



## Beşikten Mezara Yaşam Boyu Devam Eden Mikrobiyota

### Microbiota Succession Throughout Life from The Cradle to The Grave

Yusuf Döğüş<sup>1</sup>, Amin Daemi<sup>1</sup>, Sertap Döğüş<sup>2</sup>, Zafer Yönden<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Adana, Turkey

<sup>2</sup>Adana İl Sağlık Müdürlüğü, Halk Sağlığı Başkanlığı, Bulaşıcı Hastalıklar Birimi, Adana, Turkey

#### ABSTRACT

Microbial composition in certain parts of the body can assist in estimating human chronological age relatively accurately. While it is largely unknown why certain microorganisms are more abundant at certain ages, human microbiota studies have revealed a series of microbial community transformations that occur between birth and death. Factors such as genetic, age, diet, and health have been reported to affect the activity and composition of the host's microbiota. Studies have shown differences in microbiota composition and activity between breastfed infants compared to formula-fed infants, the elderly compared to the young, the obese compared to lean individuals, and people with healthy or inflammatory bowel disease (IBD). This review illustrates the stages from primary succession at birth, through interruptions due to illness or antibiotic use, and microbial expansion in death. This study aims to examine the changes in our current understanding of the functionality of the human gut microbiota from the cradle to the grave

**Keywords:** Gut microbiota, nutrition, life stages.

#### ÖZET

Vücutun bazı bölgelerindeki mikrobiyal bileşim, insan kronolojik yaşını nispeten doğru bir şekilde tahmin edilmesinde yardımcı olabilir. Belirli mikroorganizmaların belirli yaşlarda neden daha bol olduğu büyük ölçüde bilinmemekle birlikte, insan mikrobiyota araştırmaları, doğum ve ölüm arasında meydana gelen bir dizi mikrobiyal topluluk dönüşümünü ortaya koymuştur. Genetik, yaş, beslenme tarzı ve sağlık durumu gibi nedenler konakçının mikrobiyotasının aktivitesini ve bileşimini etkilediği bildirilmiştir. Yapılan çalışmalar formül mamalarla beslenen bebeklere kıyasla anne sütü ile beslenen bebekler, gençlere kıyasla yaşlılar, zayıf bireylere kıyasla obezler, sağlıklı veya inflamatuvar barsak hastalıklarından (IBH) muzdarip insanlar arasındaki mikrobiyota bileşimi ve aktivitesindeki farklılıklar gösterilmiştir. Bu derleme, doğumdaki birincil ardeşiklikten, hastalık veya antibiyotik kullanımına bağlı kesintilere ve ölüme mikrobiyal genişlemeye kadar olan aşamaları göstermektedir. Bu çalışmayla, insan bağırsak mikrobiyotasının işlevselliğine ilişkin mevcut anlayışımızı beşikden mezara kadar olan süreçteki değişiklikleri incelemek amaçlanmıştır.

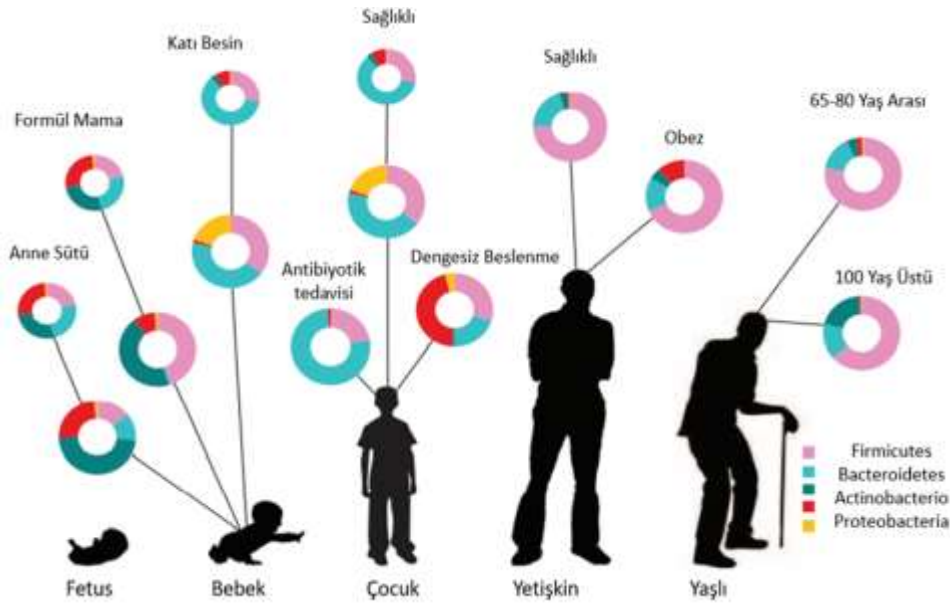
Anahtar **kelimeler:** Bağırsak mikrobiyotası, beslenme, yaşam evreleri

