroendokrin İletişim

Bağırsaklar, farklılaşmış enterosit hücreleri ve salgıladığı hormonlar nedeniyle enteroendokrin organ olarak kabul edilmektedir. Bağırsağın endokrin sistemini oluşturan hücreler, bağırsak mikropları ve metabolitlerinin sss ile iletişim kurmasında çok önemlidir. Farklılaşmış enterosit hücrelerinin bir çeşidi olan ve EEC olarak adlandırılan bu hücreler, bağırsağın uzunluğu boyunca bağırsak epitel hücreleri arasına serpiştirilmiştir, genellikle ortak lokalizasyonda bulunur ve 20'den fazla farklı tipte sinyal molekülünü salgırlar. Kimyasal ve / veya mekanik uyarılara yanıt olarak salgılanan bu moleüller, lokal olarak etki gösterir, bağırsaktaki ve karaciğerdeki afferent vagal terminalleri aktive edebilir ya da sistemik dolaşıma girerek sindirim davranışında rol alan sss'deki merkezlere ulaşabilir. EEC'lerde, safra asitleri ve KZYA'lar dahil olmak üzere mikrobiyal metabolitler tarafından aktive edilen tokluk ve açlığın düzenlenmesinde rol oynayan bir dizi reseptör tanımlanmıştır. KZYA'lar, EEC ve ECC'ler aracılığıyla konak-mikrop iletişimine aracılık eden ana sinyal moleülleri olarak tanımlanmıştır. Diyete dirençli nişasta ve nişasta olmayan polisakkaritlerin mikrobiyal fermantasyonu ile üretilen KZYA'lar konağın enerji kaynağı olarak önemli bir rol oynarlar. Aynı zamanda kolonik kan akışını, sıvı ve elektrolit alımını ve mukozal çoğalmayı uyarırlar. Diyet lifi alımı, KZYA üretimi için önemli bir düzenleyicidir. Konağın diyetinde fermente edilebilir liflerin miktarı azaldığında, mikroplar alternatif olarak daha farklı kaynaklar kullanır, bu da KZYA üretiminin azalmasına neden olur (73,91). Hem preklinik hem de klinik veriler, mikrobiyal aktivite sonucu üretimi artan KZYA'ların, açlık/tokluk sinyalleri ve davranışsal değişiklikleri tetikleyen peptit YY ve GLP-1 salgılamasını uyardığını göstermiştir (85, 92). Bu bilgiler bağırsak mikroplarının sindirim ve besin alımının düzenlenmesindeki önemli katkılarını göstermektedir.

#### **4.1.2. Enterokromaffin Hücrelerle İletişim**

Mikrobiyal konak etkileşimlerinin en iyi karakterize edilmiş örneklerinden biri, mikrobiyota, ECC'ler ve santal sinir sistemi arasındaki çift yönlü etkileşimdir. Gastrointestinal motilite ve salgılamasının düzenlenmesinde merkezi rolü olan serotonin, gastrointestinal sistemin ECC'leri tarafından endojen yolla üretilebilmekte ve vücudun serotoninin %95'i ECC'lerde ve enterik nöronlarda depolanmaktadır. Santral sinir sisteminde yalnızca %5 kadarı depolanır. Serotoninin öncül molekülü olan esansiyel amino asit triptofan (Trp), BBM ekseninde haberleşmeye katkıda bulunan başka bir metabolittir. Konak tarafından üretilemediğinden diyetle alınması gereklidir. Bağırsak mikrobiyotası, serotonin sentezi için zorunlu olan Trp'nın emilimine katkıda bulunur (86). Serotonerjik sistem, korku, endişe, öğrenme, iştah, uyku, cinsel işlevler, kusma ve dürtü kontrolüdür gibi davranış ve işlevleri etkiler.

#### **4.1.3. Nöroimmün İletişim**

Yakın zamana kadar, sss ile bağırsak ve immun sistemi arasındaki haberleşmeye ilişkin kanıtların çoğu vagus sinirine dayanmaktaydı. Bu bilgiler ışığında sinyallerin, diyet bileşenlerini, bağırsak peptitlerini, inflamatuvar molekülleri ve bakteriyel metabolitleri algılayan vagal reseptörler aracılığıyla iletildiği düşünülmekteydi. Ancak son çalışmalarda sss nöronlarının, bağırsak mikrobiyotası tarafından salgılanan metabolitler ile doğrudan uyarıldığını gösteren bulgular da vardır (93).

#### **4.2. Bağırsak Mikrobiyotasından Beyne Sinyal İletimi (Bariyerler)**

Beyin bağırsak mikrobiyom ekseninde yukarı doğru sinyal iletimini kontrol eden iki doğal bariyer vardır; intestinal bariyer ve kan-beyin bariyeri (BBB). Bağırsak mikropları, stres ve inflamasyon her iki yapının da geçirgenliğini

düzenleyebildiğinden, bağırsaktan beyne ulaşan bilgi miktarı, konağın durumuna bağlı olarak oldukça değişkendir (72).

#### **4.2.1. İntestinal Bariyer**

Bağırsak bariyeri iki katmanla karakterize edilir: sıkı bağlantılarla birbirine bağlanan epitel hücrelerinden oluşan bir bazal tek katman ile kalınlığı ve bileşimi zamanla değişen ve antimikrobiyal peptitler içeren bir mukus katmanı. Epitel hücrelerinden oluşan birinci katman, sağlıklı homeostatik koşullar altında birçok mikroorganizma ve makromolekülün konağa giriş yaptığı ve *Bağırsak/mukoza ile İlişkili Lenfoid Dokuda (GALT)* bulunan bağıışıklık hücreleriyle karşılaştığı bölgedir. Mikrobiyota, bütünlük için kritik olan hücrelerarası bağlantıların korunmasına yardımcı olur. Probiyotik tedavileri, henüz bilinmeyen mekanizmalar yoluyla bariyer kusurlarının giderilmesine yardımcı olabilir. Bağırsak bariyer işlevinin ikinci bileşeni bağırsak mukus tabakasıdır. Kolonik mukus da daha kalın, gevşek bir dış katman ve epitele sıkıca tutturulmuş bir iç katman olmak üzere iki katman halinde düzenlenmiştir. Komensal mikroplar, kritik bir habitat olan dış katmanda yaşarlar. Mikrobiyota dengesi, glikoproteinler bakımından güvenilir bir enerji kaynağı olan diyet lifinden yoksun bırakıldığında bozulur ve bu durum patojen duyarlılığını artırır. İç katman ise genellikle bakteri içermez ve epitel hücrelerini hem fiziksel olarak ayırarak hem de doğal ve edinsel bağıışıklık mekanizmaları yoluyla mikrobiyal temastan korumaya yarar.

#### **4.2.2. Kan Beyin Bariyeri**

Kan-beyin bariyeri (BBB), dolaşım sistemi ile sss 'nin beyin omurilik sıvısı arasındaki moleküler trafiği düzenler. Bağırsak mikrobiyotası, salgıladığı metabolitlerle sıkı bağlantı proteinlerinin ekspresyonunu artırabilir, bu nedenle BBB geçirgenliği azalabilir. Bununla birlikte sistemik bağıışıklık sistemini aktive ederek BBB geçirgenliğinin bozulmasına da katkıda bulunabilir (73).

### **4.3. Beyinden Bağırsak Mikrobiyotasına Sinyal İletimi**

Yaklaşık 40 yıldan fazla bir süredir stresin, bağırsak mikrobiyomunun yapısı üzerindeki etkisini gösteren çok sayıda çalışma vardır (94). Prenatal dönemde strese maruz kalma, bebeğin mikrobiyomunu değiştirerek inflamasyonu artırır (95). Sosyal stresörlere 2 saat gibi kısa bir süre maruz kalmak bile, mikrobiyom topluluğunun profilini değiştirebilir (96).

#### **4.3.1. İndirekt Modülasyon / Otonom Sinir Sistemi Aracılı Mikrobiyal Modülasyon**

Otonom sinir sisteminin her iki dalı (sempatik ve parasempatik), bölgesel motilite, mide asidi, mukus, bikarbonat, bağırsak peptidleri ve antimikrobiyal peptidlerin salgısı, bağırsak geçirgenliği ve mukozal bağışıklık yanıtı dahil olmak üzere birçok bağırsak işlevini düzenler (72). Bağırsak fizyolojisindeki bu otonom sistem kaynaklı değişiklikler, mikrobiyal habitatı etkiler, böylece mikrobiyota kompozisyonunu ve aktivitesini modüle eder.

#### **4.3.2. Direkt Modülasyon / Nörotransmitter Aracılı Mikrobiyal Modülasyon**

Konağın nöroendokrin sistemi, sss'nin bağırsak işlevlerindeki etkilere (besinlerin bölgesel geçişi ve sekresyonlarını düzenlemek) ek olarak, mikrobiyota ile doğrudan iletişim kurabilir. Bu iletişim, nöronlar, bağışıklık hücreleri ve ECC'lerden salgılanan katekolaminler, serotonin, dinorfin ve sitokinler gibi sinyal moleküllerinin lümen içine salınımı yoluyla kurulur ve süreç sss ile modüle edilir (75, 97).

Bağırsak mikrobiyomu ile sss arasındaki etkileşimi gösteren çalışmalarda son 10 yılda önemli ilerlemeler olmuştur. Yakın zamana kadar teknolojik sınırlamalar nedeniyle göz ardı edilen büyük virüs (virom) ve mantar (mikrobiyom) topluluklarını da karakterize etmek için çabalar devam



etmektedir. Yeni teknolojik gelişmeler mikrobiyal toplulukların yapısını, işlevini ve bireysel taksonların katkılarının öğrenilmesini hızlandıracaktır. Bununla birlikte insanlarda bağırsak bozukluklarının sinir sistemi hastalıklarının patogenezi, patofizyolojisi ve tedavisine ilişkin sorular devam etmektedir; kemirgen modellerinden elde edilen bulgulara dayanılarak insanlarla ilgili çıkarım yapılması konusunda dikkatli olunmalıdır.

## **5. Nörodejeneratif Süreçlerde BGM Etkileşimi ve Postbiyotikler**

Nörodejeneratif hastalıklar, özellikle de psikiyatri alanı için bağırsak mikrobiyomu, güncel potansiyel terapötik bir hedeftir. Depresyon, bipolar bozukluk, şizofreni ve otizm spektrum bozukluğu dahil olmak üzere çeşitli psikiyatrik bozuklukları olan hastaların, bağırsak mikrobiyomlarının bileşiminde önemli farklılıklar olduğu gösterilmiştir. Bağırsaktaki yararlı bakterilerin örneğin probiyotikler, prebiyotikler veya diyet değişikliği yoluyla artırılması hem sağlıklı insanlarda hem de hasta gruplarında ruh halini iyileştirme ve kaygıyı azaltma potansiyeline sahiptir (98). Yakın zamanda yapılan büyük ölçekli bir popülasyon çalışması, şizofreni, bipolar bozukluk ve majör depresyon gibi ağır akıl hastalığı olan kişilerin, genel popülasyona göre daha fazla obezite ve inflamatuvar etkilere yol açan gıdalarla beslendiğini doğrulamıştır (99).

Disbiyoza yol açan faktörlerin, mikrobiyal topluluktaki değişikliklere bağlı olarak bağırsak ve beyin arasındaki çift yönlü iletişimi etkilemesi akla yatkındır. Bu tür etkiler hem yaşamın erken dönemlerinde hem de erişkinlerde ortaya çıkabilir ve sinir sisteminin gelişimini, beyin bağırsakla etkileşimini ve *Hipotalamus Hipofiz Adrenal Bez (HPA)* eksenini etkileyebilir (77,100). HPA eksenini; stres yanıtlarının koordinasyonunu sağlayan, glukokortikoidler, mineralokortikoidler ve katekolaminler dahil olmak üzere

davranışı değiştiren kimyasal moleküllerin salınması neden olan; hipotalamus, hipofiz bezi ve adrenal bezlerle ilgili yoldur. Bağırsak mikrobiyotasındaki bozulmaların beyin üzerindeki ana etkisi, beyin gelişimi sırasında (perinatal dönem) ve bağırsak mikrobiyotasının daha düşük çeşitliliğinin/dengesizliğinin olduğu bebeklik ve yaşlılık dönemlerinde ortaya çıkar (101,102). Bu sinyal mekanizmalarından bazıları sağlam bir epitel varlığında (örneğin, vagal sinyal yoluyla) ortaya çıkabilir, stres (103) veya mukozal inflamasyon (104) ile indüklenen artmış bağırsak geçirgenliği durumunda da değişikliğe uğrar.

Santral sinir sistemi, gastrointestinal sistemi, otonom ve enterik sistemin yanı sıra HPA eksenini aracılığıyla modüle etmektedir (105). Bu etkileri, enterik mikrobiyota ortamını değiştirerek doğrudan ya da çok sayıda sinyal molekülü yoluyla oluşur. Otonom sistem aracılığıyla bölgesel motilite, asit salgılanması, bikarbonat ve mukus üretimi, epitel sıvısının korunması, bağırsak geçirgenliği ve mukozal bağışıklık yanıtı gibi bağırsak fonksiyonlarını düzenler. Bu tür değişikliklerin, besinlerin emilimi, enterik mikrobiyota ve lümen ortamını etkilemesi beklenir. HPA ekseninin aktivitesi, hipotalamik paraventricüler çekirdeği (PVN) doğrudan veya dolaylı olarak aktive edecek çok sayıda sempatik, parasempatik ve limbik devrelerle (amigdala, hipokampus ve medial prefrontal korteks) düzenlenir. Sempatik sinir sistemi ve HPA eksenini aktivasyonu, nörotransmitterlerin salınımı ve stres yanıtı moleküllerinin salınımı tetiklenir. Strese yanıt olarak, hipotalamik paraventricüler nöronlardan kortikotropin salgılayan faktörün (CRF) eşzamanlı salınmasıyla birlikte sistemik dolaşımda ve dokularda katekolamin düzeyleri artar, ardından ön hipofizden adrenokortikotropik hormonu (ACTH) salgılanır. ACTH da adrenal bezlerden glukokortikoidlerin sentezini ve salınmasını indükler. HPA aktivasyonunun birincil işlevi, glukoneogenez yoluyla kandaki glikoz seviyesini artırarak,

bağışıklık sisteminin (inflamatuvar sitokinlerin) baskılanmasını sağlamak ve yağların metabolizmasını artırarak vücudu hasara yanıt vermeye hazırlamaktır (106). Psikolojik ve fiziksel stres faktörlerine (örn. infeksiyonlar) maruz kalma HPA eksenini ve stres yanıtlarını değiştirir, bu yanıtta serotonin, norepineferin ve endorfinler gibi nörotransmitter sistemleri aracılık eder (107). Vagus siniri de bu sistemde önemli bir role sahiptir (108).

Bağırsak mikrobiyomunun, stres tepkisine aracılık eden ve özellikle depresyon ve anksiyete olmak üzere bir dizi psikiyatrik bozuklukta rol oynayan HPA ekseninin işlevinde önemli etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Çalışmalar bağırsaktaki probiyotik sayısındaki artışın inflamasyon ve kortizol seviyesini baskıladığını, depresyon ve anksiyete semptomlarını azalttığını, stres aktivitesini düşürdüğünü, hafızayı ve kavrama yeteneğini güçlendirdiğini ve nevrozu azalttığını göstermiştir. Bağırsak probiyotikleri, depresyonun ortaya çıkmasına katkıda bulunan hem çevresel (obezite, stres vb) hem de genetik (fonksiyonel gen polimorfizmi) faktörlerin mediatörü olarak davranır. Sitokin üretimini azaltarak vücudun inflamasyon yanıtını regüle edebilme kapasitesine sahiptir (109). Beyinden gelen sinyaller de bağırsağın motor, duyuşsal ve salgılama işlevlerini etkiler, bakteriyel bileşiminde değişikliklere neden olur, bağırsaktan gelen iç sinyaller özellikle stresin düzenlenmesinde özelleşmiş alanlarda beyin fonksiyonlarını etkiler (110).

Hayvan ve insan deneylerinden elde edilen bulgular; bağırsak mikrobiyotasının temel bileşenleri olan *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* gibi laktik asit üreten bakterilerin anksiyete, stres ve depresyon benzeri davranışlarla ilişkisini desteklemektedir. Bu çalışmalardan elde edilen verilere göre, *Lactobacillus acidus*, *L. casei*, *B. infantis*, *B. longum*, *B. bifidum*, *Escherichia*, *Bacillus*, *Saccharomyces*, *Candida*, *Streptococcus* ve *Enterococcus* gibi intestinal mikroorganizmaların bir kısmı serotonin,

norepinefrin ve GABA gibi nörotransmitterler üretebilmektedirler. Aynı zamanda endokannabinoid reseptörler gibi nörokimyasal reseptörlerin ekspresyonunu yoluyla beyin-bağırsak eksenini üzerinden psikotropik etkilere neden olmaktadır (109). Bağırsak bakterileri ayrıca bağışıklık sistemini de önemli ölçüde etkiler (111), depresyon ve şizofreni gibi psikiyatrik hastalıklar, bağışıklık fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir. Santral sinir sistemi'nin birçok bozukluğu bağırsak komplikasyonlarıyla birlikte seyredir. Nöroinflamatuvar, nöropsikiyatrik ve nörodejeneratif bozukluklar önemli inflamatuvar belirtilere sahiptir (112).

Probiyotik bakteriler üzerine yapılan çalışmalar daha çok bağırsak epitelindeki etkilerine (konağa gerekli besinlerin sağlanması ve bağışıklık sisteminin modülasyonu) yoğunlaşmış olsa da beyin-bağırsak eksenini etkileyen nöroaktif maddeler üretmektedirler. Gastrointestinal işlevlerin yanı sıra hormonal, nöral, bağışıklık sistemi ve metabolik yollar aracılığıyla sinir sistemi ile ilgili işlevleri ve davranışları etkileyen ve aynı zamanda antidepresan ve anksiyolitik kapasiteye sahip probiyotik grubu, psikobiyotikler olarak tanımlanmıştır (113). İlk kez Dinan ve arkadaşları (114) tarafından, yeterli miktarda tüketildiğinde ruh sağlığı üzerine olumlu etki sağlayan probiyotikler olarak tanımlanmıştır. Prebiyotikler de ruh sağlığı üzerine olan yararları ve psikofizyolojik etkiye sahip belirli komensal bakterilerin büyümesini destekledikleri için psikobiyotik olarak tanımlanabilirler (115). Bu prebiyotikler arasında *bifidobakter*lerin ve *laktobasiller*in büyümesini olumlu bir şekilde uyaran fruktooligosakkaritler ve galaktooligosakkaritler bulunur. Psikobiyotik potansiyeli olan diğer moleküller KZYA'lardır. Bunlar sindirilemeyen metabolitlerden elde edilen makro besinlerdir, bütiratın kan-beyin bariyerini geçtiği ve önemli nöroprotektif, bilişsel ve anti-depresif etkileri olduğu gösterilmiştir (116). KZYA 'leriyle ilgili diğer

bazı mekanizmalar arasında epigenomik histon-deasetilaz gen ekspresyon regülasyonu ve HPA eksen regülasyonu bulunur (117). Sindirilemeyen liflerden psikobiyotikler aracılığıyla elde edilen diğer ürünler; *basil*den DA ve NE, *bifidobakter*lerden GABA, *enterokok*lardan serotonin ve *streptokok*lardan NE ve *E. coli*'den serotonin ve *laktobasil*den asetilkolindir. Bununla birlikte bu nörotransmitterlerin enterik siniri sistemi sinaptik aktivitesini ne kadar modüle ettiği tam olarak açık değildir (89, 118).

Psikobiyotiklerin, kontrol eksenleri üzerinden nöroimmün modülasyonu etkileyerek sinir sistemi hastalıklarında etki gösterdiği belirtilmektedir (113,119,120). Ayrıca bilişsel işlevler, hafıza, öğrenme ve davranışla da ilgilidir. Son yıllarda, bazı psikobiyotik suşlarının iltihaplanmayı engellediği ve kortizol seviyelerini düşürdüğü, bunun da anksiyete ve depresyon semptomlarında iyileşmeye neden olduğu bildirilmiştir. Psikobiyotikler, Alzheimer hastalığı, otizm spektrum bozukluğu, parkinson hastalığı dahil olmak üzere nörodejeneratif ve nörogelişimsel bozuklukların iyileştirilmesinde etkilidir. Psikobiyotik kullanımı, Alzheimer'lı hastalarda semptomları ve gastrointestinal fonksiyonları, Parkinson hastalarının da motor fonksiyonlarını iyileştirebilir (113). Bununla birlikte, psikobiyotiklerin zihinsel ve nörolojik durumlar / bozukluklar üzerindeki etkilerine dair kanıtlar sınırlı kalmaktadır. Gelecekte çeşitli psikiyatrik bozuklukların tedavileri olarak etkinliklerini ve mekanizmalarını belirlemek için psikobiyotiklerle ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Mikrobiyota ve konak sağlığı/hastalığı arasındaki ilişkiyi daha iyi anlamak için insan mikrobiyotasının ve probiyotiklerin bir bütün ekosistem olarak incelenmesi gerekmektedir. Kemirgen modellerinde yapılan çalışmalar mikrobiyotanın HPA ekseninin, serotoninergik sistemin ve immuninflamatuvar sistemin oluşumunda temel role sahip olduğunu ve mikrobiyotanın sss'ni birçok yolakla etkileyebildiğini göstermiş olsa da psikobiyotiklerin

nörofizyolojik bozukluklardaki etkilerine yönelik insan çalışmaları henüz sınırlıdır. Yine de psikobiyotiklerin depresyon ve anksiyete benzeri semptomları azaltmada faydalı olabileceğine dair çalışmalar ve kanıtlar artmakta ve bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin hastalıkları tedavi edebilme hatta önleyebilme olasılığını göstermektedir. Mikrobiyota disbiyozunu hedef alan, probiyotik alımı ya da diyet değişiklikleri gibi bazı tedavi seçenekleri çoktan keşfedilmiş olsa da sonuçlar henüz tutarlı değildir fakat en fazla umut vaat eden alanlarından biridir. Buna yönelik planlanan çalışmalarda, dikkatlice fenotiplenmiş büyük hasta grupları (beslenme alışkanlıkları, ilaç kullanımı, sağlık durumu vb.) ile uygun şekilde eşleştirilmiş sağlıklı bireylerle karşılaştırılmasına ihtiyaç vardır.

#### **KAYNAKLAR**

1. Gill SR, Pop M, Deboy RT, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 2006; 312: 1355–9.
2. Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* 2006; 124: 837–48.
3. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464(7285): 59-65.
4. Sender R, Fuchs S, Milo R. Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. *Cell* 2016; 164:337-40.
5. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLOS Biol* 2016; 14: e1002533.
6. Noce A, Marrone G, Di Daniele F, et al. Impact of gut microbiota composition on onset and progression of chronic non-communicable diseases. *Nutrients* 2019; 11:1073.
7. The Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012;486: 207-14.

8. Biagi E, Franceschi C, Rampelli S, et al. Gut Microbiota and Extreme Longevity. *Curr Biol* 2016;26: 1480-5.
9. Pelzer E, Gomez-Arango L F, Barrett HL, et al. Maternal health and the placental microbiome. *Placenta* 2017; 54:30-7.
10. Duvallet C, Gibbons S M, Gurry T, et al. Meta-analysis of gut microbiome studies identifies disease-specific and shared responses. *Nature Communications* 2017; 8:1-10.
11. Arrieta MC, Stiemsma LT, Amenyogbe N, et al. The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Front Immunol* 2014;5: 427.
12. Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108(Suppl 1): S4586–S4591.
13. Yatsunenکو T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 2012; 486:222–7.
14. Boix-Amorós A, Puente-Sánchez F, du Toit E, et al. Mycobiome profiles in breast milk from healthy women depend on mode of delivery, geographic location, and interaction with bacteria. *Appl Environ Microbiol* 2019; 85: e02994-18.
15. Pärnänen K, Karkman A, Hultman J, et al. Maternal gut and breast milk microbiota affect infant gut antibiotic resistome and mobile genetic elements. *Nat Commun* 2018; 9:1-11.
16. Ursell LK, Clemente JC, Rideout JR, et al. The interpersonal and intrapersonal diversity of human-associated microbiota in key body sites. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:1204-8.
17. Brown K, DeCoffe D, Molcan E, et al. Diet-induced dysbiosis of the intestinal microbiota and the effects on immunity and disease. *Nutrients* 2012; 4:1095-119.
18. Flint HJ, Scott KP, Louis P, Duncan SH. The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 577-89.
19. Koenig JE, Spor A, Scalfone N, et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108(Suppl 1): 4578-85.
20. Wu Y, Wan J, Choe U, et al. Interactions between food and gut microbiota: impact on human health. *Annu Rev Food Sci Technol* 2019;10: 389-408.

21. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology* 2010; 156:3216-23.
22. Panda S, Casellas F, Vivancos JL, et al. Short-term effect of antibiotics on human gut microbiota. *PLOS One* 2014; 9: e95476.
23. Guigoz Y, Doré J, Schiffrin EJ. The inflammatory status of old age can be nurtured from the intestinal environment. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11:13-20.
24. Kumar M, Babaei P, Ji B, Nielsen J. Human gut microbiota and healthy aging: Recent developments and future prospective. *Nutr Healthy Aging* 2016; 4:3-16.
25. Roger LC, Costabile A, Holland DT, et al. Examination of faecal Bifidobacterium populations in breast- and formula-fed infants during the first 18 months of life. *Microbiology* 2010;156: 3329-41.
26. Turrone F, Peano C, Pass DA, et al. Diversity of bifidobacteria within the infant gut microbiota. *PLOS One* 2012;7: e36957341.
27. Turrone F, Milani C, Duranti S, et al. The infant gut microbiome as a microbial organ influencing host well-being. *Ital J Pediatr* 2020; 46:1-13.
28. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005; 308:1635-8.
29. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473:174-80.
30. Li J, Jia H, Cai X, et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nat Biotechnol* 2014;32: 834-41.
31. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, et al. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms* 2019; 7:14.
32. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science* 2012; 336:1268-73.
33. Houghteling PD, Walker WA. Why is initial bacterial colonization of the intestine important to infants' and children's health? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60:294-307.
34. Million M, Tomas J, Wagner C, et al. New insights in gut microbiota and mucosal immunity of the small intestine. *Hum Microbiome J* 2018; 7: 23-32.



35. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science* 2016; 352:539-44.
36. Patterson E; Cryan JF, Fitzgerald GF, et al. Gut microbiota, the pharmabiotics they produce and host health. *Proc Nutr Soc* 2014; 73:477-89.
37. Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat Neurosci* 2017; 20:145-55.
38. Milani C, Duranti S, Bottacini F, et al. The first microbial colonizers of the human gut: composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev* 2017;81: e00036-17.
39. Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota. *J Clin Invest* 2015; 125: 926-38.
40. Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ, et al. Minireview: gut microbiota: the neglected endocrine organ. *Mol Endocrinol* 2014; 28:1221-38.
41. O'Callaghan TF, Ross RP, Stanton C, Clarke G. The gut microbiome as a virtual endocrine organ with implications for farm and domestic animal endocrinology. *Domest Anim Endocrinol* 2016; 56: S44-S55.
42. Gomes AC, Hoffmann C, Mota JF. The human gut microbiota: Metabolism and perspective in obesity. *Gut Microbes* 2018; 9: 308-25.
43. Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol* 2013;6: 295-308.
44. Zhao, L. The gut microbiota and obesity: from correlation to causality. *Nat Rev Microbiol* 2013;11: 639-47.
45. Park AJ, Collins J, Blennerhassett PA, et al. Altered colonic function and microbiota profile in a mouse model of chronic depression. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25:733-e575.
46. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, et al. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105:16731-6.
47. Ozcan U, Yilmaz E, Ozcan L, et al. Chemical chaperones reduce ER stress and restore glucose homeostasis in a mouse model of type 2 diabetes. *Science* 2006; 313:1137-40.

48. Rousseaux C, Thuru X, Gelot A, et al. *Lactobacillus acidophilus* modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nat Med* 2007; 13:35-7.
49. Hill MJ. Intestinal flora and endogenous vitamin synthesis. *Eur J Cancer Prev* 1997; 6(Suppl 1): S43-S45.
50. McNeil NI. The contribution of the large intestine to energy supplies in man. *Am J Clin Nutr* 1984;39: 338-42.
51. Hamer HM, Jonkers D, Venema K, et al. Review article: the role of butyrate on colonic function. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27:104-19.
52. Shen J, Obin MS, Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Mol Aspects Med* 2013; 34: 39–58.
53. Lin HV et al. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3 independent mechanisms. *PLOS ONE* 2012;7:e35240.
54. Fei N, Zhao L. An opportunistic pathogen isolated from the gut of an obese human causes obesity in germfree mice. *ISME J* 2013; 7:880-4.
55. O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep* 2006; 7:688-93.
56. Valdes AM, Walter J, Segal E, Spector TD. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ* 2018; 361: k2179.
57. Adler CJ, Dobney K, Weyrich LS, et al. Sequencing ancient calcified dental plaque shows changes in oral microbiota with dietary shifts of the neolithic and industrial revolutions. *Nat Genet* 2013; 45: 450-5.
58. Blaser MJ, Falkow S. What are the consequences of the disappearing human microbiota? *Nat Rev Microbiol* 2009; 7:887-94.
59. Clemente JC, Pehrsson EC, Blaser MJ, et al. The microbiome of uncontacted Amerindians. *Sci Adv* 2015; 1: e1500183.
60. Gillings MR, Paulsen IT, Tetu SG. Ecology and evolution of the human microbiota: fire, farming and antibiotics. *Genes* 2015; 6:841-57.
61. Wilkinson DM. Have we underestimated the importance of humans in the biogeography of free-living terrestrial microorganisms? *J Biogeogr* 2010; 37:393-7.
62. Van der Bij AK, Pitout JD. The role of international travel in the worldwide spread of multiresistant Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67:2090–100.

63. Lederberg J. Infectious history. *Science* 2000; 288:287-93.
64. Yang NJ, Chiu IM. Bacterial signaling to the nervous system through toxins and metabolites. *Journal Mol Biol* 2017; 429:587-605.
65. Zilber-Rosenberg I, Rosenberg E. Role of microorganisms in the evolution of animals and plants: the hologenome theory of evolution. *FEMS Microbiol Rev* 2008; 32:723-35.
66. Voreades N, Kozil A, Weir TL. Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Front Microbiol* 2014; 5:494.
67. Sommer F, Bäckhed F. Know your neighbor: Microbiota and host epithelial cells interact locally to control intestinal function and physiology. *Bioessays* 2016; 38:455-64.
68. Mancabelli L, Tarracchini C, Milani C, et al. Multi-population cohort meta-analysis of human intestinal microbiota in early life reveals the existence of infant community state types (ICSTs). *Comput Struct Biotechnol J* 2020; 18:2480-93.
69. Herrema H, IJzerman RG, Nieuwdorp M. Emerging role of intestinal microbiota and microbial metabolites in metabolic control. *Diabetologia* 2017; 60:613-7.
70. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol* 2015; 28:203-9.
71. Stefano GB, Pilonis N, Ptacek R, et al. Gut, microbiome, and brain regulatory axis: relevance to neurodegenerative and psychiatric disorders. *Cell Mol Neurobiol* 2018; 38:1197-206.
72. Martin CR, Osadchiy V, Kalani A, Mayer E A. The brain-gut-microbiome axis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2018; 6:133-48.
73. Osadchiy V, Martin CR, Mayer EA. The gut-brain axis and the microbiome: mechanisms and clinical implications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17:322-32.
74. Gubert C, Kong G, Renoir T, Hannan AJ. Exercise, diet and stress as modulators of gut microbiota: Implications for neurodegenerative diseases. *Neurobiol Dis* 2020; 134:104621.
75. Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2014; 146:1500-12.
76. Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6:306-14.

77. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2012; 13:701-12.
78. Parks BW, et al. Genetic control of obesity and gut microbiota composition in response to high-fat, high-sucrose diet in mice. *Cell Metab* 2013; 17: 141-52.
79. Vuong HE, Hsiao EY. Emerging roles for the gut microbiome in autism spectrum disorder. *Biol Psychiatry* 2017; 81: 411-23.
80. Knight R, Mazmanian SK. Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease. *Cell* 2016; 167:1469-80 e12.
81. Berer K, Mues M, Koutrolos M, et al. Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nature* 2011; 479:538-41.
82. Amaral FA, Sachs D, Costa VV, et al. Commensal microbiota is fundamental for the development of inflammatory pain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105:2193-7.
83. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol* 2004; 558:263-75.
84. Davidson GL, Cooke AC, Johnson CN, Quinn JL. The gut microbiome as a driver of individual variation in cognition and functional behaviour. *Philos T R Soc B* 2018; 373(1756): 20170286.
85. Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, et al. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes* 2012; 61:364-71.
86. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell* 2015; 161:264-76.
87. Haghikia A, Jorg S, Duscha A, et al. Dietary fatty acids directly impact central nervous system autoimmunity via the small intestine. *Immunity* 2015;43: 817-29.
88. Asano Y, Hiramoto T, Nishino R, et al. Critical role of gut microbiota in the production of biologically active, free catecholamines in the gut lumen of mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303: G1288–G1295.
89. Barrett E, Ross RP, O'Toole PW, et al. gamma-Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol* 2012;113: 411-7.

90. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 16050-5.
91. Russell WR, Gratz SW, Duncan SH, et al. High-protein, reduced-carbohydrate weight-loss diets promote metabolite profiles likely to be detrimental to colonic health. *Am J Clin Nutr* 2011; 93:1062-72.
92. Christiansen CB, Gabe MBN, Svendsen B, et al. The impact of short-chain fatty acids on GLP-1 and PYY secretion from the isolated perfused rat colon. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2018; 315(1): G53-G65.
93. Kimura I, Inoue D, Maeda T, et al. Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41). *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108: 8030-5.
94. Aguilera M, Vergara P, Martinez V. Stress and antibiotics alter luminal and wall-adhered microbiota and enhance the local expression of visceral sensory-related systems in mice. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: e515-e529.
95. Zijlmans MA, Korpela K, Riksen-Walraven JM, et al. Maternal prenatal stress is associated with the infant intestinal microbiota. *Psychoneuroendocrinology* 2015; 53:233-45.
96. Galley JD, Nelson MC, Yu ZT, et al. Exposure to a social stressor disrupts the community structure of the colonic mucosa-associated microbiota. *BMC Microbiol* 2014; 14: 189.
97. Yang H, Stephens RL, Tache Y. TRH analogue microinjected into specific medullary nuclei stimulates gastric serotonin secretion in rats. *Am J Physiol* 1992; 262: G216-G222.
98. Butler MI, Mörk S, Sandhu KV, et al. The Gut Microbiome and Mental Health: What Should We Tell Our Patients? *Can J Psychiatry* 2019; 64:747-60.
99. Firth J, Stubbs B, Teasdale SB, et al. Diet as a hot topic in psychiatry: a population-scale study of nutritional intake and inflammatory potential in severe mental illness. *World Psychiatry* 2018; 17: 365-7.
100. Forsythe P, Kunze WA. Voices from within: gut microbes and the CNS. *Cell Mol Life Sci* 2013; 70:55-69.
101. Lozupone CA, Stombaugh J, Gonzalez A, et al. Meta-analyses of studies of the human microbiota. *Genome Res* 2013; 23:1704-14.

102. Borre YE, O'Keeffe GW, Clarke G, et al. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends Mol Med* 2014; 20:509-18.
103. Leclercq S, et al. Intestinal permeability, gut-bacterial dysbiosis, and behavioral markers of alcohol-dependence severity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111: E4485–E4493.
104. Messaoudi M, Violle N, Bisson JF, et al. Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in healthy human volunteers. *Gut Microbes* 2011; 2:256-61.
105. Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12: 453-66.
106. Mayer E.A. The neurobiology of stress and gastrointestinal disease. *Gut* 2000; 47: 861-9.
107. Dinan TG, Cryan JF. Regulation of the stress response by the gut microbiota: Implications for psychoneuroendocrinology. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37:1369-78.
108. Sundman E, Olofsson PS. Neural control of the immune system. *Adv Physiol Educ* 2014; 38: 135-9.
109. Misra S, Mohanty D. Psychobiotics: A new approach for treating mental illness? *Crit Rev Food Sci Nutr* 2019; 59:1230-6.
110. Collins SM, Bercik P. The relationship between intestinal microbiota and the central nervous system in normal gastrointestinal function and disease. *Gastroenterology* 2009; 136:2003-14.
111. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell* 2014; 157(1): 121-41.
112. Fung TC. The microbiota-immune axis as a central mediator of gut-brain communication. *Neurobiol Dis* 2020; 136: 104714.
113. Cheng LH, Liu YW, Wu CC, et al. Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. *J Food Drug Anal* 2019; 27:632-48.
114. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: A novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry* 2013;74: 720-6.
115. Sarkar A, Lehto SM, Harty S, et al. Psychobiotics and the manipulation of bacteria-gut-brain signals. *Trends Neurosci* 2016; 39:763-81.
116. Han A., Sung YB, Chung SY, Kwon MS. Possible additional antidepressant-like mechanism of sodium butyrate: Targeting the hippocampus. *Neuropharmacology* 2014; 81: 292-302.

117. Stilling RM, Dinan TG, Cryan JF. Microbial genes, brain & behavior-Epigenetic regulation of the gut-brain axis. *Genes Brain Behav* 2014;13: 69-86.
118. Dinan TG, Stilling RM, Stanton C, Cryan JF. Collective unconscious: How gut microbes shape human behavior. *J Psychiatr Res* 2015; 63:1-9.
119. Smith SM, Vale WW. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. *Dialogues Clin Neurosci* 2006;8: 383-95.
120. Oleskin AV, Shenderov BA. Probiotics and psychobiotics: the role of microbial neurochemicals. *Probiotics Antimicrob Proteins* 2019; 11:1071-85.





## 2. BESLENME VE MİKROBİYOTA

**Prof. Dr. Zeliha Fulden SARAÇ**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç hastalıkları Anabilim Dalı  
Geriatri Bilim Dalı

### 1. BESLENMENİN BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI ÜZERİNE ETKİLERİ

Besin alımı ve intestinal mikrobiyota arasında karşılıklı ve güçlü bir etkileşim vardır. Farklı diyetler; bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonu ve fonksiyonunda değişikliğe yol açar (1). Besin içeriğindeki, en önemli komponentler, protein, yağ, posa ve karbonhidratlardır. Bu komponentlerin tipi ve miktarının; bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonunu belirleyici bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Esas olarak, bu etki diyetle var olan komponentlerin metabolitleriyle ilişkilidir (2).

#### 1.1. Proteinler

Diyette yer alan proteinlerin; mikrobiyota üzerine olan etkilerinin tanımlanması 1977 yılına dayanır (3). Proteinler; öncelikle, pankreatik enzimler aracılığıyla ince bağırsakta sindirilir. Proteinlerin sadece %10'u kolona ulaşır. Bakteriyel fermantasyon sonucu oluşan çeşitli metabolitler; aromatik bileşikler, hidrojen sülfat (H<sub>2</sub>S), amonyak, poliaminler, kısa zincirli yağ asitleri (KZYA), etanol, gazlar (H<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, CH<sub>4</sub>) ve potansiyel nöroaktif etkileri olan bileşikler (GABA, serotonin, histamin, L-DOPA, nitrik oksid, triptamin) olarak kabul edilir (4). Amonyanın yüksek konsantrasyonları; malign büyümenin gelişimiyle ilişkili bulunmuştur (5- 9). Peynir altı suyu içeren diyetle beslenen sığanlarda; feçesde *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* miktarında önemli artış

olduğu görülmüştür (10,11). Benzer olarak, peynir altı suyu proteini ve yüksek yağ oranı içeren diyetle beslenen farelerde, normal diyetle beslenenlere göre; artmış *Lactobacillus* ve azalmış *Clostridiaceae* miktarları gözlenmiştir (12).

