

İnsan Mikrobiyomu: Beslenme ve Sağlık Üzerindeki Etkileri

Sena Çetinbaş¹ , Fulya Kemeriz² , Gizem Göker³ , İlknur Biçer⁴ , Y. Sedat Velioğlu⁵  ✉ 

Ankara Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Gölbaşı, Ankara

Geliş Tarihi (Received): 14.10.2015, Kabul Tarihi (Accepted): 02.05.2017

✉ *Yazışmalardan Sorumlu Yazar (Corresponding author): velioglu@ankara.edu.tr (S. Velioğlu)*

☎ 0 312 203 33 00 / 3619 📠 0 312 317 87 11

ÖZ

Vücudumuzu paylaştığımız mikroorganizmaların varlığı eskiden beri bilinmektedir. İnsan vücudu hem kendi genomunu hem de birlikte yaşadığı mikroorganizma topluluğuna ait genomu barındıran bir yapıdır. Ancak yaşam şeklimizdeki değişiklikler ve özellikle de vücudumuza aldığımız yeni moleküler bileşikler bu mikroorganizmalar üzerinde çeşitli etkilere neden olmaktadır. Yapılan son çalışmalar bize bu mikroorganizma topluluklarının insan sağlığı üzerinde tahmin edilenden daha fazla etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Bu yapının ve kendi aralarındaki etkileşimin aydınlatılması, mikrobiyomun insan sağlığına olan etkisinin görülmesinde ve hatta hastalıkların tedavilerinin belirlenmesinde önemli katkılar sağlayacağı açıktır.

Anahtar Kelimeler: Mikrobiyom, Beslenme, Sağlık

Human Microbiome: Nutritional and Health Effects

ABSTRACT

The presence of microorganisms, which we share our bodies, has been known for years. The human body is a structure that hosts both its own genome and genome belonging to a group of microbes that live together. However, changes in our lifestyle and new molecular compounds we encounter cause various effects on microorganisms. Recent studies also indicate that these groups of microorganisms have more serious impact on human health than expected. Enlightening this structure and interaction between them will obviously make important contributions on microbiome's impact on human health and even in determining the treatment of diseases.

Keywords: Microbiome, Nutrition, Health

GİRİŞ

Vücudumuzu paylaştığımız yararlı, zararsız ve zararlı mikroorganizmaların tümü mikrobiyom olarak adlandırılmaktadır. Mikroorganizmalar, sağlıklı bir insanın vücut kitlesinin sadece %1-2'sini oluşturur; ancak insan vücudundaki mikrobiyel hücre sayısının insan hücresinin 10 katı, mikrobiyel genlerin ise toplam insan geninin 100 katı olduğu tahmin edilmektedir. Mikroorganizmaların sağlıklı bir vücudun yaşamına devam etmesinde önemli rolleri olduğu, bazen de enfeksiyon etkeni olarak karşımıza çıktıkları bilinmektedir [1]. İnsan vücudu ile ilişkili sağlıkta ve

hastalıkta rol oynayan mikroorganizmalar; ökaryotlar, arkaelar, bakteriler ve virüslerdir. Mikroorganizmaların farklı fonksiyonları ve karşılıklı etkileşimlerini inceleyerek konağın fizyolojisini ve sağlığını nasıl etkilediğini anlamayı amaçlayan araştırma alanı mikrobiyomik olarak adlandırılır [2]. Mikrobiyomik, mikrobiyom ve sağlık arasındaki korelasyon hakkında doğru ve derinlemesine bilgi toplamak için metagenomik ve klinik araştırmaların birlikte yapılması bir gereklilik olarak ortaya çıkmaktadır [3].

MİKROBİYOM

Vücudumuzu paylaştığımız kommensal, simbiyotik ve patojenik olabilen mikroorganizmaların tümü mikrobiyom olarak adlandırılmaktadır. Mikrobiyom aktif bir topluluk olup hastalık ve sağlık açısından tamamlayıcı bir rol oynar. Ayrıca pediatrik popülasyon için obezite, mide-bağırsak sistemi, bağışıklık ve zihinsel sistemde nasıl rol aldıkları araştırmalarla desteklenmiştir [4]. İnsan Mikrobiyom Projesi (HMP), insan ve mikrobiyel bileşenlerin birleşmesi ile oluşan süper bir organizma olduğumuz gerçeğini yansıtmaktadır. İnsan Mikrobiyom Projesi genetik ve metabolik olarak mikrobiyel bileşenleri anlamak, mikrobiyomun insan fizyolojisine ve insanların hastalıklara yakınlıklarına etkisini anlamak için tasarlanmış olup medikal ve çevre mikrobiyolojisi arasındaki yapay engelleri yıkmayı amaçlayan küresel bir projedir. Projenin hedefleri; insan mikrobiyomunda, genotip, yaş, beslenme, hastalık, ilaç kullanımı ve çevresel faktörlere bağlı varyasyonları belirlemek, bunu yaparken metagenomik dizileme gibi yüksek kapasiteli yeni teknolojileri kullanarak standart veri kaynakları oluşturmaktır. Projenin temel amacı ise, insan mikrobiyomunu yakından takip edip müdahale ederek insan sağlığını geliştirmek için geniş olanaklar yaratmak olarak özetlenebilir [5]. Obezite, metabolik sendrom ve diyabet ABD’de yaklaşık 26 milyon çocuk ve erişkini etkileyen önemli halk sağlığı sorunlarıdır. ABD nüfusunun %8’inden fazlasında diyabet, 17.9 milyon kişide ise metabolik sendrom görülmektedir. Bu nedenle obezite yaygınlığında bağırsak mikrobiyomunun olası rolü üzerine ilgi hızla artmaktadır [6-9].