#### Giriş

İnsan bağırsak mikrobiyotasının çeşitli metabolik, beslenme, fizyolojik ve immünolojik süreçlerde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Son yıllarda, daha önce gözden kaçan bu organı inceleme tekniklerinde hızlı bir gelişme görülmüştür<sup>1</sup>. İnsan mikrobiyotası doğumdan sonra kurulmakta ve ilk 2-3 yıl içinde stabilize olan, bifidobakterilerin ve laktobasilli gibi yararlı bakterilerin hakim olduğu dinamik bir ekosistem olarak başlar<sup>2,3</sup>. Yaşam boyunca mikrobiyal kompozisyon çeşitlilik açısından zenginleşmektedir. Bu çeşitlilik Şekil 1' de görülmektedir<sup>3</sup>. Buna ek olarak Bacteroidetes ve Firmicutes filumlarının hakim olduğu birkaç yüz tür düzeyinde filotip ile yetişkin insanda en yüksek karmaşıklığa ulaşmaktadır<sup>4</sup>. Sağlıklı bir yetişkinin yaşamı boyunca nispeten sabit kalan homeostatik bir dengeye ulaşmaktadır. Bireysel mikrobiyal kompozisyonun, bakteri filotip seviyesinde değişen ve analizin derinliğine bağlı olan bir "bireysel çekirdeğe" sahip olmasına rağmen, genel bir filogenetik profil olabilir<sup>5,6</sup>. Sınırlı sayıda iyi dengelenmiş konakçı-mikrobik simbiyotik durum, olası enterotiplere kategorize edilir. Yaşamın geç evrelerinde, mikrobiyota bileşimi daha yüksek bir Bacteroides/Firmicutes oranı, Proteobacteria'da artış ve Bifidobacterium'da azalma ile karakterize edilecek



tekrar daha az çeşitli ve daha dinamik hale gelir<sup>7</sup>. Yaşamın erken döneminde bakteri ekosisteminin kurulmasının, yaşam boyunca mikrobiyal kompozisyon ve hastalık duyarlılığında rol oynadığı ileri sürülmektedir<sup>3</sup>. Mikrobiyata dengesizliği kronik bağırsak hastalıklarının yanı sıra antibiyotik kullanımı ile ilişkili olarak geliştiği bildirilmiştir<sup>8</sup>. Diyet, mikrobiyata kompozisyonunun gelişiminde bir diğer önemli faktördür. Yaşamın erken dönemlerinde diyetin mikrobiyom üzerinde çok fazla etkisi vardır. Anne sütü ile beslenen ve formül mamayla beslenen bebeklerin mikrobiyotasının hem bileşim hem de çeşitlilik açısından önemli ölçüde farklılık gösterdiği bulunmuştur. Anne sütü ile beslenen bebekler, formül mama ile beslenen bebeklere göre daha heterojen ve daha yüksek taksonomik çeşitlilik içeren bir mikrobiyota içerir<sup>9</sup>. Ek olarak, beslenme alışkanlıkları mikrobiyata kompozisyonunu etkileyebilir ve yetersiz beslenme, enerji açısından zengin batı diyeti gıdalarındaki karbonhidratları parçalama konusunda uzmanlaşmış olduğu gösterilen *Bacteroidetes*'in daha az olmasına neden olur. Alerji ve obezite gibi diyete bağlı hastalıklar da mikrobiyata değişiklikleri ile karakterize edilir. Obezite, tipik bir Firmicutes/*Bacteroides* oranı ile karakterize edilir. Enerji harcama potansiyeli ve kısa zincirli yağ asitleri mikrobiyata bileşimi tarafından belirlenir ve konakçı epitel hücrelerinin enerji varlığı üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir. Probiyotik mikroplarla uyarılan bir mikrobiyota, konakçı bağışıklık uyarımı nedeniyle bebek ishali ve atopik egzama insidansını bile azaltabilir<sup>10,11</sup>. Bu mikrobiyata kombinasyonu yaşamın farklı evrelerinde, mikrobiyotanın rolünün ve insan sağlığını düzenlemedeki yeteneklerinin daha iyi anlaşılmasını sağlamaktadır.