Birçok çalışmada (13-19); diyetle yer alan proteinlerin, bağırsak mikrobiyal kompozisyonu üzerine olan etkileri araştırılmıştır (Şekil-1). Farklı protein türleri ile beslenme sonucu; mikrobiyal çeşitliliğin arttığı gösterilmiştir (Tablo-1) (20). Soya proteini ile beslenmek; *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* düzeylerini arttırmıştır. Peynir altı suyulla; patojenik *Bacteroides fragilis* ve *Clostridium perfringens* düzeylerinin azaldığı saptanmıştır (13, 14). Ayrıca, soya proteiniyle; antiinflamatuvar etkili ve mukozal bariyerin korunmasında önemli olan kısa zincirli yağ asitlerinin arttığı gösterilmiştir (21). Kırmızı et tüketmeyenlere göre, sığır eti tüketimi yüksek olanlarda; düşük miktarda *Bifidobacterium adolescentis* düzeyleri saptanmıştır (3). Ancak, *Bacteroides* ve *Clostridia* düzeylerinin arttığı bulunmuştur. Benzer olarak, hayvan kaynaklı protein ile beslenmek; *Bacteroides*, *Alistipes* ve *Bilophila* gibi safra duyarlı anaeroplara artışına neden olmuştur (22).

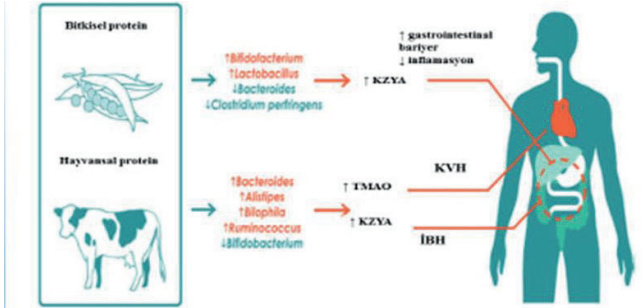
Yüksek protein/düşük karbonhidrat diyetinin; intestinal mikrobiyotada *Roseburia* ve *Eubacterium rectale* düzeylerinde azalmaya sebep olurken; feçeslerinde de bütirat oranlarının düşmesine yol açtığı gösterilmiştir (17). Ancak, sağlıklı kişilerin bağırsaklarında; 10 kat artmış oranda *E. rectale* vardır (18). Yüksek oranda, özellikle hayvansal protein alınması; inflamatuvar bağırsak hastalığı riskini önemli oranda artırır (23). Ayrıca, kırmızı et ile beslenmek; proaterojenik olup kardiyovasküler hastalık gelişimiyle ilişkili trimethylamine-N-oxide (TMAO) artışına neden olur (24). Yüksek proteinle beslenen farelerde; insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) artışıyla birlikte kanser, diyabet ve mortalite sıklığının da arttığı öne sürülmüştür (25).

**Tablo-1.** Proteinin bağırsak mikrobiyotası üzerine olan etkileri (20).

	Bifidobacteria	Lactobacilli	Bacteroides	Alistipes	Bilophila	Clostridia	Roseburia	Eubacterium Rectale
Hayvansal protein	↑↓		↑↓	↑	↑	↑	↑	↑↓
Peynir altı suyu	↑	↑	↓			↓		
Soya protein	↑	↑	↑					

## 1.2. Yağlar

Yüksek oranda satüre ve trans yağ içeren diyetler; kanda total ve LDL-kolesterol artışıyla birlikte, artmış kardiyovasküler hastalık riskiyle ilişkilidir (26). Çeşitli çalışmalarda; yüksek yağ içeren diyetin, anaerobik mikroflora ve *Bacteroides* miktarını arttırdığı gösterilmiştir (27-29) (Tablo-2).



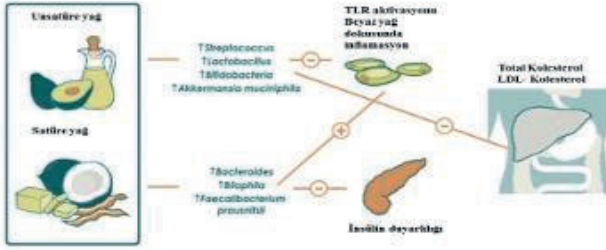
**Şekil-1.** Diyet proteininin, intestinal mikrobiyota ve sağlık sonuçları üzerine etkileri (20).

KZYA; kısa zincirli yağ asitleri, TMAO; trimethylamine N-oxide, KVH; kardiyovasküler hastalık, İBH; inflamatuvar bağırsak hastalığı

Düşük yağ içeren diyet uygulandığında; fekal *Bifidobacterium* oranı artarken, açlık kan glukozu ve total kolesterol düzeyleri azalmıştır. Yüksek satüre yağ diyeti uygulandığında; *Faecalibacterium prausnitzii* düzeylerinin arttığı saptanmıştır (29) (Tablo-2). Balık yağı ile beslenenlere göre, domuz yağı ile beslenen farelerde; artmış sistemik toll benzeri reseptör (TLR) aktivasyonu, beyaz yağ dokusunda inflamasyon ve bozulmuş insülin duyarlılığı görülür (30) (Şekil-2). Toll benzeri reseptörler, patojenlerin tanınmasından sorumlu doğal immün reseptörlerdir. Reseptör sinyalizasyonunun; kanser, diyabet, ateroskleroz, böbrek hastalıkları, gastrointestinal hastalıklar, akciğer hastalıkları, santral sinir sistemi hastalıkları, otoimmün hastalıklar gibi hastalıkların patogenezinde önemli olduğu gösterilmiştir (31).

**Tablo-2.** Yağın bağırsak mikrobiyotası üzerine olan etkileri (20).

	Lactic acid Bacteria	Bifidobacteria	Clostridiales	Bacteroides	Bilophila	Faecalibacterium prausnitzii	Akkermansia muciniphila
Yüksek yağ	↓		↑	↑			
Düşük yağ		↑					
Yüksek satüre yağ				↑	↑	↑	
Yüksek unsatüre yağ		↑					↑



**Şekil-2.** Diyet yağının intestinal mikrobiyota üzerine etkileri (20).

TLR; Toll benzeri reseptör, LDL; düşük dansiteli lipoprotein

### 1.3. Karbonhidratlar

#### 1.3.1. Sindirilebilir karbonhidratlar (nişasta, şekerler)

Bağırsak mikrobiyotası üzerine olan etkiler çok fazla çalışılmıştır (Tablo-3). Karbonhidratlar; sindirilebilir ve sindirilmeyen olarak 2 gruba ayrılır.

**Tablo-3.** Doğal ve yapay şekerin bağırsak mikrobiyotası üzerine etkileri (20).

	Bifidobacteria	Bacteroides	Clostridia	Lactobacilli
Glukoz	↑	↓		
Fruktoz	↑	↓		
Sukroz	↑	↓		
Laktoz	↑	↓	↓	↑
Yapay Tatlandırıcılar	↓	↑	↓	↓

Sindirilebilir karbonhidratlar; nişasta ile birlikte glukoz, fruktoz, sukroz ve laktoz gibi şekerleri içerir. Enzimatik parçalanma, ince bağırsakta meydana gelir. Parçalanma sonrası oluşan glukoz, kan dolaşımına geçerek insülin

cevabının uyarılmasını sağlar (32). Glukoz, fruktoz ve sukroz ile yüksek düzeylerde beslenmede *Bifidobacteria* düzeylerinde artma (33), *Bacteroides* miktarında azalma gözlenmiştir (34).

Yapay tatlandırıcıların da bağırsak mikrobiyotasını değiştirebildikleri saptanmıştır. Sakkarin ile beslenen farelerde, artmış *Bacteroides* ve azalmış *Lactobacillus reuteri* düzeyleri gösterilmiştir (35).

### **1.3.2. Sindirilemeyen karbonhidratlar (lif)**

Lif ve dirençli nişasta türleri; ince bağırsakta enzimatik olarak parçalanamaz ve kalın bağırsakta bulunan mikroorganizmalar tarafından fermentasyona uğrarlar. Düşük oranda lifle beslenmek; düşük oranda KZYA üretimine yol açar. Diyetteki lifler; "mikrobiyota için ulaşılabilir karbonhidratlar" olarak kabul edilirler. Mikrobiyal sistem tarafından; konakçı yararına enerji ve karbon kaynağı olarak kullanılırlar. Konakçı sağlığında yararlı etkileri olan mikroorganizmaların miktar ve fonksiyonlarında artış sağladıkları için "prebiyotik" olarak tanımlanırlar. Prebiyotik kaynakları; soya fasulyesi, inulin, rafine edilmemiş buğday, arpa, çığ yulaf ve sindirilmeyen oligosakkaritler [fruktan, polidekstroz, fruktooligosakkaritler (FOS), galaktooligosakkaritler (GOS), ksyloligosakkaritler (XOS) ve arabino oligosakkaritler]'dir (36). Prebiyotikler; bağırsak mikrobiyal popülasyonunun kompozisyonunda değişiklikler oluşturmakta oldukça önemlidirler. Fruktooligosakkaritler ve oligosakkaritler, *Bifidobacteria* ve *Lactobacilli* türlerinin büyümesini sağlayan önemli uyarılardır (Tablo-4) (37, 38).

**Tablo-4.** Sindirilemeyen karbonhidratların bağırsak mikrobiyotası üzerine etkileri (20).

	Lif/ prebiyotik	Dirençli nişasta
Lactobacilli	↑	↑
Bifidobacteria	↑	↑
Clostridia	↓	
Enterococcus	↑↓	
Roseburia		↑
Eubacteria		↑
Ruminococcus		↑



**Tablo-5.** Polifenollerin bağırsak mikrobiyotası üzerine etkileri (20).

Staphylococcus aureus	↓
Salmonella typhimurium	↓
Clostridia	↓
Bacteroides	↓
Lactobacilli	↑
Bifidobacteria	↑
	Polifenol

#### 1.4. Polifenoller

Meyve, sebze, tam tahıl, çay, kahve, kakao gibi çeşitli bitkisel kaynaklı besinlerde yaygın olarak bulunurlar. Bağırsak mikrobiyotası üzerine önemli etkileri vardır (39). Polifenollerin bağırsak mikrobiyotası üzerine olan etkileri Tablo-5'te belirtilmiştir (20).

#### 1.5. Çeşitli beslenme örneklerine göre intestinal mikrobiyota özellikleri

Çeşitli beslenme örneklerinin; mikrobiyota üzerine olan etkileri birçok çalışmada araştırılmıştır (Tablo-6) (40-43). Batı diyeti; birçok bakterinin miktarında azalmayla ilişkilidir (44). Kanseri uyaran nitrosaminlerin üretiminde artış olduğu gözlenmiştir (40). Sanz ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada (45); glutensiz diyetin "sağlıklı bakteri" popülasyonunda azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Özellikle, fırsatçı patojen olan *E. coli* ve total *Enterobacteriaceae* miktarında artış saptanmıştır (45). Vegan ve vejeteryan diyetlerinde; *Bifidobacterium* ve *Bacteroides* türlerinde önemli azalmalar olmuştur (46). Akdeniz tipi beslenme; sağlıklı ve dengeli bir diyettir. Monoansatüre ve poliansatüre yağ asidi, fazla miktarda polifenol, lif ve düşük glisemik indeksli karbonhidrat içerir (43). Akdeniz diyetine uyum derecesiyle fekal KZYA ve *Prevotella* bakteri düzeylerindeki artışlar arasında sıkı bir ilişki vardır. Diyete düşük uyum durumunda, artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilili ürünler trimetilamin oksit düzeylerinde artış görülür (24). Birçok çalışmada (29, 47, 48); tipik Akdeniz diyetiyle, obezite, lipid profili ve inflamasyonda iyileşme gösterilmiştir. Diyete bağlı olan bu değişiklikler; *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* ve *Prevotella* düzeylerindeki artış ve *Clostridium*'da azalmayla ilişkilidir.

**Tablo-6.** Beslenme tipinin mikrobiyota üzerine etkileri (20).

	Batı tipi	Akdeniz tipi	Glutensiz
Bifidobacteria	↓	↑	↓
Lactobacilli	↓	↑	↓
Prevotella		↑	↓
Eubacteria	↓	↑	↓
Roseburia		↑	↓
Bacteroides		↑	
Enterobacteria	↑		↑

### 1.6. Bazı Spesifik Besinlerin Mikrobiyotaya Etkileri

Tam buğday, arpa ve yulafın mikrobiyotaya üzerine etkilerini araştıran birçok çalışma vardır (49-52). Bu besinlerin tüketimiyle mikrobiyal çeşitliliğin arttığı saptanmıştır. *Bifidobacterium*, *Lactobacillus/Enterococcus*, *Blautia* ve *Roseburia* sayılarının önemli oranda arttığı gösterilirken *Bacteroides* sayısının ise azaldığı saptanmıştır. Tam tahıllar, prebiyotik özellik gösteren nişasta olmayan polisakkarit, dirençli nişasta ve polifenollerden zengin özellik gösterir (53). Badem ve fıstık gibi yağlı tohumların 2-3 hafta tüketilmesiyle, mikrobiyal çeşitliliğin artmasıyla birlikte, yüksek miktarlarda *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* düzeyleri tespit edilmiştir. Ayrıca, *Clostridium perfringens* sayısının ise azaldığı kaydedilmiştir (54). Yaban mersini, böğürtlen, elma ve muz gibi meyvelerin de mikrobiyotaya üzerine olumlu etkileri vardır. Özellikle, *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* bakterilerinin oranlarını artırdıkları saptanmıştır (55). Yoğurt ve kefirin düzenli tüketiminde; *Bifidobacterium* ve *Lactic asit bakteri* popülasyonlarının artmasıyla birlikte *Enterobacteria* ve *Clostridia* düzeylerinde azalma gösterilmiştir (56).

## 2. METABOLİK HASTALIKLAR VE MİKROBİYOTA

Bağırsak mikrobiyotası sadece konakçı için enerji sağlamakla kalmaz aynı zamanda mukozal ve sistemik immunitiyi de şekillendirir. Hayvan ve insan çalışmalarında; bağırsak mikrobiyotasındaki kompozisyon değişikliğinin, Tip 1, Tip 2 diyabet ve obezite gelişiminde önemli olduğu gösterilmiştir (57).

### 1.7. Obezite

Obezite, düşük düzeyde sistemik inflamasyonun eşlik ettiği önemli bir sağlık sorunudur (58). Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH) gibi beslenme ilişkili hastalıkların da artışında temel etkidir (59). Obezite gelişiminde; multipl etiyolojik faktörler vardır. Herediter yatkınlığın dışında yanlış beslenme davranışı (yağlı beslenme) ve yaşam stili (az fiziksel aktivite) önemli

nedenlerdir (60). Belirli hormonlardaki dengesizlik (61) ve ilaç yan etkilerinin de (62) obezite gelişimindeki etkisi unutulmamalıdır. Son yıllarda, obezite ve mikrobiyota arasındaki ilişki önem kazanmıştır. Obez hastaların bağırsak mikrobiyotasının sağlıklı kişilerden farklı olduğu gösterilmiştir (Tablo-7) (63).

**Tablo-7.** Sağlıkta ve hastalıkta bağırsak mikrobiyota özellikleri (63).

Normal bağırsak mikrobiyota	Obezitede mikrobiyota
Firmicutes phylum	Firmicutes phylum artışı
Bacteroidetes phylum	Bacteroidetes bolluğunda azalma
Actinobacteria phylum	Yüksek düzeyde Actinobacteria phylum
Verrucomicrobia phylum	Verrucomicrobia azalmış oranı
Faecalibacterium prausnitzii	Faecalibacterium prausnitzii bolluğunda azalma

**Tablo-8.** Obezite ilişkili bağırsak mikrobiyotası (65).

Mikroplar	Mekanizmalar
Bacteroidetes/Firmicutes oranı ↓	Besin enerjisinin geri kazanımını artırır
Methanobrevibacter smithii ↓	Gıdalardan verimli kalori ekstraksiyonu (enerji hasatı) artar
Bacteroidetes/Firmicutes oranı ↑	KZYA düzeyleri artar
Bacteroides cellulosilyticus ↓	Bağırsağa yüksek invazyon özelliği
B. vulgatus ↓	
B. thetaiotaomicron ↓	
B. caccae ↓ B. uniformis ↓	
Akkermansia muciniphila ↓	Glukoz homeostazını düzenler
Bacteroides acidifaciens ↓	Lipid oksidasyonunu aktive eder

KZYA: kısa zincirli yağ asitleri

Obezitede; *Bacteroidetes* (Gram negatif), *Firmicutes* (Gram pozitif) ve *Actinobacteria* (Gram pozitif) düzeylerinde değişiklikler vardır. Spesifik olarak obezite olmak üzere birçok metabolik bozukluğun patofizyolojisinde yüksek oranda öneme sahiptirler (64). Obezite ilişkili mikrobiyota ve ilişkili oldukları mekanizmalar Tablo 8'de gösterilmiştir (65).

Sindirilemeyen karbonhidratlar, kolonda mikrobiyal sistem ile fermentasyona uğrarlar. CO<sub>2</sub> ve H<sub>2</sub> gazları ile birlikte KZYA'leri (bütirat, propiyonat ve asetat) oluşur. KZYA'leri, insülin duyarlılığı ve enerji homeostazında önemlidir (66). Bütirat ve propiyonat, yüksek yağlı diyet ile kilo artışı sınırlar. Asetat, yiyecek alımını azaltır. Asetat ve propiyonat başlıca *Bacteroidetes* tarafından üretilir. Bütirat ise esas olarak *Firmicutes*'in ürünüdür. Bütirat; kolon epitelyumu için enerji kaynağıdır. Propiyonat, portal sirkülasyon ile absorbe olur ve glukoneogeneze aktif rol oynar. Asetat, sistemik dolaşıma geçtikten sonra periferik dokulara ulaşır. Kolesterol sentezi için substrat görevi yapar (68). Bütirat, insülin duyarlılığını (farede) artırır (69), antiinflamatuar etkiyi zenginleştirir (insanda) (69) ve hipofaji oluşturmaksızın diyetle bağlı obezite gelişimine karşı koruyucudur (70). Kolon karsinomuna karşı koruyucu olabilir (67) ve leptin gen ekspresyonunu artırır. Propiyonat, yiyecek alımını ve leptin gen ekspresyonuna olumlu etkilerle birlikte kolesterol sentezini azaltır. Asetat, kolesterol sentezi için substrat görevi görür (71). Ayrıca, KZYA'leri periferik kan mononükleer hücrelerde, kolon epitel hücrelerinde ve özellikle adipositlerde eksprese olan G proteine bağlı reseptör 41 (GPR41) ve GPR43 aktivasyonu ile sinyal verme eylemlerine katılırlar. Reseptöre bağlanma sonrasında; glukagon benzeri peptid-1 (Glucagon like peptide-1-GLP-1) ve peptid YY (PYY) düzeyleri artar. Asetat tercihen GPR43'ü in vitro olarak aktive eder. Bütirat ise GPR41 üzerinde güçlü bir etki gösterir. Propiyonat hem GPR41 hem de GPR43 için seçicidir (72). Bütirat ve

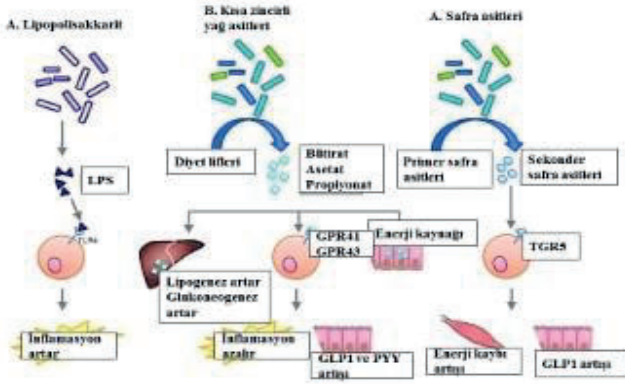
propiyonat, bağırsak glukoneogenezini aktive eder. Portal vene verilen glukoz ile bağırsak ve beyin arasındaki nöral aktivasyon gelişir. Kan glukoz düzeylerinde ve insülin duyarlılığında da yararlı etkiler gözlenir. Ayrıca, propiyonat, bağırsakta spesifik olarak *Bacteroidetes* miktarıyla korelasyon gösterir (73).

Gram negatif bakteri hücre bileşeni olan lipopolisakkaritlerin (LPS); plazma seviyesindeki artış, bağırsak bariyer aktivitesinde değişikliklere yol açar. Böylece oluşan “metabolik endotoksemi”; düşük dereceli inflamasyon ve metabolik bozuklukların gelişmesine yol açar (Şekil-3) (74).

Glukagon benzeri peptid-1; öğünlerden sonra, kan dolaşımına salınarak, glukoz bağımlı insülin salınımını ve pankreas  $\beta$  hücrelerinde insülin biyosentezini uyarır. İnsülinotropik etki dışında, glukagon salınımını baskılar, beta hücre kütlelerini artırır, gastrik boşalmayı inhibe eder ve gıda alımını azaltır. Peptide YY; anorektik bir peptid olup, yemeklere ve lümendeki yağ varlığına yanıt olarak, distal intestinal L hücreleri tarafından, dolaşıma salınır. Obez kişiler; obez olmayan kişilere göre, test öğünü sonrası daha düşük PYY düzeyine sahiptir (75).

Konakçı tarafından üretilen bazı moleküller; bağırsak mikrobiyotası tarafından değişime uğratılırlar ve çeşitli metabolik etkilere yol açarlar. Birincil safra asitleri kenodeoksikolik asit ve kolik asit, karaciğerde sentezlendikten sonra glisin ve taurin ile konjuge edilir ve safraya atılırlar. Safraya atılan safra asitleri, bağırsak mikrobiyotası tarafından dekonjuge ve dehidrolize edilerek ikincil safra asitleri olan litokolik asit ve deoksikolik asit oluşur. Mikrobiyota ile metabolize olan ikincil safra asitleri, TGR5 reseptör grubuna birincil safra asitlerden daha yüksek bir afinite ile bağlanırlar. İntestinal L hücrelerindeki TGR5 reseptörünün uyarılmasıyla GLP-1 salınımını artırarak insülin salınımını uyarır ve glukagon salınımını baskılar (76).

Bakteriyal bir ürün olan, hidrojen sülfid ise TGR5 reseptörü aktivasyonunu nötralize ederek, GLP-1 ve PYY sekresyonunu inhibe eder (77).



Şekil-3. Mikrobiyota ve konakçı metabolizması (78).

Kilo kaybı için kalori kısıtlanması sağlandığında; bağırsak mikrobiyotasında değişiklikler meydana gelebilir. Bir yıl süreyle, kalori kısıtlandığında, *Bacteroidetes*'de artış ve *Firmicutes*'de azalma görülmüştür (79). Bu sonuçlar, çeşitli popülasyonlara göre değişkenlik gösterebilir. Özellikle, adolesanda normal kiloya inildiğinde; *Bacteroidetes* düzeylerinde artış saptanmıştır. Massif kilo kaybı sağlayan, bariyatrik cerrahi sonrasında da mikrobiyota da major değişiklikler bildirilmiştir (80).

### 1.8. Metabolik sendrom

Son yıllarda yaşam ve beslenme düzeyindeki değişikliklere bağlı olarak metabolik sendrom (MS) sıklığında artış vardır. Metabolik sendromlu kişilerde, erken mortalite ve kardiyovasküler hastalık riski 2-3 kat artmıştır. Abdominal obeziteyle birlikte (bel çevresi: erkekte >94 cm, kadında >80



cm); artmış açlık glukozu (>100 mg/dl), yüksek trigliserit (>150 mg/dl), azalmış HDL- Kolesterol (erkeklerde <40 mg/dl, kadında <50 mg/dl) ve hipertansiyon (sistolik kan basıncı >130 mmHg, diyastolik kan basıncı >85 mmHg) gibi faktörlerden en az ikisinin varlığı gereklidir (81).

Bağırsak mikrobiyotası; insan fizyolojisi ve patolojisinde birçok fonksiyonu etkiler. Örneğin; konakçıda beslenme, enerji oluşturulması, vitamin üretimi ve yiyecek bileşenlerinin fermentasyonunda önemlidir (82). Ayrıca, intestinal epitelyal homeostazis, immün sistem gelişimi, ilaç metabolizması ve patojenlere karşı koruyuculuk görevi vardır (83).

İntestinal bariyer; konakçıda bağırsaktan kan dolaşımına mikrobiyota bileşenlerinin geçişini sınırlayan esas sistemdir. Bu düzen farklı hücre tipleriyle birlikte fiziksel, kimyasal, biyolojik ve immünolojik mekanizmalar ile korunur. İntestinal hücreler arasında yer alan sıkı bağlantı proteinleri ile fiziksel bir bariyer oluşturularak bileşen geçişi kısıtlanır. Ayrıca, goblet hücreleri tarafından oluşturulan mukus, gastrik asit, sindirim enzimleri ve safra asitleri intestinal bariyere katkı sağlar (84).

İmmünolojik bariyer; birçok immün hücre (lenfosit gibi), antimikrobiyal protein ve immünglobulin A aracılığıyla sağlar (85). Konakçı immün sistem ve bağırsak mikrobiyal sistem arasındaki denge bozulduğunda, intestinal translokasyon ile "metabolik endotoksemi" gelişir (Şekil 4). Bakteri kaynaklı lipopolisakkaritler aracılığıyla düşük dereceli inflamasyon, makrofaj aktivasyonu ve insülin direnci meydana gelir. Artmış sitokin sinyali ile birlikte protein sentezi inhibe olur ve katabolizma gelişir. Çeşitli obezite ve metabolik bozukluk modellerinde, sıkı bağlantı protein lokalizasyon değişiklikleriyle parasellüler permeabilite artışı bildirilmiştir (86,87).

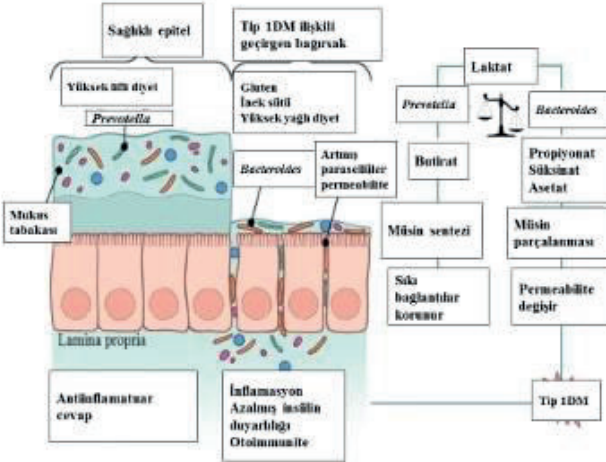
Metabolik bozukluklar; mukus kalınlığında azalma ve kompozisyon değişiklikleriyle gelişen, mikroorganizmaların intestinal mukozaya abnormal adhezyonuyla ilişkilidir (88).

Mukozal T hücre lenfositler gibi hücrelerdeki değişiklik ve bazı antimikrobiyal proteinlerin üretimindeki azalma, obezite ilişkili metabolik bozukluklarla bağlantılı bulunmuştur (89).

Düşük oranda *Bacteroidetes* ve yüksek oranda *Firmicutes* düzeyleri MS ile ilişkilidir (90). Lim ve ark.'ları (91); *Lactobacillus*'un santral obezite ve açlık kan glukozuyla korelasyon gösterdiğini saptamıştır. Ancak, *Lactobacillus*'un HDL düzeyleri ile negatif korelasyonu saptanmıştır.

### 1.9. Tip 1 Diabetes mellitus

Tip 1 DM ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişkiyi gösteren çok fazla çalışma yoktur. Finlandiya'da *Firmicutes* miktarına rastlanmıştır (92). Tip 1 diyabetiklerde, sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında, intestinal permeabilitenin önemli oranda artmış olduğu gösterilmiştir. Ekzojen antijenlerin artmış absorpsiyonuyla pankreatik  $\beta$  hücre hasarının gelişebileceği vurgulanmıştır (93).



Şekil-4. Tip 1 Diabetes Mellitus gelişimi, diyet ve mikrobiyota aracılı mekanizmalar (94).

### 1.10. Tip 2 Diabetes mellitus

Tip 2 diyabet gibi obezite ilişkili metabolik bozukluklar, konakçı bağımlı genetik faktörler, diyet ve azalmış fiziksel aktivite gibi çevresel faktörler ile ilişkilidir. Son yıllarda, diyabet gelişimi ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişkiye de dikkat çekilmiştir (95). Beslenme özellikleri dışında yaşa bağlı olarak da mikrobiyota kompozisyonunda değişiklik olabileceği unutulmamalıdır (96).

Metagenomik analizlerde, diyabetik olmayanlara göre, Tip 2 diyabetli kişilerin feçeslerinde *Betaproteobacteria* düzeylerinde artış görülmüştür. Ayrıca, kan glukoz düzeyleriyle de pozitif korelasyon vardır (97). Diyabetik hastaların bağırsak mikrobiyotasında; *Clostridium*, *Eubacterium rectale*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia intestinalis* ve *Roseburia inulinivorans* gibi birçok bütirat üreten bakteri türlerinde azalma olduğu saptanmıştır (98). Obez ve prediyabetik kişilerde; *Allisonella*, *Cloacibacillus*, *Enterorhabdus*, *Howardella*, *Megamonas*, ve *Slackie* düzeylerinde artış gösterilmiştir. Ancak, aynı çalışmada *Adlercreutzia*, *Anaerococcus*, *Ethanoligenes*, *Gordonibacter*, *Lactoccus*, *Parasutteralla* ve *Tissieralla* düzeylerinde belirgin azalma saptanmıştır (99). Diyabetik hastalarda; *Dessulfivibrio* gibi sülfat azaltan bakteri düzeylerinde artış vardır (97). Benzer olarak, bazı diyabetiklerde; *Lactobacillus* türlerinden bazılarının (*L. gasseri*, *L. reuteri* ve *L. plantarum*) çok miktarda artmış olduğu bulunmuştur (100).

Son yıllarda enerji ve glukoz metabolizmasıyla ilişkili *Akkermansia muciniphila* isimli bir bakterinin varlığı bildirilmiştir. Obez ve diyabetik hayvanlara *A. muciniphila* verildiğinde, kilonun azaldığı, kan glukoz düzeyleriyle insülin direncinde iyileşme ve metabolik inflamasyonda azalma görülmüştür (88). Birçok çalışmada da (100, 101), bu bulgular doğrulanmıştır. Ancak, tip 2 diyabetiklerde, bu bakterinin azalmasıyla, diyabetin gelişiminin ilişkisinin

olmadığı da bildirilmiştir (97). Kilolu ve obez hastalarda ve *A. muciniphila* ile açlık kan glukozu arasında ters korelasyon vardır. Ayrıca, *A. muciniphila* yüksek düzeyleri, düşük kalorili diyetle olan cevap ve metabolik iyileşme açısından iyi bir belirleyicidir. Başlangıçta, *A. muciniphila* düzeyi ne kadar yüksek ise insülin duyarlılığında iyileşme o kadar yüksek olmuştur (102). Düşük kalorili diyet ile, bel çevresi, total kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein düzeyleri belirgin olarak azalmıştır (101).

## KAYNAKLAR

1. Peterson J, Garges S, Giovanni M, et al. The NIH human microbiome project. Genome research 2009; 19 :2317-23.
2. Macfarlane G.T, Macfarlane S. Bacteria colonic fermentation, and gastrointestinal health. J AOAC Int 2012; 95: 50–60.
3. Hentges DJ, Maier BR, Burton GC, et al. Effect of a high-beef diet on the fecal bacterial flora of humans. Cancer Res 1977; 37:568-71.
4. Davila AM, Blachier F, Gotteland M, et al. Re-print of “Intestinal luminal nitrogen metabolism: role of the gut microbiota and consequences for the host”. Pharmacol Res 2013; 69:114-26.
5. Walker AW, Duncan SH, Leitch ECM, et al. pH and peptide supply can radically alter bacterial populations and short-chainfatty acid ratios within microbial communities from the human colon. Appl. Environ. Microbiol 2005; 3692-700.
6. Macfarlane G, Cummings J, Allison C. Protein degradation by humanintestinal bacteria. Microbiology 1986;132: 1647-56.
7. Cummings J, Macfarlane G. The control and consequences of bacterialfermentation in the human colon. J Appl Bacteriol 1991; 70:443-59.
8. Hamer H.M, De Preter V, Windey K, Verbeke K. Functional analysis of colonic bacterial metabolism: relevant to health? Am. J. Physiol.Gastrointest. Liver Physiol 2012; 302:1–9.
9. Magee EA, Richardson CJ, Hughes R, Cummings JH. Contributionof dietary protein to sulfide production in the large intestine: an in vitro and a controlled feeding study in humans. Am J Clin Nutr 2000; 72: 1488–94.

10. Elwood PC, Givens DI, Beswick AD, et al. The survival advantage of milk and dairy consumption: an overview of evidence from cohort studies of vascular diseases diabetes and cancer. *J Am Coll Nutr* 2008; 27:723–34.
11. Sprong R, Schonewille A, Van der Meer R. Dietary cheese whey protein protects rats against mild dextran sulfate sodium induced colitis: role of mucin and microbiota. *J. Dairy Sci* 2010; 93:1364–71.
12. Guerville M, Boudry G. Gastro-intestinal and hepatic mechanisms limiting the entry and dissemination of lipopolysaccharide into the systemic circulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016; 311:1–15.
13. Świątecka D, Dominika Ś, Narbad A, et al. The study on the impact of glycosylated pea proteins on human intestinal bacteria. *Int J Food Microbiol* 2011; 145: 267–72.
14. Meddah AT, Yazourh A, Desmet I, et al. The regulatory effects of whey retentate from bifidobacteria fermented milk on the microbiota of the simulator of the human intestinal microbial ecosystem (SHIME). *J Appl Microbiol* 2001; 91: 1110–7.
15. Romond MB, Ais A, Guillemot F, et al. Cell-free whey from milk fermented with *Bifidobacterium breve* C50 used to modify the colonic microflora of healthy subjects. *J Dairy Sci* 1998; 81:1229–35.
16. 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 USA* 2010; 107:14691–6.
17. Russell WR, Gratz SW, Duncan SH, et al. High-protein, reduced-carbohydrate weight-loss diets promote metabolite profiles likely to be detrimental to colonic health. *Am J Clin Nutr* 2011; 93: 1062–72.
18. Kang S, Denman SE, Morrison M, et al. Dysbiosis of fecal microbiota in Crohn's disease patients as revealed by a custom phylogenetic microarray. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16: 2034–42.
19. Eeckhaut V, Machiels K, Perrier C, et al. *Butyricoccus pullicaecorum* in inflammatory bowel disease. *Gut* 2013; 62:1745–52.

20. Singh RK, Chang HW, Yan D, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med* 2017; 15:73.
21. Kim CH, Park J, Kim M. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids, T cells, and inflammation. *Immune Netw* 2014; 14: 277-88.
22. David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014; 505: 559–63.
23. Jantchou P, Morois S, Clavel-Chapelon F, et al. Animal protein intake and risk of inflammatory bowel disease: The E3N prospective study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2195–201.
24. DeFilippis F, Pellegrini N, Vannini L, et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut* 2016; 65:1812-21.
25. Levine ME, Suarez JA, Brandhorst S, et al. Low protein intake is associated with a major reduction in IGF-1, cancer, and overall mortality in the 65 and younger but not older population. *Cell Metab* 2014; 19:407-17.
26. Stamler J, Daviglius ML, Garside DB, et al. Relationship of baseline serum cholesterol levels in 3 large cohorts of younger men to long-term coronary, cardiovascular, and all-cause mortality and to longevity. *JAMA*. 2000; 284:311–8.
27. Reddy BS, Weisburger JH, Wynder EL. Effects of high risk and low risk diets for colon carcinogenesis on fecal microflora and steroids in man. *J Nutr* 1975;105: 878–84.
28. Drasar BS, Crowther JS, Goddard P, et al. The relation between diet and the gut microflora in man. *Proc Nutr Soc* 2007; 32:49–52.
29. Fava F, Gitau R, Griffin BA, et al. The type and quantity of dietary fat and carbohydrate alter faecal microbiome and short-chain fatty acid excretion in a metabolic syndrome “at-risk” population. *Int J Obes (Lond)* 2013; 37:216–23.
30. Caesar R, Tremaroli V, Kovatcheva-Datchary P, et al. Crosstalk between gut microbiota and dietary lipids aggravates WAT inflammation through TLR signaling. *Cell Metab* 2015; 22: 658–68.

31. Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol* 2003; 21: 335–76.
32. Saltiel AR. Insulin signaling in the control of glucose and lipid homeostasis. *Handb Exp Pharmacol* 2016; 233:51-71.
33. Parvin S, Easmin D, Sheikh A et al. Nutritional analysis of date fruits (*Phoenix dactylifera* L.) in perspective of Bangladesh. *Am J Life Sci* 2015; 3:274-8.
34. Eid N, Enani S, Walton G, et al. The impact of date palm fruits and their component polyphenols, on gut microbial ecology, bacterial metabolites and colon cancer cell proliferation. *J Nutr Sci* 2014; 3:e46.
35. Suez J, Korem T, Zeevi D, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature* 2014; 514: 181–6.
36. Pandey KR, Naik SR, Vakil BV. Probiotics, prebiotics and synbiotics-a review. *J Food Sci Technol* 2015; 52:7577- 87.
37. Cummings JH, Englyst HN. What is dietary fibre. *Trends Food Sci.Technol* 1991; 2:99-103.
38. Respondek F, Swanson KS, Belsito KR, et al. Short-chain fructooligosaccharides influence insulin sensitivity and gene expression of fat tissue in obese dogs, *J Nutr* 2008;138:1712-8.
39. Pérez-Jiménez J, Neveu V, Vos F, Scalbert A. Identification of the 100 richest dietary sources of polyphenols: an application of the phenol explorer database. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64: 112-20.
40. Drasar BS, Crowther JS, Goddard P, et al. The relation between diet and the gut microflora in man. *Proc Nutr Soc* 2007; 32:49–52.
41. Bonder MJ, Tigchelaar EF, Cai X, et al. The influence of a short-term gluten-free diet on the human gut microbiome. *Genome Med* 2016; 8:45.
42. Zimmer J, Lange B, Frick JS, et al. A vegan or vegetarian diet substantially alters the human colonic fecal microbiota. *Eur J Clin Nutr* 2012; 66:53–60.
43. Lopez-Legarrea P, Fuller NR, Zulet MA, et al. The influence of Mediterranean, carbohydrate and high protein diets on gut microbiota composition in the treatment of obesity and associated inflammatory state. *Asia Pac J Clin Nutr* 2014; 23:360-8.

44. Drasar BS, Crowther JS, Goddard P, et al. The relation between diet and the gut microflora in man. *Proc Nutr Soc* 2007; 32:49-52.
45. Sanz Y. Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult humans. *Gut Microbes* 2010; 1:135-7.
46. Wu GD, Compher C, Chen EZ, et al. Comparative metabolomics in vegans and omnivores reveal constraints on diet-dependent gut microbiota metabolite production. *Gut* 2016; 65: 63-72.
47. Queipo-Ortuno MI, Boto-Ordóñez M, Murri M, et al. Influence of red wine polyphenols and ethanol on the gut microbiota ecology and biochemical biomarkers. *Am J Clin Nutr* 2012; 95:1323–34.
48. Bialonska D, Ramnani P, Kasimsetty SG, et al. The influence of pomegranate by-product and punicalagins on selected groups of human intestinal microbiota. *Int J Food Microbiol* 2010;140: 175-82.
49. Martinez I, Lattimer JM, Hubach KL, et al. Gut microbiome composition is linked to whole grain-induced immunological improvements. *ISME Journal* 2013; 7:269-280.
50. Carvalho-Wells AL, Helmolz K, Nodet C, et al. Determination of the in vivo prebiotic potential of a maize-based whole grain breakfast cereal: a human feeding study. *British Journal of Nutrition* 2010; 104:1353-6.
51. Rose DJ. Impact of whole grains on the gut microbiota: the next frontier for oats? *Br J Nutr* 2014; 112 Suppl 2:S44-9.
52. Ukhanova M, Wang X, Baer DW, et al. Effects of almond and pistachio consumption on gut microbiota composition in a randomised cross-over human feeding study. *Br J Nutr* 2014;111: 2146-52.
53. Zhibin L, Lin X, Huang G, et al. Prebiotic effects of almonds and almond skins on intestinal microbiota in healthy adult humans. *Anaerobe* 2014; 26:1-6.
54. Guglielmetti S, Fracassetti D, Taverniti V, et al. Differential modulation of human intestinal bifidobacterium populations after consumption of a wild blueberry (*Vaccinium angustifolium*) drink. *J Agric Food Chem* 2013;61: 8134-40.