Mikrobiyel Flora (Mikrobiyom-Mikrobiyota) Yerleşim Bölgeleri

İnsan vücudundaki mikroorganizmaların yerleşim bölgelerinin genel olarak deri, ağız, boğaz, bağırsak, burun, ürogenital bölgeler, dış çevre ile çeşitli bağlantılar ile ilişkili olan yüzey, boşluk ve organların mukoz membranları olduğu bilinmektedir [10]. Normal flora üyeleri, vücudumuzun çeşitli bölgelerinde; yaş, cinsiyet, hormonal değişiklikler, beslenme özellikleri ve kişisel alışkanlıklara bağlı olarak farklılık göstermektedir [11, 12].

NORMAL MİKROFLORA

İnsan yaşamı boyunca vücutta taşınan flora duruma göre değişmeye devam eder. Bu organizmalar kişide geçici kolonize veya devamlı kolonize olabilir; ayrıca hastalık da oluşturabilir [13]. Normal mikrobiyel flora; kalıcı flora ve geçici flora olmak üzere iki grupta incelenebilir. Kalıcı flora; belirli bölgelerde genellikle değişmeyen, kısa süreli ortadan kaldırılsa bile yeniden oluşabilen, süreklilik gösteren mikroorganizma topluluğudur. Geçici flora ise kalıcı floranın yanında, çoğu hastalık oluşturmaz, bazen patojen olabilen, birkaç saatten birkaç haftaya değişebilen sürelerde kalan mikroorganizma topluluğudur. Kalıcı flora üyeleri ortadan kalktığında, geçici flora kolonize olur, çoğalır ve hastalık yapıcı özellik kazanabilirler. İnsan mikrobiyomunun büyük kısmı başta gastrointestinal sistem olmak üzere deri, genito-üriner sistem ve

solunum sisteminde kolonize olmuştur. Gastrointestinal sistem yaklaşık 200 m² gibi geniş bir yüzey alanına sahip olması ve mikroorganizmalar için zengin besin öğeleri içermesi nedeniyle kolonizasyon için en uygun ortamı sunmaktadır. Bu bölgelerde bulunan binlerce tür mikroorganizma yeni teknolojiler kullanılarak tanımlanabilir ve insan sağlığı üzerine etkileri belirlenebilir hale gelmiştir [14].

BAĞIRSAK BAKTERİLERİNE ANTİBİYOTİKLERİN ETKİSİ

Antibiyotikler enfeksiyon hastalıklarının tedavisinin temel taşıdır. Ancak, antibiyotiklere karşı bakteri direnci zamanla artmıştır ve artmaya devam etmektedir. Bağırsak mikrobiyomu hakkındaki bilgilerin artmasıyla antibiyotiklerin bağırsak mikrobiyomları üzerinde iki farklı etki gösterdikleri anlaşılmıştır. Antibiyotikler, patojen bakterileri yok ederken yararlı bakterileri de yok edebilmektedir. Ayrıca, emilebilir antibiyotikler bağırsağı ilgilendirmeyen hastalıklar için uygulansa bile vücudumuzdaki dağılımları nedeniyle bağırsaktaki mikrobiyel florayı etkilemektedir. Bu olgu, bağırsak mikrobiyomunun bozulmasına ve ilgili hastalıkların artmasına neden olmaktadır. Bunlara ek olarak, antibiyotik tedavisi nedeniyle mikrobiyomların bozulması antibiyotik direncinin artmasına da neden olabilmektedir [15].

Araştırmacılar mikrobiyom içindeki taksonomik değişiklikleri, karbonhidrat metabolizmasında rol oynayan önemli anahtar genlerin çoğalmalarındaki değişimleri, kısa zincirli yağ asitleri düzeylerindeki artışları, lipit ve kolesterolün karaciğer metabolizmasının düzenlenmesindeki değişiklikleri gözlemlemişlerdir. Bu araştırmada antibiyotikle genç fareleri tedavi etmişlerdir. Bunun sonucunda bağırsak mikrobiyomunun kompozisyon ve kapasitesindeki değişimlerinin değerlendirilmesi ile antibiyotikle tedavi yönteminde farenin bağırsak florasının zarar gördüğü görülmüştür, genç farenin yağ dokusu ve hormon seviyesi bu metabolizma ile ilişkili olarak artmıştır [16].

Başka bir çalışmada ise antibiyotiğe dirençli genlerin insan patojenlerine olan etkisini incelemek için sağlıklı bireylerin mikrobiyel flora dirençleri incelenmiştir. Direnç genlerinin çoğu daha önce tespit edilmemiş kültür, bağımsız örnekleme yöntemiyle belirlenen ve bilinen direnç genlerinden farklı bulunmuştur. Ancak kültür aerobik sindirim izolatlarında tespit edilen direnç genlerinin yaklaşık yarısının (sindirim sistemi mikrobiyomu küçük bir alt kümesi) önemli patojenler tarafından bağlanan direnç genleri ile aynı olduğu belirlenmiştir. İnsan mikrobiyomu direnç genlerindeki bu büyük çeşitlilik insan patojenlerine karşı antibiyotik direncine katkıda bulunabilmektedir [17].

