



TÜRKİYE BİLİMLER AKADEMİSİ



TÜBA-MİKROBİYOTA ve İNSAN SAĞLIĞI SEMPOZYUMU RAPORU

Editör:
Prof. Dr. Kazım ŞAHİN

2017



TÜRKİYE BİLİMLER AKADEMİSİ

**TÜBA-MİKROBİYOTA ve İNSAN SAĞLIĞI
SEMPOZYUMU (10 Nisan 2017)
RAPORU**

TÜBA-GIDA ve BESLENME ÇALIŞMA GRUBU

Prof. Dr. Kazım ŞAHİN (Yürütücü)

Prof. Dr. Reşat APAK

Prof. Dr. Hasan Hüseyin ATAR

Prof. Dr. Ali AYDIN

Prof. Dr. H. Tanju BESLER

Prof. Dr. Murat Faik ERDOĞAN

Prof. Dr. İrfan EROL

Prof. Dr. Muazzez GARİPAĞAOĞLU

Prof. Dr. Fatih GÜLTEKİN

Prof. Dr. Ali Adnan HAYALOĞLU

Prof. Dr. Tarkan KARAKAN

Prof. Dr. Fahrettin KELEŞTEMUR

Prof. Dr. Hasan YETİM

Türkiye Bilimler Akademisi Yayınları, TÜBA Raporları No: 24
ISBN: 978-9944-252-96-6

Editör: Prof. Dr. Kazım ŞAHİN

Baskı: Ses Reklam Matbaacılık, ANKARA
Aralık 2017, 3000 Adet

İÇİNDEKİLER

Sunuş · Prof. Dr. Ahmet Cevat ACAR / TÜBA Başkanı	4
Önsöz · Prof. Dr. Kazım ŞAHİN / TÜBA-Gıda ve Beslenme Çalışma Grubu Yürütücüsü	6
Oturum Başkanları	8
Sempozyum Konuşmacıları	9
Davetli Katılımcı Listesi	10

OTURUM-I

Bağırsak Mikrobiyotası: Genel Konseptler ve Tanımlar.....	23
Hayatın Erken Döneminde Mikrobiyotanın Şekillenmesi	25
Oturum-I Tartışma Bölümü	29

OTURUM-II

Beslenme ve Mikrobiyota	37
Gıda Katkı Maddeleri ve Mikrobiyota	46
Yaşlanma, Uzun Yaşam ve Mikrobiyota	52
Oturum-II Tartışma Bölümü	55

OTURUM-III

Adipoz Doku, Obezite ve Mikrobiyota	59
Diabetes Mellitus ve Mikrobiyota	61
Oturum-III Tartışma Bölümü	65

OTURUM-IV

Mikrobiyota ve Kanseri: Tehlikeli İlişkiler	70
Antibiyotikler ve Mikrobiyota	77
Oturum-IV Tartışma Bölümü	80

OTURUM-V

Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu	86
Bir Süper - Organizma Olarak İnsan; Mikrobiyom ve Metağenom	89
Mikrobiyota - Beyin - Bağırsak Eksenini	94
Oturum-V ve Genel Değerlendirme Bölümü	97

ÖZET	102
------------	-----



Türkiye Bilimler Akademisi (TÜBA) önemli, öncelikli ve güncel konularda, politika ve strateji oluşturmada kullanılabilecek şekilde ilgili uzmanların, bilim insanlarının ve paydaşların gönüllü katılımlarıyla topluma ve kamu yönetimine bilim temelli danışmanlık ve rehberlik görevini yerine getirmektedir. Bu görev kapsamında, 10 Nisan 2017’de çok sayıda uzman, bilim insanı, yönetici ve paydaşın katkı ve katılımıyla “TÜBA-Mikrobiyotaya ve İnsan Sağlığı Sempozyumu” Ankara’da düzenlenmiş ve sempozyumda sunulan ve tartışılan konular burada rapor haline getirilmiştir. TÜBA olarak, bu tür toplantılarda ele alınan herhangi bir konuya bir şekilde katkısı olabilecek tüm paydaşlarımızı ve onların temsilcilerini toplantılarımıza iştirak ettirmeye gayret ediyoruz. Bu etkinlik ve raporda da mümkün olduğu kadar üniversitelerin, Sağlık Bakanlığı ve bağlı kuruluşların, diğer ilgili kurum ve kuruluşların ve meslek örgütlerinden konuyla ilgili paydaşların katılım ve katkı sağlamalarına özen gösterdik. Bundan sonra da ülkemizin topyekûn kalkınmasına bilim yoluyla katkı sağlama amacımız doğrultusunda olabildiğince ilgili bütün paydaşları sürece dâhil etmeye çalışarak bu faaliyetlerimizi sürdüreceğiz.

Mikrobiyotaya, son 10 yılda tıp alanında önem kazanmaya başlamıştır. Yapılan çalışmalar, mikrobiyotanın insan sağlığıyla yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Mevcut bilgilere göre, normal bir insanda %90’ı bağırsaklarda yerleşmiş olan yaklaşık 1-2 kg bakteri bulunmaktadır. Hastalıklarla bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişkiye dair araştırmalarla, hastalık durumunda mikrobiyotanın önemli değişikliklere uğradığı ve bazı hastalıklarda farklı, özel bir mikrobiyotaya olduğu/oluştugu belirlenmiştir. Antibiyotik kullanımı, sezaryen ile doğum, kötü beslenme bağırsak mikrobiyotasını alt üst etmekte ve bütün bunlar yeni hastalıkların artması

bakımından potansiyel bir tehdit oluşturmaktadır. Dünya’daki gelişmelerin gerisinde kalmamak ve bu önemli konuya ilişkin farkındalık ve yeterliliği artırmak amacıyla bu konunun bilim insanlarıncı tartışılması ve neler yapılabileceğinin belirlenmesi ve mikrobiyotaya ilişkin gelişen tedavi imkânlarının ortaya konulması, ilgili bilimsel çalışmalar ve toplum sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır. “TÜBA-Mikrobiyotaya ve İnsan Sağlığı Sempozyumu”, yukarıda kısaca belirtilen nedenlerle düzenlenmiştir.

Sempozyumda, “Bağırsak Mikrobiyotası: Genel Konseptler, Tanımlar ve Analiz Yöntemleri, Anne Sütü ve Hayatın Erken Döneminde Mikrobiyotanın Şekillenmesi, Beslenme ve Mikrobiyotaya, Gıda Katkı Maddeleri ve Mikrobiyotaya

Yaşlanma, Uzun Yaşam ve Mikrobiyotaya, Adipoz Doku, Obezite ve Mikrobiyotaya İlişkisi, Diabetes Mellitus ve Mikrobiyotaya, Kanser ve Mikrobiyotaya, Antibiyotikler ve Mikrobiyotaya, Fekal Mikrobiyotaya Nakli, Bir Süper Organizma Olarak İnsan: Mikrobiyom ve Metagenom, Bağırsak Beyin Eksenini gibi önemli konular ele alınmıştır. Sempozyumun gerçekleştirilmesi ve raporun hazırlanmasındaki çok değerli çabaları ve katkıları için Gıda ve Beslenme Çalışma Grubu yürütücümüz Prof. Dr. Kazım Şahin ile ilgili çalışma grubu üyelerimize, tüm konuşmacı ve katılımcılara, Akademi üyelerimiz ile çalışanlarımıza ve tüm paydaşlarımıza içten teşekkürlerimi sunuyorum. İlgili paydaşların da katkısıyla hazırlanan raporun ülkemiz bilim ve sağlık camiası ile milletimizin sağlığı için yararlı olmasını diliyorum.

Prof. Dr. Ahmet Cevat Acar
TÜBA Başkanı



Bilindiği gibi doğduğumuz andan itibaren vücudumuzda çok sayıda mikroorganizma bulunmaktadır. İnsan vücudunda yaşayan ve insan hücresi olmayan, bedenimizi paylaşan kommensal, simbiyotik ve patojenik mikroorganizmaların (bakteri, mantar, protozoa) oluşturduğu bu ekolojik topluluğa MİKROBİYOTA, bu çevrede yaşayan mikroorganizmaların toplam genomu ise “MİKROBİYOM” olarak tanımlanmaktadır. Mikrobiyota gelişiminde, beslenme, fizyolojik ve hastalık durumu, çevresel ve kültürel faktörler, antibiyotik kullanımı, hijyen koşulları gibi bir takım faktörler rol oynamaktadır. Vücudumuzda yaklaşık 100 trilyon hücre bulunmakta, yararlı bakteri sayısı da bunun 10 kat fazlasını oluşturmaktadır. Vücudun deri, ağız, bağırsaklar gibi çeşitli bölgelerinde yerleşmiş bu bakterilere o bölgenin “florası”, yeni adıyla “mikrobiyota” denilmektedir. Bağırsaktaki mikrobiyota ise 2 kilo ağırlığında ve hem işlevi hem de ağırlığı nedeniyle artık bir organ hatta 2. beyin olarak kabul edilmektedir.

Klinik ve deneysel çalışmalar beyin ile bağırsak arasında güçlü bir bağlantı olduğunu ortaya koymaktadır. Bu çalışmalarda, mikrobiyotadaki değişikliklerin vücutta metabolizmayı, bağışıklığı ve hormon sistemini etkileyebileceği bunun da başta kanser, obezite, bağırsak hastalıkları, karaciğer yağlanması, depresyon, panik atak, kaygı bozuklukları, Parkinson, Alzheimer gibi birçok hastalıklara yol açabileceği belirtilmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda beslenmenin mikrobiyotayı değiştirdiği, hatta genlerimizi etkilediği de belirtilmektedir. Bunun yanı sıra obezitede artık kalori hesaplamalarının çok reel olmadığı, bağırsak mikrobiyotasının kilo değişikliklerinde önemli olduğu gerçeği ifade edilmektedir. Bu nedenle kilo kontrolünde “Mikrobiyota esaslı diyetler” yani

kişiye özel diyetlerin hazırlanmasının da yararlı olacağı bildirilmektedir.

Sağlıklı Beslenme ve Yaşam kalitesi ile ilgili toplumun bilinçlendirilmesi konusunda üniversitelerimizimize önemli görevler düşmektedir. Ayrıca, bu anlamda konunun uzmanlarının görüşlerinin medyada yer bulması en çok arzu ettiğimiz bir konudur. Aksi takdirde bilinçsizce ve konunun uzmanı olmayan kişilerce toplumda başta kanser olmak üzere hastalık fobisinin oluşturulduğunu gözlemlemekteyiz.

TÜBA- Gıda ve Beslenme Çalışma Grubu tarafından Üniversitelerimizden, ilgili Bakanlıklardan ve özel sektörden konunun uzmanlarının katkıları hazırlanan bu raporda, ülkemizde mikrobiyota ile ilgili çalışma sayısının sınırlı olduğu, daha çok çalışma yapılması gerektiği, örneklerin analizlerini yurtdışına gönderilmesi yerine konu ile ilgili laboratuvarların kurulması, biyoinformatik uzmanlarının yetiştirilmesi, ileride bireyin bağırsak mikrobiyotasının özellikleri ve beslenme etkileşimleri göz önüne alınarak bireyselleştirilmiş beslenme programlarının hazırlanması, gıda katkı maddeleri ile ilgili detaylı projelerin yürütülmesi gibi öneriler ön plana çıkmıştır. TÜBA- Mikrobiyota ve İnsan Sağlığı Sempozyum raporunun başta bilim dünyası olmak üzere tüm paydaşlara yararlı olmasını diliyorum. Ayrıca, sempozyumun düzenlenmesinde emeği geçen Sayın TÜBA Başkanımıza, TÜBA-Gıda ve Beslenme Grubu üyelerine, TÜBA çalışanlarına ve tüm paydaşlarımıza teşekkür ederim.