55. Shinohara K, Ohashi Y, Kawasumi K, et al. Effect of apple intake on fecal microbiota and metabolites in humans. *Anaerobe* 2010;16: 510-5.
56. Alvaro E, Andrieux C, Rochet V, et al. Composition and metabolism of the intestinal microbiota in consumers and non-consumers of yoghurt. *Br J Nutr* 2007; 97:126-33.
57. Tai N, Wong FS, Wen Li. The role of gut microbiota in the development of type 1, type 2 diabetes mellitus and obesity. *Rev Endocr Metab Disord* 2015; 16:55-65.
58. Pereira SS, Alvarez-Leite JI. Low-Grade Inflammation, Obesity, and Diabetes. *Curr Obes Rep* 2014; 3:422-31.
59. Steinberger J, Daniels SR. Obesity, insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk in children: an American Heart Association scientific statement from the Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young) and the Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism). *Circulation* 2003; 107:1448-53.
60. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. *Pharmacology*. 5th ed. New Delhi: Churchill Livingstone 2006: 394-403.
61. Get Your Hormones Checked and Lose Weight. [Accessed 2018 Nov 20]. Available from: URL: <http://www.dietdoctor.com/gethormones-checked-lose-weight>.
62. Ness-Abramof R, Apovian CM. Drug-induced weight gain. *DrugsToday (Barc)* 2005; 41: 547-55.
63. Chandra Kanti Chakraborti. New-found link between microbiota and obesity. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2015; 6:110-9.
64. Abdallah Ismail N, Ragab SH, Abd Elbaky A, et al. Frequency of Firmicutes and Bacteroidetes in gut microbiota in obese and normal weight Egyptian children and adults. *Arch Med Sci* 2011; 7: 501-7.
65. Yang Y, Kweon M. The gut microbiota: a key regulator of metabolic diseases. *BMB Rep* 2016; 49: 536-41.
66. Den Besten G, van Eunen K, Groen AK, et al. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res* 2013; 54:2325-40.

67. Shoaie S, Karlsson F, Mardinoglu A, et al. Understanding the interactions between bacteria in the human gut through metabolic modeling. *Sci Rep* 2013; 3:2532.
68. Hartstra AV, Bouter KE, Bäckhed F, Nieuwdorp M. Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38: 159-65.
69. Hijova E, Chmelarova A. Short chain fatty acids and colonic health. *Bratisl Lek Listy* 2007; 108: 354-58.
70. Lin HV, Frassetto A, Kowalik EJ, et al. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms. *PLoS One* 2012; 7: e35240.
71. Everard A, Cani PD. Diabetes, obesity and gut microbiota. *Best practice & research Clinical gastroenterology* 2013; 27:73-83.
72. Ang Z, Ding JL. GPR41 and GPR43 in Obesity and Inflammation—Protective or Causative? *Front immunol* 2016; 7:28.
73. De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Goncalves D, et al. Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits. *Cell* 2014; 156:84-95.
74. Yang JY, Kweon MN. The gut microbiota: a key regulator of metabolic diseases. *BMB Reports* 2016; 49: 536.
75. Grandt D, Schimiczek M, Beglinger C, et al. Two molecular forms of peptide YY (PYY) are abundant in human blood: characterization of a radioimmunoassay recognizing PYY 1–36 and PYY 3–36. *Regulatory Peptides* 1994; 51(2):151-159.
76. Thomas C, Gioiello A, Noriega L, et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metab* 2009; 10:167–77.
77. Everard A, Cani P. Metabolic syndrome/diabetes. Chapter 19. *Gut microbiota* 2017; 189- 99.
78. Allin KH, Nielsen T, Pedersen O. Mechanisms in endocrinology: Gut microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2015; 172:167-77.
79. Ley RE, Tambaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology, human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444:1022-3.
80. Kong LC, Tap J, Aron-Wisniewsky J, et al. Gut microbiota after gastric bypass in human obesity: increased richness and

- associations of bacterial genera with adipose tissue genes. *Am J Clin Nutr* 2013;98: 16-24.
81. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome-a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059- 62.
  82. Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, et al. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature*. 2011; 474(7351): 327–36.
  83. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science* 2012; 336(6086): 1268–73.
  84. Johansson ME, Ambort D, Pelaseyed T, et al. Composition and functional role of the mucus layers in the intestine. *Cell Mol Life Sci* 2011; 68: 3635- 41.
  85. Gallo RL, Hooper LV. Epithelial antimicrobial defence of the skin and intestine. *Nat Rev Immunol* 2012; 12: 503-16.
  86. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet induced obesity an diabetes in mice. *Diabetes* 2008; 57: 1470-81.
  87. Cani PD, Possemiers S, Van de WT, et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2 driven improvement of gut permeability. *Gut* 2009; 58: 1091-103.
  88. Everard A, Belzer C, Geurts L, et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 9066- 71.
  89. Magalhaes I, Pingris K, Poitou C, et al. Mucosal-associated invariant T cell alterations in obese and type 2 diabetic patients. *J Clin Invest* 2015; 125: 1752- 62.
  90. Ferrer M, Ruiz A, Lanza F, et al. Microbiota from the distal guts of lean and obese adolescents exhibit partial functional redundancy besides clear differences in community structure. *Environ Microbiol* 2013; 15: 211–26.
  91. Lim MY, You HJ, Yoon HS, et al. The effect of heritability and host genetics on the gut microbiota and metabolic syndrome. *Gut* 2016; 66: 1031–8.

92. Giongo A, Gano KA, Crabb DB, et al. Toward defining the autoimmune microbiome for type 1 diabetes. *ISME J* 2011; 5: 82–91.
93. Bosi E, Molteni L, Radaelli MG, et al. Increased intestinal permeability precedes clinical onset of type 1 diabetes. *Diabetologia* 2006; 49: 2824–7.
94. Mejía-León ME, Calderón de la Barca AM. Diet, microbiota and immune system in type 1 diabetes development and evolution. *Nutrients* 2015; 7: 9171–84.
95. Serino M, Luche E, Gres S, et al. Metabolik adaptation to a high-fat diet is associated with a change in the gut microbiota. *Gut* 2012; 61: 543-53.
96. Clesson MJ, Jeffery B, Conde S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature* 2012; 488: 178-84.
97. Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012; 490: 55–60.
98. Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature* 2013; 498: 99-103.
99. Yang J, Summanen PH, Henning SM, et al. Xylooligosaccharide supplementation alters gut bacteria in both healthy and prediabetic adults: a pilot study. *Front Physiol* 2015; 6: 216.
100. Shin NR, Lee JC, Lee HY, et al. An increase in the *Akkermansia* spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. *Gut* 2014; 63: 727-35.
101. Org E, Parks BW, Joo JW, et al. Genetic and environmental control of host-gut microbiota interactions. *Genome Res* 2015; 25: 1558-69.
102. Dao MC, Everard A, Aron-Wisnewsky J, et al. *Akkermansia muciniphila* and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut* 2016; 65: 426-36.

### 3. DİSBIYOZİS VE GASTROİNTESTİNAL SİSTEM

**Prof. Dr. Nevin Turgay**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Parazitoloji Anabilim Dalı

**Uzm. Dr. Orçun Zorbozan**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Parazitoloji Anabilim Dalı

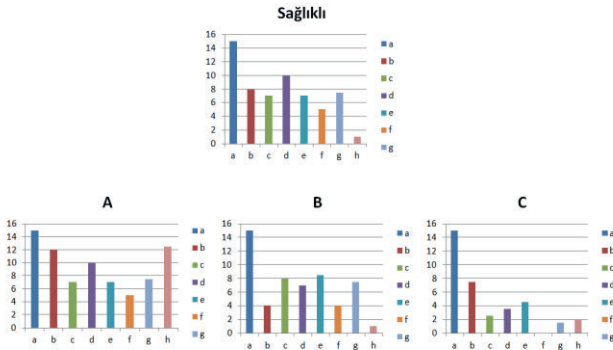
#### 1. DİSBIYOZİS

Mikrobiyota, insan fizyolojisinin, sağlık ve hastalıklarının önemli parçalarından biridir. İnsanın mikrobiyotayı oluşturan mantarlar, bakteriler, virüsler ve protozoonlarla olan ilişkisi çevre ile en temel etkileşimini oluşturmaktadır. Rönesansın temelini oluşturan hermetik düşünceye göre, içimizdeki mikrokozmoz ve dışımızdaki makrokozmoz birbirine denktir ve yukarda ne varsa aşağıda da o vardır. İçimizde mikrobiyotanın oluşturduğu “mikrokozmoz” ne kadar sağlıklı ise konak organizma olan insan da aynı ölçüde sağlıklı veya tam tersi durumda da hasta olmaktadır. Juvenal’in “sağlıklı akıl için sağlıklı vücut”un önemini vurgulayışının üzerinden yüzyıllar geçtikten sonra “sağlıklı mikrobiyotanın sağlıklı vücut” için şart olduğunu söylememiz mümkündür. Pek çok ekolojik sistemde olduğu gibi bağırsak mikrobiyotasındaki zenginlik ve çeşitlilik, konak olan organizmanın istikrarını, dengesini ve problemler karşısındaki mukavemet yeteneğini desteklemektedir. Sağlıklı bir ekosistem için mikrobiyota ile konak arasındaki etkileşimin iyi olması temel şart olarak görülmektedir.

Belirli bir mikrobiyomda bulunan türlerin tanımlanması oradaki çeşitliliği algılamaya yardımcı olup, tüm mikrobiyomun gen analizinin yapılması mikrobiyotanın

yapabilecekleri konusunda fikir verirken, metabolik ürünlerinin metabolomik analizler ile gösterilmesi ise o mikrobiyotanın an itibarıyla neden olduğu koşulları ve durumları tanımlamaya yardımcı olabilmektedir.

Disbiyozisin kelime anlamı incelendiğinde, kısaca “hastalık durumları ile sonuçlanan mikrobiyotada bulunan anormal mikrobiyal çeşitlilikler” olarak tanımlanabilir. Potansiyel olarak zararlı organizmaların arttığı ve/veya yararlı organizmaların azaldığı ve/veya mikrobiyal ekosistemin yapısının genel olarak bozulup çeşitlilik ve zenginliğin azaldığı durumlar “disbiyozis” olarak tanımlanabilir (Şekil-1).



**Şekil-1.** Disbiyozisin 3 farklı tipi. S: sağlıklı bireyde mikrobiyal çeşitlilik, A: patojen olanların sayısında artış (b), B: koruyucu mikroorganizmaların sayısında azalma (c), C: çeşitliliğin genel olarak azalması (1).

Genel olarak patojen organizmaların sayısının artması “disbiyozis” olarak tanımlanmaktadır. Bununla birlikte tür ve gen bazında mikrobiyal çeşitliliğin ve zenginliğin azalması veya sayıca ve etkileşim açısından mikrobiyotanın yapısının bozulması da “disbiyozis” olarak tanımlanmaktadır. Disbiyoziste bağırsak bariyerinin bozulması aşırı geçirgen (*leaky gut*) hale gelmesi, kronik inflamatuvar hastalıklar için

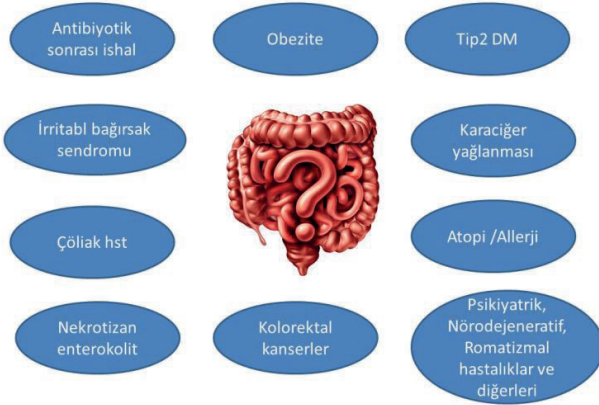
ortam hazırlanmasına neden olabilmektedir. İnflamatuvar hastalıkların etiolojisinde genetik faktörler ne kadar önemli ise, mukozal immün yanıtta varolan dengenin bozulması da o kadar önemlidir.

### **1.1. Disbiyozisin olası nedenleri**

Sezaryen doğumla dünyaya geldiği için, normal doğum sırasında annenin vajinal florası ile ilk tohumları atılan mikrobiyotadan mahrum alan veya anne sütünü çeşitli nedenle yeteri kadar alamayan bebeklerde ileri yaşlarda disbiyozise bağlı önemli belirtiler ortaya çıkmaktadır. Bebeğin mikrobiyotasında doğum şekli kadar annenin gebelik sırasındaki yaşının da belirleyici olduğu gösterilmiştir. Yenidoğan döneminden başlayarak erken dönemde ve sık tekrarlayan antibiyotik uygulamalarının da mikrobiyotadaki dengeyi bozduğu gösterilmiştir. İleri yaşlarda işlenmiş/rafine gıdaların fazla tüketilerek özellikle mikrobiyota topluluğu için değerli olacak gıdalardan mahrum bırakıldıklarında, bağırsak yüzeyindeki oluşturdıkları koruyucu tabakada hasarlanmalar meydana geldiği ve geçirgenliğin arttığı gözlenmektedir. Yaşam boyunca çeşitli toksik maddelere olan maruziyetin de varolan dengenin bozulmasını tetiklediği gösterilmiştir.

- Sezaryen
- Anne sütü ile beslenememe
- Erken yaşta başlayan ve sık tekrarlayan antibiyotik kullanımları
- Rafine karbonhidratlardan zengin beslenme
- Çevresel toksinlere ve ağır metallere maruziyet

## Disbiyozis 'Sonuçları'



Şekil-2. Disbiyozisin olası sonuçları.

## 2. GASTROİNTESTİNAL SİSTEM HASTALIKLARINDA DİSBIYOZİS

Disbiyozis tablosunda, mikrobiyotanın bağırsak mukozası üzerinde oluşturduğu koruyucu tabakanın ortadan kalkması ve bağırsak geçirgenliği artışı ile bağırsak içerisinde bulunan, toksik potansiyeli yüksek çeşitli maddeler ve olası patojen organizmalar bu geçirgenlikten yararlanarak mukozal bariyeri aşmış çeşitli inflamatuvar reaksiyonları başlatırlar.

Yapısal ve metabolik değişiklikler sonucunda, bağırsaklarda üretilen kısa zincirli yağ asitlerinde azalma, oksidatif stres ve inflamasyon meydana gelmekte, sonuçta bağırsak özelinde değerlendirildiğinde iritabl bağırsak sendromu (hassas bağırsak sendromu), inflamatuvar bağırsak hastalıkları, kolitis ülseroza, Crohn hastalığı, Çölyak hastalığı, nekrotizan enterokolit ve hatta kolorektal kanserlere neden olabilmektedir.



## 2.1. İrritabl bağırsak sendromu

Mikrobiyotada sayısal ve çeşitlilik değişikliklerinin meydana gelmesinin, fonksiyonel bağırsak hastalıklarının temelinde yer alan neden olduğu düşünülmektedir. Sayısal ve fonksiyonel bozukluklara dayalı dizbiyozis tablosunda, irritable bağırsak sendromunun (İBS) görüldüğü bilinmektedir. Belirgin endoskopik, histolojik ve biyolojik anomalinin bulunmadığı bu tablolarda mikrobiyotada bileşenlerin değişiklikleri ile kronik sindirim problemleri ortaya çıkabilmektedir.

İBS patofizyolojisinin tam olarak anlaşılmadığı bilinmektedir. Bununla birlikte kolaylaştırıcı faktörler arasında sayılan genetik yatkınlığın ve bağırsak mikrobiyotasına karşı gelişen anormal immün yanıtın disbiyozise neden olduğu ve bunun da İBS'ni tetiklediği düşünülmektedir. Özellikle stresle baş etme aşamasında kişinin bağırsak-sinir sistemi aksında meydana gelen bozukluklar kolon ve ince bağırsaklarda ağırlı bağırsak hareketlerine ve bağırsak gerginliklerine neden olmaktadır. Tüm bu tablonun temelinde de mikrobiyotadaki fonksiyonel anomaliler olduğu düşünülmektedir. Bu hastalığın tüm dünya nüfusunun %11'lik bölümünü etkileyen oldukça yaygın bir hastalık olduğu da unutulmamalıdır (2).

Özellikle enfeksiyon etkenleri ile oluşan ishaller sonrasında İBS'nin sık ve sulu dışkılama ile seyrettiği bilinmektedir. 2000 yılında Kanada'da meydana gelen su kaynaklı bir salgında *C.jejuni* ve *E.coli* sonrasında 2-3 yıllık takipte salgında enfekte olanlarda İBS oranının 5 kat fazla olduğu saptanmıştır (3).

Disbiyozisin bağırsaklarda motor fonksiyon bozukluklarında önemli rol oynadığı bilinmektedir. Özellikle annelerin normal doğumdan uzaklaşması, emzirme alışkanlıklarının değişmesi süreçte önem taşımaktadır. Ayrıca günlük hayat içerisinde doğal gıdalardan uzaklaşıp kolay ve hazır gıdalara yönelme, ön hazırlığı emek isteyen turşu, tarhana gibi geleneksel gıdaların tüketiminin azalması, günlük

hayatta antibiyotik kullanımının, kırmızı et/ tavuk eti aracılığıyla antibiyotik alımının artması disbiyozis gelişiminde etkili olmaktadır. İBS patofizyolojisinde, temelde bozulan bağırsak beyin ilişkisinin rol oynadığı bilinmektedir. Duygu durum bozuklukları, anksiyete ile tetiklenen bu durum, bağırsaktaki faydalı bakterilerin en temel tüketim ürünlerinden olan sekonder safra asitlerinin (kısa zincirli safra asitleri) seviyesinde düşme, hipersensitivite, inflamasyon ve artmış bağırsak geçirgenliği ile birlikte bazı gıdalara karşı hassasiyet ile sonuçlanan bir tablonun tetiklenmesine neden olmaktadır.

Roma kriterlerine göre İBS tanısı olan hastalarla yapılan farklı çalışmalarda, mikrobiyota analizleri yapıldığında farklı çalışma gruplarında sayıca azalan ve artan bakteriler tanımlanmıştır. Farklı araştırmacıların 2012 yılında yayınladığı analizlerde, sağlıklı gruplarla karşılaştırıldığında pek çok bakterilerin bu hastalarda sayısal farklılıklar gösterdiği dikkati çekmektedir. Özellikle *Bifidobacteria*, *Bacteroides* ve *Lactobacilli* cinslerinde azalma, *Firmicutes*, *Bifidobacterium*larda artış saptanmıştır (4,5). Ancak bazı çalışmalarda *Bacteroides*'lerde de artış tespit edilmiştir. Aslında cins bazında ayırım yapıp tanımlamalar yapmak yerine metabolomik analizler ile bağırsakta yaşayan tüm organizmaların metabolik ürünlerinin incelenmesi bu bakterilere ait binlerce metabolitin tanımlanması ile işlevsel değerlendirmelerin yapılması daha faydalı olacaktır.

İBS'li hastalara bakıldığında, yarısında bağırsak geçirgenliğinde artış olduğu görülmektedir. Genel olarak bağırsak epitel hücreleri ve onların yüzeyini kaplayan mukus tabakasının bütünlüğü bir bariyer görevi görürken, bu bariyer bütünlüğünün bozulması bağırsak içinde yaşayan özellikle zararlı bakterilerin antijenlerinin içeri geçmesine neden olmaktadır. Bu antijenik yapılar, intestinal epitel hücrelerinde ve mast hücrelerinde proinflamatuvar sitokinlerin ve çeşitli mediatörlerin sentezine neden olmakta,

sonuçta da merkezi sinir sistemine iletim artışı meydana gelmektedir.

Yapılan 45 farklı çalışmayı karşılaştıran geniş kapsamlı bir metaanalizde cinsiyet farklılıkları da dahil olmak üzere çeşitli predispozan faktörler tanımlanan IBS riskinin özellikle protozoonlar ile enfekte olan hastalarda %40'lar seviyesinde olduğu gösterilmiştir. Özellikle giardiasis olgularında bu oranın %39–80'lar seviyesinde olması dikkat çekici bulunmuştur. Tedavi amacıyla uygulanan antibiyotiklerin mikrobiyotanın tekrar toparlanma potansiyelini de zayıflattığı görüldürken, varolan protozoal veya bakteriyel bulaşın etkilerini daha da arttırdığı, sonuçta ortaya çıkan IBS'ünü ağırlaştırdığı görülmektedir (6).

Farklı çalışmalarda farklı sonuçlar alınmış olmakla birlikte IBS'a genel olarak bakıldığında *Enterobacteriaceae* gibi proinflatuvar bakteri türlerinde belirgin bir artış olurken, *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* cinslerinde ise azalma olduğu dikkati çekmektedir. IBS'da azalmış oranlarda saptanan *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium*, diğer bakterial türler ve konak ile etkileşerek immun sistemi yönlendirme görevi üstlenmektedir. Ayrıca kısa zincirli yağ asitlerinin sentezleyen bakterilerde de azalmaya neden olması dikkat çekicidir. Kabaca da olsa *Firmicutes/Bacteroidetes* oranları incelendiğinde İBS'de bu oranlarda düşme olduğu görülmektedir (2).

İBS tedavi yaklaşımlarında son yıllarda mikrobiyoma yönelik uygulamalar dikkat çekmektedir. Bu amaçla randomize kontrollü çalışmalarda absorbe olmayan antibiyotik (rifaximin gibi) uygulamalarının başarılı sonuçlar verdiği görülmüştür (7).

“Prebiyotikler”, enzimatik ve kimyasal olarak sindirime dirençli laktuloz gibi, kalın bağırsaklara ulaşınca kadar fermente olmayıp, kolonda yaşayan nonpatojenik mikroorganizmalar tarafından kısa zincirli yağ asitleri

üretiminde kullanılan oligosakkaridlerdir. Özel reseptörlere bağlanma eğiliminde olan bu kısa zincirli yağ asitleri, bağırsak kökenli inflamatuvar reaksiyonun düzenlenmesi ve homeostazda kritik önem taşımaktadırlar. Dört hafta boyunca prebiyotik kombinasyonu alan hastaların dışkı formunda, gaz şikayetlerinde belirgin düzelme olduğu gözlenmiştir. Bu uygulama sonucunda dışkı *Bifidobacterium* seviyesinde de artış tespit edilmiştir (8).

Genellikle canlı veya inaktif *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* ve *Saccharomyces* içeren bağırsak mikrobiyotası için faydalı bakterilere “probiyotik” denmektedir. Özellikle fermente süt ürünlerinde de doğal olarak bol miktarda bulunduğu bilinen bu ürünlerden, farmakolojik olarak hazırlanan preparatlar eczanelerden temin edilebilmektedirler. Patofizyolojisi bilinmeyen İBS olgularında *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium*'dan zengin farmakolojik probiyotiklerin kullanımı ile bağırsak mikrobiyotasının düzeltilebileceği düşünülmektedir. Bu sayede patojenik organizmalar azalırken, safra tuzları aracılığı ile bağırsaklarda inflamatuvar reaksiyonun hafifletilmesi, intestinal permeabilite için kritik olan hücreler arası bağlantıların kuvvetlendirilmesi beklenmektedir. Ancak yapılmış çalışmalarda çok farklı İBS subtiplerinden kaynaklanan hastaların hepsinden elde edilen sonuçları, tek bir şekilde yorumlamak şimdilik mümkün görünmemektedir (9). Bu nedenle probiyotiklerin İBS'de kullanımına dair ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

“Sinbiyotikler” ise prebiyotik ve probiyotikleri birlikte bulunduran ürünler olup, bu şekilde hazırlanan ürünlerin kullanımı ile probiyotik bakterilerin yaşam sürelerinin uzadığı ve kolonda daha iyi kolonize oldukları görülmüştür. Yoğurt sinbiyotik besinler içerisinde en güzel örneklerden olup, “acacia lifleri” ve *Bifidobacterium lactis* ile zenginleştirilmiş yoğurtun kullanıldığı bir grup İBS hastasında semptomlarda belirgin düzelmesine neden olduğu görülmüştür. Ancak bu

konuda yapılan çalışmalar sınırlı olup sayılarının artırılmasına ihtiyaç bulunmaktadır (10).

Canlı olmayan probiyotik organizmaların faydalı ve artık ürünlerinden hazırlanan “postbiyotikler” konusunda ise hayvan modellerinde umut verici sonuçlar tanımlanmakla birlikte insan çalışmalarına ihtiyaç bulunmaktadır (11).

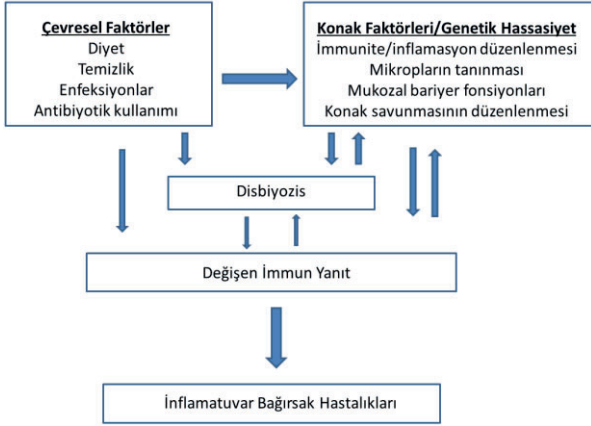
Tüm bunlara ilave olarak mikrobiyomu destekleyen işlenmemiş tahıllar, geleneksel tarhana, ev yapımı turşu, kuşkonmaz, soya, enginar, soğan, sarımsak, domates, pırasa, kereviz, yabanmersini, elma, çilek, muz, üzüm, bal, badem, fıstık, ceviz, zeytin, yeşil çay, kahve, kakao, bira ve şarap gibi pre/probiyotik zengini beslenmenin iyi sonuçlar verebileceğine dair çalışmalar umut vericidir (2).

Sağlıklı mikrobiyotanın İBS'deki semptomları rahatlatacağı düşüncesi ile fekal mikrobiyota transferi (FMT) çalışmalarına hız verilmiştir. Sağlıklı donörden alınan dışkı örneğinin endoskopik transferine ilave olarak son yıllarda kapsül içerisine yerleştirilen sağlıklı mikrobiyom örneğinin hastaya verilmesi çalışmaları da devam etmekte ve olumlu sonuçlar alınmaktadır. 3 ve 12 aylık takiplerde ciddi yan etkilerin tespit edilemediği İBS olguları tarafından bildirilmiş olmakla birlikte olgu sayılarının artırılmasına ve transfer sonrası oluşan düzelmelerin ciddi analizlerine ihtiyaç duyulmaktadır (12).

## **2.2. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları**

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), genetik olarak hassasiyeti olan bireylerde, çevresel, mikrobiyal faktörler ve konağın immun sisteminin de etkisiyle meydana gelen bir klinik tablodur. Tekrarlayan intestinal sistem enfeksiyonları ve erken yaşlarda başlayıp sık tekrarlanan antibiyotik kullanımları, beslenme alışkanlıkları (özellikle Batı tipi hayvansal proteinden zengin beslenme programları), hijyen konusunda kişinin aşırı hassasiyet göstermesi gibi çevresel faktörler bağırsak inflamasyonlarında tetikleyici

olabilmektedir. Konağın immun sistemi ve inflamasyona verdiği yanıt ile bağırsakta mukozal bariyerin korunabilme potansiyelinin de disbiyoziste önemli kişisel faktörler olarak saptandığı bilinmektedir. Tüm bu bileşenlerin sonucunda bağırsaklarda inflamatuvar hastalıklar tetiklenebilmektedir (Şekil-3).



**Şekil-3.** İnflamatuvar bağırsak hastalığında konak ve çevresel faktörler ile mikrobiyota etkileşimi (13).

Genetik ve çevresel faktörlerin bir arada inflamasyon ile sonlanacak immun sistem yanıtında bozukluklara neden olabileceği bilinmektedir. Kentleşmenin ön planda olduğu yaşam alanlarında, aşırı steril büyüyen bireylerin büyüme süreçlerinde edinsel immün yanıt oluşum şansını kaybetmeleri önemli bir risktir. Coğrafi olarak endüstrileşmenin yüksek olduğu bölgelerde yaşayanlarda İBH insidansının yüksekliği bu teoriyi desteklenmektedir. Tekrarlayan gastroenterit atakları (öz. Salmonella typhimurium ve invaziv E.coli enfeksiyonları), doğum sonrası anne sütü beslenme şansının olmaması, erken

yaşlarda ve sık aralıklarla antibiyotik kullanımları, ileri dönemlerde sigara içme öyküsü ve özellikle aşırı işlenmiş, rafine gıdalarla hayvansal proteinden zengin beslenmenin bu riski arttırdığı bilinmektedir. Hayatın ilk bir yılında antibiyotik kullanmak zorunda kalınan bebeklerin İBH geçirme oranlarınının 2,9 kat fazla olduğu tespit edilmiştir (14). Bozulmuş olan immun yanıt ve kolaylaştırıcı faktörlerin bir araya gelmesi sonucunda mikrobiyota değişiklikleri inflamasyonu uyarmaktadır. Bunun sonucunda da bağırsak yüzeyini kaplayan mukus tabakası hasarlanıp epitel bütünlüğü bozulmaktadır. Bölgede bulunan dendritik hücreler, makrofajlar ve epitelial hücreler yüzeyinde bulunan Toll-like reseptör (TLR) ve NOD-like reseptörlerin mikrobiyota ile etkileşimi sonucunda TH17, TH1 ve doğal Tıp3 lenfoid hücrelerinin (ILC3s) proinflamatuvar sitokinleri sentezlemeleri için uyarılmaları söz konusu olmaktadır. Bariyer hasarı, epitelden içeriye bakteri transferi ile sonuçlanmaktadır (Şekil-4). Bunun sonucunda da azalan çeşitlilik ve mikrobiyota dengesinde bozulma gerçekleşmektedir. Sağlıklı olgularda TLR ve NLR uyarımları özellikle B hücrelerde IgA sentezine ve Treg hücrelerinin uyarımı sonucunda güçlü bir anti-inflamatuvar sitokin olan IL-10 sentezine neden olmaktadır. Sonuçta da bağırsak homeostazisinin devamlılığı korunmaktadır.

İBH patogeneğinde mikrobiyomun rolünü gösteren çeşitli hayvan ve insan çalışmaları yapılmış olup, bunların sonuçları genel olarak Tablo-1'de gösterilmiştir.

Cerrahi olarak müdahale edilen hastalardaki klinik değişiklikler hastalık etiolojisinde mikrobiyomun rolünü yıllar önce düşündürmüştür. Son yıllarda bağırsak kökenli inflamatuvar hastalıkların temelinde mikrobiyotada meydana gelen değişikliklerin rol oynadığı düşünülmektedir.

Konak organizmada kommensal olarak yaşayan bakterilere karşı oluşan aşırı reaksiyonlar çeşitli inflamasyonla seyreden rahatsızlıklara neden olabilmektedir. Crohn Hastalığı (CH) etiolojisinde benzer durumun meydana

geldiği, bu hastalarda bazı genetik risklerin bulunması durumunda yatkınlığın daha da artabileceği belirtilmektedir. CH'a kıyasla Kolitis Ülseroza (CU) hastalarında mikrobiyotanın daha az rol oynadığı ancak her iki hastalık kıyaslandığında tedavilerinde destek amaçlı eklenen probiyotiklere CU hastalarının CH olgularına göre daha iyi cevap verdiği tespit edilmiştir. Yine de bu hastalarda mukozal hasar durumlarında kullanılan probiyotik içerisindeki bakterilerin hasarlı bariyeri geçerek bakteriyemi yapabilme riski olduğu unutulmamalıdır. CU'da mikrobiyota içerisindeki *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türleri azalırken, *Bacteroides vulgaris* ve *Escherichia coli* sayılarında artış olduğu ve bu hastalarda probiyotiklerin daha iyi sonuçlar verdiği görülmüştür.

**Tablo-1.** Mikrobiyomun İBH'daki rolünü destekleyen insan ve hayvan çalışmaları (15).

#### İBH'da Mikrobiyomun Rolü

<i>Hayvan çalışmaları</i>	<p>Genetik olarak hassas hayvanların steril ortamlarda tutulması kolit riskinde azalma</p> <p>Proinflamatuvar bakterilerin veya hasta farelerden mikrobiyomun sağlıklı farelere transferi ile hastalık oluşumu</p> <p>Sağlıklı farelere CD4 transferi yapılması mikrobiyom kompozisyonuna bağlı olarak kolite yatkınlık oluşumu</p>
<i>İnsan çalışmaları</i>	<p>Hastalığın fekal transferin en yavaş olduğu (terminal ileum, rektum) ve bakteriyel popülasyonun en çok olduğu bölgede (kolon) görülmesi</p> <p>CH ile mücadele sırasında fekal transferin başarısı</p> <p>Bazı İBH'da antibiyotiklerin olumlu sonuç vermesi</p> <p>İBH'daki bazı genetik faktörlerin immun sistem ve mikrobiyota ile ilişkisi</p> <p>Bazı spesifik organizmaların inflamasyonun artış/azalışındaki rollerinin saptanması</p>



İnflamatuar bağırsak hastalarındaki disbiyozisde, özellikle “iyi” mikroorganizmaların azaldığı durumlarda, bu yararlı organizmaların ürettiği yararlı metabolitlerin azalması, bazı hastalıklarda biyolojik bir belirteç gibi takip de edilebilmektedir. Bunlar içerisinde en bilineni olan bütirat da dahil olmak üzere kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) ve çeşitli safra asit metabolitleri dikkate değerdir. Bu değişiklikler inflamasyon ve karsinogenezisi tetikleyebilmektedir. Bu nedenle “disbiyozis”in insan organizması ile mikrobiyom arasındaki simbiyotik ilişkinin bozulması olarak tanımlanması daha doğru olacaktır. Ancak Tablo-2’deki değişiklikler incelendiğinde azalan ve artan bakteri ve mantarları tanımlayan pek çok çalışma sonucunun bir arada değerlendirildiğini görmek mümkün olsa da İBH’ları için imza niteliği taşıyan mikroorganizmaları tanımlamak tam olarak mümkün görünmemektedir (15).

**Tablo-2.** İBH’da mikrobiyotada meydana gelen değişiklikler (15)

<b>Artanlar</b>	<b>Azalanlar</b>
Bakteriler	Bakteriler
Fusobacterium species	Bifidobacterium species
Pasturellaceae	Clostridium
Proteobacteria- invaziv E.coli	Faecalibacterium prausnitzii
Ruminococcus gnavus	Roseburia species
Veillonellaceae	Suterella species
Mantarlar	Mantarlar
Candida albicans	Saccharomyces cerevisiae
Candida tropicalis	
Clavispora lusitaniae	
Cyberlindnera jadinii	
Kluyveromyces marxianus	
Virüsler	
Caudivirales	

Bağırsak boyunca yer alan enterik sinir sistemi ve enterik glial sistemin mikrobiyota ile etkileşimdeki bozukluklar sonucunda gastrointestinal sisteme ait hastalıklar meydana gelebilmektedir. Bakteriyel kompozisyondaki değişikliklerin neden olduğu “disbiyozis” tablosunda, inflamatuvar bağırsak hastalıklarından enterik patojenlerle oluşan ishaller kadar değişen farklı klinik tablolar meydana gelmektedir. Bağırsakta yaşayan ve mikrobiyotanın bir parçası olarak kabul edilen çeşitli “zararsız” protozoonların bazı durumlarda semptomatik olabildikleri de bilinmektedir. Mikrobiyotadaki kantitatif ve metabolik değişikliklerde, organizma çeşitliliğinde azalma ve özellikle bakteri dışı türlerde artış gözlenirken, artış saptanan ökaryotlar içerisinde özellikle en sık görülen tek hücreli *Blastocystis spp*'dir. Ökaryotlar grubunda saptanan bir diğer örnek ise *Dientamoeba fragilis*'dir.

### **2.3. Enfeksiyöz ve antibiyotik ilişkili ishaller**

Enfeksiyöz ishaller, küresel öneme sahip bir halk sağlığı sorunudur. İshal, beş yaşın altındaki çocuklarda ikinci önde gelen ölüm nedenidir ve her yıl yaklaşık 1,5 milyon çocuğun ölümünden sorumlu tutulmaktadır. İshal tek başına AIDS, sıtma ve kızamıktan daha çok çocuk ölümüne neden olmaktadır (16).

Gastrointestinal enfeksiyonların %70'ten fazlası dışkı ile kontamine olmuş su ve gıda kaynaklıdır. Bazıları henüz tam olarak tanımlanamamış olmakla birlikte 200'den fazla farklı organizma türünün ishale yol açtığı bilinmektedir (17). Rotavirüs, akut enfeksiyöz ishalin önde gelen nedenidir ve dünya çapında beş yaşın altındaki çocuklar arasında ishal nedeniyle hastaneye kabullerin yaklaşık %40'ından sorumludur. İshale neden olan diğer ana bakteriyel patojen grupları arasında *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, *Campylobacter spp* ve *Salmonella spp* ile birlikte salgınlar sırasında *Vibrio cholerae* bulunmaktadır. Hastanede yatan çocuklar arasında görülen enfeksiyöz ishallerde en sık izole

edilen protozoan patojen *Cryptosporidium* türleridir ve özellikle HIV pozitif hastalar arasında sıklıkla görülür (16).

İshal etiolojisinde üzerinde durulması gereken bir diğer önemli nokta antibiyotik ilişkili ishallerdir. Antibiyotik tedavisinin başlangıcından tedavi bitimini takip eden iki aylık süre içerisinde, etiolojisi başka şekilde açıklanamayan ishal antibiyotik ilişkili ishal olarak tanımlanmaktadır. İshal antibiyotik kullanımının sık rastlanan bir yan etkisidir ve hastaların %5-39'unda karşılaşılabilmektedir (18). Oluşan klinik kendi kendini sınırlayan hafif bir ishalden psödomembranöz kolit gibi ciddi tablolara kadar değişkenlik göstermektedir. Antibiyotikler çocuk yaş grubunda en sık reçete edilen, erişkinlerde de reçete edilenler arasında önemli bir yüzdeyi oluşturan ilaçlardır (19). Bu nedenle antibiyotik ilişkili ishaller üzerinde önemle durulması gereken bir konudur.

Antibiyotik ilişkili ishali mekanizması ile ilgili çeşitli görüşler vardır. Bunlardan en yaygını antibiyotiğe bağlı oluşan disbiyozun besinlerin metabolizmasını değiştirerek ozmotik diyare oluşturmasıdır. İkinci mekanizma disbiyozise bağlı kolonizasyon direncinin kaybı nedeniyle patojen mikroorganizmaların oluşturduğu ishaldir (20). Üçüncüsü ise eritromisin gibi motilin agonisti olarak etki gösteren bazı antibiyotiklerin bağırsak hareketlerini artırarak oluşturduğu ishaldir (21).