Antibiyotik tedavisi sonucunda bakteriyel ekolojide saptanan istenmeyen etkiler oluşmaktadır. Bu da “kollateral hasar” olarak tanımlanmaktadır. Uygunsuz antibiyotik kullanımı ile yakın ilişki gösteren kollateral hasar örnekleri hastane içinde ve toplumda antibiyotik kullanım politikaları belirlenirken mutlaka dikkate alınması gereken göstergelerdir. Daha iyi bir antibiyotik

yönetimi ile antibiyotiklere bağlı kollateral hasarı azaltmak ve antibiyotiklerin faydalarını arttırmak mümkün olacaktır [18].

BAĞIRSAK-BEYİN EKSENİ

Gastrointestinal sistem ve beyin arasındaki çift yönlü sinyal dengesinin sağlanması hayati bir önem taşımaktadır ve bu denge, nöral (merkezi ve enterik sinir sistemi ile birlikte), hormonal ve immünolojik düzeylere göre düzenlenmektedir. Stres yanıtı ve genel davranış değişiklikleri bu sistemlerin sonucunda kaygıyı meydana getirmektedir [19]. Yüksek komorbidite (temel hastalıkla birlikte birçok ek hastalığın aynı zamanda görülmesi) gibi strese bağlı psikiyatrik semptomlar ile hassas bağırsak bozukluğu (spastik kolon) ve yangılı bağırsak bozukluğu dahil gastrointestinal bozukluklar arasında ilişki olması bu eksenin öneminin kanıtıdır [20]. Enterik mikrobiyomların bağırsak beyin iletişimi üzerindeki aşamalarının enterik mikrobiyotayı fazlasıyla etkilediğini göstermektedir [19]. Bu tür iletişimi yöneten mekanizmalar, net olmayan ve beyinden bağırsağa doğru giden sinyal değişiminin etkisi üzerinde daha çok süreye odaklanmış çalışmalardır [21]. Yeni çalışmalarda, bağırsak mikrobiyomlarının beyin ve mikrobiyom üzerindeki etkisi araştırılmaktadır. Beyin fonksiyonu üzerinde bağırsak mikrobiyota rolünün ortaya koymak amacıyla prebiyotik maddeler, antibiyotik kaynaklı bozulan vücudun bozulan mikrobiyel dengesi ve patojenik enfeksiyonlarının etkisi gibi olgular değerlendirilmektedir [22]. Bağırsak mikrobiyomunun beyin ile iletişim kurabiliyor olmasından dolayı bireylerin davranışlarında etkili olabilmesi, vücudumuzun sağlığı ve hastalığı için önemli bir kavram olarak karşımıza çıkmaktadır [23].

PREBİYOTİKLER

Bağırsak florasının yokluğunun olumsuz etkilerine karşın besin yoluyla yararlı bakterilerin alınması bağırsaktaki normal dengeyi düzelterek sağlığın düzelmesinde rol oynayabilmektedir. Prebiyotik olarak adlandırılan, bakteri içermeyen ama yararlı bakterilerin çoğalmasına yardımcı olan gıda bileşenlerinin bağırsak florasının oluşumu üzerinde önemli etkilerinin olduğu bilinmektedir. Bitkisel ağırlıklı diyetle beslenme daha olumlu bir bağırsak mikrobiyel profilinin oluşumunu teşvik etmektedir. Bu tür diyetlerde genelde bolca yer alan diyet lifi ve fermente substrat yani, sindirilmeyen veya sindirilmemiş karbonhidratlar bağırsaktaki mikrobiyel gelişim için besin maddesi olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda kronik hastalıkların tedavisinde ve yönetiminde bağırsak mikrobiyel içeriğinin modifiye edilmesi bir seçenek olarak yerini korumaktadır [24].

PROBİYOTİKLER

Probiyotik bakteriler, bağırsıklık sisteminin dengelenmesinde rol oynamaktadırlar. Ayrıca, vücut için zararlı olan mikroorganizmalarla yarışa girerek onların bağırsak epitellerinden dolaşım sistemine girmesini engellemeye yardımcı olurlar. Bağırsıklık sistemi

hastalıklarında gastrointestinal sistemin probiyotiklerle takviye edilmesi gerekmektedir.