Prof. Dr. Kazım ŞAHİN
TÜBA Aslı Üyesi

TÜBA-Gıda ve Beslenme Çalışma Grubu Yürütücüsü

OTURUM BAŞKANLARI*

Prof. Dr. Hasan Hüseyin ATAR

TÜBA-Gıda ve Beslenme Çalışma Grubu Üyesi
Ankara Üniversitesi, Ziraat Fakültesi
Su Ürünleri Mühendisliği Bölümü
atar@agri.ankara.edu.tr

Prof. Dr. Fatih GÜLTEKİN

TÜBA Asli Üyesi
TÜBA-Gıda ve Beslenme Çalışma Grubu Üyesi
Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı
drfatih2000@gmail.com

Prof. Dr. Tanju Besler

TÜBA-Gıda ve Beslenme Çalışma Grubu Üyesi
Doğu Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi
Beslenme ve Diyetetik Bölümü Başkanı
tanjubesler@gmail.com

Prof. Dr. Ali Adnan HAYALOĞLU

TÜBA Asosye Üyesi
TÜBA-Gıda ve Beslenme Çalışma Grubu Üyesi
İnönü Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi Dekanı
adnan.hayaloglu@inonu.edu.tr

**Prof. Dr. Muazzez GARİPAĞAOĞLU
DENİZHAN**

TÜBA-Gıda ve Beslenme Çalışma Grubu Üyesi
İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi
Beslenme ve Diyetetik Bölümü
mgaripagaoglu@medipol.edu.tr

Prof. Dr. Fahrettin KELEŞTEMUR

TÜBA Asli Üyesi
TÜBA-Gıda ve Beslenme Çalışma Grubu Üyesi
TÜSEB Başkanı
fktimur@erciyes.edu.tr

Prof. Dr. Murat Faik ERDOĞAN

TÜBA-Gıda ve Beslenme Çalışma Grubu Üyesi
Ankara Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı
ferdogan@ankara.edu.tr

Prof. Dr. Kazım ŞAHİN

TÜBA Asli Üyesi
TÜBA-Gıda ve Beslenme Çalışma Grubu
Yürütücüsü
Fırat Üniversitesi, Veteriner Fakültesi
nsahinkm@yahoo.com

Prof. Dr. İrfan EROL

TÜBA-Gıda ve Beslenme Çalışma Grubu Üyesi
T.C. Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı
irfan.erol@tarim.gov.tr

Prof. Dr. Hasan YETİM

TÜBA-Gıda ve Beslenme Çalışma Grubu Üyesi
Erciyes Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi
Gıda Mühendisliği Bölümü
Gıda Teknolojisi Anabilim Dalı
hyetim@erciyes.edu.tr

* Oturum Başkanları Listesi, soyisim sırasına göre alfabetik sıralanmıştır.

SEMPOZYUM KONUŞMACILARI*

Prof. Dr. Tanju Besler TÜBA-Gıda ve Beslenme Çalışma Grubu Üyesi Doğu Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Başkanı tanjubesler@gmail.com	Prof. Dr. Bülent SAKA İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Geriatri Bilim Dalı drsakab@yahoo.com
Doç. Dr. Zehra BÜYÜKTUNCER DEMİREL Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Beslenme Bilimleri Anabilim Dalı Başkanı zbtuncer@hacettepe.edu.tr	Prof. Dr. Esin ŞENOL Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı esin.esenol@gmail.com
Prof. Dr. Ener Çağrı DİNLEYİCİ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı enercagri@gmail.com	Prof. Dr. Nurdan TÖZÜN Acıbadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı nurdan.tozun@acibadem.com.tr
Prof. Dr. Fatih GÜLTEKİN TÜBA Aslı Üyesi TÜBA-Gıda ve Beslenme Çalışma Grubu Üyesi Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı drfatih2000@gmail.com	Doç. Dr. Süleyman YILDIRIM İstanbul Medipol Üniversitesi Uluslararası Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı suleymanyildirim@medipol.edu.tr
Yrd. Doç. Dr. Aycan GÜNDOĞDU Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı agundogdu@erciyes.edu.tr	Prof. Dr. Okan Bülent YILDIZ Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı yildizbo@yahoo.com
Prof. Dr. Tarkan KARAKAN TÜBA-Gıda ve Beslenme Çalışma Grubu Üyesi Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı tkarakan@gmail.com	

* Sempozyum Konuşmacıları Listesi, soyisim sırasına göre alfabetik sıralanmıştır.

DAVETLİ KATILIMCI LİSTESİ*

Prof. Dr. Mehmet AKBULUT Selçuk Üniversitesi, Ziraat Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü makbulut@selcuk.edu.tr	Prof. Dr. Yusuf BAYRAKTAR Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı bayrak@hacettepe.edu.tr
Dr. Burcu AKSOY Sabri Ülker Gıda Araştırmaları Vakfı Beslenme ve Bilimsel İletişim Yöneticisi burcu.aksoy@sabriulkervakfi.org	Prof. Dr. Mustafa BERKTAS TÜSEB Türkiye Sağlık Hizmetleri Kalite ve Akreditasyon Enstitüsü Başkanı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Rektör Yardımcısı mustafaberktas@gmail.com
Prof. Dr. Hakan ALAGÖZLÜ Probiyotik Prebiyotik Derneği II. Başkanı Ankara Medicalpark Hastanesi Gastroenteroloji Bölümü hakanalagozlu@gmail.com	Prof. Dr. Hürrem BODUR Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği Başkanı Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği hurrembodur@gmail.com
Prof. Dr. Mustafa ALTINDİŞ Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı maltindis@gmail.com	Mine BÜYÜKKİRAZ Erciyes Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü e.minerdem@hotmail.com
Prof. Dr. Muhammet ARICI Yıldız Teknik Üniversitesi Kimya Metalürji Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü muarici@yildiz.edu.tr	Prof. Dr. Necmettin CEYLAN Ankara Üniversitesi, Ziraat Fakültesi Zootečni Bölümü ceylan@agri.ankara.edu.tr
Prof. Dr. Nur ARSLAN Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı nur.arslan@deu.edu.tr	Yrd. Doç. Dr. Özlem ÖZER ÇAKIR Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı tansozlem@yahoo.com
Prof. Dr. Hasan Hüseyin ATAR TÜBA-Gıda ve Beslenme Çalışma Grubu Üyesi Ankara Üniversitesi, Ziraat Fakültesi Su Ürünleri Mühendisliği Bölümü atar@agri.ankara.edu.tr	Prof. Dr. İbrahim ÇAKIR Abant İzzet Baysal Üniversitesi Mühendislik Mimarlık Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü ibrahimcakir@ibu.edu.tr
Prof. Dr. Erol AYAZ Abant İzzet Baysal Üniversitesi Rektör Yardımcısı erolayaz68@hotmail.com	Prof. Dr. Ahmet ÇARHAN Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB) Başkan Yardımcısı ahmet_carhan@hotmail.com
Doç. Dr. Naim Deniz AYAZ Kırıkkale Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü naimdenizayaz@hotmail.com	Prof. Dr. Cengiz ÇAVUŞOĞLU Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Mikrobakteriyoloji Laboratuvarı cengizc2003@yahoo.com
Doç. Dr. Zayde AYVAZ Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Deniz Bilimleri ve Teknolojisi Fakültesi Deniz Teknoloji Mühendisliği Bölümü zaydealcecek@gmail.com	Yrd. Doç. Dr. Rüksan ÇEHRELİ Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Preventif Onkoloji Anabilim Dalı ruksan.cehrel@gmail.com

* Davetli Katılımcı Listesi, soyisim sırasına göre alfabetik sıralanmıştır.

Uzm. Dyt. Sevan ÇETİN Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü sevan.cetin@gmail.com	Prof. Dr. Ergün Ömer GÖKSOY Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanı egoksoy@hotmail.com
Prof. Dr. Recep ÇIBİK Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı rcibik@uludag.edu.tr	Prof. Dr. Sevim GÜLLÜ Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Başkanı Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı sevim.gullu@temd.org.tr
Prof. Dr. Ahmet Hilmi ÇON Ondokuz Mayıs Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü ahmeth.con@omu.edu.tr	Prof. Dr. Tuncay GÜMÜŞ Namık Kemal Üniversitesi, Ziraat Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü tgumus@nku.edu.tr
Yrd. Doç. Dr. Ayhan DAĞ Uluslararası Kıbrıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü dagayhan@gmail.com	Doç. Dr. Kürşat GÜNDOĞAN Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı kgundogan@erciyes.edu.tr
Prof. Dr. Serdar DİKER Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı k.serdar.diker@ankara.edu.tr	Yrd. Doç. Dr. Aycan GÜNDOĞDU Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı agundogdu@erciyes.edu.tr
Prof. Dr. İbrahim DİLER Süleyman Demirel Üniversitesi Su Ürünleri Fakültesi ibrahimdiler@sdu.edu.tr	Doç. Dr. Esra ÇAPANOĞLU GÜVEN İstanbul Teknik Üniversitesi Kimya Metalurji Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü capanogl@itu.edu.tr
Prof. Dr. Funda ELMACIOĞLU Bahçeşehir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Başkanı fundael@gmail.com	Yrd. Doç. Dr. Mehmet GÜVENÇ Adıyaman Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü
Yrd. Doç. Dr. Sevdâ ER İstanbul Medipol Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ser@medipol.edu.tr	Prof. Dr. Nihal HATİPOĞLU Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı nihalhathatipoglu@yahoo.com
Arş. Gör. Ceren ERDOĞDU Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Farmasotik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı cerenozkul@hacettepe.edu.tr	Öğr. Gör. Hilal HIZLI İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü hhizli@medipol.edu.tr
Prof. Dr. Ahmet ERGÜN Beyaz Et Sanayicileri ve Damızlıkçıları Birliği (BESD-BİR) Derneği Genel Sekreteri aergun48@gmail.com	Yrd. Doç. Dr. Havvanur YOLDAŞ İLKTAÇ İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü hyoldas@medipol.edu.tr
Prof. Dr. Vural GÖKMEN Hacettepe Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü vgokmen@hacettepe.edu.tr	Doç. Dr. Hüseyin KAHRAMAN İnönü Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü huseyin.kahraman@inonu.edu.tr

Dr. Erol KARAASLAN Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekim Yardımcısı erkara44@hotmail.com	Dr. Zeynep OKTAY İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi hzeynepoktay@gmail.com
Prof. Dr. Taylan KAV Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı taylan.kav@hacettepe.edu.tr	Arş. Gör. Bahar ONARAN Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü baharonaranvet@hotmail.com
Doç. Dr. Zülal KESMEN Erciyes Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü zkesmen@erciyes.edu.tr	Prof. Dr. Seda BİLİR ORMANCI Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü sedaormanci@yahoo.com
Doç. Dr. Ayşegül ULU KILIÇ Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı draysegululu@yahoo.co.uk	Öğr. Gör. Beyza OZANSOY İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı mbcetin@medipol.edu.tr
Dr. Sait KOCA Beyaz Et Sanayicileri ve Damızlıkçıları Birliği (BESD-BİR) Derneği Yönetim Kurulu Başkanı besd-bir@besd-bir.org	Yrd. Doç. Dr. Mehmet OZANSOY İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı mozansoy@medipol.edu.tr
Doç. Dr. Nevzat KONAR Siirt Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü nevzatkonar@hotmail.com	Prof. Dr. Hüseyin Avni ÖKTEM NANObiz Nano-Biyo Teknolojik Sistemler Ltd. Şti. Müdürü haoktem@nanobiz.com.tr
Yrd. Doç. Dr. Seda Dicle KORKMAZ Giresun Üniversitesi Espiye Meslek Yüksekokulu Gıda İşleme Bölümü dicle.kahraman@giresun.edu.tr	Yrd. Doç. Dr. Muhittin ÖNDERCI Adıyaman Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı monderci@adiyaman.edu.tr
Doç. Dr. İrfan KORUK Gastrointestinal Endoskopi Derneği Başkanı Memorial Ataşehir Hastanesi Gastroenteroloji Bölümü ikoruk@hotmail.com	Prof. Dr. Beraat ÖZÇELİK İstanbul Teknik Üniversitesi Kimya Metalurji Fakültesi Dekanı ozcelik@itu.edu.tr
Prof. Dr. M. Kemal KÜÇÜKERSAN Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Zootečni ve Hayvan Besleme Bölümü kucukers@gmail.com	H. Gökhan ÖZDEMİR İzmir Veteriner Hekimleri Odası Yönetim Kurulu Başkanı gozdemir68@gmail.com
Doç. Dr. Hakan KÜLEAŞAN Süleyman Demirel Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü hakankuleasan@sdu.edu.tr	Doç. Dr. Mehmet ÖZDEMİR Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı mehmetozdem@yahoo.com
Yrd. Doç. Dr. Ufuk NALBANTOĞLU Erciyes Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi Bilgisayar Mühendisliği Bölümü nalbantoglu@erciyes.edu.tr	Uzm. Dyt. Şebnem ÖZKAYA Bursa Dörtçelik Çocuk Hastanesi diyetisyensebnem@gmail.com