Bağırsak mikrobiyotası hem mikroorganizma türlerinin birbiri arasında hem de mikroorganizmalar ile konak arasında farklı etkileşimlerin olduğu karmaşık bir ekosistemdir. Bu nedenle mikroorganizma türüne özgü olduğu düşünülerek kullanılan antibiyotiklerin etkisi hedef mikroorganizmanın ötesine geçmektedir (19). Bunun çarpıcı bir örneği vankomisin tedavisi ile bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişkidir. Molekül büyüklüğü nedeniyle Gram negatif hücre duvarını aşamayan vankomisin bu gruptaki bakteriler üzerinde etkili değildir. Ancak vankomisin tedavisi ile belirli

bakteri türlerinin kaybının bağırsak mikrobiyotasında bulunan bazı Gram negatif bakterilerin de kaybına yol açtığı gösterilmiştir (22). Bütün antibiyotiklerin bağırsak mikrobiyotasını aynı düzeyde etkilemediğini belirtmek gerekir. Örnek olarak hem metronidazol hem de vankomisin bağırsak mikrobiyotasını büyük ölçüde değiştirirken, metronidazol tedavisinde vankomisin tedavisine göre bakteriyel çeşitliliğin daha az olduğu gösterilmiştir (22). Tüm antibiyotikler ishale neden olabilirken özellikle aminopenisilin, sefalosporinler ve klindamisin gibi anaerobik bakteriler üzerinde etkili antibiyotiklerin kullanımında risk artmaktadır (23).

#### **2.4. Clostridioides difficile ve disbiyozis**

*Clostridioides difficile* (*C. difficile*) hastane enfeksiyonlarının önde gelen nedenlerindedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) görülen hastane enfeksiyonlarının %15'i *C. difficile* enfeksiyonudur (24). ABD'de yıllık mortalite 14000 kişi olup yıllık maliyeti 1-3 milyon Amerikan doları olarak bildirilmektedir (25).

*C. difficile* sporlarının fekal oral yolla alınması sonucu bulaşan zorunlu anaerop Gram pozitif bir basildir. Sporlar dış ortam koşullarına oldukça dayanıklıdırlar, alkol bazlı dezenfektanlara da dirençli oldukları için özellikle hastane ortamında oldukça yaygındırlar. Toksikjenik suşlar ile enfeksiyon ishalden psödömembranöz kolite hatta ölüme kadar giden bir klinik tablo oluşturabilir.

*C. difficile* enfeksiyonu çoğunlukla sağlık bakımı ile ilişkili olarak ortaya çıkmakla birlikte her dört olgudan biri toplumdan kazanılmış enfeksiyondur ve antibiyotik kullanım öyküsü yoktur.

*C. difficile* doğada su, toprak, gıdalar, evcil hayvanlar gibi çok çeşitli kaynaklardan kazanılabilmektedir. Özellikle bebekler önemli bir rezervuar oluşturmaktadır, bebeklerde kolonizasyon %45'e varan oranlarda bildirilmiştir. Bebeklerdeki kolonizasyonun çokluğu ve enfeksiyona direnç

görülmesi mikrobiyotalarındaki farklılık ile ilişkilendirilmektedir. Bununla birlikte bebeklerde enfeksiyonun oluşması için gerekli reseptörlerin olmadığı, ek olarak anne sütündeki IgA'nın koruyucu etkisi öne sürülmektedir.

Sporları alan herkeste kolonizasyon oluşmamaktadır. Vejetatif şekile dönüşüm için taurokolik asit gibi bazı özgün birincil safra asitlerinin varlığı gereklidir. Tersine kenodeoksikolik asit gibi ikincil safra asitleri vejetatif şekile geçişi önlemektedir. Gastrointestinal kanaldaki mikroorganizmaların safra asitlerinin dönüşümünde kilit rol oynadığı ve mikrobiyotadaki değişikliklerin bu metabolitlerin oluşumunu etkilediği öne sürülmektedir. Kolonizasyondan sonra iki ana toksin olan büyük clostridial toksin A ve B (TcdA ve TcdB) salgılanarak mukozada hasar oluşmakta ve yaygın yanıt uyarılmaktadır.

Patojen kolonizasyonundan korunmak için sağlıklı mikrobiyota şarttır. Disbiyozis kolonizasyon direncinin kaybına yol açar. *C. difficile* enfeksiyonu ile ilişkili birçok durum disbiyozise yol açabilirken bunlardan en önemlisi özellikle klindamisin, sefalosporinler ve penisilin gibi antibiyotiklerin kullanımınıdır. Antibiyotik kullanımını takiben günler içinde mikrobiyal çeşitlilikte azalma gözlenmektedir. Antibiyotiğin kesilmesi ile mikrobiyal çeşitlilik yeniden sağlansa da topluluk yapısı bozulabilmektedir.

*C. difficile* enfeksiyonu gelişiminde bir diğer önemli risk faktörü artmış yaştır. Yaşlılarda mikrobiyal çeşitlilik azalmakta, *Bifidobacteria* ve bazı *Firmicutes* türleri azalmakta, *Proteobacteria* türleri artmaktadır. Yaş her ne kadar *C. difficile* enfeksiyonu için bağımsız bir risk faktörü gibi görünse de yaşla birlikte antibiyotik kullanımı, kronik hastalıklar dolayısıyla hastaneye gidiş artmakta ve bu durumlar *C. difficile* enfeksiyonu yatkınlığını etkilemektedir.

Proton pompa inhibitörü kullanımı da yüksek *C. difficile* enfeksiyonu insidansı ile ilişkili bulunmuştur. Proton pompa inhibitörü kullanımının gastrointestinal sistem pH'sını

artırarak disbiyozise neden olduğu öne sürülmektedir. Proton pompa inhibitörü kullanımı ile *Lactobacillus* türlerinin arttığı gösterilmiştir.

GİS rahatsızlıkları olanlar da *C. difficile* enfeksiyonuna yatkındırlar. Özellikle inflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) daha ciddi klinik tablo ile ilişkili bulunmuştur. İBH olgularında *Bacteroidetes* ve *Firmicutes* çeşitliliği azalmış, *Proteobacteria* türlerinin sıklığı artmıştır ancak bu türlerin *C. difficile* enfeksiyonu duyarlılığına nasıl yol açtığı bilinmemektedir. İBH olgularında antimikrobiyal peptit lipocalin-2 ve kalprotektin gibi inflamatuvar ürünler bağırsakta besinlere erişimi azaltarak disbiyozise neden olabilmektedir. Kronik inflamasyonu olan hastaların biyopsilerinde salgısal IgA üreten hücrelerde azalma görülmektedir, disbiyoziste T hücre alt gruplarında değişiklikler gözlenmektedir. Dolayısıyla konak faktörlerinin hastalığın seyrini etkilemesi mümkündür.

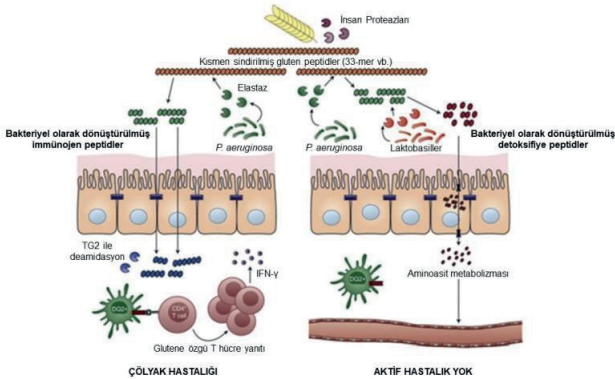
## **2.5. Çölyak hastalığı**

Çölyak hastalığında ince bağırsaklarda gluten içeren tahıllara karşı ömür boyu süren kronik bir hassasiyet söz konusudur. Gluten içeren gıdaların alımı sonrası ince bağırsak villuslarında harabiyet ile sayılarında ve yüksekliklerinde azalma meydana gelmektedir. Bazı gıdaların ve yiyeceklerle alınan bazı proteinlerin gıda hassasiyeti ile inflamasyona neden olarak mukozal bariyerde inflamasyon ve inflamatuvar sitokinlerin sentezini uyurabildiği bilinmektedir. (26). Çölyak hastalığını diyetle gluten ve gliadin içeren tahılların alımı sonrasında ince bağırsak mukoza epitelinin inflamasyonu ile seyreden bir otoimmün hastalık olarak tanımlamak mümkündür (27). Tüm dünyada çocuklar %0,31-0,9, özellikle Avrupalı yetişkinlerde ise %0,4-0,95 oranlarında görülmektedir (28).

HLA- DQ2 ve HLA-DQ8 genotiplerine sahip kişilerde daha sık tanımlanan ince bağırsakların özellikle üst bölümünde lokalize gluten hassasiyetinde çeşitli peptidlerin rol oynadığı bilinmektedir. Bağırsaklarda kısmi olarak sindirilmiş gluten

peptidleri *P. aeruginosa* gibi fırsatçı organizmalar tarafından parçalandığında göreceli olarak daha küçük peptidlere ayrılmaktadır. *P. aeruginosa* tarafından parçalanan peptidler, HLA-DQ2 taşıyan antijen sunan hücreler aracılığı ile mukozal bariyeri daha kolay aşarak alerjik reaksiyonu tetiklerler. Buna karşılık *Lactobacillus* spp. içeriği yoğun olan mikrobiyotaya sahip bireylerde, bu bakteri sayesinde daha kısa zincirlere parçalanan gluten moleküllerinin alerjik etkileri ortadan kaldırılmış olmaktadır (Şekil-4) (29).

Sağlıklı olma hali ile hastalık tabloları arasındaki denge, doğum öncesi, doğum sırasında ve sonrasında maruz kalınan çevresel faktörlerden etkilenecek bağırsaklardaki ekosistemi şekillendirmede temel rolü oynamaktadır. Mikrobiyota kompozisyonunda artmış *Bacteroides-Prevotella* grubu, azalmış *Bifidobacterium*'lar, *Clostridium histolyticum*, *C. lituseburense*, ve *Faecalibacterium prausnitzii* da oransal değişiklikler, kısa zincirli yağ asitlerinin bileşimindeki değişiklikler genel olarak çölyak hastalığına (ÇH) yatkınlığı artırıyor gibi görünmektedir (30).



Şekil-4. Genetik olarak yatkınlığı olan bireylerde mikrobiyotanın Çölyak hastalığına yatkınlığını açıklayan modelleme (29).

Yapılan çalışmalarda sağlıklı yeni doğanlarla karşılaştırıldığında ailesinde H riski taşıyanların mikrobiyota kompozisyonlarında azalmış *Bacteroides* ve artmış *Firmicutes* varlığı tespit edilmiştir. Hayatlarının ilk 24 ayında takip edilen aynı yenidoğanlarda dışkıda azalmış laktat sinyalleri ile *Lactobacillus* azlığı, antikor tespitinden önce tanı için fikir verici olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Ayrıca, glutene 12 aydan daha erken maruz kalan bebeklerde H gelişme oranlarının daha yüksek olmasını mikrobiyota kompozisyonunun tam olarak şekillenmemiş olmasına bağlamışlardır (31). Bu çalışmanın sınırlı sayıda bebekle yapıldığı dikkate alınarak, H patogenezi ile mikrobiyota ilişkisinin net olarak açıklanabilmesi için bağırsak mikrobiyota kompozisyonu ve metabolomik profilin, genetik yatkınlığı olan bireylerde glutene olan toleransın kaybında oynadığı rolü netleştirmek gerekmektedir. Bunun için de geniş kapsamlı ve uzun süreli takipleri içeren yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 2.6. Kolorektal kanserler

Kolorektal kanserlerin genetik, çevresel faktörlerden etkilenmesi gibi yaşam tarzının da önemli olduğu bilinmektedir. Son yıllarda 2000’li yılların başlarından bu yana yapılan çalışmalarda mikrobiyota içerisinde bazı organizmaların bu hasta gruplarında arttığı tespit edilmiştir. Ancak oluşan kliniği sadece bu değişlikle açıklamak yeterli değildir. Tjalsma ve ark’nın (32) “sürücü-yolcu” hipotezinde intestinal mukozada yaşayan bu organizmalar topluluğu içerisinde bazı bakterilerin “sürücü” gibi davranıp sentezledikleri bazı metabolitlerin DNA deformasyonlarına ve hücrelerde proliferasyona neden olabileceği tespit edilmiştir. Sonuçta meydana gelen permeabilite bozuklukları da inflamasyonu tetiklemektedir. *Enterococcus faecalis*, bazı *Escherichia coli* türleri, *Bacteroides fragilis*, *Shigella*, *Salmonella* ve *Citrobacter* bu “dengeyi bozan” bakteriler



arasında sayılmaktadır. Bu etkenler kolorektal kanser erken evrelerinde tespit edilmekle birlikte kanserli dokulardan izolasyonları yapılamamıştır. Ancak bu “sürücü” bakterilerin oluşturdukları karsinojenik mikro çevre ile “yolcu” olarak tanımlanan diğer bakterilerin kolonizasyonuna olanak tanıdıkları saptanmıştır. *Fusobacterium nucleatum*, *Streptococcus bovis/galloyticus* ve daha az kanıt olmakla birlikte *Clostridium septicum*’un “yolcu” bakteriler olarak tanımlanması mümkündür. Ancak mikrobiyomu oluşturan organizmalar ve onların zararlı metabolitleri kadar bireyin liften fakir beslenmesi, kırmızı et ve işlenmiş et tüketiminin fazlalığı, obezite varlığı gibi durumların daha öncelikli olduğu ancak sporadik olgularda mikrobiyotadaki değişikliklerin de tabloya katkı sağlayabileceği düşünülmektedir (33).

## 2.7. Fekal mikrobiyota transferi

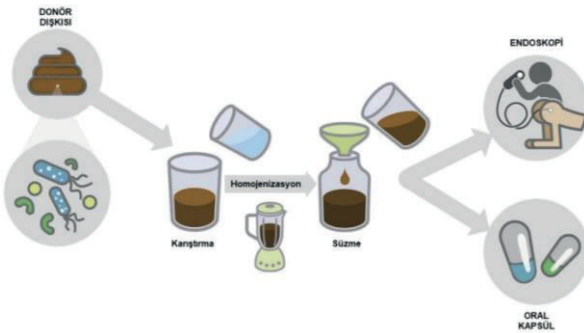
Bağırsak disbiyozisinin tedavisinde pek çok yöntem kullanılmakla birlikte büyük kısmı klinik olarak başarı gösterememektedir. Sadece fekal mikrobiyota transferi (fekal transplant) (FMT) olarak isimlendirilen ve sağlıklı gönüllü vericiden alınan dışkı örneğinin hasta kişilere nakledilmesine dayanan yöntemin başarılı olduğu pek çok çalışma ile gösterilmiştir. Özellikle komorbid durumu veya immunsupresyonu olan dirençli *Clostridioides difficile* (*C. difficile*) olgularında başarı oldukça yüksektir (34).

Çin’de geçmiş 4.yüzyıla kadar uzanan ve ishallerde hastalarda uygulanan bir tedavi seçeneği olan bu uygulamaya o dönemlerde “sarı çorba” isminin verildiği öne sürülmektedir. İlk kez 1958’de Eiseman tarafından psödomembranoz enterokolitli bir hastanın tedavisinde başarı ile uygulandığı bildirilmektedir (35).

Günümüzde yapılan denemelerde en başarılı sonuçların dirençli *C. difficile* olgularında olduğu bildirilmekle birlikte enfeksiyon tekrarının önüne geçebilmek adına donör seçiminde çok katı kuralların uygulanması önerilmektedir.

Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA), tekrarlayan *C. difficile* enfeksiyonu için vankomisin, fidaksomisin ve fekal mikrobiyota transferini önermektedir (36). İnflamatuar bağırsak hastalığına bağlı tekrarlayan *C. difficile* enfeksiyonu olan hastalarda uygulanan fekal mikrobiyota transferi ile tekrarlama oranlarının düştüğü bildirilmektedir (37). Fekal mikrobiyota transferi Amerikan Gastroenteroloji Derneği tarafından da inflamatuvar bağırsak hastalığına bağlı tekrarlayan *C. difficile* enfeksiyonu için bir tedavi seçeneği olarak önerilmektedir (38). Bununla birlikte fekal mikrobiyota transferinin inflamatuvar bağırsak hastalığına bağlı tekrarlayan *C. difficile* enfeksiyonu için %80 üzerindeki tedavi başarı oranına rağmen bazı hastalarda morbidite ile sonuçlanan inflamatuvar bağırsak hastalığı alevlenmesi ile ilişkili olduğu da unutulmamalıdır (39).

Transfer uygulamasında en başarılı donörün hastanın eşi veya yakın bir akrabası olması, yoğun bir dışkı ve kan muayenesinin uygulanması, ilaç, antibiyotik hatta alkol kullanım öykülerinin sorgulanması büyük önem taşımaktadır. Yaklaşık 50 gr'lık bir dışkı örneğinin 150 ml serum fizyolojik ile karıştırılması sonrası filtre edilen örnek 60 ml'lik bir şırınga aracılığı ile intestinal sisteme nazogastrik sonda veya kolonoskopi ile yerleştirilebilmektedir (Şekil-5).



Şekil-5. Şematik olarak fekal mikrobiyota transferi (34).

Nazogastrik sonda uygulamasında nadir de olsa aspirasyon komplikasyonları bildirilmiştir. Sıklıkla karında hassasiyet/huzursuzluk, bulantı/kusma, ishal/konstipasyon, şişkinlik gibi nonspesifik yan etkiler görülmektedir (34). Ancak bu uygulamadaki başarı mikrobiyota analiz yöntemlerinin yüksek fiyatlarının ucuzlaması ile daha yaygınlık kazanabilecektir. Öyle ki, FMT öncesi alıcı ve vericiye yapılacak analizler sonrası transferi takiben alıcıda kolonizasyonun takibi, başarı için önemlidir. Gelecekte kişiye özel eksikliği saptanan organizmaların spesifik karışım olarak alıcıya verilebilmesi ise kritik önem taşımaktadır.

**Sonuç olarak;** gelecekte yapılacak uygulamalar ile, işe alırken bireylerin ön mikrobiyom analizlerine tabi tutulmasıyla çeşitli sağlık problemlerinin tanımlanmasına ve hatta olası kişilik analizlerine kadar varacak kurgusal olaylara ait senaryolardan bahsedilmektedir. Bilimkurgu uygulamaları bir tarafa bırakılarak değerlendirildiğinde, metagenomik analizlerin ucuzlaması ve hızlanması özellikle FMT uygulaması yapılacak olgularda, verici ve alıcı analizlerinin başarılı yapılması sonucunda alıcıda öncesi ve sonrası kolonizasyon takibi önemli hale gelecektir. FMT'nin endoskopiye gerek kalmadan kapsüller aracılığı ile yapılabilmesi uygulamada yaşanan zorlukları en aza indirmeyi de sağlayacaktır. Ancak büyük bir organizmanın tüm genetik materyalleri ile ve bağırsak içerisinde bulunan tüm safra asitleri, enzimlerden oluşan kendi içinde riskler barındıran dev kokteyl olarak transferi yerine kişiye özel tanımlanan yapay mikrobiyal karışımların transferi daha güvenli ve başarılı sonuçlar verecektir. Probiyotikler içerisinde sınırlı sayıda etken organizmanın bulunması yerine hastanın mikrobiyotasında tanımlanan "iyi" organizmaların destelenmesini sağlayacak mikroorganizma kombinasyonunun verilmesi, açığı tamamlamak ve dengeyi yeniden sağlayabilmek adına daha başarılı olacaktır.

Kişiye özel yapılacak uygulamalar ileri yıllarda pek çok hastalık için mucizevi sonuçlar doğurabilecek olsa da o güne kadar özellikle geleneksel mutfağımızda yer alan prebiyotik/probiyotik zengini gıdaların daha çok tüketilmesi hastaların desteklenmesi için başarılı tercih olarak görünmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Marteau P, Dore J. Gut microbiota (a full-fledged organ). John Libbey Eurotext, Montrouge, France, 2017.
2. Rodino-Janeiro BK, Vicario M, Alonso-Cotoner C, Pascua-Garcia R, Santos J. Review of Microbiota and Irritable Bowel Syndrome: Future in Therapies. *Adv Ther* 2018; 35:289–310.
3. Spiller R, Garsed K. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2009;136: 1979-88.
4. Chassard C, Dapoigny M, Scott KP, et al. Functional dysbiosis within the gut microbiota of patients with constipated-irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012; 35: 828-38.
5. Jeffery IB, O'Toole PW, Öhman L, et al. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut* 2012; 61:997-1006.
6. Klem F, Wadhwa A, Prokop LJ, et al. Prevalence, risk factors, and outcomes of irritable bowel syndrome after infectious enteritis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2017;152;1042-54.
7. Menees SB, Maneerattannaporn M, Kim HM, Chey WD. The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:28–35.
8. Vogt L, Meyer D, Pullens G, et al. Immunological properties of inulin-type fructans. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2015; 55:414–36.
9. Curro` D, Ianiro G, Pecere S, Bibbo` S, Cammarota G. Probiotics, fibre and herbal medicinal products for functional and inflammatory bowel disorders. *Br J Pharmacol* 2017; 174:1426–49.
10. Min YW, Park SU, Jang YS, et al. Effect of composite yogurt enriched with acacia fiber and *Bifidobacterium lactis*. *World J Gastroenterol* 2012; 18:4563–9.

11. Thaiss CA, Elinav E. The remedy within: will the microbiome fulfill its therapeutic promise? *J Mol Med Berl Ger* 2017; 95:1021–7.
12. Kao D, Roach B, Silva M, et al. Effect of oral capsule- vs colonoscopydelivered fecal microbiota transplantation on recurrent clostridium difficile infection: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 318:1985–93.
13. Kho ZY, Lal SK. The Human Gut Microbiome – A Potential Controller of Wellness and Disease. *Front Microbiol* 2018;9:1-23.
14. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association Between the Use of Antibiotics in the First Year of Life and Pediatric Inflammatory Bowel Disease 2010; 105:2687-92.
15. Glassner KL, Abraham BP, Quigley EMM. The Microbiome and Inflammatory Bowel Disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 145:16-27.
16. United Nations Children’s Fund, World Health Organization. Diarrhoea: why children are still dying and what can be done. UNICEF/WHO, 2009.
17. Surawicz CM. Le microbiote dans les diarrhées infectieuses [The microbiota and infectious diarrhea]. *Gastroenterol Clin Biol.* 2010;34 Suppl 1:S29-36.
18. Blaabjerg S, Artzi DM, Aabenhus R. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Outpatients—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics.* 2017;6:1-17.
19. Silverman MA, Konnikova L, Gerber JS. Impact of antibiotics on necrotizing enterocolitis and antibiotic-associated diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017;46:61-76.
20. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med.* 2002;346:334-9.
21. Peeters T, Matthijs G, Depoortere I, et al. Erythromycin is a motilin receptor agonist. *Am J Physiol.* 1989;257(3 Pt 1):G470-4.
22. Robinson CJ, Young VB. Antibiotic administration alters the community structure of the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes.* 2010;1:279-84.
23. Wistrom J, Norrby SR, Myhre EB, et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: A prospective study. *J Antimicrob Chemother.* 2001;47:43–50.

24. Marra AR, Perencevich EN, Nelson RE, et al. Incidence and Outcomes Associated with *Clostridium difficile* Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open 2020; 3:e1917597.
25. Seekatz AM, Young VB. *Clostridium difficile* and the microbiota. J Clin Invest 2014; 124:4182-9.
26. Marasco G, Di Biase AR, Schiumerini R, et al. Gut Microbiota and Celiac Disease. Dig Dis Sci 2016; 61:1461-72.
27. Obrenovich MEM. Leaky Gut, Leaky Brain? Microorganisms. 2018; 6:107.
28. Rimarova, K. Celiac diseases—Global demographic context and Slovakia. Int J Celiac Dis 2013; 1:17-8.
29. Caminero A, Galipeau HJ, McCarville JL, et al. Duodenal Bacteria From Patients With Celiac Disease and Healthy Subjects Distinctly Affect Gluten Breakdown and Immunogenicity. Gastroenterology 2016; 151:670–83.
30. Caio G, Volta U, Sapone A, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. BMC Medicine 2019;17:142
31. Sellitto M, Bai G, Serena G, et al. Proof of Concept of Microbiome-Metabolome Analysis and Delayed Gluten Exposure on Celiac Disease Autoimmunity in Genetically At-Risk Infants. PLoS One. 2012;7:e33387.
32. Tjalsma H, Boleij A, Marchesi JR, Dutilh BE. A bacterial driver–passenger model for colorectal cancer: Beyond the usual suspects. Nat. Rev. Microbiol 2012; 10:575–82.
33. Lucas C, Barnich N, Nguyen HTT. Microbiota, Inflammation and Colorectal Cancer. Int J Mol Sci 2017; 18:1310.
34. Wang JW, Kuo CH, Kuo FC, et al. Fecal microbiota transplantation: Review and update. J Formosan Med Ass 2019; 118:S23eS31
35. Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kauvar AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. Surgery 1958; 44:854-9.
36. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis. 2018;66:987-94.

37. Chen T, Zhou Q, Zhang D, et al. Effect of faecal microbiota transplantation for treatment of *Clostridium difficile* infection in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Crohns Colitis* 2018;12:710-7.
38. Khanna S, Shin A, Kelly CP. Management of *Clostridium difficile* infection in inflammatory bowel disease: expert review from the Clinical Practice Updates Committee of the AGA Institute. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:166-74.
39. You JHS, Jiang X, Lee WH, Chan PKS, Ng SC. Cost-effectiveness analysis of fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection in patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;10.1111/jgh.15002. doi:10.1111/jgh.15002





## 4. KRONİK HASTALIKLARDA MİKROBİYOTANIN ROLÜ

**Uzm. Dr. Aslı Kılavuz**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

### 1. MİKROBİYOTA ve KARDİOVASKÜLER HASTALIKLAR

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), tüm dünyada insidansının artmasıyla birlikte önde gelen ölüm nedenlerinden biridir (1). Mevcut terapötik stratejiler esasen kardiyovasküler risk faktörlerini önlemeyi veya tedavi etmeyi amaçlar. Ancak bu risk faktörleri kontrol altına alınmaya çalışılsa da risk tamamen ortadan kaldırılamamıştır (2). Bağırsak mikrobiyotası ile yapılan çalışmalarda mikrobiyota ile kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (3). İnflamasyon, endotel ve düz kas hücresi proliferasyonu ile ilgili mekanizmalar, plak rüptürü sırasında veya kardiyak fibrozis gelişiminde yarının tedavi hedefleri olacaktır. Konak-mikrobiyota etkileşimini kontrol etmeyi amaçlayan ilaçların kullanımının yanısıra, diyet takviyeleri (pre-probiyotikler), immunoterapi ve antibiyotik tedavisi; gelecekte önleyici ve tedavi edici çözümler olacaktır (2).

#### 1.1. Mikrobiyota ve ateroskleroz

Ateroskleroz oluşumu, büyük ve orta arterlerin intimalarının remodellingi (yeniden yapılanması) sırasında gelişen bir segmental birikim (başlıca lipidler, agregre trombositler, immun hücreler) sürecidir. Kardiyovasküler olayların başlıca sebebi ateromatöz plak rüptürüdür. Ateromatöz plak instabilitesinden sorumlu mekanizmalar, düz kas hücreleri

ve skar konnektif dokusunu oluşturan fibroblastların proliferasyonu ile ilişkilidir. Bu plak instabilitesi, endoplazmik retikulum stresiyle ilişkili moleküler komponentlerin aktivasyonu nedeniyle olabilir (4). Bu olayı başlatan uyarı bilinmemekle birlikte ya yağ çizgilerine absorbe edilen, taşınan ve agrege olan bağırsak bakterileri tarafından üretilen bileşikler aracılığıyla ya da direkt olarak sindirim sisteminden ayrılmış ve plağı infiltre etmiş bakteriler aracılığıyla bağırsak mikrobiyotası ile ilişkili olabilir (5). Ateromatöz plakta bulunan bakteriler, bağırsaktan değil, dental plak ve periodontitten gelmişlerdir (6). Ateroskleroz ve periodontit epidemiyolojik olarak birbiriyle ilişkiliyken (7), Veillonella ve Streptokokların diş plağındaki zenginliğiyle bağlantılıdır. Periodontit (kronik gram negatif enfeksiyon), oral kaviteden ateromatöz plağa bakteriyel translokasyon kaynağı olabilir ve bu inflamatuvar bir süreç yoluyla plak gelişim ve rüptürünü teşvik eder. Bu durum lipopolisakkarritler (LPS) gibi inflamatuvar bakteriyel bileşiklere bağlı olabilir. Lipoprotein metabolizmasının azalması LPS eliminasyonunu azaltır ve daha sonra LPS, lipid çizgisine toplanabilir ve intimanın inflamasyonunu teşvik edebilir (8) Yüksek kan LPS konsantrasyonu olan hastalar ateroskleroz gelişimi için yüksek risk altındadır (9).

Ateromatöz plakta bakteri varlığı, yüksek kolesterol konsantrasyonu ile da ilişkilidir. Bu varsayım bağırsak mikrobiyota tarafından gıdalardaki kolin, lesitin ve L-karnitinden üretilen trimetilamin oksidaz (TMAO) moleküllerinin rolüyle ilişkilidir (2). Plazma TMAO seviyesindeki artış ile ateroskleroz riskinin arttığı gösterilmiştir (5). Kolin, önemli bir besin maddesidir. Son zamanlarda, aşırı yumurta sarısı alımı ile artan plazma ve idrar TMAO konsantrasyonları arasındaki ilişki, insanlarda bağımsız olarak doğrulanmıştır (10). İlave çalışmalar, neredeyse sadece kırmızı ette bulunan, alternatif trimetilamin (TMA) içeren bir besin olan L-karnitin, benzer

şekilde hem farelerde hem de insanlarda TMA ve TMAO'nun mikrobik üretimi için bir diyet öncüsü işlevi gördüğünü göstermiştir (11).

Trimetilamin oksidaz, trombositlerle etkileşerek ve hiperaktiviteye yol açarak trombüse eğilim yaratmaktadır. Bir çalışmada TMAO'nun, pro-inflamatuar sitokinlerin ekspresyonu sonucu adezyon moleküllerinde artış ile vasküler inflamasyonu indüklediği gösterilmiştir (12). Son zamanlarda yapılan çalışmalar, TMAO'nun bağırsak mikrobiyota bağımlı oluşumunun potansiyel patojenik katkısının, ateroskleroz ve komplikasyonlarının (MI, inme veya ölüm) gelişimi ve ilerlemesinin ötesine uzanabileceğini ortaya koymaktadır (13). Kolin, fosfatidil kolin (lesitin) ve karnitin bağırsak mikrobiyota ile ilişkili TMAO üretiminin birincil kaynakları olduğundan, diyet modülasyonu mantıklı bir müdahale stratejisidir. L-karnitinin diyetten elimine edilmesi, TMAO oluşumunu azaltabilecek potansiyel bir hedeftir (11). Bir çalışmada, bazal TMAO artışı ile majör KVH riskinin 2,5 kat arttığı gösterilmiştir. Geniş spektrumlu antibiyotik ile bağırsak mikrobiyotası baskılandığında, besinlerden bağımsız olarak TMAO düzeyinin yükselmediği gösterilmiştir (5).

## **1.2. Mikrobiyota ve hipertansiyon**

Son yıllarda yapılan çalışmalarda hipertansiyonun bağırsak mikrobiyotası ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (14, 15). Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada hipertansif farelerde mikrobiyotanın *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* oranının artmış olduğu saptanmıştır (15).

## **1.3. Mikrobiyota ve hiperlipidemi**

Mikrobiyota disbiyozisi sonucu; kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) artışı, safra asit konjugasyonunda dengesizlik ve LPS ile oluşan inflamasyonun, kronik süreçte oluşturduğu hormonal ve metabolik etkiler ile mikrobiyotanın kan yağları

üzerine etkili olduğu gösterilmiştir (16). KZYA'lerinden bütirat ve asetat, kolesterol sentezini uyarırken; propiyonat, glukoz sentezinde substrat olarak kullanılıp kolesterol sentezini baskılar (17). Ayrıca, mikrobiyota; safra asitleri mekanizması üzerinden, kolesterol ve glukoz metabolizmasında yer alan gen transkripsiyonunun basamaklarını aktive etmektedir. Böylece hiperlipidemi gelişimini önlemektedir (18).

#### **1.4. Mikrobiyota aracılıklı tedavi çözümleri**

Prebiyotikler, probiyotikler ve polifenoller içeren gıdalar veya gıda takviyelerinin kardiyovasküler hastalıkların tedavisi ile ilgili olup olmadığını belirlemek için birçok çalışma yapılmıştır. Bir meta-analizde probiyotikten zengin beslenmenin total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerini düşürdüğü saptanmıştır (19). *Lactobacillus rhamnosus* ile tedavinin sol ventrikül hipertrofisini azalttığı, diyastolik ve sistolik sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu iyileştirdiği, atriyal natriüretik faktör üretimini değiştirdiği görülmüştür (20, 21). Obezite ve özellikle kardiyovasküler komplikasyonlarının bariyatrik cerrahi ile tedavisinde elde edilen sonuçlar, mikrobiyotadaki değişikliklere bağlı olabilir (22). Diyetle liflerin ve polifenollerin alımı (örneğin, Akdeniz diyetinin bir parçası olarak) bütirat, propiyonat ve asetat gibi KZYA'ni üretebilen bakterilerin oranını artırarak kardiyovasküler riski etkileyebilir (23).

## **2. MİKROBİYOTA ve PSİKİYATRİK ve NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR**

Son yıllarda yapılmış olan araştırmalar, beyin ile bağırsak arasında güçlü bir bağlantı olduğunu ve bu bağlantının intrauterin dönemde kurulup ömür boyu etkisini devam ettirdiğini kanıtlamıştır (24). Beyin ve bağırsak; enterik sinir sistemi, vagus siniri, immun sistem veya bağırsak mikroorganizmalarının metabolik süreçlerini de kapsayan çeşitli yollarla bağlanabilir (25). Bağırsak ve beyin

arasındaki iletişimi yönlendiren potansiyel mekanizmalar; mikrobiyal içerikteki değişiklikler, immün sistem, nöral yollar, triptofan metabolizması, bağırsak endokrin cevabı, bakteriyel metabolitlerdir. Bağırsak mikrobiyotasının özellikle disbiyozis durumunda, nörolojik hastalıkların ilerlemesini etkileyebileceği ve hatta hastalığın oluşumunu başlatabileceği düşünülmektedir. Yaşlanan bağırsak mikrobiyotasında azalan çeşitlilik, nörodejenerasyon gelişiminde önemli bir faktör olabilir (26). Karbonhidrat ağırlıklı besinlerin fermantasyonu sonucu KZYA oluşmaktadır ve sistemik dolaşıma karışarak beyin işlevlerini etkilemektedir (27). Bağırsaklardaki hormonal, sinirsel ve bakteriyel değişim nervus vagus üzerinden beyne iletilmektedir (28). Bağırsak mikrobiyotasının BDNF (beyin kaynaklı nörotrofik faktör), siniptofizin, PSD-95 gibi pek çok nörotrofin ve protein salgılayarak beyin gelişimi ve plastisitesi üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (29).

## **2.1. Şizofreni**

Araştırmalarda non-çölyak gluten hassasiyeti ile şizofreni arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (30). Şizofrenlerde kazein antikorları da artmıştır. Kazein IgG antikor yüksekliğinin şizofreni riskini %18 arttırdığı belirtilmiştir (31). Mikrobiyotanın değişikliği şizofrenideki N-metil D-aspartat işlev bozukluğuna yol açabilir (32). Gastrointestinal sistemden sistemik dolaşıma geçen antijenlerle oluşan immün yanıt şizofreni patogeneğinde rol alabilir. Birçok araştırma şizofreni patogeneğinde proinflamatuvar sitokinler aracılığıyla nöroinflamasyona işaret etmektedir (33). Şizofrenide probiyotiklerin etkinliğine ilişkin bir araştırma henüz bulunmamaktadır.

## **2.2. Anksiyete ve depresyon**

Mikrobiyota ile anksiyete ve depresyon arasındaki ilişki daha çok hayvan deneylerinde incelenmiştir. Hipotalamo-hipofizer-adrenal (HPA) aks üzerinde mikrobiyotanın etkisi

hakkında deneysel çalışmalarda, sıklıkla stres altındaki hayvanların anksiyete düzeyi değerlendirilmiştir. Bazı çalışmalarda farelerde bağırsak mikrobiyotasının yokluğunun anksiyete testlerinde anksiyolitik etkiye yol açtığı (29, 34), bir çalışmada ise steril farelerin konvansiyonel farelerden daha anksiyöz olduğu gösterilmiştir (35). İki farklı çalışmada 14 gün *Lactobacillus helveticus* ve *Bifidobacteria longum* verilen sıçanların anksiyete testlerinde düşük puan aldığı gösterilmiştir (36, 37). Başka bir çalışmada, yüksek yağlı diyetle beslenme sonucu ortaya çıkarılan anksiyete benzeri davranışların 21 gün *Lactobacillus helveticus* verilmesiyle önlenirken; IL-10 yoksunu farelerde ise anksiyetede değişiklik yaratmadığı görülmüştür. Bu bulgu bağırsak beyin aksında immun düzenlemenin rolünü ortaya koymuştur (38).

Hayvan modellerinde olfaktör bulbektomi ve anneden ayrılma gibi sebeplerle ortaya çıkan depresyonda bağırsak mikrobiyotası yeniden şekillenir (39, 40). Klinik çalışmalarda bacterioides ailesinin depresyonla ilişkili olduğu bulunmuştur (41). Yenidoğan bağırsağında ve probiyotik ilaçlarda yoğun olarak bulunan *Bifidobacterium infantis* antidepresan etki gösterdiğinden “psikobiyotik” olarak tanımlanmıştır (42). *Bifidobacterium infantis* içeren probiyotik ile tedavinin, davranış sorunlarının geriye dönmesine, immun cevabın ve beyindeki norepinefrin düzeylerinin normalleşmesine neden olduğu gösterilmiştir (43). Buna rağmen bu aşamada depresyonun patofizyolojisinde disbiyozisin etkisi henüz tam olarak saptanamamıştır. Sadece bağırsak mikrobiyotasını hedefleyen ve depresif semptomlu hastalarda iyileşme gösteren girişimsel çalışmalar buna izin verecektir. Bu konuda gelecek vaat eden çalışmalar yapılmaktadır.

### **2.3. Otizm**

Otizmin patofizyolojisinde bağırsak mikrobiyotasının yer alması, bu bozuklukların yaygın olarak gastrointestinal semptomlarla (konstipasyon diare, karın ağrısı) ilişkili olduğu

bulgusuna dayanan bir hipotezdir (44). Yapılan ilk çalışmalarda, otistik çocuklarda klostridium cinsi fekal bakterilerin dengede olmadığı bulunmuş; daha sonra yapılan çalışmalarda ise otizmlilerde çocuklarda disbiyozisin varlığı doğrulanmıştır. Otizmin patofizyolojisinde bakteriyel metabolitlerin olası rolü, otizmin davranış anormalliklerini (stereotipi, iletişim eksikliği, sosyal davranış bozukluğu, anksiyete) gösteren bir fare modelinde yürütülen bir çalışma ile desteklenmiştir. Bu farelerin; bağırsak mikrobiyota disbiyozisi, aşırı bağırsak mukoza geçirgenliği ve kanda mikrobiyota tarafından üretilen bir metabolit olan 4-etilfenilsülfat (4-EPS) birikimine sahip oldukları belirlenmiştir. Bu farelerde *Bacteroides fragilis*'in bir türünün oral olarak uygulanmasının mikrobiyota disbiyozisini değiştirdiği, bağırsak geçirgenliğini ve 4-EPS'nin kan düzeyini normal hale getirdiği ve birçok davranış anormalliğini belirgin şekilde iyileştirdiği görülmüştür. Ayrıca sindirim sistemi fonksiyonel anormalliklerini düzelterek otistik bulguları azaltmanın mümkün olduğu gösterilmiştir (45). Bu tedavinin insanlara uygulanması birçok kontrollü çalışmayı gerektirir. Klostridium gibi gram pozitif bakterileri hedefleyen bir antibiyotik olan vankomisinle oral tedavinin otistik çocuklarda davranış bozukluklarını iyileştirdiği, fakat bu iyileşmenin tedavinin kesilmesinden sonra devam etmediği belirtilmiştir (46).