Probiyotiklerin bağırsıklık sistemine etkileri şu şekilde sıralanabilir: doğrudan bağırsıklık yanıtını düzenlemek, bağırsak yüzeyindeki bariyer fonksiyonunu güçlendirmek ve hastalık yapıcı mikrobiyel ajanların büyümesini baskılamak ve böylece bağırsıklık dengesinin devamını sağlamak. Ayrıca bu mikroorganizmalar alerjik hastalıklara karşı hem koruyucu, hem de tedavi edici özellikler taşır. Örneğin "atopik dermatit" adı verilen, temasa bağlı alerjilerin, probiyotiklerin kullanımıyla başarıyla tedavi edildiği pek çok çalışmada gösterilmiştir. Probiyotiklerin grip, nezle, sinüzit, orta kulak iltihabı gibi üst solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde başarılı olduğu ve bu hastalıklara karşı koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca zatürre, bronşit gibi alt solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde probiyotikler kullanılmış ve oldukça başarılı sonuçlar alınmıştır. Aynı zamanda probiyotiklerin, bu hastalıklara yakalanma ihtimalini azalttığı ve koruyucu etki gösterdiği ispatlanmıştır. Yapılan çalışmalarda otistik çocukların bağırsaklarındaki probiyotik yapının bozulmuş olduğu gözlenmiştir ve tedavide probiyotik takviyesi yapılmasının önem taşıdığı belirlenmiştir. Yüksek tansiyon ve şeker hastalığında da probiyotiklerin yapısının bozulduğu gözlenmiştir. Bu hastalarda probiyotikleri takviye etmekte önemli yarar bulunduğu ifade edilmektedir. Probiyotikler bağırsaklarda selüloz ve diğer sindirilemeyen gıda bileşenlerini parçalayarak gıdaların sindiriminde yardımcı olmaktadır ve sağlıklı bir metabolik aktivitenin oluşmasını sağlayarak beslenmeye ve büyümeye yardım etmektedirler. Probiyotikler yeni doğanlarda, antibiyotik kullanımında veya günlük yaşamın getirdiği koşullara bağlı olarak bozulan bağırsak mikroflorasının oluşmasına yardımcı olmaktadır. Probiyotikler aynı zamanda istenmeyen bakterilerin, mayaların ve küflerin çoğalmasını kontrol altında tutarak bağırsak mikroflorasının bozulmasını engellemektedirler Spesifik laktik asit bakteri suşları ile fermente edilen süt ürünlerinin tüketilmesiyle bağırsıklığı artıran peptitlerin üretiminde artış olduğu ve bunlardan bazılarının tümör oluşumunu engelleyici etkiye sahip oldukları belirtilmiştir. Probiyotik bakteriler bağırsak florasında yeterli sayıda bulduklarında, vitamin ve amino asit sentezledikleri belirtilmiştir. Bu bakterilerin ürettiği vitaminlerin en önemlileri, tiyamin (B1), riboflavin (B2), piridoksin (B6) ve naftokinon (K)'dur [25].

MİKROBİYOMUN İNSAN SAĞLIĞINA ETKİLERİ

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda bağırsak mikrobiyomunun konak için çok önemli biyokimyasal olaylar gerçekleştirdiği ve çeşitli insan hastalıkları ile bağlantılı olduğu ileri sürülmüştür. Yeni nesil "OMICS" teknolojileri ile artık insan sağlığında bağırsak mikrobiyomunun önemi, ayrıntılı bir şekilde genetik ve fonksiyonel düzeyleri tanımlanabilmekte ve bireyler arasındaki mikrobiyomun değişkenliği incelenebilmektedir. Böylece, mikrobiyomun aktivitesini anlamak hem gelecekteki sağlık gelişimi için çok önemlidir, hem de ilaç geliştirme yöntemleri için yeni ufuklar açabilir. İnsan hastalığının tedavisi için insan

sağlığı ile ilgili bağırsak mikrobiyom aktivitesini anlamaya yönelik çalışmalar sürekli olarak yapılmaktadır [26]. Yapılan araştırmalarla gıda bileşenlerinin bağırsak hastalıkları, diyabet gibi hastalıklarla ilişkili olduğu kanıtlanmıştır. Batı diyetlerinde bulunan fosfatidilkolin, yağca zenginleştirilmiş L-karnitin, bazı yağ asitleri ve bunların ürünleri, kronik bağırsak hastalığı ve atardamarları etkileyen hastalıkların oluşmalarını desteklerler. Bunun aksine karbazoller veya triptofan açısından zenginleştirilmiş proteinler, hastalık oluşumunu azaltırlar. Eğer "mikrobiyom-bağırsıklık-diyet" etkileşimi tam olarak anlaşılabilirse, gıda kökenli yaklaşımlar geliştirilerek birçok hastalık tedavi edilebilecektir [27].

İnsanlarda Enfeksiyonlar

Bakteriler diğer canlılar ile karmaşık ilişkiler kurabilir. Bu ilişkiler simbiyoz olarak bilinir. Bu simbiyotik topluluklar parazitlik, mutualizm ve kommensalizm olarak ayrılabilir. Bu topluluklar sayesinde bu bakteriler hemen her yerde gelişebilirler. Örneğin ciltte gelişerek insanlarda vücut sıcaklığını artırıp terlemeye ve sonuçta vücut kokusuna neden olabilir. Bazı bakteri türleri diğer mikroorganizmaları öldürürler (Örneğin *Myxococcus xanthos*). Başka bir grup zararlı bakteriler ise besinlerin emilimini ya da sindirimi engelleyen türlerdir (*Vampirococcus* gibi). Mutualizm, farklı türlerden iki canlının karşılıklı yardımlaşması her iki tarafa da yarar sağlamasına dayalı olan bir ortak yaşam biçimidir. Bazı bakteriler kendi yaşam için gerekli olan mutualizm toplulukları oluştururlar. Örneğin; sadece hidrojen tüketen *Archaea* ile ilişkili diğer bakteriler, ortam hidrojen düzeyini sadece *Archea*'nın yaşayabileceği düzeyde tutar. Normal insan bağırsak florasında bulunabilen bine yakın sayıda bakteri türlerinin varlığı bazı vitaminlerin sentezini sağlayarak bağırsıklık sistemine katkıda bulunabilir. Diğer yandan laktik asit sentezi, ortamın asitliğini artırır. Bu, bağırsak florasında genellikle rekabetçi dışlama yoluyla potansiyel patojen bakterilerin gelişimini engeller. Bu yararlı bakteriler probiyotik takviyesi olarak satılmaktadır [28].