Şekil 1. Bireyin yaşam evrelerindeki mikrobiyota değişimi

## Mikrobiyota'nın Hayatın Erken ve Geç Dönemdeki Rolü

### Erken Dönem

Vajinal doğum sırasında, yeni doğmuş bir bebek normal bir mikrobiyotaya sahip olduğunu varsayarsak, doğum ile birlikte başlayan bebeğin çevresel mikrobiyotası özellikle annesel mikrobiyotaya maruz kalmaktadır. Mikrobiyotanın veriliş şekli, mikrobiyotanın bileşimini güçlü bir şekilde etkiler. Sezaryen doğum durumunda, anneden gelen vajinal ve dışkı bakterileri yerine diğer çevresel bakteriler mikrobiyota için temel oluşturur. Bu nedenle sezaryen doğum bifidobakterilerin önemli ölçüde azalmasına neden olur<sup>12</sup>. Vajinal yolla ya da sezaryenle dünyaya getirilen bebeklerin mikrobiyotasının karşılaştırılmasında, sezaryen doğum durumunda yenidoğanların cilt, ağız, nazofaringeal ve bağırsak habitatlarında farklılaşmamış bakteri toplulukları barındırdığı ve annelerin cilt topluluklarına benzerken, vajinal yolla doğan bebekler, annelerinin vajinal mikrobiyotasına benzeyen bakteri toplulukları edinmiştir<sup>13</sup>. Mikrobiyotayı etkileyen diğer faktörler,

bebeğin beslenme şekli, gebelik yaşı, bebeğin hastaneye yatışı ve bebeğin antibiyotik kullanımınıdır. Anne sütü ile beslenen bebeklerin mikrobiyotasına bifidobakteriler hakim iken, *Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, *Bacteroides fragilis* ve lactobacilli'nin sayıları sadece formül mama ile beslenen bebeklerde daha yüksektir<sup>14</sup>. Bağırsak mikrobiyotasının bileşimi, bağışıklık sistemi gelişiminde önemli bir rol oynar ve çocukluk alerjilerinin mikrobiyotadaki farklılıklarla ilişkili olduğu düşünülmektedir<sup>11</sup>. Erken doğmuş bebeğin bağırsak savunması olgunlaşmamış ve hem kommensal hem de patojenik bakteriler tarafından uyarılması ile aşırı proinflatuvar sitokin üretimi gerçekleşir<sup>15</sup>. Bu nedenle, bağırsak yolunu kolonize eden ilk mikroplar çok önemli bir role sahiptir. Çekirdek mikrobiyota geliştikten sonra stabilize olur ve değişikliğe karşı daha az duyarlı hale gelmesi beklenir. En önemli soru, mikrobiyotanın hangi yaşta yetişkin benzeri hale geldiğidir. Dünyanın çeşitli yerlerinde büyük bebek kohortları ile ilgili son veriler bunun en az 3 yıl sonraki yaşlarda olduğunu göstermektedir<sup>16</sup>.