#### **2.4. Parkinson hastalığı**

Parkinson hastalarının çoğu, hastalıklarının belli bir aşamasında gastrointestinal semptomlar (bulantı, karın ağrısı, şişkinlik, kabızlık) deneyimler. Bu semptomlar hastalığın en rahatsız edici motor olmayan semptomlarıdır (47). Bazı yazarlar Parkinson hastalığının, *Helicobakter pylori* kronik enfeksiyonuna bağlı görülen sindirim sistemi enfeksiyonu sonucu geliştiğini savunmuşlardır. Güncel veriler bakteriyel enfeksiyon sonucu oluşan intestinal

inflatuar lezyonların, hastalığın ilk evresi olduğunu ya da Parkinson hastalığı ile ilişkili gastrointestinal bozuklukların H. Piloni enfeksiyonunu tetiklediğini ispatlayamamıştır. Bu durum bir risk faktörü olmaktan ziyade hastalığın bir komplikasyonu olabilir (48). Bir araştırmada Parkinson hastaları ile sağlıklı bireylerin fekal mikrobiyotaları arasında fark olduğu gösterilmiştir. Parkinson hastalarında *Prevotellaceae* seviyesinin daha düşük olduğu; ayrıca *Enterobacteriaceae* yoğunluğunun hastalardaki denge bozukluğu ve yürüme zorluğu şiddeti ile pozitif ilişkili olduğu görülmüştür (49). Amerikalı bir grup fekal mikrobiyota disbiyozisinin sigmoid kolon mukozası ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Kontrol grubunda, hastalara göre daha yoğun antiinflatuar potansiyeli olduğu belirtilen bütirat üreten bakteri, hastalarda ise kontrol grubuna göre daha yoğun proinflatuar potansiyeli olan bakteri gözlemlenmiştir. Ama bu sonuçlar hala disbiyozisin hastalığın sebebi mi yoksa bir komorbiditesi mi olduğunu açıklamak için yetersizdir (50).

## **2.5. Alzheimer hastalığı**

Yakın zamanda farelerle yapılan bir çalışmada, bağırsak mikrobiyotasının diyetdeki polifenollerden fenolik asit üretimi aracılığıyla, beta amiloid agregasyonunda Alzheimer hastalığından koruyucu rolü olduğu gösterilmiştir (51). Ancak, amiloid peptid üreten intestinal bakterilerin kapasitesini değerlendiren çalışmaların ortaya çıkışı ile bağırsak mikrobiyotasının Alzheimer hastalığının ortaya çıkmasında bir rolü olabileceği vurgulanmıştır. Bakteriyel amiloid peptidler ve hastaların beyinde bulunan amiloid peptidlerin yapısal ve immunojenik benzerliği vardır. Bu sebeple her iki tip peptid de aynı Toll-like reseptörler tarafından tanınır. Buna rağmen bağırsak mikrobiyotasının ürettiği amiloid peptidlerin Alzheimer hastalığına katkısı hala bir hipotezdir ve ancak amiloid peptidlerin senil plaklarda bulunmasıyla bu hipotez güçlenecektir (52).



### 3. MİKROBİYOTA ve ROMATOLOJİK HASTALIKLAR

Romatolojik ve otoimmün hastalıklarda bağırsak mikrobiyotasının rolü olduğunu destekleyen yeni bilgiler mevcuttur. Mikrobiyotanın immünomodülatör etkileri bağırsağın ötesine uzanmaktadır. Romatoid artrit, spondiloartropatiler ve lupus, mikrobiyota da dahil çevresel faktörlerle etkileşen, genetik yatkınlık faktörlerini de içeren multifaktöriyel bozukluklardır.

#### 3.1. Romatoid artrit (RA)

RA gelişimindeki esas teori, otoreaktif T ve B lenfositlerin sinoviyal proteinlere yönelmesi sonucu bazı eklemlerin kronik inflamasyonu ve destrüksiyonuna yol açan immünolojik bir deregölasyondur. Genetik ve birçok çevresel faktör endojen mikrobiyota üzerinde etkilidir (53, 54). Hastalarda kontrol vakalarından daha sık şiddetli periodontit (dişlerin kaybı) görülmesine dayanarak, oral mikrobiyota ve RA arasında bir ilişki olduğu düşünülmüştür (53-56). Bu teori sonucu RA tedavisinde dişlerin çıkarılması önerilmiştir (54, 57) RA'li hastaların sinoviyal sıvılarında, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum* gibi jinvial patojenlerin DNA dizileri bulunmuştur (53, 54, 58). Romatoid artritli hastalar sıklıkla bu patojenlere karşı dolaşımda ve intrasinoviyal bölgede yüksek titrede antikora sahiptir. Sitrülenmiş peptidlere karşı oluşan antikorlar RA'li vakaların %80'inde mevcuttur ve otoimmünitenin önemli bir mekanizması olarak görünür (53, 54, 58).

Bir çalışmada erken RA'li hastalarda fekal laktobasil konsantrasyonunda artış rapor edilmiş (59) ancak bazı çalışmalarda ise bazı laktobasillerin yararlı etkilere sahip olabileceği belirtilmiştir (60,61). Yeni teşhis edilmiş ve tedavi edilmemiş RA'li hastalarda gaitada *Prevotella copri* miktarının artmış olduğu ve bunun HLA genotipiyle ilişkili olduğu belirtilmiştir (56).

## **3.2. Spondilo-artropatiler**

### **3.2.1. Ankilozan spondilit**

Spondilit, HLA-B27 geni (%80) ve kriptojenik inflamatuvar bağırsak hastalığı ile güçlü ilişkilidir. Hayvan çalışmaları, sindirim mikrobiyotasındaki değişikliklerin deneysel spondilartropatinin şiddetini etkilediğini göstermiştir (62). Spondilitli insanlarda bağırsak mikrobiyotası üzerine yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen mevcut veriler hala başlangıç seviyesindedir; bir dışkı çalışmasında yüksek miktarda sülfat azaltan bakteri gözlenmiştir (63).

### **3.2.2. Reaktif artrit**

Klamidyaya bağlı genitoüriner enfeksiyonlar özellikle HLA-B27 genotipi (%60-85) taşıyıcılarında reaktif artriti tetikleyebilir. Aynı durum Yersinia, Shigella, Salmonella ve Kampilobaktere bağlı bağırsak enfeksiyonları için de geçerlidir (64). Bağırsak enfeksiyonuna bağlı reaktif artritte canlı patojenik bakterilerin, bağırsak duvarında ve / veya mezenterik lenf nodlarında yaşamaya devam ettiği ve daha sonra dolaşımdaki monositlerin bileşenlerini (lipopolisakkaritler, heat-shock proteinler) eklemlere taşıdığı gözlenmiştir (53, 65, 66). Bu bakterilerin bazıları HLA-B27 molekülünü sinoviyuma yapışmak için bir ligand olarak kullanır. Bu tür hayvanlarda artrit ve enterokolit mikropsuz çevrede gelişmiştir. Patojenik olmayan bazı mikrobiyal suşların eklenmesi artritojeniktir (67).

### **3.2.3. Lupus**

Lupusta bağırsak mikrobiyotasının olası rolünü değerlendiren çalışma çok sınırlıdır. Remisyonda 20 lupuslu hastada disbiyozis tanımlanmıştır. Araştırmacılar sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında bir mikrobiyal çeşitlilik gözlemiş ancak hastalarda bazı Firmicutes familyalarında azalma olan sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük Firmicutes / Bacteroides oranı bulunmuştur (68). Mikrobiyota elemanlarının, mikrobiyotanın

immünomodülatör ve/veya antijeni taklit eden eylemlerine dayalı antifosfolipid antikor oluşumuna katıldığı farzedilir, ancak bu çok yetersiz kalmaktadır (69).

#### **4. MİKROBİYOTA ve KANSER**

Kanser, dünyada birçok batı ülkesinde ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir ve insidansı yaşlanma, kırmızı ve işlenmiş etten zengin beslenme, alkol tüketimi, sigara içme ve kanserojen olduğundan şüphelenilen ajanlara maruz kalma gibi birçok faktörle ilişkilidir (70).

Bağırsak mikrobiyotasının, inflamasyonu modüle ederek ve farklı sinyallerin/yolakların deregölasyonu yoluyla konakçı hücrelerin genomik stabilitesini etkileyerek kanser progresyonunda önemli bir rol oynadığı kanıtlanmıştır (71). İmmun yanıtı düzenlemede mikrobiyotanın ürettiği moleküllerden IL-1, IL-18, interferonlar, TNF, IL-10 ve amiloid A en aktif olanlardır (72). Mikrobiyota tarafından oluşturulan KZYA, enterositlerde IL-18 üretimini tetikler (73). IL-18 üretimi olmayan deney hayvanlarında disbiyozis gelişmesi sonucu kimyasal uyarılarla kolon kanseri gelişmektedir (74). Mikrobiyota ilişkili diğer bir sitokin IL-22 lamina propiada lenfoid dokuda üretilir ve bağırsak bariyerini proinflamatuvar süreçlerden ve bakterilerden korur ve antikarsinogeniktir (75). IL-18 ve IL-22 ekspresyonu engellenen deney hayvanlarında bakteriyel endotoksinler karsinogenezi indükleyebilmektedir (76).

Odaribakter ve akkermanya kolonizasyonunun, kolorektal kanser gelişimi ile ilişkili olduğu görülmüştür (77). *Fusobacterium nucleatum* da tümör proliferasyonunda rol oynamaktadır (78).

Kronik enfeksiyöz ajanlar yaklaşık %18 oranında karsinogeneze katkıda bulunur. *Helicobacter pylori* ve Hepatit C virüsü, epitelyal hasarlanma ve inflamasyon yoluyla kanser gelişimini teşvik eder, karsinogeneze katkıda bulunur (71).

Gastrik kansere bir *Helicobacter pylori* enfeksiyonu neden olabilir, bu patojen bakteri Kanser Araştırmaları Uluslararası Ajansı tarafından kanserojen olarak sınıflandırılır (79). *Helicobacter hepaticus*'un artmış kolonizasyonunun farelerde meme, prostat ve hepatosellüler kanser gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir (80). Gıdaların mikrobiyotada metabolizmasıyla oluşan bütirat ve ürolitinler, hidrojen sülfid gibi bazı moleküller, karsinogenezde aktifleyici ya da süprese edici etki gösterebilirler (81, 82).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, mikrobiyotanın, karsinogenezdeki rolünün yanısıra, kanser tedavisinde kemoterapi ve immünoterapiye verilen yanıtı, tümör mikroçevresindeki myeloid kökenli hücreler aracılığıyla etkilediği gösterilmiştir. Ayrıca, bazı bakterilerin bazı geleneksel anti-neoplastik ilaçlar ve immünoterapi ilaçlarının etkisini artırabildiği bildirilmiştir. (83). Bir çalışmada anti-PD1 immünoterapisine yanıt veren melanoma hastalarında periferde ve tümör mikroçevresinde *Ruminococcaceae* / *Faecalibacterium* çeşitliliği ve zenginliğinde artış olduğu gösterilmiştir (84). *Bacteroides thetaiotaomicron* ve *Bacteroides fragilis* gibi bağırsak *Bacteroides* türlerinin kansere karşı bağışıklığı geliştirdiği doğrulanmıştır (85).

Enterotoksijenik *Bacteroides fragilis* koliti tetikler ve multipl intestinal neoplazilerde kolon tümörünü güçlü bir şekilde indükler (86). Kolorektal adenomlarının %50'sinden fazlasında tespit edilen *Fusobacterium nucleatum*, Multipl intestinal neoplazi (MİN)de tümör mikroçevresindeki intestinal inflamasyonu artırabilir; *Escherichia coli*'nin bazı üyeleri kolorektal kanser ve inflamatuvar bağırsak hastalığında DNA hasarı ile ilişkili olan colibactin isimli bir genotoksini sentezler (87).

Bağırsak mikrobiyotası, antibiyotikler, probiyotikler ve prebiyotikler tarafından modüle edilir. Birçok batı ülkesinde yapılan antibiyotik tedavileri sonucu, *H. pylori* tarafından indüklenen mide kanseri insidansının daha düşük olduğu saptanmıştır (88).

Bazı prebiyotiklerin kanser önleme konusunda önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Örneğin; bazı meyvelerde bulunan resveratrol, entrolakton gibi fitoöstrojenler antioksidan etki ve COX-2 aracılı inflamasyonun downregülasyonu yoluyla bunu yapmaktadırlar (89). Bağırsakta bulunan bütirat üreten bakterilerin kaybı hem inflamasyonu hem de tümör oluşumunu arttırabilir (90). Sadece lif değil, Amerikan Ginseng gibi diğer birçok bitkisel takviyeler de bağırsak mikrobiyotası tarafından anti-kanser metabolitlerine dönüştürülebilir. Ginseng uygulamasından sonra, antiinflamatuvar ve antitümörjenik etkili Gram-pozitif phila (örn., Firmicutes) artarken; tümör oluşumunu hızlandırabilecek Gram-negatif filumun (örn., Bacteroidales ve Verrucomicrobia) azaldığı bildirilmiştir (91).

Son zamanlarda geleneksel Çin tıbbında kullanılan bir tıbbi mantar olan *Ganoderma lucidum*'un disbiyozisin indüklendiği bazı fare modellerinde metabolik endotoksemiye azalttığı gösterilmiştir (92). Bir başka çalışmada ise LPS uygulamasına bağlı melanom ve meme kanseri hücreleri tarafından salgılanan sitokinlerin salgılanmasını inhibe ettiği, kanser hücrelerinin canlılığını ve migrasyonunu azalttığı gösterilmiştir (93). Kanser için belirgin bir risk faktörü olan obezite, hepatoselüler karsinom gibi neoplazmların gelişimini tetikler. Obezite ile ilişkili kanserin altında yatan moleküler mekanizma tam olarak anlaşılmamış olsa bile bağırsak mikrobiyotası ile ilişkisi belgelenmiştir (94). Bazı çalışmalarda gösterildiği gibi fitoöstrojenler, bitki kaynaklı kseno-östrojenler, anti-östrojenik etkilere sahip olabilir ve meme kanseri riskini azaltabilir (95). Örneğin, diyetdeki bitkisel lignanların (iki sinnamik asit kalıntısının birleşmesi ile 2,3-dibenzilbutan çekirdeğinden oluşan fenolik bileşikler) bağırsaklardaki flora bakterileri tarafından fermentasyonu aracılığıyla üretilen enterolaktonun meme kanseri için potansiyel bir anti-proliferatif ajan olduğu bildirilmiştir (96).

## 5. MİKROBİYOTA ve ALERJİ

Birçok çalışma mikrobiyota ve alerji arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Yapılan ilk çalışmalarda, yüksek alerji prevalansı olan İsveç'te ve düşük alerji prevalansı olan Estonya'da yaklaşık 2 yıl yaşamış çocukların mikrobiyotaları karşılaştırılmış ve alerjik bireylerde daha düşük laktobasil ve bakteroid kolonizasyonu, disbiyozis varlığı ve ülke farketmeksizin daha yüksek aerobik bakteri oranı gözlenmiştir (97). Thompson-Chagoyan ve ark (98), İg E aracılı gıda alerjisi olan çocukların mikrobiyotalarında değişiklikler gözlemlenmişler ve bunda disbiyozisin rolü olduğu sonucuna varmışlardır. Candela ve ark. (99), çeşitli alerjileri olan atopik çocuklarda, daha düşük *Akkermansia muciniphila* ve *Faecalibacterium prausnitzii* kolonizasyonu ve enterobakterilerde artış olduğunu ortaya koymuşlardır. İgE ilişkili gıda alerjisi olan çocuklarda *Anaerobacter sp.* ve *Clostridia sensu stricto*'da bir artış gözlemlenmiştir (100). Birkaç çalışmada atopik çocukların fekal mikrobiyotasının, alerjik olmayanlarınkine göre bifidobakteri açısından daha fakir olduğu görülmüştür (97, 101). Alerjik olan ve olmayan bebekler arasında bifidobakteri türlerinde kalitatif farklılıklar tanımlanmıştır ancak bu konuda fikir birliği yoktur. Yapılan çalışmalarda *B. Adolescentis*, *B. Longum* ve *B. Catenulatum / Pseudocatenulatum* suşlarının alerjik ve sağlıklı çocukların fekal mikrobiyotasıyla ilişkili olduğu saptanmıştır. Bazı çalışmalar bifidobakterilerin alerjiyle ilgili olduğunu rapor etmiştir ancak bu tüm çalışmalarda onaylanmamıştır. Laktobasillerin daha düşük kolonizasyonu birkaç çalışmada gözlenmiştir (102, 103).

Alerji gelişiminde bağırsak mikrobiyotasının rolü hipotezini destekleyen prospektif çalışmalar, atopik sendrom başlamadan önce mikrobiyota değişikliklerini göstermiştir. Clostridium, Bacteroid ve Bifidobacterium türleri hakkında daha fazla veri mevcuttur (102, 103). Çeşitli çalışmalarda, Clostridia ve özellikle *C. Difficile* kolonizasyonunun 2

yaşından önce alerji gelişimiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bir çalışmada yüksek E. Coli düzeyinin sadece egzema gelişimiyle ilişkili iken; erken *C. Difficile* kolonizasyonunun yüksek atopik dermatit, wheezing ve sensitizasyon gelişme riski ile ilişkili olduğu görülmüştür (104, 105). Hayatın 3. haftasında Clostridia XIVa küme kolonizasyonu, astım gelişiminin erken bir göstergesi olabilir (106).

Bifidobakteriler, laktobasiller ve bakteroidler hakkında bir fikir birliği yoktur. Prospektif bir çalışmada, bifidobakterilerin gecikmiş kolonizasyonunun alerji gelişimi riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (105). Bu bulgu başka çalışmaların takibinde onaylanmamıştır. 3 haftalık dönemde artmış *Bacteroides* ve/veya *B. Fragilis* grubu kolonizasyonunun hayatın geç döneminde yüksek astım gelişim riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (106,107). Azad ve ark'nın (108) çalışmasında gıda alerjisi olan bebeklerin 3. ve 12. aylarda bağırsak mikrobiyotasında *Bacteroides*lerin yetersiz miktarda olduğu saptanırken, enterobakterilerde artış saptanmıştır. Bir yaşında enterobakteri / bakteroides oranı, alerjisi olmayan çocuklardan daha yüksek kalmıştır. Ayrıca, *Ruminococcaceae*'de azalma saptanmıştır.

Diyetin mikrobiyota ve konakçı bağışıklığı üzerine etkileri, inflamatuvar veya antiinflamatuvar potansiyele sahip gıdalarla ilişkilidir. İnflamatuvar gıdalar arasında yüksek yağlı diyet, süttten türetilen yağ, serbest yağ asitleri, yumurta ve kırmızı et bulunmaktadır. Bunlardan bazılarının mikrobiyota bağımsız, bazılarının da mikrobiyota bağımlı olduğu belirtilmiştir (109).

## KAYNAKLAR

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics —2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 129: e28–e292.
2. Burcelin R, Amar J, Heymes C. Microbiota and cardiovascular health. In: Marteau P, Dore J, eds. *Gut microbiota: A full-fledged organ*. France; John Libbey Eurotext, 2017; pp 231-8.
3. Emoto T, Yamashita T, Sasaki N, et al. Analysis of gut microbiota in coronary artery disease patients: a possible link between gut microbiota and coronary artery disease. *J Atheroscler Thromb* 2016; 23: 908–21.
4. Hotamisligil GS. Endoplasmic reticulum stress and atherosclerosis. *Nat Med* 2010; 16: 396-9.
5. Tang WH, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2013; 368:1575-84.
6. Koren O, Spor A, Felin J, et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108:4592-8.
7. Zekha SA, Freilich RW, Amar S. Periodontal innate immune mechanisms relevant to atherosclerosis and obesity. *Periodontol* 2000 2010; 54:207-21.
8. Vergès B, Duvillard L, Lagrost L, et al. Changes in lipoprotein kinetics associated with type 2 diabetes affect the distribution of lipopolysaccharides among lipoproteins. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: E1245-53.
9. Wiedermann CJ, Kiechl S, Dunzendorfer S, et al. Association of endotoxemia with carotid atherosclerosis and cardiovascular disease: prospective results from the Bruneck Study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:1975-81.
10. Miller CA, Corbin KD, da Costa KA, et al. Effect of egg ingestion on trimethylamine-N-oxide production in humans: a randomized, controlled, dose-response study. *Am J Clin Nutr* 2014; 100: 778-86.
11. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med* 2013; 19:576-85.
12. Seldin MM, Meng Y, Qi H, et al. Trimethylamine N-Oxide Promotes Vascular Inflammation Through Signaling of Mitogen-Activated Protein Kinase and Nuclear Factor- $\beta$ B. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: e002767.



13. Tang WH, Wang Z, Fan Y, et al. Prognostic value of elevated levels of intestinal microbe-generated metabolite, trimethylamine-N-oxide, in patients with heart failure: refining the gut hypothesis. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:1908-14.
14. Honour J. The possible involvement of intestinal bacteria in steroidal hypertension. *Endocrinology* 1982;110: 285-7.
15. Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension* 2015; 65:1331-40.
16. Xu H, Barnes GT, Yang Q, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003; 112:1821–30.
17. den Besten G, Lange K, Havinga R, et al. Gut-derived short-chain fatty acids are vividly assimilated into host carbohydrates and lipids. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 305:G900–10.
18. Maruyama T, Miyamoto Y, Nakamura T, et al. Identification of membrane-type receptor for bile acids (M-BAR). *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 298:714–9.
19. Guo Z, Liu XM, Zhang QX, et al. Influence of consumption of probiotics on the plasma lipid profile: a metaanalysis of randomised controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21: 844–50.
20. Ettinger G, MacDonald K, Reid G, Burton JP. The influence of the human microbiome and probiotics on cardiovascular health. *Gut Microbes* 2014; 5:719-28.
21. Gan XT, Ettinger G, Huang CX, et al. Probiotic administration attenuates myocardial hypertrophy and heart failure after myocardial infarction in the rat. *Circ Heart Fail* 2014; 7:491-9.
22. Johnson BL, Blackhurst DW, Latham BB, et al. Bariatric surgery is associated with a reduction in major macrovascular and microvascular complications in moderately to severely obese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Surg* 2013; 216:545-56.
23. Wong JM. Gut microbiota and cardiometabolic outcomes: influence of dietary patterns and their associated components. *Am J Clin Nutr* 2014; 100: 369S-77S.
24. Borre YE, O'keeffe GW, Clarke G, et al. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends Mol Med* 2014; 20:509-18.
25. Zhu X, Han Y, Du J, et al. Microbiota-gut-brain axis and the central nervous system. *Oncotarget* 2017; 8:53829-38.

26. Westfall S, Lomis N, Kahouli I, et al. Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: deciphering the gut brain axis. *Cell Mol Life Sci* 2017; 74:3769-87.
27. Macfabe DF. Short-chain fatty acid fermentation products of the gut microbiome: implications in autism spectrum disorders. *Microb Ecol Health Dis* 2012; 23:19260.
28. Wang X, Wang BR, Zhang XJ, et al. Evidences for vagus nerve in maintenance of immune balance and transmission of immune information from gut to brain in STM-infected rats. *World J Gastroenterol* 2002; 8:540-5.
29. Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 3047-52.
30. Catassi C, Bai JC, Bonaz B, et al. Non-Celiac Gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. *Nutrients* 2013; 5: 3839-53.
31. Niebuhr DW, Li Y, Cowan DN, et al. Association between bovine casein antibody and new onset schizophrenia among US military personnel. *Schizophr Res* 2011;128: 51-5.
32. Nemani K, Hosseini Ghomi R, et al. Schizophrenia and the gut-brain axis. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2015; 56: 155-60.
33. Na KS, Jung HY, Kim YK. The role of pro-inflammatory cytokines in the neuroinflammation and neurogenesis of schizophrenia. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2014; 48: 277-86.
34. Neufeld KM, Kang N, Bienenstock J, Foster JA. Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23:255-64.
35. Nishino R, Mikami K, Takahashi H, et al. Commensal microbiota modulate murine behaviors in a strictly contamination-free environment confirmed by culture-based methods. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25:521-8.
36. Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr* 2011; 105:755-64.
37. Messaoudi M, Violle N, Bisson JF, et al. Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in healthy human volunteers. *Gut Microbes* 2011; 2:256-61.

38. Ohland CL, Kish L, Bell H, et al. Effects of *Lactobacillus helveticus* on murine behavior are dependent on diet and genotype and correlate with alterations in the gut microbiome. *Psychoneuroendocrinology* 2013; 38: 1738-47.
39. O'Mahony SM<sup>1</sup>, Marchesi JR, Scully P, et al. Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats: implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses. *Biol Psychiatry* 2009; 65:263-7.
40. De Palma G, Blennerhassett P, Lu J, et al. Microbiota and host determinants of behavioural phenotype in maternally separated mice. *Nat Commun* 2015; 6: 7735.
41. Naseribafrouei A, Hestad K, Avershina E, et al. Correlation between the human fecal microbiota and depression. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 1155-62.
42. Dinan TG, Quigley EM. Probiotics in the treatment of depression: Science or science fiction? *Aust N Z J Psychiatry* 2011; 45:1023-5.
43. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, et al. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience* 2010; 170:1179-88.
44. Krajmalnik-Brown R, Lozupone C, Kang DW, Adams JB. Gut bacteria in children with autism spectrum disorders: challenges and promise of studying how a complex community influences a complex disease. *Microb Ecol Health Dis* 2015; 26:26914.
45. Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell* 2013; 155:1451-63.
46. Sandler RH, Finegold SM, Bolte ER, et al. Short-term benefit from oral vancomycin treatment of regressive-onset autism. *J Child Neurol* 2000; 15: 429-35.
47. Clairembault T, Leclair-Visonneau L, Coron E, et al. Structural alterations of the intestinal epithelial barrier in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol Commun* 2015; 3:12.
48. Nielsen HH, Qiu J, Friis S, Wermuth L, Ritz B. Treatment for *Helicobacter pylori* infection and risk of Parkinson's disease in Denmark. *Eur J Neurol* 2012; 19:864-9.
49. Scheperjans F, Aho V, Pereira PA, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord* 2015; 30:350-8.

50. Keshavarzian A, Green SJ, Engen PA, et al. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30:1351-60.
51. Wang D, Ho L, Faith J, et al. Role of intestinal microbiota in the generation of polyphenol-derived phenolic acid mediated attenuation of Alzheimer's disease  $\beta$ -amyloid oligomerization. *Mol Nutr Food Res* 2015; 59:1025-40.
52. Hill JM, Lukiw WJ. Microbial-generated amyloids and Alzheimer's disease (AD). *Front Aging Neurosci.* 2015; 7:9.
53. Taneja V. Arthritis susceptibility and the gut microbiome. *FEBS Lett* 2014; 588: 4244-9.
54. Yeoh N, Burton JP, Suppiah P, et al. The role of the microbiome in rheumatic diseases. *Curr Rheumatol Rep* 2013; 15:314.
55. Scher JU, Abramson SB. Periodontal disease, *Porphyromonas gingivalis*, and rheumatoid arthritis: what triggers autoimmunity and clinical disease? *Arthritis Res Ther* 2013; 15: 122.
56. Scher JU, Ubeda C, Equinda M, et al. Periodontal disease and the oral microbiota in new-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2012; 64:3083-94.
57. Wolff B, Berger T, Frese C, et al. Oral status in patients with early rheumatoid arthritis: a prospective, case-control study. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53:526-31.
58. Scher JU, Bretz WA, Abramson SB. Periodontal disease and subgingival microbiota as contributors for rheumatoid arthritis pathogenesis: modifiable risk factors? *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26:424-9.
59. Liu X, Zou Q, Zeng B, et al. Analysis of fecal *Lactobacillus* community structure in patients with early rheumatoid arthritis. *Curr Microbiol* 2013; 67:170-6.
60. Hatakka K, Martio J, Korpela M, et al. Effects of probiotic therapy on the activity and activation of mild rheumatoid arthritis—a pilot study. *Scand J Rheumatol* 2003; 32:211-5.
61. Alipour B, Homayouni-Rad A, Vaghef-Mehrabany E, et al. Effects of *Lactobacillus casei* supplementation on disease activity and inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis patients: a randomized double-blind clinical trial. *Int J Rheum Dis* 2014; 17:519-27.
62. Schaevebeke T, Truchetet ME, Richez C. Gut metagenome and spondyloarthritis. *Joint Bone Spine* 2013; 80:349-52.

63. Stebbings S, Munro K, Simon MA, et al. Comparison of the faecal microflora of patients with ankylosing spondylitis and controls using molecular methods of analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41:1395-401.
64. Gérard HC, Carter JD, Hudson AP. Chlamydia trachomatis is present and metabolically active during the remitting phase in synovial tissues from patients with chronic Chlamydia-induced reactive arthritis. *Am J Med Sci* 2013; 346:22-5.
65. Asquith M, Elewaut D, Lin P, Rosenbaum JT. The role of the gut and microbes in the pathogenesis of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014; 28:687-702.
66. Paget SA. The microbiome, autoimmunity, and arthritis: cause and effect: an historical perspective. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2012; 123: 257-66; discussion 266-7.
67. Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, et al. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *J Exp Med* 1994; 180:2359-64.
68. Hevia A, Milani C, López P, et al. Intestinal dysbiosis associated with systemic lupus erythematosus. *MBio* 2014; 5:e01548-14.
69. Ruff WE, Vieira SM, Kriegel MA. The role of the gut microbiota in the pathogenesis of antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2015; 17:472.
70. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69–90.
71. Schwabe RF, Jobin C. The microbiome and cancer. *Nat Rev Cancer* 2013; 13:800–12.
72. Larsson E, Tremaroli V, Lee YS, et al. Analysis of gut microbial regulation of host gene expression along the length of the gut and regulation of gut microbial ecology through MyD88. *Gut* 2011; 61: 1124-31.
73. Kalina U, Koyama N, Hosoda T, et al. Enhanced production of IL $\beta$ 18 in butyrate $\beta$ treated intestinal epithelium by stimulation of the proximal promoter region. *European journal of immunology* 2002; 32:2635-43.
74. Salcedo R, Worschech A, Cardone M, et al. MyD88-mediated signaling prevents development of adenocarcinomas of the colon: role of interleukin 18. *The Journal of experimental medicine* 2010; 207:1625-36.
75. Saleh M, Trinchieri G. Innate immune mechanisms of colitis and colitis-associated colorectal cancer. *Nature reviews Immunology* 2010; 11: 9.

76. Wlodarska M, Thaïss CA, Nowarski R, et al. NLRP6 inflammasome orchestrates the colonic host-microbial interface by regulating goblet cell mucus secretion. *Cell* 2014; 156:1045-59.
77. Mira-Pascual L, Cabrera-Rubio R, Ocon S, et al. Microbial mucosal colonic shifts associated with the development of colorectal cancer reveal the presence of different bacterial and archaeal biomarkers. *Journal of gastroenterology* 2015; 50:167-79.
78. Sears CL, Garrett WS. Microbes, microbiota, and colon cancer. *Cell host & microbe* 2014; 15: 317-28.
79. Lofgren JL, Whary MT, Ge Z, et al. Lack of commensal flora in *Helicobacter pylori*-infected INS-GAS mice reduces gastritis and delays intraepithelial neoplasia. *Gastroenterology* 2011; 140:210-20.
80. Yamamoto ML, Maier I, Dang AT, et al. Intestinal bacteria modify lymphoma incidence and latency by affecting systemic inflammatory state, oxidative stress, and leukocyte genotoxicity. *Cancer research* 2013; 73:4222-32.
81. David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014; 505: 559-63.
82. Huycke MM, Gaskins HR. Commensal bacteria, redox stress, and colorectal cancer: mechanisms and models. *Exp Biol Med* (Maywood) 2004; 229:586-97.
83. Iida N, Dzutsev A, Stewart CA, et al. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment. *Science* 2013;342: 967-70.
84. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science* 2018; 359:97-103.
85. Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science* 2015; 350:1079-84.
86. Wu S, Rhee KJ, Albesiano E, et al. A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses. *Nat Med* 2009; 15:1016-22.
87. Kostic AD, Chun E, Robertson L, et al. *Fusobacterium nucleatum* potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment. *Cell Host Microbe* 2013;14: 207-15.

88. Blaser M. Antibiotic overuse: stop the killing of beneficial bacteria. *Nature* 2011; 476:393–4.
89. Larrosa M, González-Sarrías A, García-Conesa MT, et al. Urolithins, ellagic acid-derived metabolites produced by human colonic microflora, exhibit estrogenic and antiestrogenic activities. *J Agric Food Chem* 2006; 54:1611–20.
90. Donohoe DR, Collins LB, Wali A, et al. The Warburg effect dictates the mechanism of butyrate-mediated histone acetylation and cell proliferation. *Mol Cell* 2012; 48: 612–26.
91. Wang CZ, Yu C, Wen XD, et al. American Ginseng Attenuates Colitis-Associated Colon Carcinogenesis in Mice: Impact on Gut Microbiota and Metabolomics. *Cancer Prev Res (Phila)* 2016; 9:803–11.
92. Chang CJ, Lin CS, Lu CC, et al. *Ganoderma lucidum* reduces obesity in mice by modulating the composition of the gut microbiota. *Nat Commun.* 2015; 6:7489.
93. Barbieri A, Quagliariello V, Del Vecchio V, et al. Anticancer and Anti-Inflammatory Properties of *Ganoderma lucidum* Extract Effects on Melanoma and Triple-Negative Breast Cancer Treatment. *Nutrients* 2017; 9: E210.
94. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JL. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444: 1022–23.
95. Setchell KD, Lawson AM, Borriello SP, et al. Lignan formation in man—microbial involvement and possible roles in relation to cancer. *Lancet* 1981; 2: 4–7.
96. Shapira I, Sultan K, Lee A, Taioli E. Evolving concepts: how diet and the intestinal microbiome act as modulators of breast malignancy. *ISRN Oncol* 2013; 2013: 693920.
97. Björkstén B, Naaber P, Sepp E, Mikelsaar M. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children. *Clin Exp Allergy* 1999; 29:342-6.
98. Thompson-Chagoyan OC1, Fallani M, Maldonado J, et al. Faecal microbiota and short-chain fatty acid levels in faeces from infants with cow's milk protein allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 156:325-32.
99. Candela M, Rampelli S, Turrone S, et al. Unbalance of intestinal microbiota in atopic children. *BMC Microbiol* 2012;12: 95.

100. Ling Z, Li Z, Liu X, et al. Altered fecal microbiota composition associated with food allergy in infants. *Appl Environ Microbiol* 2014; 80:2546-54.
101. Sepp E, Julge K, Mikelsaar M, Björkstén B. Intestinal microbiota and immunoglobulin E responses in 5-year-old Estonian children. *Clin Exp Allergy* 2005;3 5:1141-6.
102. Penders J, Stobberingh EE, van den Brandt PA, Thijs C. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders. *Allergy* 2007; 62:1223-36.
103. Melli LC, do Carmo-Rodrigues MS, Araújo-Filho HB, Solé D, de Moraes MB. Intestinal microbiota and allergic diseases: A systematic review. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2016; 44:177-88.
104. Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut* 2007; 56: 661-7.
105. Björkstén B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:516-20.
106. Vael C, Vanheirstraeten L, Desager KN, Goossens H. Denaturing gradient gel electrophoresis of neonatal intestinal microbiota in relation to the development of asthma. *BMC Microbiol* 2011;11: 68.
107. Songjinda P, Nakayama J, Tateyama A, et al. Differences in developing intestinal microbiota between allergic and non-allergic infants: a pilot study in Japan. *Biosci Biotechnol Biochem* 2007; 71: 2338-42.
108. Azad MB, Konya T, Guttman DS, et al. Infant gut microbiota and food sensitization: associations in the first year of life. *Clin Exp Allergy* 2015; 45:632-43.
109. Sirisinha S. The potential impact of gut microbiota on your health: current status and future challenges. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2016; 34:249-64.



## 5. PROBİYOTİKLER, PREBİYOTİKLER VE SİNBYOTİKLER

**Prof. Dr. Ayşe EROL**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Farmakoloji Anabilim Dalı

### 1. PROBİYOTİKLER

Nobel ödüllü Rus bilim adamı Elie Metchnikoff bir asırdan fazla bir süre önce, laktik asit bakterilerinin (LAB) uzun yaşamı destekleyebilecek sağlık faydaları olduğunu ileri sürmüştür. “Bağırsak oto-zehirlenmesi” ve sonucunda ortaya çıkan yaşlanmanın bağırsak mikrobiyotasını değiştirerek ve proteinlerin sindiriminden fenoller, indoller ve amonyak gibi zehirli maddeler üreten proteolitik mikropların yerini yararlı mikroplarla değiştirilerek baskılayabileceğini öne sürmüştü ve “Bulgar basili” adını verdiği bir bakteri ile fermente edilmiş sütün yer aldığı bir diyet geliştirmiştir. Böylece probiyotik özellik taşıyan mikroorganizmaların insan sağlığı üzerindeki yararlı etkileri bu araştırmacı tarafından ilk kez gündeme getirilmiştir (1).

1917’de Alman bilim adamı Alfred Nissle, şiddetli bir shigellosis salgını sırasında enterokolit gelişmeyen Birinci Dünya Savaşı askerlerinin feçesinde Escherichia coli'nin patojen olmayan bir türünü izole etmiştir. Elde edilen Escherichia coli suşu Nissle 1917, LAB olmayan probiyotiklerin birkaç örneğinden biridir.

Probiyotik terimi ilk kez 1950’de Kollath tarafından geliştirilmiştir. Yunanca kökenli “probiyotik” kelimesi “yaşam için” anlamına gelmektedir. Ancak Fukker 1989’da genelde kabul gören ilk tanımı yapmıştır: “İntestinal dengeyi

iyileştirerek insan sağlığını etkileyen canlı mikroplar” (2). 2001 yılında, Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) adına çalışan uluslararası bilim adamları ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ-WHO), ortaya çıkan probiyotik alanını tartışmış ve probiyotikleri “yeterli miktarda uygulandığında konağın sağlığı üzerinde yararlı etkiler oluşturan canlı mikroorganizmalar” olarak tanımlamışlardır (3). Probiyotik mikroorganizmaların genel kabul gören ortak özellikleri canlı olmaları ve bilimsel olarak kanıtlanmış yararlı etkiler göstermeleridir.

Zaman içinde çeşitli probiyotik ürünlerin ortaya çıkmasıyla birlikte pek çok bilimsel ve klinik kanıt oluşmaya başladı. Ancak bu gelişmeler aynı zamanda gerekli koşulları karşılamayan ürünlerde probiyotik kelimesinin suistimali veya yanlış kullanımı konusunu da gündeme getirdi ve Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) gibi yasal otoritelerin, tüketiciyi yanlış beyanlardan korumak istemesine yol açtı.