Prof. Dr. Cumhur ÖZKUYUMCU Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı cozkuyumcu@yahoo.com	Prof. Dr. Hakkı TAŞTAN Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü hakkitastan@gazi.edu.tr
Yrd. Doç. Dr. Rabia İclal ÖZTÜRK İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü riozturk@medipol.edu.tr	Prof. Dr. Muhittin TAYFUR Türkiye Diyetisyenler Derneği Başkanı Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü mtayfur@baskent.edu.tr
Öğr. Gör. Berkin ÖZYILMAZ Bahçeşehir Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü dytberkinozyilmaz@gmail.com	Prof. Dr. Hasan TEZER Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı hasantezer@yahoo.com
Dr. Ercan PETEKKAYA Farmavet International Yönetim Kurulu Başkanı epetekkaya@farmavet.com.tr	Yrd. Doç. Dr. Sine ÖZMEN TOĞAY Uludağ Üniversitesi, Ziraat Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü sineozmen@gmail.com
Doç. Dr. Aslı PINAR Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı aapinar2009@gmail.com	Prof. Dr. Murat TÖRÜNER Türk Gastroenteroloji Derneği Yönetim Kurulu Üyesi Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı toruner@medicine.ankara.edu.tr
Prof. Dr. Osman SAĞDIÇ Yıldız Teknik Üniversitesi Kimya Metalürji Fakültesi Dekanı osagdic@yildiz.edu.tr	Prof. Dr. Nurdan TÖZÜN Acıbadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı nurdan.tozun@acibadem.com.tr
Prof. Dr. Füsün SAYGILI Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı fusun.saygili@ege.edu.tr	Yrd. Doç. Dr. Mehmet TUZCU Fırat Üniversitesi, Fen Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü mtuzcu@firat.edu.tr
Sayın Prof. Dr. Mustafa SOLAK TÜBA Aslı Üyesi Afyon Kocatepe Üniversitesi Rektörü msolak@aku.edu.tr	Yrd. Doç. Dr. Halil ULUTABANCA Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı ulutabanca@gmail.com
Uzm. Mert SUDAĞIDAN Konya Gıda ve Tarım Üniversitesi Stratejik Ürünler Ar-Ge Merkezi msudagidan@gmail.com	Dyt. Duygu ÜNAL Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Obezite, Diyabet ve Metabolik Hastalıklar Daire Başkanlığı Türkiye Diyetisyenler Derneği Genel Sekreteri duygudemirkiran@yahoo.com
Prof. Dr. Nurhan ŞAHİN Fırat Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Beslenme Anabilim Dalı nsahin@firat.edu.tr	Doç. Dr. Hüsamettin VATANSEV Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı hvatansev@hotmail.com
Prof. Dr. Ahmet Zeki ŞENGİL İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı asengil@medipol.edu.tr	Prof. Dr. Sakine YALÇIN Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı sayalcin@ankara.edu.tr

Prof. Dr. S. Songül YALÇIN Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Sosyal Pediatri Ünitesi siyalcin@hacettepe.edu.tr	Prof. Dr. Yakut YILMAZ Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı yakyon@hacettepe.edu.tr
Prof. Dr. Meltem YALINAY Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı meltemyc@gmail.com	Yrd. Doç. Dr. Murat YILMAZTEKİN İnönü Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü murat.yilmaztekin@inonu.edu.tr
Prof. Dr. Hijran YAVUZCAN Ankara Üniversitesi, Ziraat Fakültesi Su Ürünleri Mühendisliği Bölümü yavuzcan@ankara.edu.tr	Prof. Dr. Engin ŞAHNA Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı esahna@firat.edu.tr
Uzm. Dr. Sümeyra YILDIRIM Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı smyryldrm@gmail.com	Yrd. Doç. Dr. Tevhide ZİVER Doğu Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü tevhide_ziver@hotmail.com
Doç. Dr. Tuba YILDIRIM Amasya Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü yildirimt55@gmail.com	









OTURUM - I

Oturum Başkanları

Prof. Dr. Fahrettin KELEŞTEMUR

TÜBA Asli Üyesi

TÜBA-Gıda ve Beslenme Çalışma Grubu Üyesi

TÜSEB Başkanı

Prof. Dr. İrfan EROL

TÜBA-Gıda ve Beslenme Çalışma Grubu Üyesi

T.C. Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı



Prof. Dr. Tarkan Karakan
TÜBA-Gıda ve Beslenme Çalışma Grubu Üyesi
Probiyotik Prebiyotik Derneği Başkanı
Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı
tkarakan@gmail.com

BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI: GENEL KONSEPTLER ve TANIMLAR

Bağırsak mikrobiyotası son yıllarda bilimsel araştırmaların önde gelen konusu olmuştur. Bunun nedeni bağırsak mikrobiyotasının insan vücudunda oldukça önemli bir yer tutmasıdır. Rakamlara bakılacak olursa, 70 kg'lık bir insanın yaklaşık 1-2 kg'ı bakterilerden oluşmaktadır. Bu bakterilerin yaklaşık %90'ı bağırsaklarda yerleşmiş durumdadır. İlginç olarak immün sistem hücrelerimizin de %80'i bağırsaklarımızda yerleşmiştir. Bu nedenle aslında bağırsak mikrobiyotası ve immün sistem arayüz oluşturarak yan yana yerleşmiş durumdadır. Bu açıdan bakıldığında immün sistem üzerine etkileri açısından önemli bir yer tutmaktadır. Yine insan vücudundaki canlı hücre sayısı açısından bakıldığında, bu hücrelerin sadece %10'u insan hücresi, diğerleri bakteri hücreleridir. Genom sayısı bakımından da bakterilerin genomu insan genom sayısından kat kat fazladır. Yüzey alanı olarak bakteriler iki tenis kortu büyüklüğündedir. Tüm bu rakamlar göz önüne alındığında, aslında mikrobiyota sanal bir organdır ve işlevleri, genetik yapısı, metabolizması birçok organdan daha büyüktür. Diğer bir konu ise bağırsaklarımızın içerdiği nöronlara bakıldığında, beynimizdeki kadar nöron içerdiği görülmektedir, hatta bu nedenle bağırsaklarımıza ikinci beyin denilmektedir⁽¹⁾.

2007 yılında NIH (National Institute of Health) İnsan Mikrobiyom Projesi'ni başlattı. Bu projenin amacı insan vücudundaki bu devasa mikroorganizma topluluğunun bileşenlerini tüm detaylarıyla ortaya koymak ve sağlık-hastalıkla ilişkisini göstermek idi. Gerçekten de ilk çalışma sonuçları insan vücudunda üç büyük bakteri filumu olduğunu ortaya koydu. Bunlar Bacteroidetes, Firmicutes ve Proteobacteria. Bu bakteri yapısı dışında mantarlar, virüsler (bakteriofaj) ve arkealar bulunmaktadır. Geniş ölçekli insan gruplarında yapılan çalışmalarda, tüm insanlarda ortak bir mikrobiyota (kor mikrobiyota) olduğu gösterildi. Bu kor mikrobiyota Dünya'nın neresinde

olursa olsun tüm insanlarda ortak ve bağırsak mikrobiyotasının yaklaşık %50'sini oluşturmaktaydı. Geri kalan kısmı ise yaşanan çevre, kültürel özellikler, genetik, beslenme-diyet, antibiyotik, gıda katkı maddelerine maruz kalma gibi çevresel etkenlere göre değişmekteydi. Yine bu çalışmalarda bir insanın bağırsak mikrobiyotasının bir yıl içinde her gün takip edildiğinde fazla değişiklik göstermediği, stabil kaldığı gösterilmiştir^(2,3).

Hastalıklarla bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişki incelendiğinde ilk bulgular bazı hastalıklarda farklı, özel bir mikrobiyota olduğunu ortaya koymuştur. Bu mikrobiyota sağlıklı bir insanın mikrobiyotasından farklıdır ve buna disbiyozis (bozulmuş bağırsak mikrobiyotası) adı verilmiştir. 2011 yılında ilk çalışılan ve mikrobiyota bozukluğu olduğu gösterilen bu hastalıklar Tablo 1 de gösterilmiştir⁽¹⁻⁴⁾.

Atopi ve astım
Çölyak hastalığı
Kolon kanseri
Tip 1 DM
Tip 2 DM
HIV enfeksiyonu
İnflamatuvar Bağırsak hastalığı
İrritabl Bağırsak sendromu
Gastroenterit
Nekrotizan enterokolit
Obezite
Romatoid artritis

Tablo-1: Disbiyozise eşlik eden hastalıklar (2011 yılında ilk bulgular)

Ancak 2013 yılında bu hastalıkların sayılarında artış görüldü (Tablo-2).

Gastrointestinal hastalıklar	Gastrointestinal-dışı hastalıklar
Kolelitiazis	Artrit
Kolon kanseri	Otizm
Hepatik ensefalopati	Otoimmün hastalıklar
İdiyopatik konstipasyon	İnsülin direnci
Ailevi Akdeniz Ateşi	Kronik yorgunluk sendromu
Gastrik kanser ve lenfoma	Egzema
Rekürren Clostridium difficile enfeksiyonu	Yağlı karaciğer hastalığı
	Fibromyalji
	Saman nezlesi
	Hiperkolesterolemi
	İdiyopatik trombositopenik purpura
	İskemik kalp hastalığı
	Metabolik sendrom
	Multipl skleroz
	Myoklonus distonia
	Oksalik asit böbrek taşı
	Parkinson hastalığı

Tablo-2

Bağırsak Mikrobiyotasını etkileyen faktörler:

Bağırsak mikrobiyotası hastalıklarla ilişkilendirilmekte ve bazı hayvan çalışmaları nedensellikte bağlantı kurmaktadır. Bu nedenle bağırsak mikrobiyotamızın modülasyonu önem kazanmaktadır. Bazı faktörler mikrobiyotanın gelişime veya bozulmasına etki etmektedir. Bu faktörleri intrinsik ve ekstrinsik olarak ikiye ayırmak mümkündür. İntrinsik faktörlerden en önemlisi gastrik asiditedir. Gastrik asit bazal ve stimüle asit salınımı olarak ikiye ayrılır. Aç iken bazal bir salgı vardır. Bu nedenle midemiz sürekli asidik bir ortama sahiptir. Bakteriler bu asidik ortamda elimine olur. Bu mekanizma özellikle dışarıdan aldığımız zararlı bakterilerin bağırsağımıza ulaşmasını engeller. Mide asiditesi azaldığında bu koruma mekanizması bozulur ve disbiyozis oluşur. Özellikle ilerleyen yaşla birlikte gelişen atrofik gastrik ve hipoasidite, bağırsak mikrobiyotasının ileri yaşlarda değişiminin başlıca nedenidir. Diğer faktörler oksijen miktarı, motilite, mukus, gastrointestinal sekresyonlar, antimikrobiyal peptidler, immünite (sIgA salınımı) dir (5) .