Yenidoğanların bağırsaklarındaki mikrobiyal ekosistemin dizilişi, henüz tam olarak anlaşılabilen karmaşık bir süreçtir. Mikrobiyotanın artan çeşitliliğinin zaman içinde fonksiyonel gen içeriği üzerinde etkili olduğuna inanılmaktadır. Birkaç çalışma, erken gelişim sırasında bebek bağırsak yapısı ve bozulmaları hakkında fikir vermiş ve erken süttan kesmenin etkisini vurgulamıştır<sup>17</sup>. Ayrıca, sağlıklı bir bebekten dışkı örneğinin toplandığı 2,5 yıla yakın bir vaka çalışması rapor edilmiştir<sup>2</sup>. Bu çalışmanın sonuçları, zamanla mikrobiyomun filogenetik çeşitliliğinde kademeli bir artış olduğunu göstermiştir. Diyetteki değişiklikler, hastalıklar ve antibiyotik tedavileri gibi yaşam olayları, bebekte mikrobiyomların ana gruplarının sayısındaki büyük değişimlerle ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmadan elde edilen metagenomik verilere gen fonksiyonlarının atanması, yaşamın en başından itibaren laktat kullanımında yer alan karbonhidrat metabolize edici genlerin zenginleştiğini ortaya çıkarmıştır. İlginç bir şekilde, anne sütü ile beslenme sırasında, bitki kaynaklı polisakaritlerin parçalanmasını kolaylaştıran genler mevcuttur. Bu da mikrobiyotanın metabolik olarak bitki kaynaklı basit gıdaları almaya hazır olduğunu düşündürmektedir<sup>18</sup>.

Bebek bağırsağı mikrobiyomları, anne sütünde ve bağırsak mukozasında temsil edilen glikanların kullanımıyla ilgili işlevler açısından da zenginleştirilmiştir. Bu muhtemelen anne sütünün glikan içeriğindeki farklılıkları yansıtabilecek şekilde Amerika Birleşik Devlet'lerindeki bebeklerle karşılaştırıldığında, Kızılderili ve Malavili bebeklerin mikrobiyomlarından daha da zengin olduğu gösterilmiştir<sup>16</sup>. Son zamanlarda, İnsan Sütü Oligosakkaritlerin (İSO) kullanımı gibi belirli insan sütünden türetilen glikanların kullanımının, Bifidobacterium türleri gibi bazı iyi bilinen bebek kolonizörlerine özel olmadığı gösterilmiştir. Çünkü Bacteroides cinsinin üyeleri de tek karbon olarak süt glikanlarını enerji kaynağı olarak kullanabilir. Ayrıca *Bacteroides thetaiotaomicron*'ın, anne sütünden elde edilen oligosakkaritlerde ve bağırsak münin glikanlarında bulunan ortak yapısal motiflere yanıt verdiği gösterilmiştir.<sup>19</sup> Bununla birlikte, belirli İSO bileşenleri, *Bifidobacterium longum subsp. infantis* ve gnotobiyotik fare bağırsağında *Bacteroides thetaiotaomicron* ile karşılaştırıldığında in vivo olarak bu türe seçici bir avantaj sağlar. İSO'lar içindeki kompleks oligosakkarit karışımı böylece hem mukusa adapte edilmiş karşılıklı türleri hem de İSO'ya adapte edilmiş bifidobakterileri bebek bağırsağına çeker ve bu muhtemelen hem süt hem de gelecekteki katı gıda sindirimini kolaylaştırır. Diyetin, gelişen bağırsak mikrobiyotasının bileşimi ve özellikle aktivitesi üzerindeki etkisi hakkında çok az şey bilinmektedir. Emzirilen ve formül mama ile beslenen bebekler arasında konakçı epitel hücre gen ekspresyonu ve mikrobiyota profilinin karşılaştırılması, bebeklerin diyetindeki farklılıkların bağırsak mikrobiyotası yoluyla konakçı gen ekspresyonu üzerinde etkili olabileceğini gösterilmiştir<sup>9</sup>. Yeni doğan bağırsağındaki kilit oyuncular, insan sütü ile beslenen bebeklerin mikrobiyal topluluğuna sahip olan bifidobakterilerdir. Metagenomik yaklaşımları kullanan bir dizi çalışma, bu cinsin gelişmekte olan bağırsaktaki önemini de göstermiştir<sup>16,20</sup>. *Bifidobacterium longum subsp. infantis*'in genom analizi, bebek için besin değeri olmayan süt türevi molekülleri hedef alan bir besin kullanım stratejisini ortaya çıkarmıştır. İSO'lar üzerinde büyüyen organizmanın proteomik profili bu genlerin aktivitesini doğrulamıştır<sup>21</sup>.