Uluslararası Probiyotik ve Prebiyotik Bilim Derneği (ISAPP), probiyotik kavramını yeniden incelemek üzere 23 Ekim 2013'te probiyotikler konusunda uzman klinisyenler ve bilim adamları ile (gastroenteroloji, pediatri, aile hekimliği, bağırsak mikrobiyota, probiyotik bakteri mikrobiyolojisi, mikrobiyal genetik, immünoloji ve gıda bilimi ile birlikte) bir toplantı düzenledi. 2001 yılındaki toplantıya katılmış olan FAO / WHO Uzman Paneli üyeleri, FAO / WHO Çalışma Grubu üyeleri ve uluslararası kabul görmüş diğer uzmanlar da katılımcılar arasında yer alıyordu. Bu toplantıya katılanların, insanlarda kullanılan canlı mikroorganizmalarla ilgili tanımları Tablo-1'de yer almaktadır (3).

#### **Probiyotik olarak kabul edilmeleri için mikroorganizmalar (4):**

- sağlıklı bir bağırsak sisteminin normal sakinleri olmalıdır,
- üst sindirim kanalında canlı kalmalıdır,

- bağırsakta hayatta kalabilmeli ve büyüyebilmelidir (asit ve safraya dayanıklı),
- insanların tüketimi için güvenli olmalıdır, patojenik olmamalıdır,
- antimikrobiyal maddeler üretmelidir (yani bakteriyosinler) ve
- insan bağırsak hücrelerine yapışma ve kolonizasyon yeteneğine sahip olmalıdır.

Tomasik and Tomasik (2003) probiyotik gruba dahil edilecek mikroorganizma kriterlerine yukarıdakilerin yanında;

- bağırsak mikroflorasının stabilizasyonu,
- gıda maddelerinde hayatta kalma ve liyofilize preparatlarının üretilebilmesi,
- gastrointestinal kanalda (GIT) kalıcı veya geçici kolonizasyonu ile hızlı çoğalma ve
- probiyotiklerin jenerik spesifitesini eklemiştir (5).

Probiyotik bakteriler genellikle *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* cinslerine aittir. Bununla birlikte, diğer bakteriler ve bazı mayalar da probiyotik özelliklere sahiptir. Ortak bakteriler aşağıdakileri içerir (4, 6):

● Laktik asit bakterileri (LAB):

Cins: *Lactobacilli* spp.; Tür: *Lactobacillus acidophilus*, *L. amylovorus*, *L. brevis*, *L. bulgaricus*, *L. casei*, *L. cellobiosus*, *L. crispatus*, *L. curvatus*, *L. delbrueckii* spp. *bulgaris*, *L. fermentum*, *L. gallinarum*, *L. helveticus*, *L. johnsonii*, *L. lactis*, *L. paracasei*, *L. plantarum*, *L. reuteri*, *L. rhamnosus*;

Cins: *Streptococcus* spp. Tür: *Streptococcus salivaris* spp. *thermophiles*;

Cins: *Lactococcus* ssp., Tür: *L. lactis cremoris*;

Cins: *Leuconostoc*, Tür: *Lc. mesenteroides*; ve

Cins: *Pediococcus* spp., Tür: *P. pentosaceus*, *P. acidilactici*.

**Tablo-1. İnsanlarda Kullanılan Canlı Mikroorganizmalarla İlgili “Uluslararası Probiyotik Ve Prebiyotik Bilim Derneği” Uzman Panelinde Belirlenen Tanımlar (3).**

Tanım	Beyan	*Kriterler	Beyanda bulunmak için gereken minimum kanıt seviyesi	Yorumlar
<b>Probiyotik olmayan</b>				
Canlı veya aktif kültürler	Canlı veya aktif kültürler içerir	Herhangi bir gıda fermantasyon mikrobunu (ları)  Fermente gıdalarda görülen tipik seviyeleri yansıtan minimum düzeyde yaşayabilirlik kanıtı; porsiyon başına $1 \times 10^8$ CFU önerilir	Ürüne özgü etkinlik çalışmalarını gerektirmektedir	"Canlı" veya "aktif" terimleri, probiyotik etkinlik anlamına gelmez  Canlı kültürleri içeren fermente gıdalar, o kategoriye ilişkin kriterleri karşıladıkları takdirde, bir "probiyotik" olarak nitelendirilebilir (örneğin, yoğurtun laktoz sindiremeyeenlerde laktoz sindirimini iyileştirebileceğine dair kanıtlar, onu bir probiyotik yapar)
<b>Probiyotik</b>				
Sağlık beyanı olmayan gıda veya takviyedeki probiyotik	Probiyotik içerir	İnsanlarda genel bir faydalı etki için yeterli kanıt ile desteklenen güvenli suşların bir üyesi(leri) <b>VEYA</b> İnsanlarda genel bir faydalı etki için yeterli kanıt bulunan bir özelliği (örn., bir yapı, aktivite veya son ürün) olan güvenli bir mikrop(lar)  Destekleyen insan çalışmalarında kullanılmış uygun düzeyde canlılık kanıtı	İyi yapılmış insan çalışmaları (ör. Bunlar, ilgili taksonomi kategorisi için gözlemlenen genel yararlı etkiyi destekleyen RKKÇ (ler), gözlemsel çalışmalar, sistematik gözden geçirmeler veya meta analizleri içerebilir)  Üründe bulunan spesifik suş için kanıtın oluşturulması gerekmektedir	Kanıtların ekstrapolasyonu, ürüne dahil edilen suşların insanlarda benzer genel yararlı etkilere sahip olacağına dair makul beklentilere dayanmalıdır.  Bu kanıt, taksonomik veya fonksiyonel karşılaştırmalar temelinde olabilir

Tablo-1 Devamı

Sağlık beyanı olan gıda veya takviyedeki probiyotik	"Çocuklarda vücudun doğal savunmasını güçlendirmeye yardımcı" veya "antibiyotik ilişkili diyare riskini azaltmaya yardımcı" gibi özgün sağlık beyanları	Tanımlanmış probiyotik suş (lar) Raf ömrünün sonunda etkili dozda yaşayabilir suşların varlığına dair kanıt	Belirtilen sağlık endikasyonunda spesifik suş(lar) veya suşların kombinasyonu için kna edici kanıtlar gerekmektedir	İyi tasarlanmış gözlemsel çalışmalar, gıdaların "gerçek hayatta" yani, bir RKKÇ'nin kontrolü ortamı dışında, sağlık üzerindeki etkisini tespit etmek için faydalıdır. (örneğin diyetle alınan lifin sağlığa faydaları hakkındaki veriler çoğunlukla gözlemseldir)
Probiyotik ilaç	"Üsereatif kolit nüksünün önlenmesi için yararlı" gibi hastalıkların tedavisi veya önlenmesi için spesifik endikasyon	Canlı mikrobu tanımlı suş(lar) Raf ömrünün sonunda etkili dozda yaşayabilir suşların varlığına dair kanıt Kullanımı haklı kılan risk-fayda değerlendirilmesi	Bu tür kanıtlar iyi yapılmış insan çalışmalarını içerir: Cochrane, PASSCLAIM, veya GRADE tarafından belirlenen ilkelere göre yapılmış, spesifik suş(lar) veya suş kombinasyonları ile ilgili pozitif meta-analizler, iyi yapılmış RKKÇ (ler), VEYA büyük gözlemsel çalışmalardan elde edilen güçlü kanıtlar	Çalışmanın örnek büyüklüğü, karıştırıcı faktörlerle başa çıkabilmek için yeterince büyük olmalıdır
Probiyotik ilaç	"Üsereatif kolit nüksünün önlenmesi için yararlı" gibi hastalıkların tedavisi veya önlenmesi için spesifik endikasyon	Canlı mikrobu tanımlı suş(lar) Raf ömrünün sonunda etkili dozda yaşayabilir suşların varlığına dair kanıt Kullanımı haklı kılan risk-fayda değerlendirilmesi	İlaçlar için gereken yasal standartları karşılamak üzere yapılan uygun çalışmalar	İlaç olma beyanını neyin teşkil ettiği ülkeler arasında değişmektedir

\* Aksi belirtilmedikçe, belirtilen tüm kriterler yerine getirilmelidir. Kısaltmalar: CFU, koloni oluşturan birim; GRADE, Öneri Değerlendirme, Geliştirme ve Değerlendirme Dereceleri; PASSCLAIM, Gıda İddialarına İlişkin Bilimsel Destegin Değerlendirilmesi Süreci; RKKÇ, Randomize kontrollü klinik çalışma

- Bifidobacteria:

Cins: *Bifidobacterium* spp., Tür: *B. adolescentis*, *B. animalis*, *B. bifidum*, *B. breve*, *B. essensis*, *B. infantis*, *B. laterosporum*, *B. thermophilum*, *B. longum*.

- Propionibacteria:

Cins: *Propionibacterium* spp., Tür: *P. acidipropionici*, *P. freudenreichii*, *P. jensenii*, *P. thoenii*.

- Enterobacteria: Cins: *Enterococcus* spp., Tür: *E. faecalis*, *E. faecium*.

- Sporlu bakteriler:

Cins: *Bacillus* spp., Tür: *B. alcalophilus*, *B. cereus*, *B. clausii*, *B. coagulans*, *B. subtilis*.

- Diğer bakteriler:

Cins: *Escherichia coli*, Tür: *E. coli*;

Cins: *Sporolactobacillus* spp. Tür: *S. inulinus*.

- Mayalar: Cins: *Saccharomyces* spp., Tür: *S. Cerevisae* (*boulardii*); Endonezya'da litchi meyvesinden izole edilmiştir.

### 1.1. Probiyotiklerin etki mekanizması

Probiyotiklerin etki mekanizmasına yaklaşım öncelikle, bağırsak mikroflorasının rahatsızlıklarına veya dengesizliklerine dayanmaktadır. Organik asitler, hidrojen peroksit ve bakteriyosinler gibi inhibitör maddelerin probiyotikler tarafından üretilmesi oldukça ilgi çekicidir. Bununla birlikte, *Lactobacilli*'nin anti-enfektif savunma olarak nasıl işlev gördüğüne dair mekanizmalar hala tam olarak anlaşılamamıştır (4).

İyi bir sindirim sağlamak üzere şekerleri ve karbonhidratları parçalayarak sindirim kanalına yardımcı olmak, bağırsaklık sistemini güçlendirmek, uygun bağırsak pH'ını sürdürmek ve patojenlerle başarılı bir şekilde rekabet etmek mikroorganizmaların yararlı etkileri arasında yer almaktadır. Birçok suşun bağırsak mikroflorasını modüle ettiği ve rotavirüs kaynaklı ishalin süresini ve semptomlarını önlediği

gösterilmiştir. Probiyotik bakteriler ayrıca kendileri çoğalarak patojenik mikroorganizmaların çoğalmasını ve insan bağırsağında tutunmalarını önlemeye yardımcı olarak bağırsak duvarını güçlendirirler. Probiyotiklerin tüketilmesinin, müsin üretiminin teşvik edilmesi, patojenik bakterilerin inhibisyonu, bağırsak geçirgenliğinin azalması, makrofaj aktivasyonu ve fagositik kapasite ve doğal öldürücü (NK) hücre aktivitesi gibi doğuştan gelen spesifik olmayan bağışıklık sisteminin çeşitli yönlerini etkilediği gösterilmiştir. Adaptif bağışıklık sistemi ile ilgili olarak, antikorların (IgA, IgM ve IgG) üretiminde artış ve ayrıca sitokinlerin ve diğer düzenleyici elemanların üretimi ile bağışıklık sisteminin her iki kolunun düzenlenmesinde de etki gözlenir (4).

Antimikrobiyal maddeler oksijene bağımlı olduğundan, hidrojen peroksit birçok *Lactobacillus* türü tarafından üretilir. *Lactobacillus*, katalaz üretmediğinden, üretilen hidrojen peroksit indirgenemez ve serbest radikaller oluşturarak bir oksidan görevi görür.

Bakteriyosinler, bazen lipidler ve karbonhidratlar ile ilişkili olan proteinli antimikrobiyal maddelerdir. Bakteriyosinler, hem Gram-pozitif hem de Gram-negatif bakterilerde inhibe edici etki göstermiştir.

Probiyotikler genellikle yerleşik mikroflorayı değiştirir. Probiyotik bakteriler fiziksel ortamı değiştirdiği için patojenik bakterilerin hayatta kalamadıkları bilinmektedir. Bu bakteriler iki şekilde davranır. İlk olarak, gıda ve enerji kaynakları için patojenik bakterilerle rekabet ederler. İkinci olarak, patojenlerin ihtiyaç duyduğu besinleri tüketerek patojenin büyümesini engelleyen bir inhibitör madde üretirler. Probiyotikler ve patojenik bakteriler rekabet halindedir; Probiyotikler intestinal epitelyal yüzeylere yapışarak ve adezyon bölgelerini bloke ederek patojenleri inhibe eder (4).

İkinci jenerasyon probiyotikler ise konakçıya bazı gerekli bileşenleri (örn., Interlökinler veya *Helicobacter pylori* ve

rotavirüs antijenleri gibi immünomodülatörlerin üretimi) sağlayan genetik olarak modifiye edilmiş mikroorganizmalardır (6).

Probiyotiklerin, bağışıklık veya duyuşsal motor fonksiyonun modülasyonu, mukozal bariyer fonksiyonunun artırılması ve antipatojen etkiler gibi çeşitli mekanizmaları olduğu varsayılmaktadır. Epiteşyal bariyer, IgA ve antimikrobiyal bileşenler olmak üzere immünoglobulinleri içeren kalın bir mukus tabakasından oluşur; dinamik fonksiyonel rolü, hücreler arasındaki geçirgenliği düzenlemektir. İntestinal mukozal bariyer fonksiyonu, vücudun farklı mukozal yüzeyleri arasında iletişim sağlayan ortak bir mukoza bağışıklık sistemi tarafından oluşturulur. Gelecekte, probiyotik-spesifik mekanizmaların daha iyi anlaşılması, bir hastanın spesifik patojen defektini ve klinik problemini hedefleyen belirli bir probiyotik suşun kesin seçimini sağlayabilir (Tablo-2) (6).

Probiyotikler için suş tanımlamalarının kullanılması önemlidir, çünkü probiyotik kanıtlara en güçlü yaklaşım, elde edilecek yararları (spesifik gastrointestinal hedefler gibi), etkili dozda verilecek probiyotiklerin spesifik suşlarına veya suş kombinasyonlarına bağlamaktır. Probiyotik önerileri, özellikle klinikte, belirli suşların insan çalışmalarna dayanarak iddia edilen faydalarına göre yapılmalıdır. Bazı suşlar, belirli nörolojik, immünolojik ve antimikrobiyal aktiviteleri açıklayabilecek benzersiz özelliklere sahip olacaktır. Bununla birlikte, probiyotikler alanında, bazı probiyotik aktivitelerin muhtemelen farklı suşlar, türler ve hatta cinsler arasında paylaşılabilceğini kabul etme şeklinde bir görüş ortaya çıkmıştır. Birçok probiyotik, kolonizasyon direncini artırma, bağırsak geçişini düzenleme veya bozulmuş mikrobiyotayı normalleştirme yetenekleri bakımından benzer şekilde işlev görebilir.



**Tablo-2.** Probiyotiklerin Sindirim Kanalındaki Etki Mekanizmaları (1, 7).

1. Bağırsak bağışıklık fonksiyonunu modüle etme	<ul style="list-style-type: none"><li>• Proinflamatuvar sitokinleri azaltma</li><li>• Tolerojenik sitokin profillerini ve düzenleyici yolları destekleme</li><li>• Sekretuar IgA artırma</li><li>• Gıda alerjenlerine karşı toleransı indükleme</li></ul>
2. Epitel hücre homeostazını destekleme	<ul style="list-style-type: none"><li>• Bariyer işlevini artırma</li><li>• Sitoprotektif yanıtları destekleme</li><li>• Hücre yaşamını iyileştirme</li><li>• Müsin üretimini artırma</li><li>• Süperoksit radikallerini temizleme</li></ul>
3. Nöromodülatör etkiler	<ul style="list-style-type: none"><li>• Epitelyal hücrelerde mu-opioid ve kanabinoid reseptörleri indükleme</li><li>• Viseral hipersensitivite ve stres yanıtını azaltma</li></ul>
4. Patojenik bakterilerin etkilerini bloke etme	<ul style="list-style-type: none"><li>• Patojen bağlanmayı azaltma</li><li>• Lümen pH'ını azaltma</li><li>• Antibakteriyel bakteriyosinleri üretme</li></ul>
5. Nutrisyonel yararlar	<ul style="list-style-type: none"><li>• Yararlı besinler üretmek üzere sindirilemeyen gıdaların parçalanmasına yardımcı olma</li></ul>

Örneğin, kısa zincirli yağ asidi üretimini artırma veya kolondaki luminal pH'ı azaltma yeteneği, birçok farklı probiyotik suş tarafından gösterilen temel bir fayda olabilir. Bazı probiyotik yararlar, bu nedenle, iyi çalışılmış bazı

*Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türlerinin birçok suşu tarafından sağlanabilir. Probiyotik tüketimin amacı sindirim sağlığını desteklemekse, muhtemelen yeterli sayıda iyi çalışılmış tür içeren çok sayıda farklı probiyotik preparat yeterli olacaktır (1).

Önemli bir gerçek, probiyotiklerin, depolama, üretim süreci ve mide ve ince bağırsak yoluyla geçiş sırasında yaşayabilirliğini sürdürmeleri gerektiğidir. Probiyotik olarak sınıflandırılmadan önce, organizmaların, suş testi, genotip ve fenotip tanımlama, işlevselleştirilmiş karakterizasyon ve güvenlik değerlendirme testi ve sağlık faydalarını doğrulamak için çift kör, plasebo kontrollü insan çalışmaları de dahil olmak üzere bir test sürecini takip etmesi gerekir; gıdalardaki probiyotiklerin değerlendirilmesi için FAO ile WHO tarafından hazırlanmış kılavuzlar önerilmektedir (8).

Artık günümüzde, probiyotik alanında çoklu suşları içerecek şekilde yapılmış sistematik derlemeler ve meta analizler yaygındır. Bu tür bir yaklaşım, ancak dahil edilen farklı suşlar arasında paylaşılan etki mekanizmalarının, değerlendirilmekte olan faydadan sorumlu olduğunun gösterilmesi halinde geçerli olacaktır.

Piyasada gıdadan reçeteli preparatlara kadar değişen çeşitte probiyotik içeren ürünler bulunmaktadır. Çoğu ürün genelde sağlık üzerinde olumlu etkilerinden bahseder, genel nüfusa yöneliktir ve hastalığa dair ya da tedavi ile ilgili beyan taşımaz.

Bilimsel açıdan bir probiyotik ürün etiketinde tanımına uygun şekilde aşağıdaki bilgiler yer almalıdır (3):

- Cins ve türün tanımlanması; bilimsel olarak tanınan isimlerle tutarlı şekilde isimlendirilmesi
- Suşun belirtilmesi
- Raf ömrünün sonunda her bir suşun canlı bakteri sayısı
- Önerilen depolama koşullarının belirtilmesi

- Önerilen kullanım koşulları altında güvenlilik bilgisinin yazılması
- İddia edilen fizyolojik etkinin başlamasına dayanan doz önerisi
- Kanunun izin verdiği ölçüde, fizyolojik etkinin doğru bir tanımının yazılması
- Güvenlilik bildirimini için iletişim bilgilerinin yer alması

## 1.2. Ürünler: Dozaj ve kalite

Probiyotikler ilaç, gıda veya gıda desteği olarak bulunur. Başlıca *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* ve *Saccharomyces* suşlarını bazen de *Escherichia coli* veya *Enterococcus faecium* suşlarını içerirler. Probiyotik ürünler bir veya daha fazla suş içerebilir.

Bileşimde, aynı cins ve hatta aynı türden (örn. *L. acidophilus*'un iki türü) mikroorganizmalar arasındaki etkiler de belirgin farklılık göstermektedir. Bir suşa dayanarak diğeri ile ilgili tahminde bulunmak mümkün değildir. Destekleyecek klinik araştırma yoksa bir tek taksonomik yakınlığa dayanarak probiyotik etkilidir denemez (1, 9). Probiyotik ilaçların mikrobiyolojik kalitesi sıkı kontrol altındadır. Gıda ve gıda desteklerinin kalitesi değişmektedir; bazıları mükemmel olduğu halde bazıları ihbarı gerektirecek kadar yetersiz olabilmektedir.

Probiyotik ürünlerin kalitesi, ilgili üreticiye bağlıdır. Çoğu, ilaç standartlarına uygun olmadığından, düzenleyici makamlar kalite standartlarına bağlılığı denetlemeyebilir. Ürünün raf ömrünün sonuna kadar (koloni oluşturan birimler veya CFU ile gösterildiği gibi) canlılığın sürdürülmesi ve üründe bulunan organizmaların cins, tür ve suş tanımlanması için mevcut terminolojinin kullanılması özellikle probiyotik kalite açısından önemli olan konulardır.

Probiyotikler için gerekli olan doz, suşa ve ürüne bağlı olarak büyük ölçüde değişir. Birçok tezgâh üstü ürün, 1–10 milyar CFU/doz aralığında olmasına rağmen, bazı ürünlerin

daha düşük seviyelerde etkili olduğu, bazı ürünlere ise daha büyük miktarlarda ihtiyaç duyulduğu gösterilmiştir. Probiyotikler için genel bir doz belirtmek mümkün değildir; doz, sağlık yararı gösteren insan çalışmalarına dayanmalıdır.

Probiyotikler canlı olduğundan, ürünün depolanması sırasında sayıları azalabilir. Sorumlu üreticiler, ürüne raf ömrünün sonunda etiketin üzerinde belirtilen potensin altına düşmeyecek şekilde fazla miktarda mikroorganizma koyarlar. Başkaları kadar iyi çalışılmamış olsa da spor oluşturan probiyotik suşlar, raf ömrü boyunca çevresel strese karşı üstün direnç avantajına sahiptir. Piyasadaki probiyotik ürünlerin, bazı durumlarda ürün içinde bulunan canlı mikropların sayıları ve türleri ile ilgili etiket iddialarını karşılayamadığı gösterilmiştir (1).

### **1.3. Farmakoloji**

Farmakokinetik çalışmaların çoğu alınan probiyotiklerin intestinal kanalda sağkalımını tanımlamaktadır. Bu özellik oldukça değişkendir ve doz-yanıt çalışmaları sınırlı olduğundan klinik etkililik ile ilişki kurmaktan hala uzaktır. Bağırsakta hedef dokudaki konsantrasyonları ölçen çalışmalar nadirdir (10). Oldukça yüksek dozların yararı sezgiseldir, ancak yüksek doz tanımı gibi tanımlar tamamen kuramsaldır. Araştırmacı fikirden ziyade kanıtlanmış gerçeklere odaklanmalıdır. Gösterilen etki nedir, hangi kanıt seviyesindedir, hangi popülasyonda uygulanmıştır, hangi ürün hangi dozda kullanılmıştır soruları yanıtlanmalıdır.

Probiyotiklerin in vivo sağkalımlarını ya da epitel veya intestinal mukusa tutunma yollarını tahmin etmeye yardımcı metotlar geliştirilmiştir. Örneğin suşların asit veya safra ya da pankreatik enzimle zenginleştirilmiş medyumda sağkalımları ölçülebilir. Bazı modeller asidifikasyon ve gastrik sekresyon, safra sekresyonu veya intestinal geçiş süreçlerini oluşturur/taklit eder. Suşların epitele ya da mukusa yapışması genellikle insan veya hayvan mukusu ve

Caco2 veya HT29 gibi hücre hatları kullanılarak çalışılır. Ancak deney şartları önemlidir ve in vivo durumu öngörebilmeleri/yansıtırma özellikleri tartışmalıdır. Probiyotiklerin farmakokinetiğini değerlendirmenin en iyi yolu in vivo ölçümdür. Çoğu çalışma dışkıda ve çok azı da sadece terminal ileuma kadar sağkalımı değerlendirmiştir (10).

Klinik bir etki elde etmek için probiyotik konsantrasyonunun genelde ince bağırsakta  $10^6$  CFU KOB koloni oluşturan birim/ml ve dışkıda  $10^8$  CFU/g değerlerinin üzerinde olması gerektiği belirtilmektedir. Ancak bu iddiaların bilimsel dayanağı sınırlıdır. İnce bağırsağında patolojik bakteri kolonizasyonu olan kişilerde bakterilerin klinik etkileriyle (diyare) ilişki önemli olduğu için ince bağırsaktaki konsantrasyonların ölçümü önerilmiştir (10).

#### **1.4. Ürün güvenliği**

Günümüzde kullanılmakta olan çoğu probiyotik ya fermente edilmiş gıdalardan ya da sağlıklı bir insanda kolonize mikroplardan türemiştir ve onlarca yıldır ürünlerde kullanılmaktadır. Fermente edilmiş gıdalarda laktobasilin prevalansı temelinde, insan vücudunda normalde kolonize olmalarına ve bunlara atfedilen düşük enfeksiyon seviyesine dayanarak, alandaki uzmanlar tarafından patojenik potansiyeli oldukça düşük olarak kabul edilir. *Bifidobacterium* türlerinin de benzer güvenlik kayıtları vardır. Çoğu ürün genel olarak sağlıklı bir popülasyon için tasarlanmıştır, bu nedenle, bağışıklığı iyi olmayan veya altta yatan ciddi bir hastalığa sahip kişilerde kullanımı, etkililiği kanıtlanmış suşlar ve endikasyonlarla sınırlandırılır. Mikrobiyolojik kalite standartları, risk altındaki hastaların ihtiyaçlarını karşılamalıdır (11).

Gıda fermantasyonu ile ilişkisi uzun bir süredir bilinen geleneksel laktik asit bakterileri, genel olarak sağlıklı popülasyonlar ve geleneksel olarak kullanılan miktarlarda

gıdaların ve takviyelerin bir parçası olarak oral tüketim için güvenli olarak kabul edilir.

### **1.5. Probiyotiklerin klinik kullanımı**

Probiyotikler, genel gıda yasasında yer alan ve insan ve hayvan sağlığı için güvenli olmaları gereken düzenlemelere tabidir. ABD'de, tüketim amaçlı kullanılan mikroorganizmalar, FDA tarafından düzenlenen GRAS (Genel Olarak Güvenli Kabul Edilir) statüsüne sahip olmalıdır. Avrupa'da, EFSA (Avrupa Gıda Güvenliği Kurumu), QPS (Nitelikli Güvenlik Varsayımı) terimini tanımlanmıştır. QPS konsepti, güvenli kullanım öyküsü ve antibiyotiklere karşı edinilmiş direnç riskinin olmayışı dahil olmak üzere, bakteri takviyelerinin güvenli değerlendirilmesinin bazı ek kriterlerini içermektedir (12, 13).

Bir madde (probiyotik gibi) ile istenen sonuçların (sağlıklı bir sindirim sisteminin korunması gibi) arasında bir ilişki olup olmadığını belirlemek için şu kriterleri incelemek önemlidir: zamansal ilişki, ilişkinin gücü, doz yanıtı, bulguların tekrarlanması, biyolojik olasılık, alternatif açıklamaların değerlendirilmesi, maruz bırakmayı durdurma, ilişkinin spesifitesi ve diğer bilgilerle tutarlılık (14). Farklı epidemiyolojik otoriteler arasında ince anlaşmazlıklar vardır, ancak Bradford Hill Kriterlerine dayanan bu kriterler nedensel bir ilişkiyi belirleyen önemli faktörlerdir. Tercihen sistematik derleme ve meta-analiz süreci ile değerlendirilen, uygun şekilde güçlendirilmiş, iyi tasarlanmış randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ), nedensellik üzerine sonuç çıkarmada kanıt sağlar. Sağlık faydaları için kanıtları değerlendirirken kanıtların toplamının dikkate alınması gerektiği yaygın olarak kabul edilmektedir.

İyi kontrollü müdahale çalışmaları, sistematik derlemeler ve meta-analizler, halk sağlığı açısından önemli etkileri olanlar da dahil olmak üzere, probiyotiklerin yararlarına dair ikna edici kanıtlar sağlamaktadır (15, 16).

### 1.5.1. Kolorektal kanser önleme

Diyetin kolorektal kanserin başlangıcına katkıda bulunduğu düşünülmüş ve hem probiyotikler hem de prebiyotiklerin kolorektal kanserle ilişkili biyobelirteçleri iyileştirdiği gösterilmişse de insanlarda kolorektal kanserin önlenmesinde probiyotiklerin veya prebiyotiklerin herhangi bir yararını gösteren sınırlı veri bulunmaktadır (1).

### 1.5.2. Diyare tedavisi ve önlenmesi

Bazı probiyotik suşlar, çocuklarda akut enfeksiyöz diyarenin şiddetini ve süresini azaltmada yararlı bulunmuştur. Oral uygulama, çocuklarda akut diyare hastalığının süresini yaklaşık 1 gün kısaltmaktadır (17). Probiyotiklerin güvenli ve etkili olabileceğini düşündüren tutarlı sonuçlar veren diğer probiyotik suşları test eden kontrollü klinik çalışmaların birkaç meta-analizi yayınlanmıştır. Çoğu bebek ve çocuklar olmak üzere 8014 kişiyi kapsayan akut enfeksiyöz diyarede probiyotik kullanımını değerlendiren 63 çalışmadan oluşan Cochrane Sistemik derlemesinde yazarlar kontrole göre diyare süresinin ve ishal sıklığının neredeyse tüm çalışmalarda azaldığını ve probiyotiklerin yan etkilerinin görülmediğini belirtmektedir. Bununla birlikte, etki mekanizmaları türe özgü olabilir (18).

Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Topluluğu'nun (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN)) GRADE (Öneri Değerlendirme, Geliştirme ve Değerlendirme Dereceleri) sistemini kullanarak kanıt ve öneri derecelerini belirlediği akut gastroenterit tanısı olan çocuklarda rehidratasyon tedavisine ek olarak düşünülebilecek probiyotikler aşağıda belirtilmiştir (17):

a) kanıt kalitesi düşük ancak güçlü önerilen *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), *S boulardii*,

b) kanıt kalitesi çok düşük ancak zayıf önerilen; *L reuteri* DSM 17938, ve ısı ile inaktive *L acidophilus* LB (probiyotik tanımına uymuyor)

ESPGHAN probiyotik ve prebiyotik çalışma grubunun akut gastroenteritli (AGE) çocuklar için genel önerileri aşağıda yer almaktadır:

1. Rehidrasyon, AGE için temel tedavidir ve mümkün olan en kısa sürede uygulanmalıdır.
2. Genel olarak, rehidrasyon tedavisine yardımcı olarak probiyotikler (grup olarak) eklenmesi diyare süresini yaklaşık 1 gün azaltmaktadır;
3. Probiyotik etkiler suşa spesifiktir; böylece, her birinin etkinliği ve güvenliği belirlenmeli ve bu suşların kullanılmasına dair öneriler uygun şekilde yapılmalıdır.
4. Bir probiyotik mikroorganizmanın güvenlik ve klinik etkileri diğer probiyotik mikroorganizmalarla karşılaştırılmamalıdır.
5. Belirli bir probiyotik (ler)in etkinliğine ilişkin kanıt olmaması, gelecekteki çalışmaların sağlık yararını göstermeyeceği anlamına gelmez.
6. Çalışma grubu, Probiyotik ajanın bileşimi ve içeriği de dahil tüm faktörlerin yasal düzenlenmiş kalite kontrolüne sahip bir üreticiye ait, iyi yönetilen RKÇ'larda etkinliği doğrulanmış olan bir probiyotiğin seçilmesini önerir.
7. Belirli bir ortamda spesifik bir dozda spesifik suşların etkinliğini belgeleyen çalışmalar, daha düşük bir dozda ve farklı bir ortamdaki sağlık etkilerinin varlığını desteklemek için yeterli kanıt değildir.

Antibiyotik tedavisi alan yetişkinlerde veya çocuklarda antibiyotik ilişkili diyarenin önlenmesinde, güçlü bir etki kanıtı vardır. İyi kalitedeki çalışmaları değerlendiren sistematik derlemelerde bazı ürünlerin klinik olarak etkili olduğu endikasyonlar bildirilmiştir. *Saccharomyces boulardii*'nin değerlendirildiği 21 çalışmadan oluşan metanaliz hem çocuklar hem de erişkinlerde antibiyotiğe bağlı diyare riskinin yarıya indiğini göstermektedir. Bu



çalışmaya göre diyarenin absolu riski %18,7'den %8,5'e düşmektedir (18).

Birkaç çalışma hastanede yatan bebekler ile kreş bebeklerinde (risk altındaki popülasyonlar/gruplar) sindirim sistemi enfeksiyonlarına odaklanmıştır. İki çalışmada süte *Bifidobacterium spp.*, *Streptococcus thermophiles* veya *Lactobacillus rhamnosus GG* eklenmesi ile rotavirus gastroenteriti dahil nozokomiyal diyare riskinin yaklaşık yarıya azaldığı gösterilmiştir. Ancak hastanede yatan 220 İtalyan bebeğin yer aldığı bir çalışmada *Lactobacillus rhamnosus GG*'un koruyucu etkisi gösterilememiştir (18).

2016 yılında yayınlanan bir meta-analizde probiyotiklerin antibiyotik alan hastalarda *C.difficile* ile ilişkili diyare riskini azaltabildiği sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte, yazarlar, en iyi dozu ve suşu belirlemek için ek çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmektedir (19).

Bağırsak mikrobiyotası intestinal bariyer fonksiyonunu güçlendirerek, doğal bağıışıklığı iyileştirerek ve intestinal onarım mekanizmalarını uyararak radyasyona bağlı diyarede önemli rol oynamaktadır. Bir metaanaliz çalışmasında probiyotiklerin radyasyona bağlı diyarenin önlenmesinde ve olasılıkla tedavisinde yarar sağlayacağı sonucuna varılmıştır (1).

### **1.5.3. *Helicobacter pylori* eradikasyonu**

2016 Maastricht V/Floransa Konsensus raporu *H. Pylori* enfeksiyonu tedavisinde probiyotik ve prebiyotiklerin tedavinin yan etkilerini azaltmada umut verici olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, kanıt kalitesi ve öneri derecesi düşüktür. 2014 yılına ait randomize kontrollü çalışmalardan oluşan bir metaanaliz, *H. Pylori* enfeksiyonunda uygulanan antibiyotik tedavisinde belirli probiyotiklerin kullanılmasının eradikasyon oranlarını arttırmada etkili olabileceğini öne sürmektedir. Antibiyotik

tedavisi olmaksızın tek başına probiyotik kullanımı ile eradikasyonun etkili olacağına dair kanıt bulunmamaktadır (1).

#### **1.5.4. Hepatik ensefalopatinin önlenmesi ve tedavisi**

Laktuloz gibi prebiyotikler hepatik ensefalopatinin önlenmesi ve tedavisi için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bir probiyotik karışımının kullanıldığı çalışmanın sonucu minimal hepatik ensefalopatiyi tersine çevirebileceğini düşündürmektedir (1).

#### **1.5.5. İmmün yanıt**

Birçok probiyotik suşun ve prebiyotik oligofruktozun bağışıklık yanıtını iyileştirmede yararlı olduğuna dair kanıtlar vardır. Akut enfeksiyöz hastalığın (çocuklarda nozokomiyal diyare, kışın influenza atakları) önlenmesi ve aşılara karşı antikör yanıtlarının test edilmesine yönelik çalışmalarda artmış immün yanıtları düşündüren kanıtlar elde edilmiştir (1).

#### **1.5.6. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları**

Endojen mikrobiyota rahatsızlıklarının kriptojenetik inflamatuvar bağırsak hastalıklarında zararlı proinflamatuvar rol oynadığından kuvvetle şüphelenilmektedir. Mikroorganizmalar, tam tersine bir dereceye kadar koruma ile ilişkilidir. Birkaç randomize kontrollü çalışmada Crohn hastalığı, ülseratif kolit veya poşitte probiyotikler değerlendirilmiştir. Crohn's hastalığında probiyotik çalışmaları, probiyotiklerin Crohn hastalığının remisyonunun sürdürülmesinde yararlı olduğunu gösteren hiçbir kanıt olmadığını göstermiştir. Sonuçlar ülseratif kolitte (*E.coli* Nissle 1917 ve VSL#3) zayıf pozitif saptanmıştır. Bazı probiyotiklerin hem erişkin hem de pediatrik popülasyonlarda hafif ila orta derecede aktif ülseratif kolitte, daha yüksek yanıt ve remisyon oranlarının elde edilmesinde güvenli ve geleneksel tedavi kadar etkili olduğu bulunmuştur. Poşitte (VSL#3) örneklem sayısı düşük olmakla birlikte iyi olduğu kaydedilmiştir (18).

Bazı probiyotiklerin, poşit'in ilk atağını önlemede ve antibiyotiklerle remisyonun indüklenmesinden sonra poşit'in

daha fazla tekrarlanmasını önlemede yararlı olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır. VSL#3 4 *lactobacilli* suşu (*casei*, *plantarum*, *acidophilus*, *bulgaricus*), 3 *bifidobacteria* suşu (*longum*, *breve*, *infantis*) ve 1 tane *S.thermophilus* suşundan oluşan bir karışımdır. 9 ay tedavi edilen rekürren poşitli 40 hastanın yer aldığı çift kör bir randomize kontrollü çalışmada VSL#3 plaseboya göre relaps riskini kuvvetle azaltmıştır (%15'e karşı %100) (20). Ülseratif kolit nedeniyle ileo-anal poş anastomozu yapılan 40 hastanın yer aldığı başka bir randomize kontrollü çalışmada 12 aylık tedavi sonrası probiyotik alan grupta plaseboya göre poşit daha az sıklıkta olmuştur (%10'a karşı %40) (20). Probiyotikler hafif aktiviteye sahip poşit'li hastalara veya remisyon dakiler için bakım tedavisi olarak önerilebilir.

*E.coli* Nissle 1917 ile yapılan 3 çift kör çalışmada ülseratif kolit ve relapsını önlemedeki etkinliği, mesalazine eşdeğer görülmüştür (18).

### **1.5.7. İrritabl bağırsak sendromu**

Fonksiyonel sindirim bozuklukları toplum sağlığı açısından önemlidir. Bu bozukluklarda plasebo etkisi oldukça yüksektir (%40 kadar), Önerilen çeşitli tedavilerin sıklıkla hastaların beklentilerini karşılamada yeterli olmayan tutarsız etkileri vardır. Irritable bağırsak sendromunu (IBS) ve daha az şiddetli olan intestinal rahatsızlık vakalarında çeşitli probiyotikleri değerlendiren randomize kontrollü çalışmaların sayısı artmıştır. Bazı RKÇ'ların sonuçları olumlu yöndedir. Sonlanım noktaları çalışmalar arasında değişiklik göstermektedir (total semptomlar, şişkinlik gibi spesifik semptomlar, skorlar) ve sadece birkaç çalışma 220'den fazla hasta almıştır; bununla birlikte sistematik analizler bazı probiyotiklerin IBS olgularında etkili olduğu sonucuna varmıştır (21).

IBS ve daha hafif fonksiyonel sindirim bozuklukları olan hastalarda diyetle alınan probiyotiklerin etkililiğini daha katı değerlendirme sistemi kullanarak araştıran çalışmalar da

yürütülmüştür. Fermente süt ürünlerinde bulunan en çok çalışılmış probiyotik olan *B.lactis* CNCM I-2494 (*B.animalis* DN-173 010 olarak da bilinir), sağlıklı kadınlar veya konstipe gönüllülerin yer aldığı 4 RKÇ'da koloni geçişini azaltmıştır (22). Probiyotik tedaviler sonucunda abdominal şişkinlik ve şişkinlikte azalma, yayınlanan çalışmalarda tutarlı bir bulgudur; Bazı suşlar ağrıyı hafifletebilir ve küresel rahatlama sağlayabilir. Literatürde, bazı probiyotiklerin, fonksiyonel karın ağrısı olan hastalarda semptomları hafifletebileceği ve yaşam kalitesini arttırabileceği öne sürülmüştür.