Çevresel faktörlerin ise başında diyet gelmektedir. Yapılan çalışmalarda insanlarda diyetle mikrobiyota çok hızlı (48-72 saat içinde) değişmektedir. Probiyotikler (yararlı mikroorganizmalar) ve prebiyotikler

(bağırsakta yararlı bakterileri arttıran gıdalar) besin katkısı olarak veya suplemant olarak alındığında etkili olmaktadır. Yine ilaçlardan proton pompası inhibitörleri (PPI) ve antibiyotik çok ciddi zarar verebilmektedir. Bunların dışında prokinetik ajanlar, laksatifler, opioidler, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSA-İİ) etkili olmaktadır (5).

Sonuç olarak bağırsak mikrobiyotası sanal organ olarak kabul edilebilir. Metabolik ve immün sistem üzerine etkileri oldukça fazladır ve diğer organlardan bazen daha derin etkilere sahiptir. Bağırsak mikrobiyotası alanında yapılacak araştırmalar yeni teşhis ve tedavi olanakları sunma potansiyeline sahiptir (6,7).

Kaynaklar

1. Human Microbiome Project C. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. Nature 2012;486:207–14.
2. Human Microbiome Project C. A framework for human microbiome research. Nature 2012;486:215–21.
3. Gevers D, Knight R, Petrosino JF, Huang K, McGuire AL, Birren BW, et al. The Human Microbiome Project: a community resource for the healthy human microbiome. PLoS Biol 2012;10:e1001377.
4. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. Nature 2001;409:860–921.
5. LynchSV, PedersenO. The human intestinal microbiome in health and disease. N Engl J Med 2016;375:2369–79.
6. Li J, Jia H, Cai X, Zhong H, Feng Q, Sunagawa S, et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. Nat Biotechnol 2014;32:834–41.
7. YatsunenkovT, ReyFE, ManaryMJ, TrehanI, Dominguez-BelloMG, ContrerasM, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. Nature 2012;486:222–7.



Prof. Dr. Ener Çağrı Dinleyici
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
enercagri@gmail.com

HAYATIN ERKEN DÖNEMİNDE MİKROBİYOTANIN ŞEKİLLENMESİ

Mikrobiyota, tüm anatomik bölgelerde birlikte yaşayan bakteri, virüs, mantarlar dâhil olmak üzere tüm mikroorganizmalara verilen genel tanım olup, tüm bu mikroorganizmaların genetik yüklerinin de dâhil olduğu sisteme “mikrobiyom” adı verilmektedir¹. İnsan Mikrobiyom Projesi’ni takip eden dönemde tüm dünyada mikrobiyota kompozisyonu üzerine çalışmalarla hız verilmiştir. Son yıllarda mikrobiyota alanında yapılan çalışmaların temelini erişkin dönemde sağlık ya da hastalık durumundaki mikrobiyota üzerine etkili faktörlerin belirlenmesi oluşturmaktadır. İlk 1000 gün olarak tanımlanan dönem gebeliğin ilk gününden, bebeğin ilk 2 yaş dönemine kadar olan dönemi kapsamaktadır. Bu dönem bebeklikten erişkinliğe birçok sistemi etkilemektedir ve ilk 1000 günlük dönemde mikrobiyota üzerine etkili faktörlerin çocukluktan erişkinliğe belirleyici etkilerinin olduğu gösterilmiştir². İlk 1000 gün üzerine dolayısı ile tüm yaşam boyunca mikrobiyota üzerine etkili faktörlerin büyük bölümünün ANNE ile ilgili olduğu gösterilmiştir. Annenin gebelik dönemi, doğum şekli, emzirme (anne sütü) ve diğer beslenme ilişkili faktörlerin mikrobiyota kompozisyonunda geçici ya da kalıcı değişiklikleri tanımlanmıştır. Bebeğin mikrobiyota gelişiminin anne karnında konsepsiyonun ilk gününde başladığı, gebelik ile ilişkili faktörlerin ve amniyon sıvısı mikrobiyotasının etkileri tanımlanmıştır^{1,3}.

Doğum şeklinin mikrobiyota üzerine en etkili faktörlerden birisi olduğu düşünülmektedir. Bu alanda yapılan ilk çalışma 2010 yılında Dominguez-Bello ve arkadaşları⁴ tarafından yapılmıştır. Bu çalışmaya Venezuela’da Purto Ayacucho Hastanesi’nde 21-33 yaşları arasında 9 gebe kadın ve 10 yenidoğan bebeği dâhil edilmiştir. Doğum şekli 4 gebede normal spontan vajinal doğum, 5 gebede ise sezaryen şeklinde olup, normal doğum olan hiçbir gebe gebelik süresi de dâhil antibiyotik kullanmamış, sezaryen olan tüm anneler ise doğum esnasında antibiyotik almışlar. Bu

çalışmanın sonucunda literatürde ilk kez, spontan vajinal doğum ile sezaryen doğum arasında mikrobiyota profili açısından fark olduğu gösterilmiştir. Spontan vajinal yol ile doğan bebeklerde, annenin vajinal mikrobiyotasında bulunan *Laktobasillerin*, doğum sonrasında bebeğin birçok anatomik pozisyonunda baskın olduğu, bu bebeklerde mikrobiyotanın diğer baskın bakterilerinin ise *Atopobium*, *Sneathia* ve *Prevotella* olduğu gösterilmiştir. Çalışmacılar sezaryen ile doğan bebeklerde ise mikrobiyota içeriğinden *Laktobasiller*’in baskın olmadığı, *Stafilokokun* baskın bir mikrobiyota kompozisyonu olduğunu göstermişlerdir. Bu ilk çalışma spontan vajinal doğum ile sezaryen arasında farklılık olduğunu göstermek ile birlikte, çalışmanın yapıldığı coğrafyanın farklı olması, çok az sayıda gebede yapılmış olması gibi kısıtlılıklar da mevcuttur⁴. Bu çalışmayı takip eden Azad ve arkadaşlarının⁵ Kanada’da yaptıkları çalışmasında ise, spontan vajinal doğum ile sezaryen arasında farklılık yanında, elektif sezaryen ile acil koşullar arasında da farklılık olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında bu çalışmada araştırmacılar doğum şeklinin yanında, doğum sonrası anne sütü alımının da belirleyici olduğunu göstermişlerdir⁵. Martin ve arkadaşları⁶ çalışmalarında intestinal mikrobiyota *Bifidobacteria* içeriğinin, spontan vajinal yol ile doğan ve anne sütü ile beslenen bebeklerde ilk 20 gün içerisinde baskın hale geldiği, sezaryen ile doğan bebeklerde ise bu sürecin 6. aya kadar uzadığı; özellikle ilk üç aylık dönemde, *Bifidobacterium longum subsp. longum* sıklığı açısından spontan vajinal yol ile sezaryen doğum arasında belirgin fark olduğunu göstermişlerdir⁶. Doğum şeklinin etkisi değerlendirilirken annenin gebelik dönemi ve öncesinde vajinal mikrobiyota içeriğindeki *Lactobacillus* türü, annenin yaşı (matürasyon genellikle 18 yaşından sonra tamamlanmaktadır) ve annenin gebelikte/doğumda antibiyotik kullanımının da olduğu akılda tutulmalıdır⁷⁻⁹. 2017 yılında Hill ve arkadaşlarının¹⁰ doğum şeklinin bebeğin intestinal mikrobiyotası üzerine etkilerini yaşamın ilk altı

ayında değerlendirdikleri çalışmalarında, doğum şekli ile birlikte gestasyonel yaşın da erken dönem mikrobiyotaya üzerine etkili olduğu, term ve preterm bebekler arasında belirgin farklılıklar olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada C/S ile doğan bebeklerde ilk 6 ay yalnızca anne sütü ile beslenmenin mikrobiyotaya üzerine olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir¹⁰. Doğum şeklinin etkileri sadece bebeğin intestinal mikrobiyotası üzerine değil nazofaringeal ve ağız mikrobiyotası üzerine etkili olduğu ve C/S ile doğan bebeklerde etkilenen nazofaringeal mikrobiyotaya içeriğinin sık enfeksiyonlar ile ilişkili olduğu bildirilmiştir¹¹.

Tüm bu çalışmaların aksine 2017 yılında Chu ve arkadaşlarının¹² Nature Medicine’de yayınlanan çalışmalarında spontan vajinal yol ile C/S arasında mikrobiyotaya kompozisyonu için fark olmadığı saptanmıştır. Bu çalışmanın gücülüğü, 180 gebenin çalışmaya dâhil edilmiş olması ve analiz yöntemi olarak mevcut tüm bakterilerin sayısı ve fonksiyonlarının değerlendirilmesine olanak sağlayan “*whole genome sequencing*” metodunun kullanılmış olmasıdır¹². Ancak söz konusu araştırma bu döneme kadar normal doğum ile sezaryen arasındaki farkın değerlendirildiği çalışmaların arasında mikrobiyotaya kompozisyonunun değişmediği tek çalışma olduğundan araştırmanın yeni çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir. Temelde sezaryenin mikrobiyotayı etkilediği ve etkilemediğini gösteren çalışmaların, doğum şekli dışındaki faktörlerinin (yapıldığı ülke, anne yaşı, anne vajinal mikrobiyotası, antibiyotik, probiyotik kullanımı) değerlendirilerek yapılmasında yarar bulunmaktadır.

Sezaryenin intestinal ve solunum mikrobiyotası üzerine etkilerini azaltmak için ulusal sezaryen rakamlarının mutlaka kabul edilebilir düzeylerine indirilmesi gerekmektedir. OECD verilerine göre Türkiye’de C/S ile doğum oranı %50.4 düzeyine yükselmiş olup bu rakamın azaltılması hedeflenmektedir¹³. Burada temel belirleyici kadın doğum hekimi olmalı ve tüm doğum şekli kararları kadın doğum hekiminin inisiyatifinde olmalıdır. Sonuçta spontan vajinal doğumun avantajları yanında, bebeğin normal yol ile doğumunun mümkün olmadığı bebek ve anne için risk oluşturan durumlarda sezaryen yapılmasının kaçınılmaz olduğu da akılda tutulmalıdır.

Sezaryen doğumun mikrobiyotaya üzerine etkilerini azaltmak üzere yapılan araştırmalardan biri de “Sezaryen Restorasyon” çalışmasıdır¹⁴. Bu çalışmanın hipotezi, doğum öncesi annenin vajinal mikrobiyotasından toplanan örneklerin bebek doğduktan sonra bebeğe normal doğumu şeklinde verilmesi ilkesidir. Dominguez-Bello ve arkadaşları¹⁴ Puerto Rico’da yaptıkları çalışmaya 18 gebeyi dâhil edilmiş; 7 vajinal doğum,

11 sezaryen doğum yapılmıştır. C/S planlanan gebelerin öncelikle grup B streptokok taşıyıcılığı, HIV, cinsel yolla bulaşan hastalıklarının olmadığı gösterilmiş ve vajinal pH 5.5 olanlar dâhil edilmiştir. Vajinal sıvı örnekleri 3 gün süre ile gazlı bezler ile toplanmış ve bebeğin doğumundan sonra 2 dakika içerisinde, gazlı bez önce ağız, yüz ve bebeğin tüm vücuduna sürülmüştür. Bebeğin yaşamının 1, 3, 7, 14, 21 ve 30. günlerinde anal, oral ve cilt örnekleri alınmış ve 1519 örnekte mikrobiyotaya analizleri yapılmıştır. Çalışma sonucunda mikrobiyotaya transferi yapılan bebeklerde mikrobiyotaya kompozisyonunda kısmi düzelme sağlanmıştır¹⁴. Ancak bu durum sadece küçük örneklemeli bir klinik çalışma ile gösterildiğinden rutin uygulaması kesinlikle önerilememektedir¹⁵.