Alınan İlaçların Fonksiyonunu Yitirmesi

Bazı antidepresanların yarar yerine daha çok depresyona sebep olmasının bağırsak bakterilerinin çeşidi ile ilgisi olduğu ispatlanmıştır. Bunun üzerine antidepresanı kesip hastalara *Bifidobacterium longum* NCC3001 adlı bakteri içeren yoğurt verildiğinde sonuçların çok başarılı olduğu görülmüştür [29].

Bağırsıklık Sisteminin Zayıflaması

Bağırsaktaki bakterilerin çeşidi ve oranındaki bozukluklar diğer hastalık yapan bakterilerin vücuda hâkim olmasına sebep olabilir. Bunun yanı sıra insanların % 15-20'sinde görülen bir bakterinin (*Bacteroides fragilis*) Alzheimer'dan multipl skleroza (MS) kadar birçok hastalığın tedavisinde etkin olduğu gösterilmiştir [30].

Genetik Bozukluklar

Bağırsak flora bozukluğu olan küçük çocuklarda birtakım genetik bozukluklar ve öğrenme zorlukları gözlenmiştir. Bu sorunların bir kısmının tablet olarak alınan canlı bakterilerle düzeltilebildiği gösterilmiştir [29].

Şeker Hastalığı

Şeker hastalarının bağırsak florasının sağlıklı kişilerden farklı olduğu bilinmektedir. Şeker hastalarının bağırsak bakterilerinin düzenlenmesinin sağlık üzerine etkisiyle ilgili araştırmalar devam etmektedir. Bunun için en çok kullanılan bakteriler; *Bacteroides*, *Proteobacteria* ve *Firmicutes*'dir [29].

Obezite

Obezite hastalığı için yapılan çalışmalarda geleneksel olarak yetiştirilen farelerde genotobiyotik farelere göre yiyecek tüketimlerinin daha az olmasına rağmen %40 daha yüksek vücut yağ içeriği bulunduğu görülmüştür. Geleneksel olarak yetiştirilen genç ve farelerin bağırsak mikrobiyomu genotobiyotik farelere transfer edilmiş ve gıda tüketimi ve enerji harcamasında herhangi bir değişim olmamasına rağmen 2 hafta içinde vücut yağ içeriğinde %60 artış gözlenmiştir. Vücut yağındaki artış, insülin direncinde artışa ve kan glukoz konsantrasyonunun artmasına neden olmuştur. Bu çalışmalar, mikrobiyomun bağırsak ve karaciğer kaynaklı lipogenezden gelen monosakkaritlerin emilimini desteklediğini göstermektedir [31]. Yapılan bir çalışmada, 32 yaşında bir kadın *Clostridium difficile* nedeniyle hastalanmıştır. Bu kişide son yıllarda giderek yaygınlaşmakta olan dışkı nakli tedavisi denenmiş ve kendi kızından fekal transplantasyon yapılmış ve naklin sonucunda kadının iyileştiği görülmüştür. Ayrıca 32 yaşındaki kadının nakil öncesinde normal kiloda olduğu ve vücut kitle endeksinin (VKE) 26 seviyesinde (sağlıklı değer aralığında) olduğu saptanmıştır. Ancak dışkı alınan kızın kilo problemi olduğu bilinmektedir. Nakil sonrası 32 yaşındaki kadının hızla kilo almaya başladığı ve obeziteye doğru ilerlediği görülmüştür. İşte bu sonucu gören doktorlar, dışkı nakli sırasında kızından gelen doğal floranın obeziteye sebep olduğunu düşünmektedir [32]. Yapay tatlandırıcılar (örneğin sakarin) üzerinde yapılan çalışmalarda ise bu tatlandırıcıların metabolik bozuklukları kötüleştirdiği kanısına varılmıştır. Sakarinle beslenen fare, sadece glukozla beslenene kıyasla glukozu tolere edememiştir. Araştırmacılar glukozu tolere edemeyen farenin bağırsak içeriğini alıp diğer fareye nakletmiştir ve nakil uygulanan fare de glukozu sindiremez duruma gelmiştir. Bu sonuçlar yapay tatlandırıcıların mikrobiyomun sağlıksız hale gelmesine ve sindirime yardımcı etkisinin ortadan kalkmasına neden olduğunu göstermektedir ki bu da metabolik bozukluklara yol açarak obeziteye neden olmaktadır [33].

Otizm

Her ne kadar otizm üzerine yapılan binlerce araştırma değişik önerilerde bulunsada bazı araştırmacılar bebeğin gelişimi sırasında bağırsak bakteri florasının

bozulmasını, bağışıklık sisteminin bozulması ve bunun ardından beyin etkilenmesini otizmin nedenleri arasında göstermektedirler [23]. Araştırmacılar özellikle otizm mekanizmasında bağırsak mikrobiyotasının potansiyel rolü üzerine odaklanmıştır. *Clostridium bolteae*'nin otistik çocukların bağırsağında önemli ölçüde daha yaygın olduğu ve bağırsak florasının otizmin başlaması üzerinde etkili olup olmadığı araştırılmaktadır [26].