### **1.5.8. Laktöz malabsorpsiyonu**

Laktözün intoleransı erişkinlerde yaygındır. Düşük intestinal laktaz seviyesi nedeniyle bu disakkaridi sindirme kapasitesi sınırlanan bireylerin, büyük miktarda laktöz alması sonucunda görülür. Bu durum gastroenteropati, bağırsak rezeksiyonu, çölyak hastalığı ve özellikle IBS' ye bağlıdır veya agrave olur. Yoğurt ile laktöz alımı süte göre daha iyi tolere edilir ve emilir. Bunun iki nedeni vardır: daha yavaş gastrointestinal geçiş ve yoğurttaki bakteriden alınan ve bağırsakta serbestlenen laktaz. Bu nedenle probiyotik bakterinin ürünü olan laktazın laktöz sindiriminde direkt enzimatik etkisi vardır (18).

*Streptococcus thermophilus* ve *Lactobacillus delbrueckii* alt suş *bulgaricus*, laktöz sindirimini iyileştirir ve laktöz intoleransı ile ilgili semptomları azaltır. Bu, canlı kültürlerle yoğurt tüketen bireylerle yapılan bir dizi kontrollü çalışmada doğrulanmıştır (1).

### **1.5.9. Nekrotizan enterokolit**

Probiyotik destek preterm yenidoğanlarda nekrotizan enterokolit riskini azaltır. Randomize kontrollü çalışmaların meta analizleri de test edilen tüm probiyotik preparatların etkili olmadığını gösterilmesine rağmen probiyotikle tedavi edilen gruplarda ölüm riskini azaltmıştır (23, 24).

### **1.5.10. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı**

Steatohepatiti hafifletmek için bir tedavi seçeneği olarak bazı probiyotiklerin yararlılığı, yetişkinlerde ve çocuklarda bir dizi randomize klinik çalışma ile kanıtlanmıştır. Probiyotikler, homeostaz değerlendirme modeli (HOMA) skorları, kan kolesterol, tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ve karaciğer fonksiyon testleri-alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) sonuçlarında iyileşmeler sağlamıştır. Uzun vadeli faydaları doğrulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (25, 26)

### **1.5.11. Bebekte egzama ve alerjiler**

İmmün sistemle probiyotiklerin etkileşme kapasitesini gösteren çalışmalar alerjilerin önlenmesi veya tedavisinde değerlendirilmesi için klinik çalışmaların yapılmasını sağlamıştır. Erişkinde yapılan çalışmalar yetersizdir, ancak yenidoğanlarda pozitif sonuçlar gözlenmiştir. Bu durum yaşamın ilk aylarında mikrobiyal ajanlara maruziyetinin azalması nedeniyle endüstri ülkelerinde alerjik hastalıklardaki artışı açıklayan hijyen teorisi ışığında yorumlanmıştır. Çift kör randomize kontrollü bir çalışmada *L.rhamnus* GG atopik bebek egzeması gelişme riski altındaki bebeklerin (atopi aile öyküsü) annelerine ve sonra ilk altı ay boyunca bebeklerine verilmiştir. Probiyotik ile atopik egzama riskinde %50 azalma gözlenmiştir (18). Astım gibi atopinin diğer tipleri etkilenmemiştir.

## **2. Prebiyotikler**

Prebiyotik kavramı, probiyotiklerden daha yeni bir konudur ve ilk olarak 1995 yılında Gibson ve Roberfroid tarafından önerilmiştir. Konak tarafından sindirilememesi ve doğal yararlı mikroplar üzerinde olumlu bir etki yaratarak bireyin sağlığına yarar sağlaması bir prebiyotiğin temel özelliklerini oluşturmaktadır. Prebiyotiklerin veya probiyotiklerin uygulanması ile trilyonlarca komensal mikropların hâkim

olduğu bağırsak ortamını etkilemek ve böylece insan sağlığına yarar sağlamak amaçlanmaktadır (1).

Farklı prebiyotikler farklı yerli bağırsak bakterilerinin büyümesini teşvik eder. Prebiyotikler bağırsak mikrobiyotasını modifiye etmek için büyük bir potansiyele sahiptir, ancak bu modifikasyonlar bireysel suşlar ve türler düzeyinde meydana gelir ve önceden kolayca tahmin edilemez. Ayrıca bağırsak ortamı, özellikle pH, türler arası rekabetin sonucunu belirlemede önemli bir rol oynar. Hem etkililik hem de güvenilirlik nedenlerinden dolayı, insan sağlığına fayda sağlamayı amaçlayan prebiyotiklerin geliştirilmesi, sonuçta ortaya çıkabilecek son derece bireysel tür profillerini hesaba katmalıdır (27).

Meyve, sebze, tahıl ve diğer yenebilir bitkiler, potansiyel prebiyotikler oluşturan karbonhidrat kaynaklarıdır. Domates, enginar, muz, kuşkonmaz, çilek, sarımsak, soğan, hindiba, yeşil sebzeler, baklagiller, yulaf, keten tohumu, arpa ve buğday potansiyel kaynaklar olarak sıralanabilir. Bazı yapay olarak üretilen prebiyotikler arasında laktuloz, galaktooligosakkaritler, fruktooligosakkaritler, maltooligosakkaritler, siklodekstrinler ve laktosakkaroz yer alır. Laktuloz üretilen oligosakkaritlerin önemli bir bölümünü (%40 kadar) oluşturur. İnulin ve oligofruktoz gibi fruktanların, birçok probiyotik türüyle en çok kullanılan ve etkili olanlar olduğuna inanılmaktadır (28).

### **2.1. Prebiyotik Seçim Kriterleri**

Wang (2009)'a göre, prebiyotikler gibi gıda bileşenlerinin sınıflandırılması için beş temel kriter bulunmaktadır (29).

1. Bağırsağın üst kısımlarında sindirime karşı dirençli olması
2. Bağırsak mikrobiyotası ile fermente olması
3. Konakçı sağlığına yararlı etkisinin olması
4. Probiyotiklerin büyümesini seçici olarak uyarması
5. Çeşitli gıda işleme koşullarında stabilite göstermesi

İlk kriter, prebiyotiklerin, sindirim sisteminin üst segmentlerinde sindirilmemiş (veya kısmen sindirilmemiş) olduğunu varsayar. Sonuç olarak, potansiyel olarak yararlı bakteriler tarafından seçici olarak fermente edildiği kolonlara ulaşırlar (30). Fermantasyon, farklı KZYA'lerinin relatif bolluğundaki değişikliğe veya üretim artışına, dışkı kitlesinin artmasına, kolonik pH'ın orta derecede azalmasına, nitroz son ürünlerin ve fekal enzimlerin indirgenmesine ve konak için yararlı olan immünolojik sistemde iyileşmeye yol açabilir (üçüncü kriterin gereği). Bağırsak bakterilerinin potansiyel olarak sağlığı koruma ve esenlik ile ilişkili olan büyüme ve/veya aktivitesinin seçici uyarımı başka bir kriter olarak kabul edilir. Sınıflamanın son kriteri, bir prebiyotığın gıda işleme koşullarına dayanabilmesi ve değişmeden, yıkılmamış veya kimyasal olarak değişmeden kalması ve bağırsakta bakteriyel metabolizma için hazır olması gerektiğini varsaymaktadır (29). Prebiyotiklerin yapısı uygun şekilde belgelendirilmeli ve farmasötik formüller, gıda veya yem katkı maddeleri olarak kullanılan bileşenlerin endüstriyel ölçekte elde edilmesi nispeten kolay olmalıdır (28).

Prebiyotikler, probiyotiklere alternatif olarak veya bunlar için ek destek olarak kullanılabilir. Yiyeceklerin ve içeceklerin raf ömrü boyunca uzun süreli stabil olmaları, işleme dayanıklılığı ve ürünlerin lezzeti ve kıvamı üzerinde olumlu bir etki gösteren fiziksel ve kimyasal özellikleri, probiyotiklerle olan rekabette prebiyotikleri destekleyebilir. Ek olarak, gastrointestinal kanalda bulunan asitler, proteazlar ve safra tuzlarına karşı direnç, prebiyotiklerin diğer elverişli özellikleri olarak düşünülebilir. Prebiyotik maddeler, konağın bağırsak ekosisteminde bulunan mikroorganizmaları seçici olarak uyarır ve böylece bakterilerle yarışma ihtiyacını ortadan kaldırır. Bağırsak mikrobiyotasının prebiyotikler tarafından uyarılması aynı anda KZYA seviyesini etkileyerek, fermantasyon

aktivitelerini belirlemekte ve konakçı sağlığına fayda sağlamaktadır. Ayrıca, prebiyotikler bağırsak pH'sında azalmaya neden olur ve bağırsaktaki suyun ozmotik tutulumunu sağlar. Bununla birlikte, prebiyotiklerin aşırı dozunun şişkinlik ve ishale yol açabileceği düşünölmelidir- bu etkiler aşırı probiyotik tüketimi durumunda mevcut değildir. Prebiyotikler uzun süreli ve profilaktik amaçlar için tüketilebilir. Ayrıca, doğru dozlarda kullanıldığında, diyare, UV ışığına duyarlılık veya antibiyotiklerin neden olduğu karaciğer hasarları gibi herhangi bir yan etki göstermezler. Prebiyotik maddeler alerjen değildir ve antibiyotik dirençli genleri çoğaltmazlar. Tabii ki, prebiyotiklerin kullanımıyla seçilmiş patojenlerin eliminasyonunun etkisi antibiyotiklerden daha düşük olabilir, ancak yukarıda bahsedilen özellikler onları antibiyotiklerin doğal bir ikamesi haline getirmektedir (28).

## **2.2. Prebiyotik maddeler**

Belirlenmiş prebiyotiklerin çoğu, insan ve hayvan diyetlerinde doğal olarak meydana gelen çeşitli moleköler yapıların karbonhidratlarıdır. Potansiyel prebiyotiklerin fizyolojik özellikleri, konakđın sağlığı üzerindeki yararlı etkilerini belirler. Prebiyotikler şu özelliklere göre sınıflandırılabilir (28):

- sindirilmemiş (veya kısmen sindirilmemiş);
- oral boşluktaki bakteriler tarafından yetersiz fermente edilmiş/mayalanmış;
- görünüşte yararlı bağırsak bakterileri tarafından iyi fermente edilmiş/mayalanmış;
- bağırsaktaki potansiyel patojenler tarafından yetersiz fermente edilmiş/mayalanmış;

Diyet lifi gibi karbonhidratlar potansiyel prebiyotiklerdir. Prebiyotik ve diyet lifi alternatif olarak gastrointestinal sistemde sindirilmeyen gıda bileşenleri için kullanılan



terimlerdir. Bu iki terim arasında anlamlı bir fark, prebiyotiklerin kesin olarak tanımlanmış mikroorganizma grupları tarafından fermente edilmesi ve diyet lifinin kolonik mikroorganizmaların çoğunluğu tarafından kullanılmasıdır (31). Bu nedenle, temel sınıflandırma kriterlerinden biri göz önünde bulundurulduğunda, bu terimlerin alternatif olarak kullanılması her zaman doğru değildir. Prebiyotikler bir diyet lifi olabilir, ancak diyet lifi her zaman prebiyotik değildir. Aşağıdaki nişasta olmayan polisakkaritler, diyet lifi olarak kabul edilir: selüloz, hemiselüloz, pektinler, reçineler, deniz algleri, ayrıca laktuloz, soya oligosakkaritleri, inülinler, fruktooligosakkaritler, galaktooligosakkaritler, ksiloligosakkaritler ve isomaltooligosakkaritler. Birbirine bağlanan monomerlerin sayısına dayanarak, prebiyotikler aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir: disakkaritler, oligosakkaritler (3-10 monomerler) ve polisakkaritler. İn vivo ve in vivo çalışmalarla kanıtlandığı gibi, prebiyotik maddelerin sınıflandırılması için en umut verici ve tatmin edici kriterler, fruktooligosakkaritler (FOS), galaktooligosakkaritler (GOS), izomaltooligosakkaritler (IMO), ksiloligosakkaritler (XOS) dahil oligosakkaritlerdir. transgalaktooligosakkaritler (TOS) ve soya oligosakkaritler (SBOS) de dahil olmak üzere oligosakkaritlerdir (28).

Ayrıca, inulin, reflü nişastası, selüloz, hemiselüloz veya pektin gibi polisakkaritler potansiyel olarak prebiyotikler olabilir. Prebiyotikler olarak glukooligosakkaritler, glikooligosakkaritler, laktitol, izomaltooligosakkaritler, stakyo, rafinoz ve sakkaroz kullanımı ileri çalışmalar gerektirmektedir (28). Tablo-3.'de literatürde yer alan aday prebiyotiklerin listesi sunulmaktadır.

**Tablo-3.** Bilimsel Literatürde Yer Alan Aday Prebiyotiklerin Listesi (32).

• Frukto-oligosakkaritler (FOS), İnülin dahil *
• Galakto-oligosakkaritler (GOS)*
• Laktuloz
• İzomalto- oligosakaritler (IMO)
• Laktosükroz
• Polidekstroz (PDX)
• Ksilo-oligosakkarit (XOS)
• Mannan-oligosakaritler (MOS)
• Soya oligosakkaritleri (SOS)
• Gluko-oligosakkarit (GIOS)
• Genti-oligosakkaritler (GiOS)
• Arabino-ksilo-oligosakkaritler (AXOS)
• Çimlenmiş arpa gıda maddeleri
• Oligodextrans
• Glukonik asit
• Pektik-oligosakkaritler
• Laktoz
• Glutamin ve hemiselüloz bakımından zengin substratlar
• Dayanıklı nişasta ve türevleri
• Melibiyozdan oligosakkaritler
• Laktoferrin türevi peptid
• N-asetilkitoooligosakkaritler
• İzoflavonik fitoöstrojenler
• Çeşitli lifler ve türevleri

\* Günümüzde prebiyotikler olarak en güçlü kanıt düzeyine sahip olan karbonhidratlar (çoklu in vitro ve in vivo incelemelerden elde edilen bilgiye göre listelenmektedir.

### 2.3. Prebiyotiklerin etki mekanizması

Prebiyotikler doğal ürünlerde bulunurlar, fakat aynı zamanda yiyeceklere de eklenebilirler. Bu eklemelerin amacı besin ve sağlık değerlerini iyileştirmektir. Bazı örnekler şunlardır: inulin, fruktooligosakkaritler, laktuloz ve galaktoz ve  $\beta$ -glukanların türevleri. Bu maddeler probiyotikler için bir ortam olarak hizmet edebilir. Büyümelerini uyarırlar ve hiçbir mikroorganizma içermezler.

Prebiyotikler, konak enzimleri tarafından sindirilmeyen ve pratik olarak değiştirilmemiş bir formda sakkarolitik bakteriler (örn., *Bifidobacterium* cinsi) tarafından fermente edildikleri kolona ulaşırlar. Prebiyotiklerin tüketimi, bağırsak mikrobiyotasının bileşimini ve metabolik aktivitesini büyük ölçüde etkiler. Bu, lipid metabolizmasının modülasyonundan, kalsiyumun emilebilirliğinin artmasından, immünolojik sistem üzerindeki etkisinden ve bağırsak fonksiyonunun değiştirilmesinden kaynaklanmaktadır (33). Prebiyotiklerin mikrobiyotadaki sadece belirli türlerin kullanabileceği bir enerji kaynağı sağlamasının mikrobiyota bileşimi ve metabolizması üzerinde bu diğer faktörlere göre daha büyük bir etkiye sahip olması oldukça olasıdır. Prebiyotiklerin moleküler yapısı, fizyolojik etkilerini ve bunları bağırsakta karbon ve enerji kaynağı olarak kullanabilen mikroorganizma türlerini belirler. Prebiyotik aktiviteyi gösteren karbonhidratların çeşitliliğine rağmen, prebiyotik uygulamalarının etkisinin, çoğu *Bifidobacterium* cinsi olmak üzere yararlı bakterilerin sayısında artış olduğu gösterilmiştir (34).

Prebiyotiklerin immünolojik fonksiyonlar üzerindeki yararlı etkisinin mekanizması açık değildir. Birkaç olası model önerilmiştir (35):

(1) Prebiyotikler, hepatik lipojenik enzimlerin etkisini, propiyonik asit gibi KZYA'lerinin artan üretimini etkileyerek düzenleyebilirler.

(2) Fermentasyonun bir sonucu olarak KZYA'lerinin (özellikle bütirik asit) üretimi, histon asetilasyonunun bir modülatörü olarak tanımlanmıştır, böylece transkripsiyon faktörleri için sayısız genin kullanılabilirliği artmıştır.

(3) Müsin üretimini modüle edebilirler.

(4) FOS ve diğer bazı prebiyotiklerin bağırsak ilişkili lenfoid dokularda (GALT) ve periferik kanda lenfosit ve/veya lökosit sayısında artışa neden olduğu gösterilmiştir.

(5) GALT'ler tarafından IgA'nın artan sekresyonu intra-inflamatuvar makrofajların fagositik fonksiyonunu uyarabilir.

Prebiyotiklerin temel amacı, gastrointestinal sistemdeki yararlı bakterilerin büyümesini ve aktivitesini uyarmaktır ve bu da konakçıya bir sağlık yararı sağlar. Antagonizma (antimikrobiyal maddelerin üretimi) ve epitelyal adezyon ve besin maddeleri için rekabet gibi mekanizmalar yoluyla, bağırsak mikrobiyotası patojenler için bir bariyer görevi görür. Karbonhidrat metabolizmasının nihai ürünleri daha sonra konakçı tarafından enerji kaynağı olarak kullanılan çoğunlukla asetik asit, bütirik asit ve propiyonik asit gibi KZYA'leridir (36).

Karbohidratların fermentasyonu sonucunda *Bifidobacterium* veya *Lactobacillus* gastrointestinal patojenlerin gelişmesini inhibe eden bazı bileşikler üretebilir ve yanı sıra bağırsak pH'ında bir azalmaya neden olabilir (). Ayrıca, *Bifidobacterium* cinsi bakteriler üretilen KZYA'leri ve düşük pH'a tolerans gösterir. Bu nedenle, yararlı bağırsak bakterilerinin geliştirilmesi üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle, prebiyotiklerin uygulanması patojenlerin gelişiminin inhibisyonuna katılabilir. Prebiyotikler tarafından patojenlerin gelişiminin inhibisyonu ile ilgili çok az sayıda belgelenmiş çalışma sonucu vardır. Bir sıçan modelinde *Salmonella Enteritidis* enfeksiyonlarının önlenmesinde laktuloz kullanımı incelenmiştir. Bulguları, laktuloz fermentasyonu sonucunda bağırsağın asitleşmesinin,

patojenlerin gelişimini azalttığını ve bağırsaktan patojenlerin translokasyonunu artırdığını göstermiştir (28). Prebiyotiklerin uygulanmasının, çoğunlukla magnezyum ve kalsiyum minerallerinin emilimini arttırdığı da gösterilmiştir (37).

#### **2.4. İnsanlar için prebiyotikler**

Diyette prebiyotiklerin varlığının sağlığa sayısız yararı vardır. Kolorektal karsinom üzerine yapılan çalışmalar, hastalığın sıklıkla sebze ve meyveyi yiyen kişilerde daha az görüldüğünü göstermiştir. Bu etki çoğunlukla inülin ve oligofruktoza atfedilir. Bu prebiyotiklerin avantajları arasında, kan LDL (düşük dansiteli lipoprotein) seviyesinin azaltılması, immünolojik sistemin uyarılması, kalsiyumun emiliminin artırılması, doğru intestinal pH değerinin korunması, düşük kalori değeri ve peptik ülser ve vajinal mikoz belirtileri hafifletilmesinden bahsedilebilir. İnulin ve oligofruktozun insan sağlığı üzerindeki diğer etkileri karsinogenin önlenmesi, laktoz intoleransına destek veya dış çürüğü tedavisidir. Sıçan çalışmaları, beş hafta boyunca inülin uygulamasının kan triaçilgliserol düzeylerinde anlamlı bir azalmaya neden olduğunu göstermiştir. İnsan çalışmaları, bir ay boyunca 12 g inülinin günlük kullanımının, kan VLDL (çok düşük dansiteli lipoprotein) seviyelerinin düşmesine (triasilgliserollerin%27 ve kolesterolün %5 azaltılması) yol açtığını göstermiştir. Bu etki, prebiyotiklerin hepatik metabolizma üzerindeki etkisi ve asetil-CoA karboksilaz ve glukoz-6-fosfat dehidrogenaz inhibisyonu ile ilişkilidir. Ayrıca oligofruktozun lipit katabolizmasını hızlandırdığı düşünülmektedir (28).

Bir fare modelinde *Salmonella Typhimurium* enfeksiyonlarının önlenmesinde galaktooligosakkaritlerin (GOS) koruyucu etkisini gösterilmiştir. Başka bir çalışmada da fruktooligosakkaritlerin (FOS) *Salmonella Typhimurium* ve *Listeria monocytogenes* enfeksiyonlarına karşı korunma üzerindeki olumlu etkisini doğrulamıştır (28). Ayrıca,

prebiyotikler *Salmonella Enteritidis* ve *Escherichia coli* gibi patojenik mikroorganizmalarla mücadelede yardımcı olur ve koku bileşiklerini azaltırlar (38). Prebiyotiklerin karsinojenez süreci üzerindeki olumlu etkisine dair birçok rapor bulunmaktadır. Sıçan çalışmalarının sonuçları, prebiyotiklerle zenginleştirilmiş bir diyetin, karsinojenez indekslerini önemli ölçüde azalmasına yol açtığını kanıtlamıştır. Bilimsel araştırmalar, bütirik asitin karsinojenezde kemopreventif bir faktör olabileceğini veya hücre farklılaşmasını teşvik ederek kolorektal karsinom gelişmesine karşı koruyucu bir ajan olabileceğini göstermiştir (39). Butirik asidin yanı sıra, propiyonik asit ayrıca kolorektal karsinoma hücrelerinde antienflamatuvar özelliklere de sahip olabilir. İnsan L97 ve HT29 hücre hatları üzerinde yapılan in vitro çalışmalar (kolorektal karsinomun erken ve geç evrelerini temsil eder), plazma süpernatantındaki inülin fraksiyonlarının, insan kolorektal karsinomasında büyümenin önemli derecede inhibisyonuna ve apoptosisin indüklenmesine neden olduğunu göstermiştir. Bilimsel raporlara göre, sıçanlara inülin ve oligofruktoz verilmesi, azoksimetan ile indüklenen kolorektal karsinomun büyüme aşamasında inhibe edilmesine neden olmuştur (28). İnülin ve oligofruktozun %5- %15'lik dozda uygulanması ayrıca sıçanlarda meme kanserinin ve akciğerlere metastazların azalması üzerinde de etkili olmuştur (40). Ancak, bu sonuçların insanlarda doğrulanması gerekmektedir.

### **3. Sinbiyotikler**

Sinbiyotikler prebiyotiklerin ve probiyotiklerin uygun kombinasyonlarıdır. Sinbiyotik bir ürün hem prebiyotik hem de probiyotik etki gösterir. Terim, sinerjiye işaret ettiği için, prebiyotik bileşiğin, seçici olarak probiyotik bileşiği tercih ettiği ve kolon içine inokülasyonunu kolaylaştırdığı ürünler için kullanılmalıdır (41). Bu tanıma göre *Lactobacillus* ile

birlikte laktitol veya *Bifidobacterium* probiyotik suşu ile birlikte oligofruktoz içeren bir ürün sinbiyotik üründür. Tek bir probiyotik suş ile takviyenin, çok çeşitlilik içeren bağırsak mikrobiyotası ve bağırsak bakterileri ile konak arasındaki karmaşık etkileşim üzerinde büyük bir etkiye sahip olması muhtemel değildir. Sinbiyotikler, yalnızca gıdalara eklenen yararlı mikroorganizmaların geliştirilmiş sağkalımı için değil, aynı zamanda gastrointestinal sistemde bulunan spesifik doğal bakteriyel suşların proliferasyonunun uyarılması için de kullanılmaktadır (42). Sinbiyotiklerin metabolik sağlık üzerindeki etkisi belirsizliğini korumaktadır. Sinbiyotiklerin sağlık etkisinin muhtemelen özgün bir probiyotik ve prebiyotik kombinasyonu ile ilişkili olduğu belirtilmelidir. Çok sayıda olası kombinasyon göz önüne alındığında, insanlarda bağırsak mikrobiyotasının modülasyonu için sinbiyotiklerin uygulanması umut verici görünmektedir (28).

### **3.1. Sinbiyotik seçim kriterleri**

Bir sinbiyotik formülün oluşturulmasında dikkate alınması gereken ilk husus, ayrı ayrı kullanıldığında konağın sağlığı üzerinde olumlu bir etki yapan uygun bir probiyotik ve prebiyotik seçimidir. Prebiyotiğin probiyotik üzerinde olumlu bir etkiye sahip olması için spesifik özelliklerin belirlenmesi en uygun yaklaşım gibi görünmektedir. Bir prebiyotik, diğer mikroorganizmalarını eşzamanlı olarak (veya sınırlı) uyarmadan, mikroorganizmaların büyümesini seçici olarak uyarak sağlığa yarar sağlar (28).

### **3. 2. Kullanımdaki sinbiyotikler**

*Bifidobacterium* veya *Lactobacillus* cinsi bakterilerin, sinbiyotik ürünlerdeki fruktooligosakkaritlerle kombinasyonu en popüler olanı gibi görünmektedir. Tablo-4, en sık kullanılan probiyotik ve prebiyotik kombinasyonlarını sunmaktadır.

**Tablo-4.** En sık kullanılan probiyotik ve prebiyotik kombinasyonları (28).

<b>Sinbiyotikler</b>
Lactobacillus cinsi bakteriler + inulin
Lactobacillus, Streptococcus ve Bifidobacterium cinsi bakteriler + FOS
Lactobacillus, Bifidobacterium, Enterococcus cinsi bakteriler + FOS
Lactobacillus ve Bifidobacterium cinsi bakteriler + oligofructose
Lactobacillus ve Bifidobacterium cinsi bakteriler + inulin

### **3.3. Sinbiyotiklerin etki mekanizması**

Bir probiyotiğin esasen ince ve kalın bağırsakta aktif olduğu ve bir prebiyotiğin de etkisinin esas olarak kalın bağırsakta gözlemlendiği göz önüne alındığında, ikisinin kombinasyonu sinerjistik bir etkiye sahip olabilir. Çünkü kolonda yararlı bakterilerin mevcut suşlarının büyümesini teşvik etmenin yanı sıra, sinbiyotikler de yeni eklenen probiyotik suşların hayatta kalmasını, implantasyonunu ve büyümesini geliştirir. Probiyotikler ve prebiyotikler arasındaki potansiyel sinerjinin, sağlığa yararlı bakterileri metabolik olarak aktifleştirerek veya üremelerini stimüle ederek sindirim kanalında canlı mikroorganizmaların hayatta kalmasını ve implantasyonunu geliştirerek etkili oldukları kabul edilmektedir. Prebiyotikler, çoğunlukla bir probiyotik suşunun büyümesi, fermantasyon ve bağırsak geçişi için seçici bir ortam olarak kullanılır. Literatürde, prebiyotiklerin kullanımı nedeniyle probiyotik mikroorganizmaların oksijenasyon, pH ve belirli bir konakçının bağırsaklarındaki sıcaklık da dahil olmak üzere çevre koşullarına daha fazla tolerans kazandığına dair bulgular vardır (43). Bununla birlikte, bu faktörlere daha fazla tolerans sağlayan ekstra bir enerji kaynağının etki mekanizması yeterince açıklanmamıştır. Bu bileşenlerin

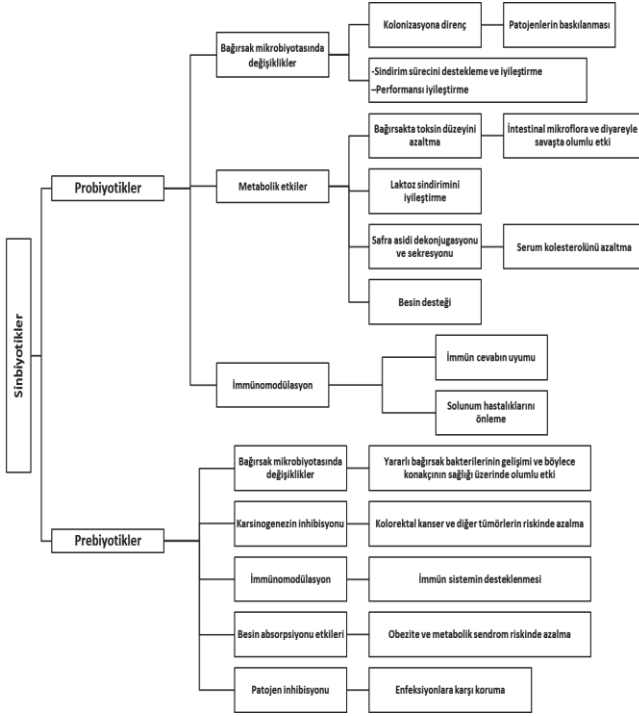


kombinasyonu yaşayabilen mikrobiyolojik diyet takviyelerinin oluşturulmasına yol açar ve uygun bir ortamın sağlanması, konağın/konakçının sağlığı üzerinde olumlu bir etki sağlar. İki sinbiyotik etki şekli bilinmektedir (44):

(1) Probiyotik mikroorganizmaların yaşayabilirliğinin geliştirilmesi ile oluşan etki;

(2) Özel sağlık etkilerinin sağlanması ile olan etki.

Probiyotiklerin prebiyotiklerle uyarılması, bağırsak biyoyapısının bakımı, faydalı mikrobiyota gelişimi ve gastrointestinal kanalda bulunan potansiyel patojenlerin inhibisyonu ile bağırsaktaki metabolik aktivitenin, düzenlenmesini sağlar. Sinbiyotikler, istenmeyen metabolitlerin konsantrasyonlarının azalmasına ve ayrıca nitrozaminlerin ve kanserojenik maddelerin etkisizleşmesine neden olur. Kullanımları, potansiyel olarak konağın sağlığı üzerinde olumlu bir etkiye yol açan kısa zincirli yağ asitleri, ketonlar, karbon disülfürler ve metil asetat seviyelerinde önemli bir artışa yol açar (44). Terapötik etkinlikleri bakımından, sinbiyotiklerin arzu edilen özellikleri arasında antibakteriyel, antikanserojen ve antialerjik etkiler bulunur. Ayrıca bağırsaktaki bozulma süreçlerini engeller, kabızlığı ve ishali önlerler. Sinbiyotiklerin osteoporozun önlenmesinde, kanda yağ ve şeker seviyelerinin azaltılmasında, immün sistemin düzenlenmesi ve anormal hepatik fonksiyonlarla ilişkili beyin hastalıklarının tedavisinde etkili olabileceği ortaya çıkmıştır (45). Bağırsak mikrobiyotasının probiyotik mikroorganizmalar ve onların substratları olarak uygun şekilde seçilmiş prebiyotikler ile modifikasyonuna dayanan sinbiyotik etki mekanizmaları kavramı Şekil-1. de sunulmaktadır.



Şekil-1. Sinbiyotiklerin Etki Mekanizmaları (28).

### 3.4. İnsanlar için sinbiyotikler

Sinbiyotiklerin insanlar üzerinde faydalı etkileri aşağıda yer almaktadır (28):

- (1) *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* cins sayısının artması ve bağırsak mikrobiyotasının dengesinin korunması;
- (2) Siroz hastalarında karaciğer fonksiyonunun düzelmesi;
- (3) İmmünomodülatif yeteneklerin düzelmesi;
- (4) Hastaların cerrahi sonrası prosedürlerinde ve benzer müdahalelerde bakteriyel translokasyonun önlenmesi ve nozokomiyal enfeksiyon insidansının azaltılması.

Lipopolisakaritler (LPS'ler), etanol ve KZYA'leri gibi bakteri metabolizma ürünlerinin translokasyonu, karaciğere nüfuz etmelerine neden olur. KZYA'leri ayrıca hepatik triaçilgliserollerin sentezini ve depolanmasını da teşvik eder. Bu işlemler, triaçilgliserolün (İHTG) hepatik depolanmasına neden olabilen ve organın steatozunu yoğunlaştırabilen hepatik detoksikasyon mekanizmalarını şiddetlendirebilir. Nonalkolik hepatiti olan yetişkin gönüllülerde beş probiyotik içeren bir sinbiyotik (*Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus delbrueckii* spp. *Bulgarikus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium bifidum*) ile prebiyotik olarak inülin kullanılan bir randomize çalışmada 6 ay içerisinde İHTG'de (intrahepatik triasilgliserol) belirgin bir azalma olduğu gösterilmiştir. LPS'lerin, NAFLD'de (nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı) insülin direncinde ve inflamatuvar hücre alımında önemli bir rol oynayan tümör nekroz faktörü alfa (TNF-alfa) gibi proinflamatuvar sitokinleri uyardığı da bilinmektedir (46).

Probiyotiklerin (*Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus bulgaricus*) ve fruktooligosakaritlerin bir karışımını içeren sinbiyotik ürünün etkisi üzerine yapılan çalışmaya, 52 yetişkin 28 hafta katılmıştır. Sinbiyotik takviyesinin nükleer faktör kapp B 'nin (NF-κB) inhibe edilmesine ve tümör nekroz faktörü alfa 'nın azalmasına (TNF-α) yol açtığı bulunmuştur (47).

Sıçan çalışmalarında, *Lactobacillus rhamnosus* ve *Bifidobacterium lactis* içeren sinbiyotik ürünün ve diyet prebiyotik olarak inulin ve oligofruktozun eklenmesinin ardından, bağırsakta IgA seviyesinin artmış olduğu bulunmuştur. Sinbiyotikler kandaki kolesterol seviyesini ve kan basıncını düşürür. Dahası, sinbiyotikler hepatik bozuklukların tedavisinde kullanılmakta ve hayvan çalışmalarında kalsiyum, magnezyum ve fosforun emilimini arttırdığı görülmektedir (48).

Bir meta-analizde, egzama önleme için pro/prebiyotiklerle ilgili yayınlanmış araştırmaları değerlendirilmiş, bakteri suşu etkinliğini ve katılan çocukların alerji durumlarındaki değişiklikleri araştırılmıştır. Bu meta-analiz, probiyotiklerin veya sinbiyotiklerin <2 yaş bebeklerde egzama insidansını azalttığını saptamıştır. Probiyotik uygulama sonrasında sistemik sensitizasyonun değişmediği görölmüştür (49).

Avrupa Birliği tarafından finanse edilen SYNCAN projesi çerçevesinde yürütölen çalışmalar, sinbiyotiklerin kanserojen önleyici özelliklerini doğrulamıştır. İki probiyotik suşu (*Lactobacillus rhamnosus GG* ve *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis Bb12*) ile birlikte fruktooligosakaritlerin (SYN1) kolorektal kanser riski altındaki hastaların sağlığı üzerindeki etkisi incelenmiştir. Sonuç olarak, kanser hastalarında ve polip eksizyon sonrası hastalarda hastalığın gelişimini gösteren biyobelirteçlerde (genotoksisite, etiketleme indeksi, etiketli hücreler/kript, transeptilyal direnç, nekroz, interlökin 2, interferon) bir değişiklik gözlenmiştir (50). Çalışılan sinbiyotik uygulamasının kolorektal karsinom riskini azalttığı sonucuna varılmıştır. Daha düşük bir DNA hasarı seviyesinin yanı sıra, daha düşük bir kolonosit proliferasyon oranı olduğu da gözlenmiştir.

#### **4. Sonuç ve öneriler**

Fonksiyonel gıda içeriği olarak kullanılan probiyotik ve prebiyotiklerin insan gastrointestinal sağlığı açısından önemli etkileri gösterilmiştir. Probiyotiklerle inflamatuvar bağırsak hastalıkları, çeşitli etkenlere bağlı diyare gibi gastrointestinal hastalıklar ile egzama gibi faklı hastalıkların tedavisi ve önlenmesi ile ilgili birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen, bu çalışmaların sonuçlarının birbirleriyle karşılaştırılması, kullanılan probiyotik mikroorganizmanın türü, dozu, çalışmada kullanılan hasta popölyasyonları ya da çalışmanın in vitro/in vivo olması ve hastalığın şiddeti ve

doğası gibi bir çok faktördeki farklılıklar nedeniyle söz konusu olamamaktadır. Yapılan birçok çalışmada probiyotik ve prebiyotiklerin ağılık üzerindeki yararlı etkilerinin mikroorganizmanın türü ve suşuna özgü olduğu anlaşılmaktadır.

Probiyotik ve prebiyotiklerin sağlık üzerine etkilerinin ve tedavi edici özellikte olduklarına dair iddiaların kesinleştirilebilmesi için daha fazla kontrollü çalışmaların yapılması gerekmektedir. Çift kör randomize kontrollü çalışmalar en yüksek derecede kanıt oluşturmaktadır. Bilim dışı toplulukların kanıtlanmamış veya aksi ciddi çalışmalarla ispatlanmamış verileri ya da çalışma sonuçlarını genelleştirme yönündeki beyanları konusunda dikkatli olunmalıdır. Ayrıca bu ürünlerin, özellikle tedavide kullanılması amaçlananların üretiminin, son ürün içeriğinin kalitesinin yasal mevzuata uygun olduğunun denetlenmesi gerekmektedir. Probiyotik ve prebiyotikler preparat olarak alınacaksa eğer kullanılacak preparatların güvenilir olup olmadığından emin olunmalıdır.

Probiyotiklere bağlı nadir olarak bildirilen enfeksiyonlar immün yetmezliği olan ya da altta yatan ciddi hastalığı olan olgularda saptanmaktadır. Ciddi hastalığı olan ve immün yetmezliği olan olgularda dikkatli olmak gerekir. Sağlıklı bireylerde gıda takviyeleri olarak denetlenen ürünlerin kullanımının genel sağlık yararı sağladığı gösterilmiştir. Ancak birey, tedavi ya da hastalığı önleme ile ilgili bir kullanım amacıyla ürünü kullanmadan önce mutlaka hekimine danışmalıdır.

## **KAYNAKLAR**

1. Guarner F, Sanders ME, Eliakim R, et al. Probiotics and prebiotics. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines, February 2017. <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global->

guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english (Erişim tarihi Eylül 2020)

2. Ahmad A, Halid S. Chapter 3- Therapeutic Aspects of Probiotics and Prebiotics. Holban AM and Grumezescu AM Editor(s) In Handbook of Food Bioengineering, Diet, Microbiome and Health, Academic Press, 2018. 53-91.
3. Hill C, Guarner F, Reid G, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 506-14.
4. Anadón A, Martínez-Larrañaga MR, Ares I, et al. Chapter 55- Probiotics: Safety and Toxicity Considerations. Ed. Ramesh C. Gupta In *Nutraceuticals: Efficacy, Safety and Toxicity*. 1st Edition Elsevier, 2016. 777-853.
5. Tomasik, PJ, Tomasik P. Probiotics and prebiotics. *Cereal Chem* 2003; 80: 113-7.
6. Mercenier A, Pavan S, Pot B. Probiotics as biotherapeutic agents: present knowledge and future prospects. *Curr Pharm Des* 2003; 9:175-191.
7. Ciorba MA. A gastroenterologist's guide to probiotics. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 960–8.
8. FAO/WHO (2002) Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization, London, Ontario. [www.who.int/foodsafety/fs\\_management/en/probiotic\\_guidelines.pdf](http://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf) (Erişim tarihi Ağusto 2020)
9. Marteau P. Evidence of Probiotic Strain Specificity Makes Extrapolation of Results Impossible From a Strain to Another, Even From the Same Species. *Ann Gastroenterol Hepatol* 2011; 2: 1-3.
10. Marteau P, Shanahan F. Basic aspects and pharmacology of probiotics: an overview of pharmacokinetics, mechanisms of action and side-effects. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 725-40.
11. Sanders ME, Merenstein DJ, Ouwehand AC, et al. Probiotic use in at-risk populations. *J Am Pharm Assoc* 2016; 56: v680–6.