Bebeğin mikrobiyotası üzerine etkili faktörlerden birisinin gebelik olduğunun gösterilmesinden sonra, gebelik döneminde annenin mikrobiyotası üzerine etkili faktörler de belirlenmiştir. Bunların içerisinde annenin gebelik sırasında beslenmesi, gebe kalmadan önceki vücut kitle indeksinin, annenin gebelikteki stres durumunun da annenin ve dolayısı ile bebeğin mikrobiyotası üzerine olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir^{3, 6, 9, 16}.

Erken dönem mikrobiyotaya üzerine etkili bir diğer çok önemli faktör ANNE SÜTÜ İLE BESLENME’dir³. Dünya Sağlık Örgütü yaşamın ilk 6 ayında tek başına, 2 yaşına kadar ise diğer besinler ile birlikte anne sütü verilmesini önermektedir¹⁷. Anne sütü ile beslenen bebeklerin başta üst ve alt solunumu yolu enfeksiyonu ve alerjik hastalıklar olmak üzere birçok hastalıktan korunduğunu göstermiş olup, son yıllarda yapılan çalışmalarda anne sütü ile beslenen çocukların obezite, diyabet, lösemi gibi kronik ve ciddi hastalıklardan da korunabildiği gösterilmiştir¹⁸. Anne sütü mikrobiyotası ile ilgili yapılan çalışmalar sonucunda, anne sütünün kendisine ait bir mikrobiyotaya içeriği olduğu, bu içeriğin de doğum şekli ve gestasyon haftasına göre farklılıkları olduğu gösterilmiştir¹⁹. Anne sütü mikrobiyotaya içeriğinin ve dolayısı ile bebeğin mikrobiyotası için önemli diğer özellik de anne sütünün prebiyotik içeriğidir (oligosakkarit)²⁰. Anne sütü ile beslenen bebeklerin intestinal mikrobiyotaya içeriğinde kısa süre içerisinde *Bifidobakteriler*’in hâkim olduğu, formül mama (içerisinde prebiyotik takviyesi bulunmayan) ile beslenen bebeklerde mikrobiyotaya içeriğinin farklı olduğu gösterilmiştir. Yaşamın ilk 6 ayında yalnız anne sütü alan bebeklerde, erişkinden çok farklı ama bebeğin ihtiyaçlarına yönelik olduğu, %75 *Bifidobacterium* egemen, bazen %100 *Bifidobacterium infantis* şeklinde olduğu gösterilmiştir. Ancak anne sütünün bu yararlı etkilerinin olabilmesi için annenin mikrobiyotasının da sağlıklı olması gereklidir^{3, 6, 21}.

Erken çocukluk döneminde intestinal mikrobiyota kompozisyonu üzerine etkili bir diğer önemli faktör antibiyotik kullanımıdır³. Antibiyotiklerin her yaş döneminde kullanılmasının değişik ölçülerde mikrobiyota kompozisyonu üzerine olumsuz etkileri bulunmaktadır²². Bununla birlikte özellikle yaşamın ilk 5 yılında, antibiyotik kullanımının ergenlik ve erişkin dönemde obezite ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları ile ilişkili olabileceğine yönelik çalışmalar bulunmaktadır²³⁻²⁴. Bu nedenle enfeksiyon hastalıklarında doğru zamanda ve yerde kullanıldığında hayat kurtarıcı olan bu ilaçların akılcı kullanımı temel yaklaşımdır.

Erken dönem mikrobiyota üzerine etkili olumsuz diğer faktörler arasında endüstriyel gıdaların yoğun tüketimi, sigara kullanımı, şehir yaşamı, aşırı hijyenik yaklaşımların da olduğu gösterilmiştir. Son yıllarda ayağı toprağa basan, yeşil alanlarda zaman geçiren ve evde evcil hayvan besleyen çocuklarda sık enfeksiyonlar ve alerjik hastalıkların sıklığının azaldığı ile ilgili olumlu sonuçlar bildirilmektedir²⁵⁻²⁹.

Sonuç olarak mikrobiyota alanındaki çalışmalar hız kesmeden devam etmektedir ve birçok hastalığın tanı ve tedavisinde ümit verici gelişmeler yakın gelecekte gerçekleşebilecektir. Bu zamana kadar olan bilgilerimiz ışığında sağlıklı mikrobiyota için önerilerimiz ise;

- Tüm sağlık çalışanlarına ve özellikle annelere mikrobiyotanın önemini vurgulamak,
- Gebelikte beslenmeye dikkat edilmesi ve stresten uzak durulması,
- Normal doğumu teşvik etmek, yalnızca kadın doğum hekiminin; anne ya da bebek için risk gördüğü durumlarda sezaryen ile ulusal sezaryen hızı hedefinin yakalanması,
- ANNE SÜTÜ kullanımı ve bunun teşvik edilmesi,
- AKILCI ANTİBİYOTİK KULLANIMI'dır.

Erken dönem mikrobiyota üzerine yapılacak tüm olumlu çabalar, önce çocuklukta sonra erişkin dönemde daha sağlıklı ve verimli toplum olmasını sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Filyk HA, Osborne LC. The Multibiome: The Intestinal Ecosystem's Influence on Immune Homeostasis, Health, and Disease. *EBioMedicine*. 2016 Nov;13:46-54.
2. Cunha AJ, Leite AJ, Almeida IS. The pediatrician's role in the first thousand days of the child: the pursuit of healthy nutrition and development. *J Pediatr (Rio J)*. 2015 Nov-Dec;91(6 Suppl 1):S44-51.
3. Amenyogbe N, Kollmann TR, Ben-Othman R. Early-Life Host-Microbiome Interphase: The Key Frontier for Immune Development. *Front Pediatr*. 2017 May 24;5:111.

4. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, Knight R. 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 Jun 29;107(26):11971-5.
5. Azad MB, Konya T, Maughan H, Guttman DS, Field CJ, Chari RS, Sears MR, Becker AB, Scott JA, Kozyrskyj AL; CHILD Study Investigators. Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *CMAJ*. 2013; 185(5): 385-94.
6. Martin R, Makino H, Cetinyurek Yavuz A, Ben-Amor K, Roelofs M, Ishikawa E, Kubota H, Swinkels S, Sakai T, Oishi K, Kushiro A, Knol J. Early-Life Events, Including Mode of Delivery and Type of Feeding, Siblings and Gender, Shape the Developing Gut Microbiota. *PLoS One*. 2016 Jun 30;11(6):e0158498.
7. Petrova MI, Reid G, Vaneechoutte M, Lebeer S. *Lactobacillus iners*: Friend or Foe? *Trends Microbiol*. 2017 Mar;25(3):182-191.
8. Rutayisire E, Huang K, Liu Y, Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2016; 16(1): 86.
9. Macklaim JM, Clemente JC, Knight R, Gloor GB, Reid G. Changes in vaginal microbiota following antimicrobial and probiotic therapy. *Microb Ecol Health Dis*. 2015 Aug 14;26:27799.
10. Hill CJ, Lynch DB, Murphy K, Ulaszewska M, Jeffery IB, O'Shea CA, Watkins C, Dempsey E, Mattivi F, Tuohy K, Ross RP, Ryan CA, O'Toole PW, Stanton C. Evolution of gut microbiota composition from birth to 24 weeks in the INFANTMET Cohort. *Microbiome*. 2017; 5(1): 4.
11. Bosch AA, Levin E, van Houten MA, Hasrat R, Kalkman G, Biesbroek G, de Steenhuijsen Pijters WA, de Groot PK, Pernet P, Keijser BJ, Sanders EA, Bogaert D. Development of Upper Respiratory Tract Microbiota in Infancy is Affected by Mode of Delivery. *EBioMedicine*. 2016 Jul;9:336-45.
12. Chu DM, Ma J, Prince AL, Antony KM, Seferovic MD, Aagaard KM. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. *Nat Med*. 2017 Mar;23(3):314-326.
13. <https://data.oecd.org/healthcare/caesarean-sections.htm>
14. Dominguez-Bello MG, De Jesus-Laboy KM, Shen N, Cox LM, Amir A, Gonzalez A, Bokulich NA, Song SJ, Hoashi M, Rivera-Vinas JI, Mendez K, Knight R, Clemente JC. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nat Med*. 2016 Mar;22(3):250-3.
15. Cunnington AJ, Sim K, Deierl A, Kroll JS, Brannigan E, Darby J. "Vaginal seeding" of infants born by caesarean section. *BMJ*. 2016 Feb 23;352:i227.

16. Jašarević E, Howard CD, Misić AM, Beiting DP, Bale TL. Stress during pregnancy alters temporal and spatial dynamics of the maternal and offspring microbiome in a sex-specific manner. *Sci Rep*. 2017 Mar 7;7:44182.
17. http://www.who.int/nutrition/topics/exclusive_breast-feeding/en/
18. Eidelman AI. Breastfeeding and the use of human milk: an analysis of the American Academy of Pediatrics 2012 Breastfeeding Policy Statement. *Breastfeed Med*. 2012 Oct;7(5):323-4.
19. Urbaniak C, Angelini M, Gloor GB, Reid G. Human milk microbiota profiles in relation to birthing method, gestation and infant gender. *Microbiome*. 2016 Jan 6;4:1.
20. Gomez-Gallego C, Garcia-Mantrana I, Salminen S, Collado MC. The human milk microbiome and factors influencing its composition and activity. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016 Dec;21(6):400-405.
21. Underwood MA, German JB, Lebrilla CB, Mills DA. *Bifidobacterium longum* subspecies *infantis*: champion colonizer of the infant gut. *Pediatr Res*. 2015 Jan;77(1-2):229-35.
22. Becattini S, Taur Y, Pamer EG. Antibiotic-Induced Changes in the Intestinal Microbiota and Disease. *Trends Mol Med*. 2016 Jun;22(6):458-78.
23. Trasande L, Blustein J, Liu M, Corwin E, Cox LM, Blaser MJ. Infant antibiotic exposures and early-life body mass. *Int J Obes (Lond)*. 2013 Jan;37(1):16-23.
24. Kronman MP, Zaoutis TE, Haynes K, Feng R, Coffin SE. Antibiotic exposure and IBD development among children: a population-based cohort study. *Pediatrics*. 2012 Oct;130(4):e794-803.
25. Ruokolainen L, von Hertzen L, Fyhrquist N, Laatikainen T, Lehtomäki J, Auvinen P, Karvonen AM, Hyvärinen A, Tillmann V, Niemelä O, Knip M, Haahela T, Pekkanen J, Hanski I. Green areas around homes reduce atopic sensitization in children. *Allergy*. 2015 Feb;70(2):195-202.
26. Gomez A, Petzelkova KJ, Burns MB, Yeoman CJ, Amato KR, Vlckova K, Modry D, Todd A, Jost Robinson CA, Remis MJ, Torralba MG, Morton E, Umaña JD, Carbonero F, Gaskins HR, Nelson KE, Wilson BA, Stumpf RM, White BA, Leigh SR, Blehman R. Gut Microbiome of Coexisting BaAka Pygmies and Bantu Reflects Gradients of Traditional Subsistence Patterns. *Cell Rep*. 2016 Mar 8;14(9):2142-53.
27. Zeevi D, Korem T, Zmora N, Israeli D, Rothschild D, Weinberger A, Ben-Yacov O, Lador D, Avnit-Sagi T, Lotan-Pompan M, Suez J, Mahdi JA, Matot E, Malka G, Kosower N, Rein M, Zilberman-Schapira G, Dohnalová L, Pevsner-Fischer M, Bikovsky R, Halpern Z, Elinav E, Segal E. Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses. *Cell*. 2015 Nov 19;163(5):1079-94.
28. Mason MR, Preshaw PM, Nagaraja HN, Dabdoub SM, Rahman A, Kumar PS. The subgingival microbiome of clinically healthy current and never smokers. *ISME J*. 2015 Jan;9(1):268-72.
29. Kettleson EM, Adhikari A, Vesper S, Coombs K, Indugula R, Reponen T. Key determinants of the fungal and bacterial microbiomes in homes. *Environ Res*. 2015 Apr;138:130-5.