Bu, *Bifidobacterium longum subsp. infantis*, bebek konağıyla ve insan sütü bileşiklerinin varlığı altında birlikte evrimleşmiştir. Ayrıca, sütün türü, anne sütü veya formül mama, farklı bifidobakteri türleri ile kolonizasyonu belirler. Emzirilen bebekler yüksek miktarda *Bifidobacterium breve* içerir. Buna karşılık, formül mamayla beslenen sağlıklı bebeklerin dışkı örneklerinde *Bifidobacterium breve* bulunmazken, *Bifidobacterium longum* bulunmaktadır. Dikkat çekici bir şekilde, anne sütü ve daha sonra spesifik galakto- ve fruktooligosakkaritlerin

bir karışımını içeren standart formül süttten oluşan bir prebiyotik formül alan bebekler, *Bifidobacterium breve* baskın dışkı popülasyonunu barındırmaya devam etmişlerdir<sup>22</sup>.

*Bifidobacterium longum*'un insan sütüne ve formül sütüne verdiği yanıtın transkripsiyonel analizi, anne sütündeki karbonhidrat metabolizmasında yer alan genlerin yukarı regülasyonunu göstermiştir. Bu da, anne sütünün bifidojenik etkisinin esas olarak oligosakkaritlerine dayandığı kavramını onaylamıştır<sup>23</sup>. Ayrıca aynı çalışma, glikozlu yarı sentetik ortamlarla karşılaştırıldığında hem anne sütünde hem de formül sütte bağırsakta bağlanma ve kolonizasyonla ilişkili hücre yüzeyi tip 2 glikoprotein bağlayıcı fimbrialar için varsayılan genlerin yukarı regülasyonunu bulmuştur<sup>24</sup>. Anne sütü ile beslenen bebeklerin ve prebiyotik içeren formül mama ile beslenen bebeklerin bifidobakteriyel transkriptomunu karşılaştıran başka bir çalışma, müdahalenin başlangıcında anne sütü ile beslenen bebeklerde, mama ile beslenen bebeklere kıyasla daha yüksek bifidobakteri sayısına sahip olduğunu göstermiştir<sup>25</sup>. Bununla birlikte, müdahale sırasında *Bifidobacterium*'un bakteri sayısı ve tür çeşitliliği, muhtemelen formüldeki galakto- ve frukto-oligosakkaritler nedeniyle, mamayla beslenen bebeklerde önemli ölçüde artmıştır. Bu prebiyotiklerin daha önce bifidobakteriyel miktarlarını emzirilen bebeklere doğru kaydirdiği da gösterilmiştir<sup>26</sup>.

Bebeklerde yapılan metatranskriptom analizi, transkriptlerin en belirgin işlevlerinin karbonhidrat metabolizması ile ilişkili olduğunu ve bu işlevleri kodlayan genlerin anne sütü ile beslenen bebeklerde formül mama ile beslenen bebeklere göre daha yüksek ekspresyonu olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca tüm bebeklerde folat üretiminde yer alan genlerin ekspresyonu gözlemlenmiş, bu da nöral gelişimde yer alan bu önemli vitamini intestinal bifidobakterilerin ürettiğini göstermiştir. Aynı çalışmada, pentoz fosfat yolunun oksidatif olmayan fazının anahtar enzimi olan bifidobakteriyel transaldolaz için bir gen, tüm bebeklerden alınan örneklerde ifade edilmiştir. Bifidobakteriyel transaldolaz, bebek bağırsağı mikrobiyotasına bakmak için bugüne kadarki tek metaproteom çalışmasında da bulunmuştur<sup>25</sup>. Bu proteine karşılık gelen iki boyutlu jel elektroforezi üzerindeki protein lekесinin üretimi zamanla artmış, bu da bebeğin bağırsağında bifidobakterilerin sayısında ve aktivitesinde bir artış olduğunu düşündürmektedir. Bifidobakterilerin varlığı ve konakçı etkileşimleri ile ilgili faktörlerin anlaşılması ve bu erken bağırsak kolonizörünün işlevselliğinin belirli diyetler ve sağlıklı veya hasta birey grupları ile ilişkilendirilmesi sonunda mikrobiyota gelişimine rehberlik etme olasılığına yol açabilir. Bu, bakteri çeşitliliğini ve daha optimal bir bifidobakteriyel topluluk kompozisyonunu artırmayı amaçlayan probiyotik ve prebiyotik takviyeli bebek formül mamalarıyla sağlanabilir.