Kolorektal Kanser

Kolorektal kanser olan hastalarda son zamanlardaki araştırmalarda bulunan baskın bakteriler 16S rDNA DGGE analizi kullanılarak belirlenmiştir. Hastalarda *Clostridium leptum* çeşitliliği ve *Clostridium coccoides* alt grupları da bulunmuştur. Diğer mikroorganizmalardan daha az ancak sağlıklı bireylere göre önemli ölçüde fazla olarak *Desulfovibrio* türleri de bulunmuştur. Bu bakterilerin kolorektal kanseri artırdığı düşünülmektedir [26].

Crohn Hastalığı

Crohn hastalığı ve ülseratif kolit gruplarında *Escherichia* türleri bol ve aktif olarak tespit edilmiştir. Diğer gruplar, *Actinobacteria*'lar ve *Firmicutes*'dir. *Pseudomonas* türleri de bağırsak hastalığı olmayan hastalara kıyasla Crohn hastalığı olan hastalarda daha çeşitlidir [26].

Astım

Yapılan çalışmalar, bebeklik dönemindeki alerji ve astım gelişiminde çevresel faktörlerin katkısını düşündürmüştür. Bağırsak mikrobiyotasını çevresel faktörler şekillendirmektedir. Bağırsak mikrobiyotası da bağırsak fonksiyonlarının gelişimini şekillendirir. Bu bağırsak fonksiyonlardaki farklılıklar da karşılaşılan virüs ve alerjenlere karşı yanıtın yoğunluk ve içeriğini etkiler [34,35]. Bu konuda farklı bir görüş ise solunum sisteminin mikrobiyel kolonizasyon için biraz daha fazla uygun bir yer olduğu yönündedir. Diğer bir görüş ise mikroorganizmaların alerjik duyarlılığı inhibe etmiş olma olasılığıdır. Yeni doğan bebeklerdeki çalışmalarda, yüksek oranlarda fakirliğin olduğu bölgelerde bu durumun arttığını gösteren bulgulara ulaşılmıştır [36]. Hijyen hipotezinin geçerli olup olmadığı konusunda halen devam eden bir çalışma bulunmaktadır [37]. Hayatının 3 yılından fazlasını çöp toplayarak geçiren çocuklar bakteriyel açıdan analiz edilerek bu çocuklarda yüksek oranda duyarlılık, ayrıca virüsle tetiklenen hırıltı görülmüştür. Hamam böceği, kedi, alerjen maddeler ve bakteriyel çeşitlilik çok az düzeylerde olsa bile söz konusu çocukların hayatlarının ilk yıllarında yüksek oranlarda alerjik duyarlılık ve bunun tekrarı gözlenmiştir. Buna karşın, bu alerjenlere ve yüksek bakteriyel çeşitliliğe daha fazla maruz kalanlarda hırıltı görülmüştür [38]. Son çalışmalarda, kommensal bakterilerin, gıdalardaki alerjenlere karşı koruma sağlıyor olabileceği üzerinde durulmaktadır [39].

Diyare

Son yıllarda, tekrarlayan *C. difficile* enterekoliti tedavisinde fekal mikrobiyel transplantasyon uygulaması araştırılmakta olup, bu tedavinin uygulandığı bir merkezde yapılan çalışmada 9 yıl içinde yapılan toplamda 75 fekal mikrobiyel transplantasyon tedavisinin %79'unun başarılı sonuçlandığı görülmüştür. Diyaresi devam eden 16 vakanın da 9'u tek doz antibiyotik (vankomisin) tedavisiyle iyileşmiştir. Sonuç olarak *Clostridium difficile*'nin sayısının azalması diyare hastalarının da iyileşmesinde etkili olmuştur [40, 41].

SONUÇ

İnsan vücudunda kendi hücrelerinin sayısından çok daha fazla sayıda mikroorganizma bulunmaktadır. Bunun sayısının 100 trilyona kadar olabileceği, ağırlığının yaklaşık 2 kg olduğu ve en az 300-1000 türe ait olduğu bilinmektedir [42-43]. Özellikle son yıllarda mikrobiyomun yapısındaki dengesizliklerin (disbiyosis) bazı hastalıklarla ilişkisi olabileceği ortaya konulmuştur [44]. Yeni doğmuş bebeklerin doğum sonrası mikrobiyomunun ileride karşılaşılabileceği hastalıklara ilişkisi olabileceği üzerinde de ciddiyetle durulmaktadır [45]. Hatta konumuzla doğrudan ilgisi olmamakla birlikte bitki köklerinin yer aldığı toprağın mikrobiyel yapısı ile bitki verimliliği arasında önemli bir bağlantının olabileceği üzerinde de durulmaktadır [46]. Ülser hastalığının midede yaşayan bir bakteriden (*Helicobacter pylori*) kaynaklandığının Barry J. Marshall ve J. Robin Warren tarafından kanıtlanması ve çalışmaları ile 2005 yılında Nobel ödülü almaları bilim dünyasında yeni ufuklar açmış ve daha pek çok hastalığın nedenleri ile vücuttaki mikroorganizmalar arasında bir ilişkinin olabileceği konusundaki çalışmalara ivme kazandırmıştır. Örneğin, yapılan yeni çalışmalarda ülserin antibiyotiklerle tedavisinde *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* içeren probiyotiklerin kullanımında hastalığın tedavi oranı kontrol grubuna göre çok daha yüksek bulunmuştur. Bunun nedeninin laktik asit üreten bakterilerin hastalık etmeni *H. pylori*'nin üreaz aktivitesini azaltmasından kaynaklandığı ortaya konulmuş ve tedavi protokollerine probiyotikler de eklenmeye başlanmıştır [47]. İnsan enzimlerinin oluşturduğu metabolitler anaerobik mikroorganizma metabolitlerinden farklıdır ve bu nedenle yapılan çalışmalarda diyetin mikrobiyomu nasıl etkilediği de hemen her zaman dikkatle incelenmektedir [48]. Belki de bugün bazı hastalıkları tedavi etmede kullanılan metotların yerini gelecekte kontrol edilebilir bir mikrobiyom alacaktır. Bütün bu verilerden yola çıkarak doktorlar bu durumu *mikroplarımız kadar sağlıklıyız* şeklinde ifade etmektedir. Sonuç olarak konukçu-mikroorganizma ilişkilerinin henüz en başında olduğumuzu söylemek yanlış olmayacaktır.