OTURUM-I TARTIŞMA BÖLÜMÜ

OTURUM BAŞKANI (PROF. DR. FAHRETTİN KELEŞTEMUR): Değerli meslektaşlarım, ilk oturumu açıyoruz. Sayın Profesör Doktor İrfan Erol Beyle bu oturumu yönetmeye çalışacağız. İki değerli konuşmacımız var; Profesör Doktor Tarkan Karakan ve Profesör Doktor Ener Çağrı Dinleyici. İlk konuşmacı Profesör Doktor Tarkan Karakan, Bağırsak mikrobiyotası: Genel Konseptler, Tanımlar ve Analiz Yöntemleri.

Oraya geçmeden önce ben sözü Sayın İrfan Hocama bırakıyorum, buyurun.

OTURUM BAŞKANI (PROF. DR. İRFAN EROL): Teşekkür ederim Sayın Hocam, Sayın Başkanım.

Sayın Başkanım, değerli katılımcılar; öncelikle hepinizi saygıyla selamlıyorum.

Bugün son derece önemli bir konuyla ilgili bilgilerimizi, birikimlerimizi, düşüncelerimizi paylaşmak üzere çok değerli hocalarımız, araştırmacılarımız bizlerle birlikte buradalar. Ben bu vesileyle öncelikle bu çalışmada emeği geçen arkadaşlarımıza engin teşekkürlerimizi sunmak istiyorum.

Mikrobiyota konusu kapsamlı bir konudur. Aslına bakarsanız neredeyse bir asırlık bir geçmişi vardır. Metchnikoff'un 1907'de başlatmış olduğu bir çalışma bugüne kadar büyük bir ivme kazanarak önemini her geçen yıl daha da artırarak günümüze kadar devam etmektedir. Özellikle son yıllarda yapılan moleküler biyolojik çalışmalar ve buradan elde edilen bulgular, bu alanda yapılan çalışmaların önemini bir kez daha ortaya koymuştur. Bütün toplumlar sağlığın korunması ve sağlığın geliştirilmesine ilişkin olarak kapsamlı araştırmalarını sürdürmektedir. Türkiye'nin içinde bulunduğu bu kadim coğrafyada, öteden beri fermentte ürünlerin ayrı bir yeri olmuştur. Yoğurt, bütün dünyada Türkçe olarak telaffuz ettiğimiz bir kelimedir ve yaygın olarak bu coğrafyadan çıkıp dünyanın hemen hemen dört bir tarafına yayılmıştır. İşte Metchnikoff'un başlattığı bu çalışmada esas itibarıyla yoğurtta bulunan iki önemli kültür üzerine inşa edilmiştir. Tabii bu çalışmalar yalnızca o yıllarda Metchnikoff'la sınırlı kalmamış, aynı zamanda yine fermentatif özelliğe sahip diğer mikroorganizmaların farklı alanlarda kullanımlarını da gündeme getirmiştir. İnsan ve hayvan sağlığına ilişkin 50 yıldan uzun süredir kapsamlı çalışmalar yapılmıştır. Bunların başında 1960'lerden itibaren başlayıp, 73 yılında yaygın olarak kullanılmaya başlayan ve nurmi konsepti olarak ifade ettiğimiz bir konsept ortaya çıkmıştır. Bu konseptin esası aslında sağlıklı anaç kümes hayvanlarından (tavuk)

elde edilen floranın 1 günlük civcivlere verilerek, özellikle onların sularına katılarak bağırsaklarında erken kolonizasyon oluşturmak suretiyle başta *Salmonella infantis* olmak üzere değişik *Salmonella* türlerine karşı kapsamlı bir güvence sağlanmıştır. Benzeri çalışmalar daha sonraki yıllarda insanlarda da uygulanmıştır. Yani gerek hayvan sağlığı açısından, gerek insan sağlığı açısından, aşağı yukarı aynı dönemlerde paralel olarak yürütülen çalışmalar çok önemli sonuçlar vermiştir. Daha sonraki yıllarda ise bu çalışmalar probiyotikler olarak kendisini göstermiştir. Bir taraftan fermente ürünlerde kullandığımız kültürler, bir taraftan probiyotik olarak sağlığın korunması ve geliştirilmesi amacıyla kullandığımız yararlı mikroorganizmalar, tüm dünyada da yaygın olarak kullanılmaya devam etmektedir.

Başlangıç itibarıyla orta ve doğu Avrupa'da başlayan süreç daha sonra Japonya'da, Uzak Doğu'da, Amerika'da, dünyanın hemen hemen dört bir tarafında geleneksel fermente ürünlerin faydaları, bu fermentasyonu sağlayan mikroorganizmaların önemli ve bunların fonksiyonel özellikleri giderek artan bir önem kazanmıştır. Ben çok kısa bir şekilde bir tarihçe vermeye çalıştım, ama ilerleyen oturumlarda buna ilişkin bilgiler muhakkak verilecektir.

PROF. DR. MURAT FAİK ERDOĞAN: Murat Faik Erdoğan, Ankara Tıp Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı. Ben de değerli konuşmalarınız için çok teşekkür ediyorum.

Ülkemizdeki sezaryen rakamları ve antibiyotik kullanımı Avrupa ve dünyada üst sıralarındayken, Ener Hoca bu konuya değinerek bir kontrol gurubundan bahsettiler. Halen sağlıklı bir mikrobiyotamız olduğunu düşünüyorsunuz. Bu rakamlar böyleyken, bunun böyle olduğu bir düşünce mi? yoksa bir araştırmaya mı bağlıyorsunuz? Kısmen değindiniz ama teşekkür ederim.

PROF. DR. ENER ÇAĞRI DİNLEYİCİ: Hocam, size kesinlikle katılıyorum. Başta da söyledim, normal yolla doğmuş, 6 ay anne sütü almış ve antibiyotik hiç kullanmamış olan altı tane çocuk Türkiye'yi ne kadar temsil edebilir? Acaba başka gruplarda yapsak aynı sonuçları bulur muyuz? Bunun da net bir cevabı yok: Erişkin için sağlıklı mikrobiyotanın kırımları belli, yani sizin %30'dan fazla bir grup bakteri olmazsa, işte şunlar şu kadar olursa diye. Ama ilk üç yaş için, yani mikrobiyom için net tanım yok. İnsan mikrobiyom projesinin infant mikrobiyom projesi bölümü halen devam ediyor. Çok değişken, çok farklı

faktörler var. Çok değişkenli olduğu için size katılıyorum. Normal dememin nedeni, hastalık yüklerinin daha fazla olduğu diğer ülkelerin verilerine bakıp, kabaca bunu söylüyorum. Ama belki başka hastalıklar için de bizim bu bulduğumuz mikrobiyota profili risk oluşturabilir. Sadece 6 çocukta bulduğumuz sonuçlar biraz kendimizi rahatlatmak gibi bir durum, yoksa tüm Türkiye'yi temsil etmeyecektir.

PROF. DR. TARKAN KARAKAN: Bizim erişkinlerde yeni tamamladığımız ve yayın aşamasında olan bir çalışmamız var. 50 tane yağlı karaciğer hastası ve 50 sağlıklı kontrolde mikrobiyota analizi ve mantar analizi yaptık. Bu çalışma yağlı karaciğer için şu anda dünyada bir ilk. Ancak temel bir problem var: Sağlıklı mikrobiyotanın ne olduğunu söylemek göreceli bir kavram, dünyada da böyle kabul ediliyor. Henüz daha sağlıklı mikrobiyotanın ne olduğu belli değil. Ama yağlı karaciğer sendromu olan ve olmayanı incelemekle sadece hastalıklar kıyaslanabiliyor. Bu kıyasla, Türkiye için bence henüz bir şey söylemek mümkün değil. Yani inşallah Fahrettin Hocamın da bahsettiği gibi böyle mikrobiyota çalışmalarıyla bir database oluşturabilirsek, tabi bu database'i de Amerika'daki database ile belki kıyaslamak gerekir, o zaman fikir sahibi olacağız diye düşünüyorum.

DR. TAYFUN BALIM: Doktor Tayfun Balım, Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi.

Şimdi bu bağırsak mikrobiyomun vücutla karşılıklı bir ilişki içinde olduğunu biliyoruz. Florayı veya flora bakterilerinden birini vücut dışına aldığımızda, vücutta yapmış olduğu işlevi yerine getirmedigine dair birtakım yayınlar var. Yani buradan şu sonuca ulaşabiliyoruz: Vücutla flora arasında karşılıklı bir etkileşim var. Yani bakteriler bizim için bir şey yaparken, o işlevi görebilmek için bizim vücudumuzdan da bir şeyler alıyorlar. Şimdi bu bağlamda şuna getirmeye çalışıyorum: Ağızdan kullanılan bir probiyotik desteği, dışarıda üretilmiş bir bakteri, işte üç veya dört beş veya biraz daha altı-yedi daha fazla olanlar var, ağızdan alıyoruz. Bunlar dışarıdaki işlevlerini vücuda girdiği zaman yerine getirebiliyorlar mı? Yani bu karşılıklı sinyalizasyon sistemi ağızdan alınan probiyotiklerde gerçekleşebiliyor mu?

Buna bağlı olarak ikinci bir soru; mide asidi ağızdan kullanılan bu probiyotik desteklerini daha vücuda girmeden ne oranda olumsuz etkiliyor? Teşekkür ederim.

PROF. DR. ENER ÇAĞRI DİNLEYİCİ: Dışarıdan alınan mikrobiyota konusu olduğu için ikimiz de çok fazla probiyotik tanımının içerisine girmedik. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre probiyotik dışarıdan yeterli

miktarda alındığında, insan kaynaklı olan mide asidi ve safra asitlerine dayanıklı olup ince bağırsak ve kalın bağırsakta hedeflediğiniz dokuya ulaşabilen bir tanımı var. Size katıldığım husus, hani bunların hepsi ulaşıyor mu dersiniz onun için bir şey söyleyemem. Ama genel olarak, vücut için yararlı diyebilmeniz için bir ürünü fonksiyonel gıda, tamamlayıcı beslenme ya da bir ilaç olarak kullanabilmeniz için bu tanım geçerli. Yani sizin mikrobiyotanızın bir elamanı olmuş olması gerekiyor, canlı olmuş olması gerekiyor ve mide asidi ve diğerlerine dayanıklı olması gerekiyor. Yapılan çalışmalarda, mikrobiyota üzerine olumlu bir etki var diye bir klinik çalışması yok. Genellikle böyle bir hastalığın klinik bulgusunun düzelmesi şeklinde bulgular. Yoksa şunu kullanıp mikrobiyotayı tamamen değiştirdik gibi değil.