## Geç Dönem

Yaşamın başlangıcına ek olarak, mikrobiyota yaşamın diğer ucu olan yaşlılığa doğru da önemli değişikliklere uğrar. Bununla birlikte, bu değişiklikler, kısmen yaşlıların geçirdiği çeşitli fizyolojik değişiklikler nedeniyle net değildir. Bunlar, yaşam tarzındaki değişiklikler, beslenme davranışı, enfeksiyon oranlarındaki artış, enflamatuar hastalıklar ve dolayısıyla daha fazla ilaç ihtiyacı gibi faktörleri içerir. Tüm bu sorunlar elbette mikrobiyotanın bileşimini ve aktivitesini de etkileyecektir, ancak bu değişikliklerin seyri ve arkasındaki mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılammıştır. Yaşlanma sürecinin mikrobiyota çeşitliliği üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Ancak farklı çalışmalar, iki ana filogenetik grupla ilgili yaşa bağlı değişiklikler konusunda çelişkili sonuçlar bildirmiştir. Kantitatif PCR ile yaşlıların bağırsak mikrobiyotasının değerlendirilmesi, yüksek düzeyde *Escherichia coli* ve *Bacteroidetes*'in yanı sıra Firmicutes/*Bacteroidetes* oranının yetişkinlerin yaşlılardan yaklaşık iki kat olduğunu vurgulamıştır. Ayrıca *Clostridium cluster XIV*'a ait bilinen bütirat üreticilerinin miktarlarının azalmasıyla birlikte daha düşük Firmicutes sayıları ve *Bacteroidetes*'te bir artış gözlemlenmiştir<sup>27</sup>.

Gençleri (20-40 yaş), yaşlıları (60-80 yaş) ve bir asırlık yaşlı grubunu (100 yaş) içeren başka bir çalışma, yaşlanma sürecinin azalan mikrobiyota çeşitliliğiyle aynı zamana denk geldiğini açıkça göstermiştir<sup>28</sup>(Şekil 1). Human Intestinal Tract Chip (HITChip) ve qPCR kullanarak, mikrobiyota bileşiminin, Firmicutes ve *Bacteroidetes*'in (toplam bakterilerin %95'i) baskın kısımları tarafından temsil edilen genç ve yaşlı gruplar arasında oldukça benzer olduğunu gözlemlenildi. Asırlık grup ayrıca Firmicutes ve *Bacteroidetes*'in (toplam bakterilerin %93'ü) baskın bir bölümünü oluşturduğu gösterilmiştir. Asırlık, yaşlı ve genç yetişkinler için elde edilen Firmicutes/*Bacteroidetes* oranları sırasıyla 3.6, 5.1 ve 3.9 olarak bulunmuştur. Bununla birlikte, *Firmicutes* alt grubu *Clostridium küme XIV*'te önemli bir düşüş ve asırlık grupta *Bacilli*'de bir artış olmuştur.

Ayrıca, birçoğu fırsatçı patojenler oluşturan Proteobacteria filumunun üyeleri olan çeşitli fakültatif anaeroblarda önemli bir artış olmuştur. Mikrobiyotanın bu yeniden düzenlenmesi, dolaşımdaki enflamatuvar sitokinlerin artan seviyesini gösteren yaşlanan deneklerin lehine görünmemektedir. Bunlar, bağırsaktaki bütirat üreticilerini içeren *Clostridium küme XIV* ve *Clostridium küme IV*'e ait bakterilerle ters ilişkilidir. Butirat, anti-enflamatuvar özelliklerden bağırsak bariyer fonksiyonunun arttırılmasına kadar bir dizi sağlık etkisi ile ilişkilendirilmiştir<sup>29</sup>. Bazı çalışmalar, şüphesiz yaşlı mikrobiyotasında dalgalanmalar olduğunu göstermektedir<sup>30</sup>. Ancak hem "yaşlı" bir mikrobiyota eşiği hem de bu değişikliklere yönelik eğilimler oldukça değişken görünmektedir. En son araştırmalar iki farklı Avrupa ülkesinden, İtalya ve İrlanda'dan ayrı kohortlar kullandığından, bu farklılıkların bazıları ülkeye özgü beslenme alışkanlıklarıyla açıklanmıştır<sup>28,30</sup>.