12. Anadón A, Martínez-Larranaga MR, Martínez MA. Probiotics for animal nutrition in the European Union. Regulation and safety assessment. *Regul Toxicol Pharmacol* 2006; 45: 91–5.
13. Gaggia F, Mattarelli P, Biavati B. Probiotics and prebiotics in animal feeding for safe food production. *Int J Food Microbiol* 2010; 141: S15–28.
14. Schunemann H, Hill S, Guyatt G, et al. The GRADE approach and Bradford Hill's criteria for causation. *J Epidemiol Community Health* 2011; 65: 392–5.
15. Hungin AP, Mulligan C, Pot B, et al. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice-an evidence-based international guide. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 864–86.
16. Sanders ME, Lenoir-Wijnkoop I, Salminen S et al. Probiotics and prebiotics: prospects for public health and nutritional recommendations. *Ann NY Acad Sci* 2014; 1309: 19–29.
17. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Use of Probiotics for Management of Acute Gastroenteritis: A Position Paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58:531-9.
18. Marteau P. Chapter 31-Probiotics. Marteau P, Doré J. ed(s) in *Gut Microbiota: A Full-fledged Organ*. ohn Libbey Eurotext, 2017.
19. Lau CS, Chamberlain RS. Probiotics are effective at preventing *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gen Med* 2016; 22: 27–37.
20. Bejaoui M, Sokol H, Marteau P. Targeting the Microbiome in Inflammatory Bowel Disease: Critical Evaluation of Current Concepts and Moving to New Horizons. *Dig Dis*. 2015; 33 Suppl 1: 105-12.
21. Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014; 109:1547-61.
22. Waitzberg DL, Quilici FA, Michzputen S, et al. The Effect of Probiotic Fermented Milk that Includes *Bifidobacterium Lactis* CNCM I-2494 on The Reduction of Gastrointestinal Discomfort

- and Symptoms In Adults: A Narrative Review *Nutr Hosp* 2015; 32:501-9.
23. Lau CS, Chamberlain RS. Probiotic administration can prevent necrotizing enterocolitis in preterm infants: A meta-analysis. *J Pediatr Surg* 2015; 50: 1405-12.
  24. Mihatsch WA, Braegger CP, Decsi T, et al. Critical systematic review of the level of evidence for routine use of probiotics for reduction of mortality and prevention of necrotizing enterocolitis and sepsis in preterm infants. *Clin Nutr.* 2012; 31:6-15.
  25. Aller R, De Luis DA, Izaola O, et al. Effect of a probiotic on liver aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease patients: a double blind randomized clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011; 15: 1090–105.
  26. Shavakhi A, Minakari M, Firouzian H, et al. Effect of a Probiotic and Metformin on Liver Aminotransferases in Non-alcoholic Steatohepatitis: A Double Blind Randomized Clinical Trial. *Int J Prev Med.* 2013; 4:531-7.
  27. Chung WSF, Walker AW, Louis P, et al. Modulation of the human gut microbiota by dietary fibres occurs at the species level. *BMC Biol* 2016; 14: 1-13.
  28. Markowiak P and Śliżewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health *Nutrients* 2017; 9:1021-30.
  29. Wang Y. Prebiotics: Present and future in food science and technology. *Food Res Int* 2009; 42: 8–12.
  30. Maccarlane GT, Steed H, Maccarlane S. Bacterial metabolism and health-related effects of galacto-oligosaccharides and other prebiotics. *J Appl Microbiol* 2008; 104: 305–44.
  31. Ouwehand A, Derrien M, de Vos W, et al. Prebiotics and other microbial substrates for gut functionality. *Curr Biol* 2005; 16: 212-7.
  32. WGO Handbook on Gut Microbes. World Gastroenterology Organisation World Digestive Health Day WDHD May 29, 2014 <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/WDHD-2014-handbook-FINAL.pdf> (Erişim tarihi Mart 2020)
  33. Van Loo J, Clune Y, Bennett M, et al. The SYNCAN project: Goals, set-up, first results and settings of the human intervention study. *Br. Nur.* 2005; 93: S91–98.



34. Schiffrin EJ, Kumar VB, Brown C, et al. Systemic inflammatory markers in older persons: The effect of oral nutritional supplementation with prebiotics. *J Nutr Health Aging* 2007; 11:475-9.
35. Schley PD, Field CJ. The immune-enhancing effects of dietary fibres and prebiotics. *B J Nutr* 2002;87: S221–30.
36. Grajek W, Olejnik A, Sip A. Probiotics, prebiotics and antioxidants as functional foods. *Acta Biochim Pol* 2005; 52: 665–71.
37. De Preter V, Hamer HM, Windey K, et al. The impact of pre- and/or probiotics on human colonic metabolism: Does it affect human health? *Mol Nutr Food Res* 2011; 55: 46–57.
38. Cummings JH, Macfarlane GT. Gastrointestinal effects of prebiotics. *Br J Nutr* 2002; 87: 145–151.
39. Scheppach W, Weiler F. The butyrate story: Old wine in new bottles? Butyrate appears to be essential for a wide range of intestinal mucosal health benefits; however, the mechanisms behind this remain to be determined. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7: 563–67.
40. Taper HS, Roberfroid MB. Inulin/Oligofructose and anticancer therapy. *Br J Nutr* 2002; 87: 283–6.
41. Schrezenmeir J, de Vrese M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics – approaching a definition. *A J Clin Nutr* 2001; 73 (Suppl. 2): 361-4.
42. Gourbeyre P, Denery S, Bodinier M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: Impact on the gut immune system and allergic reactions. *J Leukoc Biol* 2011; 89:685-95.
43. Sekhon BS, Jairath S. Prebiotics, probiotics and synbiotics: An overview. *J Pharm Educ Res* 2010; 1:13-36.
44. Manigandan T, Mangaiyarkarasi SP, Hemaltha R, et al. Probiotics, prebiotics and synbiotics- A review. *Biomed Pharmacol J* 2012; 5:295-304.
45. Pandey KR, Naik SR, Babu VV. Probiotics, prebiotics and synbiotics- A review. *J Food Sci Technol* 2015; 52: 7577–87.
46. Wong VW, Won GL, Chim AM, et al. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with probiotics. A proof-of-concept study. *Ann Hepatol* 2013; 12: 256-62.

47. Eslamparast T, Poustchi H, Zamani F, et al. Synbiotic supplementation in nonalcoholic fatty liver disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Am J Clin Nutr* 2014; 99: 535-42.
48. Pérez-Conesa D, López G, Abellán P, et al. Bioavailability of calcium, magnesium and phosphorus in rats fed probiotic, prebiotic and synbiotic powder follow-up infant formulas and their effect on physiological and nutritional parameters. *J Sci Food Agric* 2006; 86: 2327-36.
49. Danq D, Zhou W, Lun ZJ, et al. Meta-analysis of probiotics and/or prebiotics for the prevention of eczema. *J Int Med Res* 2013; 41: 1426-36.
50. Rafter J, Bennett M, Caderni G, et al. Dietary synbiotics reduce cancer risk factors in polypectomized and colon cancer patients. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 488-96.

## 6. MİKROBİYOTA ANALİZLERİ

**Uzm. Dr. Orçun ZORBOZAN**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Parazitoloji Anabilim Dalı

### 1. MİKROBİYOTANIN ORTAYA KONMASINDA TEMEL YAKLAŞIMLAR VE TARİHSEL SÜREÇ

Tamamen kendi ökaryotik hücreleri ile dünyaya gelen insan vücudunda hayatın ilk birkaç yılında deri, dış ortama açık olan mukozalar ve bağırsaklar kommensal, simbiyotik veya patolojik olabilen çok çeşitli mikroorganizmalar ile kolonize olmaktadır. İnsan vücudunda bulunan bu mikroorganizmaların tümüne mikrobiyota adı verilmektedir. Mikrobiyom kavramı ilk kez Lederberg tarafından ortaya atılmıştır (1). Tanımlı bir çevredeki mikrobiyal topluluk ve biyo-moleküllerin tümü mikrobiyom olarak adlandırılmaktadır (2).

Konvansiyonel mikrobiyolojik yöntemler kültür ortamında çoğaltılan mikroorganizmaların koloni morfolojileri, boyanma özellikleri, çeşitli fiziksel ve biyokimyasal özelliklerinin değerlendirilmesi temelinde gerçekleşmektedir. Ancak kültür ortamında üretilebilen mikroorganizmalar mikrobiyotanın taksonomik olarak çok küçük bir birimini oluşturmaktadırlar (3). Bu nedenle mikrobiyotanın ortaya konmasında kültür bağımlı yöntemler yetersiz kalmaktadır.

Doğrudan örnekte bulunan mikroorganizmalardan elde edilen genetik materyalin analiz edildiği kültürden bağımsız yöntemler mikrobiyal toplulukların taksonomik çeşitlilik ve fonksiyonel metagenomik gibi birçok özelliğinin araştırılabilmesine olanak sağlamaktadır (2).

DNA'ya dayalı ilk yöntemler topluluktan elde edilen DNA'da bazı gen bölgelerinin hibridizasyon problemleri ile tespitine veya

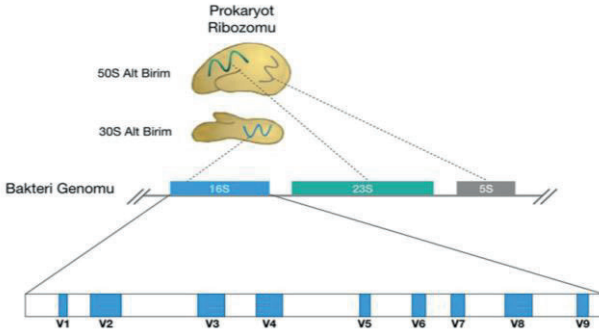
hedef gen bölgelerinin özgün biçimde çoğaltılarak sekanslanmasına dayanmaktaydı (2). Bu yöntemlerle çeşitlilik geniş bir ölçekte tespit edilebilmekte ve sadece belirli biyokimyasal işlevlerin varlığı veya yokluğu tespit edilebilmekteydi.

DNA eldesi gerektirmeyen ve belirleyici genlere özgü floresan ile işaretli oligonükleotid problemlerinin kullanıldığı floresan *in-situ* hibridizasyon yöntemi ile de tür düzeyinde tanımlama yapılabilmekle birlikte görüntülemeye dayalı olması nedeniyle düşük miktarda çıktı elde edilebilmektedir (4, 5).

Yüksek çıktılı yeni nesil sekanslama yöntemlerin gelişmesi, yaygınlaşması ve ulaşılabilir fiyatlarla sunulmaya başlanması ile 2000'li yılların ortalarından itibaren metagenomik çalışmalar yaygınlaşmaya başlamıştır (6).

## **2. 16S rRNA GENİ**

Mikrobiyotanın ortaya konduğu çalışmalarda 16S rRNA'ya ait gen hedef bölge olarak tercih edilmektedir. Bu bölgenin neden tercih edildiğini anlayabilmek için 16S rRNA'nın özelliklerinden bahsetmek yerinde olacaktır. Prokaryot ribozomları 50S ve 30S olmak üzere iki alt birimden oluşmaktadır. 16S rRNA *Eubacteria* ve *Archaeobacteria* alemlerini içeren tüm prokaryot ribozomlarının 30S alt birimi içerisinde yer almaktadır (Şekil-1). 23S ve 5S rRNA'lar ise büyük alt birim olan 50S alt biriminin bileşenleridir. Ribozom bileşenlerini kodlayan gen bölgeleri mRNA'yı proteine çevirmek gibi önemli işlevleri olan proteinleri kodladığı için son derece iyi korunmuş gen bölgeleridir ve zaman içerisinde çok önemsiz değişiklikler oluşmaktadır. Bu nedenle bu genler "house keeping genes" olarak adlandırılmakta ve filogenetik ağaç bu gen bölgelerinin dizi analizlerine göre oluşturulmaktadır (7).



**Şekil-1.** 16S rRNA gen bölgesi

Bakteri tanımlanmasında 16S rRNA gen bölgesi çeşitli nedenlerle tercih edilmektedir. Bu nedenlerden ilki bu gen bölgesinin göreceli kısa olmasıdır (yaklaşık 1500). İkinci olarak; çoğu bakteride bulunan 10 adet korunmuş gen bölgesi (constant regions) ve bu gen bölgeleri arasında bulunan 9 adet değişken gen bölgesini (hypervariable regions; V1-V9) içermesidir (Şekil-1). Korunmuş ve değişken bölgelerin bu yerleşimi, korunmuş bölgelerden seçilmiş evrensel primerler ile 16S rRNA gen bölgesinin çoğaltılıp değişken bölgelerdeki dizilim farklılıkları ile tiplendirme yapılmasına olanak sağlamaktadır. Özellikle V4-V6 bölgelerinin filogenetik analizler için son derece uygun olduğu jeodezi mesafe temelinde gösterilmiştir (8). Doğal olarak üçüncü neden ise çok tercih edilen bu gen bölgesine ait daha fazla bilginin veri tabanlarında bulunmasıdır.

### **3. 16S rRNA GEN BÖLGESİNİ HEDEF ALAN MOLEKÜLER YÖNTEMLER**

#### **3.1. Floresan in-situ hibridizasyon (FISH)**

FISH yöntemi ile belirleyici genlere özgü floresan ile işaretli oligonükleotid problemleri kullanılarak tür düzeyinde tanımlama

yapılabilmektedir (4). Bu yöntem DNA ekstraksiyonu ve polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) gerektirmemektedir. Ayrıca hedef bakterinin konumu ve şekli de bu yöntemle görülebilmektedir. Ancak hedef bakteri sayısı ile orantılı olarak prob sayısının ve floresan madde çeşidinin artması gerektiğinden mikrobiyota analizlerinde kullanımı kısıtlanmaktadır (7).

### **3.2. Kantitatif PZR (Q-PCR)**

Kantitatif PZR mikrobiyal incelemelerde hedef bakterilerdeki 16S rRNA genlerinin miktarını ölçmek suretiyle kullanılmaktadır. Kantitatif PZR ile gerçek zamanlı olarak amplikonların birikimini ölçmek için SYBR Green gibi çift zincirli DNA'ya özgü floresan boyalar veya TaqMan floresan problemleri kullanılır. Ancak bu yöntemle yalnızca 16S rRNA gen dizileri belirli olan bakteriler tanımlanabilmektedir (9).

### **3.3. Parmak izi analiz yöntemleri**

#### **3.3.1. Terminal restriksiyon fragmanı uzunluk polimorfizmi (T-RFLP)**

T-RFLP, PZR ile çoğaltılmış 16S rRNA genlerinin dizilim farklılıkları temelinde gerçekleştirilmektedir (10). Floresan ile işaretli primerler ile PZR gerçekleştirilir. PZR ürünleri restriksiyon enzimleri ile kesilir ve floresan ile işaretlenmiş uç kısımlar yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ile ayrıştırılır. Oluşan fragmanların boyutu, sayısı ve pik yükseklikleri değerlendirilerek çalışılan topluluktaki bakteriyel çeşitlilik ortaya konur.

#### **3.3.2. Denatüre edici gradyan jel elektroforezi (DGGE)**

DGGE; Guanin-Sitozin açısından zengin bir bölge (G-C clump) eklenmiş evrensel primerler ile çoğaltılan PZR ürünlerinin, doğrusal olarak değişen konsantrasyonlarda üre ve formamid karışımı gibi denatüre edici ajanlar içeren poliakrilamid jel elektroforezine tabi tutulması temeline

dayanan bir moleküler yöntemdir. Farklı PZR ürünleri arasındaki dizilim çeşitlilikleri farklı erime davranışı dolayısıyla amplikonların jelde farklı pozisyonlarda durmasına yol açar. Böylelikle aynı uzunlukta fakat farklı gen dizilimine sahip DNA'lar birbirinden ayırt edilebilmektedir (2). Bant yoğunluklarına göre kısmen kantitasyon yapılabilmeyle birlikte bu yöntem yarı kantitatif bir yöntemdir. Bu yöntemin bir diğer kısıtlılığı ise hibridizasyon probu veya dizi analizi kullanmadan doğrudan filogenetik sınıflandırmaya olanak sağlamamasıdır (11).

### **3.4. Dizileme yöntemleri**

İlk DNA dizilemesi 1968 yılında, bir diğer deyişle DNA çift zincirinin keşfinden 15 yıl sonra yapılmıştır (12). Bununla birlikte Maxam ve Gilbert'in (13) baza özgü kimyasal bölünme yöntemleri ile Sanger ve ekibinin (14) di-deoksi yöntemi 1970'li yılların ortalarında uygulanmaya başlamıştır. İnsan Genom Projesi'nin başlangıcı ile birlikte de dizileme çalışmalarının ivmesi artmıştır. Dizileme yöntemleri tür düzeyinde taksonomik sınıflandırma için altın standart yöntemlerdir ancak bu yöntemler için 1500 baz çiftin üzerindeki büyüklüğe sahip tam boy 16S rRNA genomundan veri elde edilmesi gerekmektedir (15).

#### **3.4.1. Sanger yöntemi ile klon gen dizileme**

PZR ile çoğaltılan 16S rRNA'ya ait gen bölgesinin plazmid vektör ile *Escherichia coli*'ye klonlanması sonrasında gerçekleştirilen bir yöntemdir. Transforme edilmiş klonlar rastgele seçilerek Sanger yöntemi ile dizi analizi yapılır. Elde edilen diziler Basic Local Alignment Search Tool (BLAST) algoritması kullanılarak 16S rRNA veri tabanları ile karşılaştırılır (2). Bu yöntemle mikrobiyota kantitatif ve filogenetik olarak analiz edilebilmektedir. Ancak çok fazla klon ile bu işlemin tekrarlanması gerektiğinden yüksek maliyet ve iş gücü gerektirmektedir (11).

### **3.4.2. Yeni nesil dizileme yöntemi ile 16s rRNA genomunun direkt dizilenmesi**

Çeşitli yeni nesil dizileme teknolojileri (454 Pyrosequencing®, Illumina®, SOLID™) çok yüksek sayıda farklı 16S rRNA gen bölgesinin aynı reaksiyonda ve eş zamanlı dizilenmesine (masif paralel dizileme) imkân tanımaktadır (11). Pirosekanslama ile 500 milyon baz tek seferde ve %99 veya üzerinde doğruluk ile dizilenebilmektedir (16). Hali hazırda kullanılmakta olan yeni nesil dizileme sistemleri ile göreceli olarak düşük maliyetlerle ve kısa sürede çok büyük miktarda genin dizilenmesi mümkün olmaktadır. Bu fiyat kıyaslamasına örnek olarak 2008 yılında Dr. James Watson'un genomu 2 aydan uzun bir sürede ve yaklaşık 1,000,000 Amerikan doları maliyetle dizilenirken, yeni nesil dizileme yöntemleri ile bu maliyet yaklaşık olarak 1,000 Amerikan doları seviyesindedir (12). Mikrobiyota analizi amacıyla kullanılacak yöntemlerin birbirleri ile farklılık gösteren özellikleri Tablo-1' de özetlenmiştir (11).

#### **3.4.2.1. Yeni nesil dizileme yöntemlerinde iş akışı**

Yeni nesil dizileme yöntemleri temel olarak dört ana basamakta gerçekleştirilmektedirler (Şekil-2). İzole edilen DNA'da hedef bölge zenginleştirilerek yeni nesil dizileme cihazlarında (454 Pyrosequencing®/ Illumina®/ SOLID™) dizileme işlemi yapılmakta, elde edilen dizilerle ticari veya açık erişimli yazılımlar aracılığıyla biyoinformatik analiz gerçekleştirilmektedir. Biyoinformatik analizlerde kullanılmakta olan yazılımların listesi [https://en.wikipedia.org/wiki/List\\_of\\_sequence\\_alignment\\_software](https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_sequence_alignment_software) internet adresinden ulaşılabilir.



**Tablo-1.** Mikrobiyota analizinde kullanılan yöntemler

Yöntem	Avantajları	Dezavantajları
<b>Kültür</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Ucuz</li><li>- Yarı kantitatif</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Emek yoğun</li><li>- Mikrobiyotanın &lt;%30'u kültüre edilebilmektedir</li></ul>
<b>FISH</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- PZR biası yok</li><li>- Yarı kantitatif</li><li>- Filogenetik tanımlamaya uygun</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Bilinmeyen türleri tanımlayamaz</li></ul>
<b>Kantitatif PZR</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Hızlı</li><li>- Kantitatif</li><li>- Filogenetik tanımlamaya uygun</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- PZR biası</li><li>- Bilinmeyen türleri tanımlayamaz</li></ul>
<b>T-RFLP</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Hızlı</li><li>- Ucuz</li><li>- Yarı kantitatif</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- PZR biası</li><li>- Filogenetik tanımlamaya uygun değil</li><li>- Çözünürlük düşük</li></ul>
<b>DGGE</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Hızlı</li><li>- Yarı kantitatif</li><li>- Jeldeki bantlar ileri analizler için kullanılabilir</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- PZR biası</li><li>- Filogenetik tanımlamaya uygun değil</li></ul>
<b>Klon Gen Dizileme</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Kantitatif</li><li>- Filogenetik tanımlamaya uygun</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Emek yoğun</li><li>- Pahalı</li><li>- PZR biası</li><li>- Klon biası</li></ul>
<b>Direkt Gen Dizileme</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Hızlı</li><li>- Kantitatif</li><li>- Filogenetik tanımlamaya uygun</li><li>- Bilinmeyen türleri tanımlayabilir</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Emek yoğun</li><li>- Pahalı</li><li>- PZR biası</li></ul>
<b>Yeni Nesil Dizileme</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Kantitatif</li><li>- Filogenetik tanımlamaya uygun</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Pahalı</li><li>- Yoğun veri analizi gerekli</li></ul>



**Şekil-2.** Yeni nesil dizileme iş akışı

### 3.4.2.2. Yeni nesil dizileme cihazları

Masif paralel dizileme yöntemiyle çalışan 454 Pyrosequencing®, Illumina®, SOLiD™ gibi yeni nesil dizileme teknolojileri çok yüksek sayıda farklı 16S rRNA gen bölgesini aynı reaksiyonda ve eş zamanlı olarak dizileyebilmektedir (Tablo-2) (11). Bu cihazlar aynı temel mantığı kullanmakla birlikte çeşitli özellikleri ile birbirlerinden ayrılmaktadırlar.

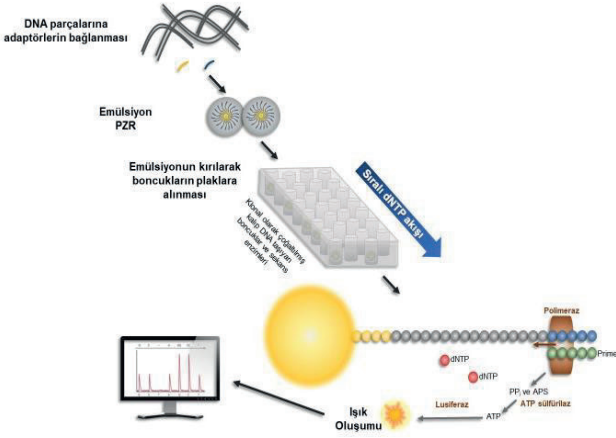
#### 3.4.2.2.1. Roche/ 454 life sciences

454 teknolojisi pirosekanslama ve emülsiyon PZR yöntemlerinin birleşimi ile oluşturulmuştur. Yöntemin temel prensibi DNA zincirine nükleotid bağlanması ile açığa çıkan pirofosfattan ışığa elde edilmesine dayanmaktadır (Şekil-3) (16). Tek zincirli DNA bir primere hibridize edilir. Hibridize DNA, DNA polimeraz, ATP sülfürlaz, lusiferaz ve apiraz enzimleri, adenozin 5 fosfosülfat (APS) ve lusiferin substratları ile inkübe edilir. Adenin, guanin, sitozin ve timin nükleotidleri her seferinde biri olacak şekilde sisteme eklenir.

**Tablo-2.** Yeni nesil dizileme yöntemleri ve Sanger dizileme yönteminin farklılıkları

		<b>Reaksiyon Başına Dizileme Kapasitesi</b>	<b>Dizileme Süresi</b>	<b>Okuma Uzunluğu</b>	<b>Dizileme Yöntemi</b>
	<b>Roche 454 GS FLX</b>	500 Mb	10 saat	400 baz	Pirosek anslam a
	<b>Illumina Genom Analyzer</b>	1,5 Gb	2,5 gün	36 baz	Geri dönüşümlü boya sonlandırıcı
	<b>SOLiD</b>	4 Gb	6 gün	35 baz	Ligasyo n
	<b>Sanger</b>	800 baz çift	3 saat	800 baz çift	Boya sonlandırıcı

Nükleotidin eklenmesi ile açığa çıkan pirofosfat ATP'ye dönüştürülür. Oluşan ATP lusiferinin oksilusiferine dönüşmesi için substrat görevi görür ve bu reaksiyon sonunda gözle görülür ışık oluşur. Salınan ışığın yoğunluğu bağlanan nükleotidin sayısı ile orantılıdır.



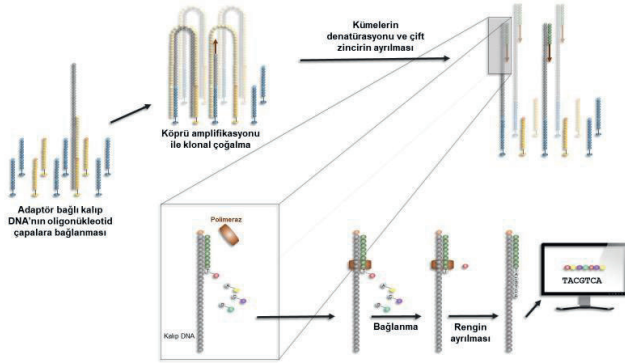
Şekil-3. 454 teknolojisinin çalışma prensibi

### 3.4.2.2.2. Illumina/ solexa

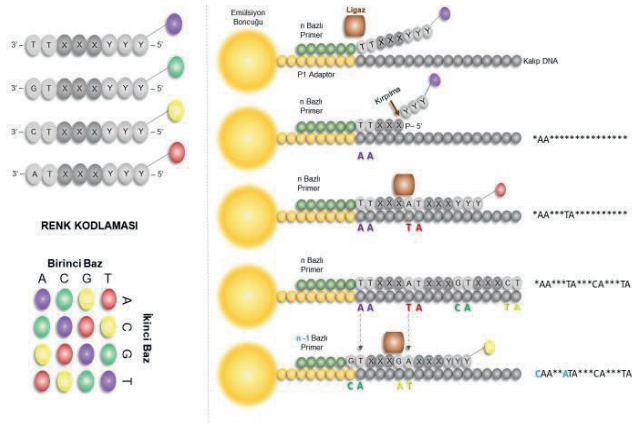
Illumina teknolojisi geri dönüşümlü boya sonlandırıcı dizileme yöntemini kullanmaktadır (Şekil-4) (16). Bu yöntemde öncelikle kalıp DNA birkaç yüz baz çiftlik parçalara bölünür. Bu parçaların 5' uçları fosforile edilerek kör uç oluşturulur, 3' ucuna ise tek bir adenin nükleotidi eklenir. Bu eklenti sayesinde uç kısmında tek bir timin nükleotidi çıkıntısı olan oligonükleotid adaptörlere bağlanma verimliliği artmaktadır. Kalıp DNA bağlı oligonükleotid adaptörler akış hücresi (flow cell) içerisinde bulunan kendilerine uygun (komplementer) çapalara hibridize olarak sabit hale gelirler. Köprü amplifikasyonu ile klonal olarak çoğalır. Kümeler denatüre edilerek tekrar tek zincirli hale getirilir. Sisteme adaptör bölgeye bağlanan bir primer, polimeraz ve 4 farklı renkte geri dönüşümlü boya sonlandırıcı eklenerek dizileme başlatılır. Bağlanma sonrası oluşan renk kaydedilir. Kaydedilen renge göre hangi bazın bağlandığı belirlenmiş olur. İşlem her bir baz için tekrarlanır (16).

### 3.4.2.2.3. Applied biosystems/ SOLiD

Hazırlık aşaması oligonükleotid adaptörlere bağlanma, boncuklara (bead) tutturulma ve emülsiyon PZR ile klonal çoğaltma yapılması bakımından 454 Life Sciences teknolojisi ile benzerlik göstermektedir (Şekil-5) (16). Farklı olarak bu sistemde kullanılan primer birinci "ligasyon sekanslama" adımı sırasında sorgulama problemlerine (interrogation probe) ligasyon için 5' fosfat grubu sağlamaya yöneliktir. İlk primer n sayıda bazdan oluşmaktadır. Sorgulama probu A, T, G ve C bazlarından oluşabilecek 16 ikili kombinasyonundan biri ( $4^2$ ), 6 adet dejener baz ve dört floresan işaretleyicinin birinden oluşmuş oktamer yapısındadır. İlk ligasyon sekanslama basamağında ısıya dirençli ligaz ve sorgu problemleri sisteme eklenir. Uygun ikili baza sahip sorgu probu kalıp DNA zincirine bağlanır. Yıkama basamağı ile bağlanmayan problemler uzaklaştırılır. Oktamerin son üç bazı ve floresan işaretleyici kırılır, kırılan probun 5' ucu yeniden bağlanma için fosforile edilir ve oluşan floresans kaydedilir. Aynı işlemler 7 döngü tekrar edilerek uzama sağlanır. İlk primerle oluşan ürün denatüre edilerek tekrar tek zincirli DNA elde edilir. İkinci primer ilk primerden bir baz daha kısadır (n-1). Aynı işlemler bu primerle de tekrar edilerek denatüre bazların bağlanmış olduğu bazlar da dizilenmiş olur.



Şekil-4. Illumina teknolojisinin çalışma prensibi.



Şekil-5. SOLiD teknolojisinin çalışma prensibi.

## KAYNAKLAR

1. Lederberg J, McCray AT. 'Ome sweet 'omics-a genealogical treasury of words. *Scientist* 2001; 15: 8.
2. Morgan XC, Huttenhower C. Chapter 12: Human Microbiome Analysis. *PLoS Comput Biol* 2012; 8(12): e1002808.
3. Human Microbiome Project C. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012; 486: 207-14.
4. Amann RI, Ludwig W, Schleifer KH. Phylogenetic identification and in situ detection of individual microbial cells without cultivation. *Microbiol Rev* 1995; 59:143-69.
5. Handelsman J. Metagenomics: application of genomics to uncultured microorganisms. *Microbiol Mol Biol Rev* 2004; 68: 669-85.
6. Birney E, Stamatoyannopoulos JA, Dutta A, et al. Identification and analysis of functional elements in 1% of the human genome by the ENCODE pilot project. *Nature* 2007; 447: 799-816.
7. Fukuda K, Ogawa M, Taniguchi H, Saito M. Molecular Approaches to Studying Microbial Communities: Targeting the 16S Ribosomal RNA Gene. *J UOEH* 2016; 38:223-32.
8. Yang B, Wang Y, Qian PY. Sensitivity and correlation of hypervariable regions in 16S rRNA genes in phylogenetic analysis. *BMC Bioinformatics* 2016; 17:135.
9. Bustin SA, Benes V, Nolan T, Pfaffl MW. Quantitative real-time RT-PCR – a perspective. *J Mol Endocrinol* 2005; 34: 597-601.
10. Kitts CL. Terminal restriction fragment patterns: a tool for comparing microbial communities and assessing community dynamics. *Curr Issues Intest Microbiol* 2001; 2: 17-25.
11. Fraher MH, O'Toole PW, Quigley EM. Techniques used to characterize the gut microbiota: a guide for the clinician. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9:312–22.
12. Valencia CA, Pervaiz MA, Husami A, et al. Next Generation Sequencing Technologies in Medical Genetics. New York, Springer Press, 2013; 3-24.
13. Maxam AM, Gilbert W. A new method for sequencing DNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977; 74: 560-4.
14. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977; 74: 5463-7.
15. Gürsoy NC, Otlı B. Mikrobiyotaya Çalışmalarında Moleküler Tanı Yöntemleri. *J Biotechnol and Strategic Health Res* 2017; 1 (Special issue): 56-67.
16. Voelkerding KV, Dames SA, Durtschi JD. Next-generation sequencing: from basic research to diagnostics. *Clin Chem* 2009; 55: 641-58.





## EGE TIP AYIN KİTAPLARINDAN YAYIMLANMIŞ ÖRNEKLER

<u>S.NO</u>	<u>YIL</u>	<u>KİTABIN ADI</u>
109.	2010	<b>İdiyopatik Hiperhidrozis ve Tedavisi</b> Editör: Prof. Dr. Ufuk ÇAĞIRICI
110.	2011	<b>Grip (Influenza)</b> Editör: Doç. Dr. Candan ÇİÇEK
111.	2011	<b>Her Şeye Rağmen Etik</b> Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN
112.	2011	<b>İnsan Gelişiminin Erken Dönemi ve Plasental Bozukluklar</b> Editör: Prof. Dr. Hüseyin YILMAZ
113.	2011	<b>Geriatride 5D'ler</b> Editör: Prof. Dr. Sibel ÜLKER GÖKSEL Doç. Dr. Fulden SARAÇ
114.	2011	<b>Geriatride Sık Rastlanan Tıbbi Sorunlar</b> Editör: Prof. Dr. Sibel ÜLKER GÖKSEL Yrd. Doç. Dr. Mehmet Akif YALÇIN
115.	2012	<b>Menopoz</b> Editör: Prof. Dr. Kemal ÖZTEKİN
116.	2012	<b>Göğüs Ağrılı Hastaya Yaklaşım</b> Editör: Prof. Dr. Mehdi ZOGHI
117.	2012	<b>Lokal Anestezikler</b> Editör: Doç. Dr. Semra KARAMAN Prof. Dr. Aytül ÖNAL
118.	2013	<b>Cumhuriyetten Önce ve Sonra Ülkemizde Hastaneler, Çocuk Hastaneleri ve Tıp Eğitimi</b> Editör: Prof. Dr. Baha TANELİ Doç. Dr. Hatice ŞAHİN
119.	2013	<b>Kan Yolu İle Bulaşan İnfeksiyöz Etkenler</b> Editör: Prof. Dr. Rüçhan YAZAN SERTÖZ
120.	2013	<b>Diş Hekimliğinde Anestezi ve Analjezi</b> Editör: Prof. Dr. Taner BALCIOĞLU Prof. Dr. Bahar SEZER
121.	2013	<b>Başarı Yolunda Rüzgarını Kendin Yarat</b> Editör: Doç. Dr. Tezan BİLDİK
122.	2013	<b>Ötanazi</b> Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN
123.	2014	<b>Konjenital Kalp Cerrahisi ve Anestezi</b> Editör: Doç. Dr. Seden KOCABAŞ
124.	2014	<b>Sağlıkta Şiddet Sorunu</b> Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN
125.	2014	<b>Mantarların Kanser Destek Tedavisinde Kullanımı</b> Editör: Prof. Dr. Handan AK
126.	2015	<b>Kanser Metabolizması</b> Editör: Prof. Dr. Hikmet Hakan AYDIN
127.	2015	<b>Tıp-Etik-Hukuk Boyutuyla Kürtaj</b> Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN

128. 2016 **Hemşirelikte Etik Karar Verme**  
Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN
129. 2016 **Tıp-Etik-Hukuk Boyutuyla Hospiz**  
Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN
130. 2017 **Mersin/Yaban Mersini Bitkisi Türleri ve Özellikleri**  
Editör: Prof. Dr. Eser YILDIRIM SÖZMEN
131. 2018 **Tıp-Etik-Hukuk Açısından Cinsel Suçlarda Tıbbi Kastrasyon**  
Editör: Prof. Dr. Çağatay USTÜN
132. 2018 **Açık Kalp Cerrahisinde Anestezi Ve Yoğun Bakım**  
Editör: Prof. Dr. Seden KOCABAŞ
133. 2018 **Geriatrik Sendromlarda Yeni Ufuklar**  
Editör: Uzm. Dr. Sumru SAVAŞ
134. 2018 **Sağlık Hukuku Kavramının Temel Boyutları**  
Editör: Prof.Dr. Çağatay ÜSTÜN
135. 2018 **Nöral Tüp Gelişimi ve Nöral Tüp Defektleri**  
Editör: Prof. Dr. Ayşegül UYSAL
136. 2019 **Venöz Tromboemboli ve Anestezi**  
Editör: Prof.Dr. Semra KARAMAN
137. 2019 **Luteinin Sağlık Üzerine Etkileri**  
Editör: Prof. Dr. Bülent KARABULUT
138. 2020 **Tıp ve Hemşirelik Tarihi Açısından Florence Nightingale'in Önemi**  
Editör: Prof. Dr. Çağatay ÜSTÜN
139. 2020 **Siroz ve Komplikasyon Yönetimi**  
Editör: Uzm. Dr. Ferit ÇELİK
140. 2020 **Gestasyonel Diyabete Multidisipliner Yaklaşım**  
Editör: Uzm. Dr. Aslı KILAVUZ
141. 2020 **Perioperatif Kan Transfüzyonu**  
Editör: Doç.Dr. İlkben GÜNÜŞEN

Ayın Kitaplarını;

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu'ndan temin edebilirsiniz.

**Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu**

Tel : (0232) 390 31 03 e-mail : egedergisi35@gmail.com



# MİKROBİYOTA İÇİMİZDEKİ EVREN

İnsan vücudu, çoğunluğunu bakterilerin oluşturduğu virüs, mantar ve parazit gibi çeşitli mikroorganizmaları barındırmaktadır. Mikrobiyota olarak adlandırılan bu kompleks mikrobik ekosistem, insan sağlığı ve hastalıklarında çok çeşitli roller oynamaktadır. İnsan sağlığındaki önemine ilişkin yapılan çok sayıdaki araştırmada, mikrobiyota içeriğindeki kalitatif ve kantitatif değişikliklerin birçok hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle otoimmün, alerjik ve kronik inflamatuvar hastalıklardaki rolünü ortaya koyan giderek artan sayıdaki araştırmayla da mikrobiyotanın sağlıktaki önemi giderek ön plana çıkmaktadır. Bağırsak mikrobiyomunun bağışıklık sisteminin oluşumunu şekillendirerek sağlığa / hastalığa katkıda bulunduğunu gösteren çalışmalar özellikle intestinal sistem mikrobiyotasını ilgi odağı haline getirmiştir. Mikrobiyota aracılığı ile tedavi sağlamak amacıyla son yıllarda yeni bir kavram olan "mikrobiyota manipülasyonu" ortaya atılmıştır. Probiyotikler, prebiyotikler ve antibiyotiklerin kullanılması, bunun yanısıra fekal mikrobiyota tranplantasyonu yöntemi, bu konuda kullanılan başlıca yaklaşımlar arasındadır. Mikrobiyotayı oluşturan mikroorganizmaların türü ve yoğunluklarının, sağlık ve hastalıklardaki önemi ön plana çıkmaktadır. Ayrıca içeriği dışında, mikrobiyotanın metabolik işlevleri de önem kazanmıştır. Çalışmalar hem mikroorganizmaların hem de konağın mutualistik ilişkiler geliştirerek birbirlerine bağımlı olduklarını ve mikrobiyota ve mikrobiyomun bozulmasının; kronik hastalıklar, otoimmün hastalıklar ve artmış enfeksiyon riski gibi çok sayıda hastalıkla ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Tüm bu gelişmeler göz önünde bulundurulduğunda, kişiye özel tıp uygulamalarında mikrobiyota manüplasyonu gelecekte çok önemli bir hedef olacaktır.

Bu kitapta mikrobiyota konusu ile ilgili güncel bilgiler farklı yönleriyle ele alınmıştır. Konuya ilgi duyan sağlık alanı çalışanlarına ve akademisyenlere katkıda bulunması hedeflenmiştir.