PROF. DR. TARKAN KARAKAN: Bu önemli bir konu aslında. Genelde piyasada bulunan ürünler, laktobasillus bakteri dediğimiz yararlı bakterilerden oluşuyor. Ama bunlar aslında eski bakteriler, yani bu çalışmalar başlamadan önce de vardı, Amerika Birleşik Devletleri'nde marketlerde satılıyordu. Çok yeni ürünler değil, yeni bakteriler değil. Esas kullanım alanları bence ishalde ve antibiyotik ilişkili ishallerde çok faydalılar. Bunu nasıl yapıyorlar? Aslında bir bakıma azalmış olan çeşitliliği arttırıyorlar. Bir de immün sistem üzerine doğrudan etkileri var. Bazı çalışmalar geçen sene yapılan bu bakterilerin mikrobiyota yapısını çok etkilemediği veya değiştirmedigini gösterdi. Demek ki etki mekanizmaları farklı, belki de immün sistemi stimüle ediyorlar. Ama gelecek için baktığımızda, gelecekte şu anda mevcut bakterilerden çok daha faydalı bakteriler olduğunu keşfetmeye başladık. Ama onlar henüz daha piyasaya çıkmadı. Bunlar belki de solüsyon halinde sunulacak. Yani bir tane, iki tane bakteri değil de, 150-200 bakterinin olduğu solüsyon. Vücutta nasıl davranacakları konusu çok güzel bir soru. İnsana, yani hastaya göre farklılık arz ediyor. Yani bir ürün bir hastaya fayda gösterirken, aynı ürün bir başka hastaya faydalı olmayabiliyor. O da sizin endojen bağırsak bakteri yapınıza bağlı. Bu da gelecekte sanırım farklı şekilde tedavileri gündeme getirecektir.

PROF. DR. MUSTAFA SOLAK: Mustafa Solak, Afyon Kocatepe Üniversitesi. Teşekkür ediyorum, güzel sunumları.

Benim merak ettiğim bir genetik uzmanı olarak; bağırsaktaki bakteri türlerinin oranı nedir? Tür ve oran bakımından. Bir de, erkekle kadınlar arasında farklılık var mıdır? Teşekkür ediyorum.

PROF. DR. ENER ÇAĞRI DİNLEYİCİ: Çok teşekkürler hocam. Yeni nesil sekans analiz teknolojileri çok hızlı değişiyor, Tarkan sunumunda biraz bahsetti. Mikrobiyota içerisindekilerin büyük bir bölümünü bakteriler oluşturuyor. Yüzde olarak size net söyleyemiyorum. Çünkü kültür edilebilir bakterilerle bu oranlar yapılmıştı. PCR teknolojilerinin gelişmesi ya da sekans analizlerinden sonra başka bir boyuta geçti. Buradaki kadın-erkek arasında, kız ve erkek çocukları arasında farklar var. Bulduğumuz farklar çok küçük, istatistiksel farklar. Bunların hani hastalıklar ya da sağlıklı olmakla bir ilişkisi var mı söylemek zor. Ama dediğiniz gibi farklılıklar var, ama bunlar toplumsal farklılıklar gibi, yani şu anda birçok farklılık buluyoruz.

YRD. DOÇ. DR. HALİL ULUTABANCA: Doktor Halil Ulutabanca, Erciyes Üniversitesi Beyin Cerrahisinden.

Biraz önce Hocamızın bahsettiği konu, yani bir ürün veriyoruz, kimisine etki ediyor, kimisine etki etmiyor. Onun endojen yapısıyla birlikte kendi protein yapısı ve gen yapısı da olamaz mı? Çünkü biliyorsunuz bu arada herkesin kanseri kendisine, herkesin hastalığı kendisine diye bir proje var, yani daha doğrusu durum var, kişiselleştirilmiş tedavi, kişiselleştirilmiş tıp var. Dolayısıyla sadece mikrobiyotaya bağlamak yerine, bu yapılarda kişilerin etkileneceğini aynı zamanda kendi protein yapısını da değerlendirmesi veya da bununla birlikte olan çalışmalar var mı?

PROF. DR. ENER ÇAĞRI DİNLEYİCİ: Henüz yok. Yani mikrobiyota hedefli tedavi diye kavram şimdi yeni geliştirilmeye başlandı. Burada dışarıdan sadece bakteri ya da bir mikroorganizma vermenize de gerek yok. Azaldığını düşündüğünüz bakterinin besin olarak kullandığı bakterinin sayıca artmasını sağlayan prebiyotiklerin verilmesinden bahsediliyor. Dediğiniz gibi, bunların kendi gen yüklerinden, öncelikle o söylediğiniz eskiden bir çekinceydi. Acaba biz bu bakterilerin genetik yüklerine direnç genlerini geçirerek antibiyotik direnç genlerini artırır mıyız hep bir korkuydu. Dolayısıyla, probiyotik tanımının içerisine de hep bu konmuştu. Antibiyotik direnç geni taşımayan ya da işte mutlaka insanda var olanlardan seçilsin diye. Söylediklerinizle ilgili henüz bir çalışma yok ama geleceği, yani mikrobiyotayı hedefleyen tedavi yaklaşımlarında bunların üzerinde çalışan kurumlar var. Dışarıdan mikroorganizmanın verilmesinden çok, içerideki mikroorganizmaların sayıca artmasını sağlayacak çalışmalar çok daha fazla popüler olarak devam ediyor.

PROF. DR. MUSTAFA ALTIN: Profesör Doktor Mustafa Altın, Sakarya Tıp Fakültesi. Teşekkür ediyorum güzel konuşmalar ve değerli çalışmalar, katkılar için.

Merak ettiğim konu şu: Türkiye’de mikrobiyota çalışmalarında bakteri yoğunluğu ve çeşitliliği çalışmasında kısıtlar var. Ancak yeni birkaç çalışma grubu ya da işte merkez oluşmak üzere. Biz çalışmalarımızı, örneklerimizi yurt dışına gönderiyoruz. Burada biyolojik materyal açısından etik sıkıntılar ya da etik izinleri nasıl aşıyoruz, kolay yolu var mı? Teşekkür ederim.

PROF. DR. ENER ÇAĞRI DİNLEYİCİ: Oldukça zor, ben Valencia’daki bir Laboratuvar ile çalışıyorum. Çünkü sekans analizlerinin yapılmasından öte, bir informatik analizin çıkması gerekiyor. 10 tane hasta için yapılan mikrobiyota analizinin size gelen sonucu 5.2 GB, o size gösterdiğim renkli fotoğraflarla geliyor, klinisyen olarak çok memnun kalıyorsunuz, böyle çok güzel gözüküyorlar. Ama sonra onların bir informatik değerlendirmesi gerekiyor. Mustafa Beyin de söylediği gibi, gaita olarak yurt dışına çıkarmamız mümkün değil. DNA’yı Türkiye’de izole ettikten sonra etik kurul sırasında yurt dışı transfer formlarını onaylatıyorsunuz. Yani, buradan gidecek merkez ve orada alacak merkezlerin onayını alıyorsunuz. Bu arada yeni bir bilgi olarak, Ocak 2017’den itibaren yurt dışına çıkacak bütün biyolojik materyalleri- bu hangisi olursa olsun- Sağlık Bakanlığı ve İlaç Eczacılık Kurumunun Etik Kurulunun akredite ettiği bir laboratuvar aracılığıyla yapılması zorunluluğu da geldi. Şu anda ona göre çalışmaların değişikliklerini yapıyoruz. DNA’yı burada ayırıyoruz, viral genom çalışacaksanız RNA’yla ilgili materyaller yapılması gerekiyor. Bunların hepsini Türkiye’de ayırmaya çalışıyoruz. DNA’ları izole ettikten sonra, saflık derecelerini belirleyip karşı taraftaki laboratuvara gönderiyoruz, onlar o şekilde çalışıyorlar. Aslında yurt dışı laboratuvarlar direkt gaita olarak istiyorlar, ama dediğim gibi bu şekilde göndermek şu an için mümkün değil.

PROF. DR. MUZAFFER ŞEKER: Muzaffer Şeker, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Teşekkür ediyorum sayın hocalarım.

Çağrı Bey, bu biraz önce tam net anlayamadığım bir pet ve pet beslenen evlerdeki çocukların çalışmanın nerede yapıldığıyla ilgili ve bu çalışmanın yapılış süreci içerisinde evdeki petlerin de sağlık karneleri konusunda başka ülkelere kötü örnek oluşturabilecek olan bir ima olduğunu düşünüyorum orada. Onu bir netleştirebilir misiniz? Teşekkür ederim.

PROF. DR. ENER ÇAĞRI DİNLEYİCİ: Hocam, dediğim gibi tüm hekimlik hayatım boyunca evde hayvan beslenmemesi konusunda hep uyarılar veriyorduk. Bu çalışmalarını da çok detaylı okuyorum. En son bunun önerildiği çalışma Kanada’da yapılmış. 260 tane gebe, gebelikten önce de evde köpek ya da kedisi olan anneler bunlar, gebelik süresince de bunlar. Kanada Hükümeti tarafından sağlıklı oldukları veteriner tarafından belirlenmiş, yine Kanada’da çalışmanın yapıldığı Belediye tarafından günde birer saat şeklinde 2 saat de açık havaya çıkartıldıkları belirlenmiş hayvanlarla yapılmış bir çalışmada böyle bir şey gösterilmiş. Ama size katılıyorum; bütün coğrafyalarda, yani orada yapılan çalışmada bu böyle çıktı, bunun sonucu böyledir demek mümkün değil.

Yalnız şu da var, hayvan mikrobiyotaları çalışmaları şunu gösterildi: Bir köpeğin ağız mikrobiyotası içerisinde 40 farklı bakteri var, insan ağız mikrobiyotasında 800 farklı bakteri var. Yani sonuçta hani onlardan o huzursuzluğu duyuyoruz, ama aslında çok da büyük farklar da var. Bizde böyle bir çalışma yok, Türkiye’de bunlar böyle yapıldı da alerjik hastalıklar azaldı diye bir çalışma yok.

PROF. DR. GÜLTEKİN YILDIZ: Profesör Doktor Gültekin Yıldız, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi.

Annenin mikrobiyotası yavrunun mikrobiyotasını etkilediğine göre yağlı karaciğer, obezite oluşumunda da mikrobiyotaların değişimlerinin karşılaştırılması, annenin mikrobiyotasından faydalanarak kişiye özel tedavilerin geliştirilmesi ve hatta annenin mikrobiyotasının saklanması yolları tedavilerde kullanabilecek bir yöntem olabilir mi? Teşekkürler.

PROF. DR. ENER ÇAĞRI DİNLEYİCİ: Kordon kanı, kemik iliği transplantasyonu ya da hematolojik onkolojik kanserlerin tedavisinde söylediğiniz süreç fikir olarak benzer bir süreçti. Ama dediğim gibi şu an için bir çalışma yok, ama bu fikirdeki düşünceler, acaba bunlar saklanarak yapılabilir mi şeklinde. Tarkan herhâlde öğleden sonra fekal transplantasyon sırasında anlatacak. Bu tarz transplantasyonlar için verdiğiniz örneğin sağlıklı olduğuna da emin olmanız gerekiyor. Yani anneden verdiğiniz çocuğu için çok sağlıklı olabilir, ama annenin uzun dönemdeki bütün genetik ya da işte potansiyel hastalıklar içinde risk taşıyan bir faktör. Dolayısıyla hani bunların çalışmalarının zor olacağını düşünüyorum, anneden bebeğe verme çalışmalarının sıkıntılı olacağını düşünüyorum, ama bir çözüm olabilir yani.

PROF. DR. GÜLTEKİN YILDIZ: Annenin dışkıının PH’sı zaman içerisinde yeni dönemde arttığına göre, o dönemde biraz daha sağlıklı olabileceğini düşündüğüm için de fikirler...

PROF. DR. ENER ÇAĞRI DİNLEYİCİ: Yok yok, fikir olarak kesinlikle mantıklı, hani çalışmak nasıl olur, mümkün olur mu onu bilmiyorum.

PROF. DR. MUAZZEZ GARİPAĞAOĞLU: Muazzez Garipağaoğlu, Medipol Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü.