KAYNAKLAR

- [1] Ley, R.E., 2010. Obesity and the human microbiome. *Current Opinion in Gastroenterology* 26(1): 5-11.

- [2] Rajendhran. J., Gunasekaran. P., 2010. Human microbiomics. *Indian Journal of Microbiology* 50: 109-112.
- [3] Zarco, M.F., Vess, T.J., Ginsburg. G.S., 2012. The oral microbiome in health and disease and the potential impact on personalized dental medicine. *Oral Diseases* 18: 109-120.
- [4] Taggart, H., Bergstrom, L., 2014. An overview of the microbiome and the effects of antibiotics. *Journal of Nurse Practice* 10: 445-450.
- [5] Hattori, M., Taylor, T.D., 2009. The human intestinal microbiome: A new frontier of human biology. *DNA Research* 16: 1-12.
- [6] Backhed, F., 2012. Host responses to the human microbiome. *Nutrition Reviews* 70: 14-17.
- [7] Cowie, C.C., Rust, K.F., Ford, E.S., Eberhardt, M.S., Byrdholt, D.D., Li, C., 2009. Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the U.S. population in 1988-1994 and 2005-2006. *Diabetes Care* 32(2): 287-294.
- [8] D'Adamo, E., Santoro, N., Caprio, S., 2011. Metabolic syndrome in pediatrics: Old concepts revised, new concepts discussed. *Pediatr. Clin. North Am.* 58(5): 1241-1255.
- [9] Harris, K., Kassis, A., Major, G., Chou, C.J., 2012. Is the gut microbiota a new factor contributing to obesity and its metabolic disorders? *Journal of Obesity* 2012: Article ID879151.
- [10] Karaçay, B., 2010. İçimizdeki dünya: Mikrobiyom. *Bilim ve Teknik* 515: 36-43.
- [11] Bozdayı, G., 2014. Klinik mikrobiyolojik örnek alma yöntemleri sunusu. <http://slideplayer.biz.tr/> Erişim Tarihi: 12.10.2014
- [12] Zimmer, C., 2010. How microbes defend and define us. *New York Times*, Retrieved: 204-206. www.nytimes.com Erişim Tarihi: 10.10.2014
- [13] Koç, A.N., 2008. İnsan vücudunun normal florası sunusu, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, mikrobiyoloji ve klinik mikrobiyoloji anabilim dalı. tip.erciyes.edu.tr/ders_notu/m_doganay/ Erişim Tarihi: 13.10.2014
- [14] Rosenwalda, A.G., Gaurav, S.A., Ramana, M., Jennifer, R.C., Janet, S.R., 2012. The human microbiome project: An opportunity to engage undergraduates in research. *Procedia Computer Science* 9: 540-549.
- [15] Cammorata, G., Laniro, G., Bibbo, S., Gasbarriai, A., 2014. Gut microbiota modulation; probiotics, antibiotics or fecal microbiota transplantation? *International Journal of Emergency Medicine* 9: 365-373.
- [16] Cho, I., Yamanishi, S., Cox, L., Methé, B.A., Zavadil, J, Li, K., Gao, Z., Mahana, D., Raju, K., Teitler, I., Li, H., Alekseyenko, A.V., Blaser, M.J., 2012. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Nature* 488(7413): 621-626.
- [17] Sommer, M.O.A., Dantas, G., George, M., 2011. Antibiotics and the resistant microbiome. *Current Opinion in Microbiology* 14(5): 556-563.
- [18] Goldstein, E.J.C., 2011. Beyond the target pathogen: Ecological effects of the hospital formulary. *Current Opinion in Infectious Diseases* 24(1): 21-31.
- [19] Rhee, S.H., Pothoulakis, C., Mayer, E.A., 2009. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 6(5): 306-314.
- [20] Camara, R.J., Ziegler, R., Begre, S., Schoepfer, A.M., VonKanel, R., 2009. The role of psychological stress in inflammatory bowel disease: quality assessment of methods of 18 prospective studies and suggestions for future research. *Digestion* 80(2): 129-139.
- [21] Bonaz, B., Sabate, J.M., 2009. Brain-gut axis dysfunction. *Gastroenterologie Clinique Et Biologique* 33(1): 48-58.
- [22] Collins, S.M., Bercik, P., 2009. The relationship between intestinal microbiota and the central nervous system in normal gastrointestinal function and disease. *Gastroenterology* 136(6): 2003-2014.
- [23] Cryan, J.F., O'Mahony, S.M., 2011. The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behaviour. *Journal of Neurogastroenterology and Motility* 23: 187-192.
- [24] Wong, J.M., 2014. Gut microbiota and cardiometabolic outcomes: Influence of dietary patterns and their associated components. *American Journal of Clinical Nutrition* 100: 369-377.
- [25] Vandenplas, Y., Veereman-Wauters, G., DeGreef, E., Peeters, S., Casteels, A., Mahler, T., Devreker, T., Hauser, B., 2011. Probiotics and prebiotics in prevention and treatment of diseases in infants and children. *Journal De Pediatria* 87(4): 292-300.
- [26] Kinross, J.M., Darzi, A.W., Nicholson, J.K., 2011. Gut microbiome-host interactions in health and disease. *Genome Medicine* 3: 14.
- [27] Tilg, H., Moschen, A.R., 2015. Food, immunity, and the microbiome. *Gastroenterology* 148: 1107-1119.
- [28] Anon, 2015. Ecological associations among microorganisms. *Boundless Microbiology*, <https://www.boundless.com/microbiology/> Erişim Tarihi: 28.01.2015
- [29] Cani, P.D., Everard, A., Duparc, T., 2013. Gut microbiota, *Enteroendocrine* functions and metabolism. *Current Opinion in Pharmacology* 13: 935-940.
- [30] Fung, T.C., Olson, C.A., Hsiao, E.Y., 2017. Interactions between the microbiota, immune and nervous system in health and disease. *Nature Neuroscience* 20: 145-155.
- [31] Greiner, T., Backhed, F., 2011. Effects of the gut microbiota on obesity and glucose homeostasis. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 22: 117-123.
- [32] Leung, J., Burke, B., Ford, D., Garvin, G., Kom, C., Sulis, C., Bhadelia, N., 2013. Possible association between obesity and *Clostridium difficile*. *Emerging Infectious Diseases* 19: 1791-1796.
- [33] Abbott, A., 2014. Sugar substitutes linked to obesity. *Nature* 513(7518): 290.
- [34] Gollwitzer, E.S., Saglani, S., Trompette, A., Yadava, K., Sherburn, R., McCoy, K.D., 2014. Lung microbiota promotes tolerance to allergens in neonates via PD-L1. *Nature Medicine* 20: 642-647.
- [35] Tomosada, Y., Chiba, E., Zelaya, H., Takahashi, T., Tsukida, K., Kitazawa, H., 2013. Nasally