Yaşlı insanların yaşam ortamları sağlık durumlarına büyük ölçüde bağlıdır. Sağlıklı yaşlılar bağımsız yaşar ve tıbbi sorunları olan yaşlılar genellikle huzurevlerinde yaşar. Bu faktörler aynı zamanda yaşlanan bağırsak mikrobiyotasını da etkileyebilir. Bebek ve yetişkin mikrobiyotası için halihazırda uygulanan fonksiyonel metagenomik tekniklerle yaşlı bağırsak mikrobiyotasının işlevini değerlendiren takip çalışmaları, bu konulara daha fazla ışık tutacak ve yaşlıların sağlığını iyileştirmeyi amaçlayan olası diyet müdahaleleri için umutları ortaya çıkaracaktır.

## Sonuç

Mikrobiyota-konak etkileşimlerinin karmaşıklığı, post-genomik düzeyde mikrobiyal işlevselliği tanımlamanın önündeki en büyük engel olmuştur. Karmaşık bakteri konsorsiyumlarının ve tür içi ve türler arası metabolik ağların genomlarını, transkriptomlarını ve proteomlarını analiz etmedeki son teknik gelişmeler, bu sorunun üstesinden gelmeye yardımcı olmuştur. Bu gelişmeler mikrobiyota ile konakçı arasındaki karmaşık sistemin analizlerinin yapılmasına olanak sağlamıştır. Mikrobiyota bileşeninin ve aktivitesinin konakçı metabolizmasında hastalık gelişimini etkilediği düşüncesini destekleyen birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar, formül mama ile beslenen bebekler ve anne sütü ile beslenen bebekler arasında mikrobiyota bileşeni ve aktivitesi arasında farklılıklar olduğu kanıtlanmıştır. Aynı şekilde gençler ve yaşlılar arasında, obezlerle ve zayıflar arasında da mikrobiyota ve aktivitesi arasında farklılıklar bulunmuştur. Bu veriler doğrultusunda, mikrobiyotanın aktivitesi ve bileşiminin, gıda alımı ve konağın genetik geçmişinden etkilendiğini göstermektedir. Fonksiyonel mikrobiyomik bölge; sürekli ortaya çıkaran yeni teknikler ve sonuçlarla hızla ilerlemeye devam etmektedir. Mikrobiyotanın insan gelişimi, yaşlanma ve hastalık üzerindeki etkisini anlamak için işleyen bağırsak ekosisteminin düzenleyici parametrelerini belirlemek önemlidir.

## Kaynaklar

1. O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. EMBO Rep. 2006;7:688-93.
2. Koenig JE, Spor A, Scalfone N, Fricker AD, Stombaugh J, Knight R et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. Proc Natl Acad Sci USA. 2011;108:4578-85.
3. Scholtens PA, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Knol J. The early settlers: intestinal microbiology in early life. Annu Rev Food Sci Technol. 2012;3:425-47.
4. Rajilić-Stojanović M, Heilig HG, Molenaar D, Kajander K, Surakka A, Smidt H et al. Development and application of the human intestinal tract chip, a phylogenetic microarray: analysis of universally conserved phylotypes in the abundant microbiota of young and elderly adults. Environ Microbiol. 2009;11:1736-51.
5. Zoetendal EG, Rajilic-Stojanovic M, de Vos WM. High-throughput diversity and functionality analysis of the gastrointestinal tract microbiota. Gut. 2008;57:1605-15.
6. Jalanka-Tuovinen J, Salonen A, Nikkilä J, Immonen O, Kekkonen R, Lahti L et al. Intestinal microbiota in healthy adults: temporal analysis reveals individual and common core and relation to intestinal symptoms. PLoS One. 2011;6:e23035.
7. Biagi E, Nylund L, Candela M, Ostan R, Bucci L, Pini E et al. Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. PLoS One. 2010;5:e10667.
8. Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. Physiol Rev. 2010;90:859-904.
9. Schwartz S, Friedberg I, Ivanov IV, Davidson LA, Goldsby JS, Dahl DB et al. A metagenomic study of diet-dependent interaction between gut microbiota and host in infants reveals differences in immune response. Genome Biol. 2012;13:R32.
10. Niers L, Martín R, Rijkers G, Sengers F, Timmerman H, van Uden N et al. The effects of selected probiotic strains on the development of eczema (the PandA study). Allergy. 2009;64:1349-58.
11. Sjögren YM, Jenmalm MC, Böttcher MF, Björkstén B, Sverreström E. Altered early infant gut microbiota in children developing allergy up to 5 years of age. Clin Exp Allergy. 2009;39:518-26.
12. Biasucci G, Benenati B, Morelli L, Bessi E, Boehm G. Cesarean delivery may affect the early biodiversity of intestinal bacteria. J Nutr. 2008;138:1796-1800.

13. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:11971-5.
14. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*. 2006;118:511-21.
15. Nanthakumar NN, Fusunyan RD, Sanderson I, Walker WA. Inflammation in the developing human intestine: A possible pathophysiologic contribution to necrotizing enterocolitis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97:6043-8.
16. Yatsunenkov T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012;486:222-7.
17. Favier CF, de Vos WM, Akkermans AD. Development of bacterial and bifidobacterial communities in feces of newborn babies. *Anaerobe*. 2003;9:219-29.
18. Vaishampayan PA, Kuehl JV, Froula JL, Morgan JL, Ochman H, Francino MP. Comparative metagenomics and population dynamics of the gut microbiota in mother and infant. *Genome Biol Evol*. 2010;2:53-66.
19. Marcobal A, Barboza M, Sonnenburg ED, Pudlo N, Martens EC, Desai P et al. Bacteroides in the infant gut consume milk oligosaccharides via mucus-utilization pathways. *Cell Host Microbe*. 2011;10:507-14.
20. Turroni F, Peano C, Pass DA, Foroni E, Severgnini M, Claesson MJ et al. Diversity of bifidobacteria within the infant gut microbiota. *PLoS One*. 2012;7:e36957.
21. Sela DA, Chapman J, Adeuya A, Kim JH, Chen F, Whitehead TR et al. The genome sequence of *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* reveals adaptations for milk utilization within the infant microbiome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:18964-9.
22. Boesten R, Schuren F, Ben Amor K, Haarman M, Knol J, de Vos WM. *Bifidobacterium* population analysis in the infant gut by direct mapping of genomic hybridization patterns: potential for monitoring temporal development and effects of dietary regimens. *Microb Biotechnol*. 2011;4:417-27.
23. González R, Klaassens ES, Malinen E, de Vos WM, Vaughan EE. Differential transcriptional response of *Bifidobacterium longum* to human milk, formula milk, and galactooligosaccharide. *Appl Environ Microbiol*. 2008;74:4686-94.
24. O'Connell Motherway M, Zomer A, Leahy SC, Reunanen J, Bottacini F, Claesson MJ et al. Functional genome analysis of *Bifidobacterium breve* UCC2003 reveals type IVb tight adherence (Tad) pili as an essential and conserved host-colonization factor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108:11217-22.
25. Klaassens ES, Ben-Amor K, Vriesema A, Vaughan EE, de Vos W. The fecal bifidobacterial transcriptome of adults: a microarray approach. *Gut Microbes*. 2011;2:217-26.
26. Knol J, Scholtens P, Kafka C, Steenbakkens J, Gro S, Helm K et al. Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: more like breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005 Jan;40(1):36-42.
27. Mariat D, Firmesse O, Levenez F, Guimarães V, Sokol H, Doré J et al. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol*. 2009;9:123.
28. Biagi E, Nylund L, Candela M, Ostan R, Bucci L, Pini E et al. Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS One*. 2010;5:e10667.
29. Macfarlane GT, Macfarlane S. Fermentation in the human large intestine: its physiologic consequences and the potential contribution of prebiotics. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45:120-7.
30. Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, Greene-Diniz R, de Weerd H, Flannery E et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108:4586-91.

**Correspondence Address / Yazışma Adresi**

Yusuf Döğüş  
Çukurova Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı  
Adana, Turkey  
e-mail: ydogus@cu.edu.tr

**Geliş tarihi/ Received:** 28.02.2023**Kabul tarihi/Accepted:** 24.03.2023