- administered *Lactobacillus rhamnosus* strains differentially modulate respiratory antiviral immune responses and induce protection against respiratory syncytial virus infection. *BioMedical Central Immunology* 14: 40.
- [36] Ahluwalia, S.K., Peng, R.D., Breysse, P.N., Diette, G.B., Curtin-Brosnan, J., Aloe, C., 2013. Mouse allergen is the major allergen of public health relevance in Baltimore City. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 132: 830-835.
- [37] Gern, J.E., 2010. The urban environment and childhood asthma study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 125: 545-549.
- [38] Lynch, S.V., Wood, R.A., Boushey, H., Bacharier, L.B., Bloomberg, G.R., Kattan, M., 2014. Effects of early-life exposure to allergens and bacteria on recurrent wheeze and atopy in urban children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 134: 593-601.
- [39] Stefka, A.T., Feehley, T., Tripathi, P., Qiu, J., McCoy, K., Mazmanian, S.K., 2014. Commensal bacteria protect against food allergen sensitization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 111(36): 13145-13150.
- [40] Rubin, T.A., Gessert, C.E., Aas, J., Bakken, J.S., 2013. Fecal microbiome transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection: report on a case series. *Anaerobe* 19: 22-26.
- [41] Russell, G., Kaplan, J., Ferraro, M., Michelow, I.C., 2010. Fecal bacteriotherapy for relapsing *Clostridium difficile* infection in a child: a proposed treatment protocol. *Pediatrics* 126(1): 239-242.
- [42] Savage, D.C., 1977. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annual Review of Microbiology* 31:107-133.
- [43] Eckburg, P.B., Bik, E.M., Bernstein, C.N., Purdom, E., Dethlefsen, L., Sargent, M.G., Nelson, K.E., Relman, D.A., 2005. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 308: 635-1638.
- [44] Biedermann, L., Rogler, G., 2015. The intestinal microbiota: its role in health and disease. *European Journal of Pediatrics* 174: 151-167.
- [45] Collado, M.C., Rautava, S., Isolauri, E., Salminen, S., 2015. Gut microbiota: a source of novel tools to reduce the risk of human disease? *Pediatric Research* 77: 182-188.
- [46] Tkacz, A., Poole, P., 2015. Role of root microbiota in plant productivity. *Journal of Experimental Botany* 66: 2167-2175.
- [47] Yazbek, P.B., Trindade, A.B., Chin, C.M., Santos, J.L., 2015. Challenges to the treatment and new perspectives for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Digestive Diseases and Sciences* 60: 2901-2912.
- [48] Duda-Chodak, A., Tarko, T., Satora, P., Sroka, P., 2015. Interaction of dietary compounds, especially polyphenols, with the intestinal microbiota: a review. *European Journal of Nutrition* 54: 325-341.
-