Ben Çağrı Hocaya ufak bir çağrı yapıp sonra da görüş almak istiyorum. Hayatın başlangıcı olan erken dönem bize çok güzel sundunuz, anne sütünü, mucizevi besini, çok güzel sundunuz, Ama anne sütünden sonraki döneme pek değinmediniz. Son günlerde tamamlayıcı besinlerle ilgili bir konuşma hazırlamıştım. Orada tamamlayıcı besinlerin mikrobiyota üzerine etkinliğine ilişkin çok güzel çalışmalar var. Tabii bu çalışmalar Batıda yapılmış, değişik beslenme modelleri denemişler. Bunlardan karbonhidratlı besinler, ete dayalı hayvansal besinler ile hazır ve ev yapımı besinleri denemişler. En muhteşem mikrobiyota bunlar arasında evde yapılan besinler üzerinde çıkmış.

Şimdi burada ülkemize dönersek, tabii Avrupa’da tarhana ve yoğurt yoktur. Bizim iki tane bebek beslenmesinde çok kıymetli besinimiz var. Ve Türkiye’de yapılan çalışmalar öyle gösteriyor ki anne sütünden sonra ilk tamamlayıcı besin yoğurt. Bazı tartışmalar var, siz çocuk hekimisiniz, yoğurt değil sebze püresiyle ya da muhallebiyle başlansın diye. Bir de tarhanamız var, ikisi de evde yapılıyor. Yani bunların mikrobiyota üzerine etkinliği konusunda görüşünüzü rica edeceğim. Teşekkürler.

PROF. DR. ENER ÇAĞRI DİNLEYİCİ: Çok teşekkürler. Bir defa normal doğru diye bildiğimiz kavramlarda mikrobiyota çalışmalarından sonra değişiklik oldu. Yani, daha önceden teorik olarak çok faydasını gördüğümüz şeyleri belgeleme şansımız oldu. İşte anne sütünün mucizevi etkileri bunların arasında. Biz pediatrist olarak bunları zaten tahmin ediyorduk, öngörüydük, ama şimdi daha net olarak görüyoruz. Ek besinler için dört aydan öncesi için söyleyemeyeceğim, ama dört-altı aydan sonrası için bunlar öneriliyor. Bir dönem meyveler vardı, fruktozdan biraz uzaklaşıldı, onlar çıkartıldı. Buradaki çekincem, bir tanesi yoğurdun içeriğiyle ilgili olacak. Yani bu bir tartışma konusu çünkü, hangi sütle yapıldığı, evde yapıldığı, dışarıdan alınan yoğurt,

daha da bir sonraki aşaması belki Tarkan Bey düzeltecek, çeşit çeşit kefirler yapılıyor evlerde, bütün kadınlar şu anda kefir yapıyorlar. Onların içinde ne var bilmiyorum, herkes çok sağlıklı olduğunu düşünüyor onları yiyerek, ama mesela onların da analizlerini bilmiyorum.

Tarhana, benim kendi hasta pratiğimde önerdiğim şeylerden bir tanesi, ama tarhana normal o koyu pişirilen tarhana değil. Küçük bebeklerde daha sulu şekilde verilmesi lazım. Bizim kültürümüzdeki tarhana, turşu, sirke, ekşi mayalı ekmek, yoğurt, kefir de bunların içerisine dâhil edebilirsiniz, aslında fermente gıdaya uzak bir kültür değiliz biz, bunun içerisinden geliyoruz, her ne kadar uzaklaşsak da. Herhalde bunlarla ilgili çalışmalara ihtiyaç var. Teorik olarak yine faydalıdır diyebiliyorum, ama şu anda klinik bir çalışmam yok, yani tarhananın etkisiyle ilgili en azından yok.

PROF. DR. HAKAN ALAGÖZLÜ: Profesör Doktor Hakan Alagözlü, Probiyotik Prebiyotik Derneği İkinci Başkanıym. Medical Park, Gastroenteroloji. Şimdi bir sorum, birkaç katkı olacak.

Sorum Tarkan Beye. Antibiyotik kullanımında bildiğimiz üzere bağırsak mikrobiyotası tamamen felç oluyor. Biz gribal enfeksiyonlarda, soğuk algınlığı gibi enfeksiyonlarda çok sık antibiyotik yazıyoruz. Ancak bunun çok zararlı etkileri oluyor, bağışıklık sistemi tamamen çöküyor. Yani grip bir haftada iyileşeceğine tamamen uzuyor, iki haftada iyileşebiliyor. İyi yapalım derken tam tersi bağışıklık sistemini çökertmiş oluyoruz. Eğer antibiyotik kullanımı zorunlu ise, bununla birlikte probiyotik takviyelerinin verilmesi öneriliyor. Ne kadar süre vermemiz lazım? Antibiyotik bittikten sonra probiyotik takviyelerine ne kadar devam etmemiz gerekli?

Katkı olarak da, beslenmenin mikrobiyota üzerine etkisi, mikrobiyota varyasyonu üzerinde etkisi %57, yani çok önemli. Dolayısıyla yoğurt denildi, konvansiyonel yoğurt, yani bizim klasik anlamda yediğimiz yoğurt içinde iki tane bakteri var. Bunlar mide asidinden çok fazla geçemiyor. Ve bunun içinde olan bu iki tane bakteri bağırsakta kolonize olamıyor. Dolayısıyla yoğurt prebiyotik olarak sunulmakta, yani probiyotik olarak konvansiyonel yoğurdu biz probiyotik olarak kabul etmiyoruz. Bunun yanında tabii probiyotikli yoğurtlar var, o keza daha farklı bir şey. Probiyotikli yoğurtlar için soğuk zincir çok önemli. İşte marketten aldık, yarın saat-bir saat geçirdik markette canlılığını yitirmektedir. Yani bunlara çok dikkat etmek gerekiyor.

Bir de, obez insanlardaki bu diyetten alınan kalori %15 daha fazla. Tarkan arkadaşımız çok güzel anlattı. Obez bir insan, normal bir yemekten 2000 kalori alıyorsa, obez insan 2300 kalori alıyor. Bu bir tane yayında %15 daha fazla aldığına dair bir veri var, onu da paylaşayım dedim.

Teşekkür ederim.

PROF. DR. TARKAN KARAKAN: Antibiyotik kullanımıyla birlikte probiyotik verilmesiyle ilgili çok çalışma var. Gerçekten mikrobiyota bozulmasını %50'ye yakın azalttığı gösterilmiş. Benim klinikte kullanım şeklim, sabah-akşam şeklinde antibiyotikle aynı gün başlamak, antibiyotik bittikten sonra iki hafta daha devam etmesi.

Ben de yoğurtla ilgili bir eklemede bulunmak istiyorum. Bu çok önemli bir konu. Türkiye'deki ön yargı yoğurtun probiyotik olarak kabul edilmesi. Fakat genelde aslında böyle bir etkisi yok, dediğiniz doğru. Çünkü içerisinde bulunan iki tane bakterinin mideden geçemediği çeşitli çalışmalarda gösterildi. Ancak sağlık yönünden çok faydaları var tabii ki ama bunun vurgulanması gerekiyor, bu önemli bir konu.

OTURUM BAŞKANI (PROF. DR. İRFAN EROL): Konuşmacılara ve sizlere katkılarınızdan dolayı teşekkür ederim.

Sayın hocalarımıza ilave olarak birkaç hususu söylemekte fayda var. Bunlardan bir tanesi, Kocatepe Üniversitesi Rektörü Hocamızın sorduğu bu anaerob mikroflora yanında mikro aerofilik flora da çok önemli bir yere sahip, hastalık-sağlık durumunda değişken bir öneme sahip.

İkincisi; Kanada'daki köpeklere ilişkin çalışma, Hocam söyledi, ama sistem olarak bütün hayvanlar düzenli veteriner hekim kontrolünden geçmek zorundadır. Yani sadece aşıları vs. değil, onun ötesinde hiçbir zoonoz hastalığa sahip olmaması gerekir, sistem onu gerektiriyor.

Üçüncüsü; bu mikroorganizmaların starter kültürü olsun ya da probiyotik olsun, bağırsaktan emilim sırasındaki kayba ilişkin olarak. Probiyotiklerin en önemli özelliklerinden bir tanesi bağırsaklara ulaşmalı ki etkiyi orada göresiniz. Ama onun dışında günümüzde yeni kuşak mikroorganizmalar üzerine yapılan genomik karakterizasyon çalışmaları ve bunun da ötesinde asite direnç geni ya da buna ilişkin özellikler kazandırabilecek birtakım manipülasyonlar yapma şansına sahipsiniz.

Yoğurtla ilgili maalesef tüketici algısı farklı; işte yoğurt almayın, endüstriyel yoğurt tüketmeyin vs. bu algıyı bizim muhakkak surette yıkmamız lazım. Çok önemli bir besin, çok önemli bir fermente besin. Sadece yoğurt değil, yoğurt, ayran, kefir, az tuzlu turşular da dâhil olmak üzere bu tür besinlerin gerçekten toplum sağlığı üzerinde çok önemli etkileri olduğunun altını çizmek istiyorum. Teşekkür ediyorum.

OTURUM BAŞKANI (PROF. DR. FAHRETTİN KELEŞTEMUR): Ben teşekkür ederim.

Sezaryenle ilgili Murat Beyin bir sorusu oldu, Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığının Anne Çocuk Ergen Sağlığı Enstitüsü bir ay kadar önce iki günlük bir çalıştay yaptı. Üniversitelerden ve diğer hastanelerden konuyla ilgili bilim insanları çağrıldı. Sebepleri, neden arttığı üzerinde ayrıntılı bir şekilde duruldu. Akademik olarak ne yapılabilir? Bakanlık olarak ne yapılabilir? Şimdi bu konuyla ilgili oldukça kapsamlı bir kitapçık hazırlanıyor. Tabii hadise sadece mikrobiyotayla ilgili değil, gereksiz sezaryenin bir sürü mahsurları var, endikasyon olduğu zaman mutlaka yapılması lazım. Ama son zamanlarda sizin de belirttiğiniz gibi Türkiye, hızla sezaryen oranının arttığı ülkelerden birisi. Endokrin açıdan da bu hastalarda biliyorsunuz normal doğum esnasında fetüsün başını çarpması spinal yolla oksitoksin salınımını uyarıyor. Doğum eyleminden hemen önce aşırı bir oksitoksin salgılanması oluyor. Bunu başka şekilde sağlamanız mümkün değil. Dolayısıyla sezaryenle doğanlar bu fizyolojik hadiseden mahrum kaldıkları için, çünkü oksitoksin işte hormonlove (sevgi hormonu) diye biliniyor. Anne-çocuk arasındaki bu sevginin sezaryenle doğan çocuklarda daha problemlili olduğu birçok bilimsel çalışmada gösterilmiştir. Ayrıca, buna benzer bir sürü faktör var, hocalarımız da belirttiler. Tabii bütün hadiseleri mikrobiyotaya bağlamak, başka faktörleri göz ardı etmek anlamına gelmiyor. Ama mikrobiyotanın da bugün gerçekten önemli faktörlerden birisi olduğunu, özellikle immün yetmezliği gelişmesinde, ortaya çıkmasında, buna benzer birçok hastalıkların oluşmasında etkisi var. Ama sebep-sonuç ilişkisini de iyi düşünmek lazım, mikrobiyotada değişiklikler birtakım bozukluklara yol açtığı gibi, başka bozukluklar da mikrobiyotada bozulmalara yol açabiliyor.

Bu arada bazı depresyondan ve psikosomatik bozukluklardan da bahsedildi. Bunun da gerçekten çok önemli olduğunu düşünüyorum. Şimdi Türkiye Bilimler Akademisi'nin Sayın Başkanı sosyal bilimci, Başkan Yardımcımız da sosyal bilimci ve dikkat ederseniz TÜBA'nın en önemli çalıştay konuları da hep

sağlıkla ilgili, kök hücreyle ilgili, işte bugün gördüğümüz gibi mikrobiyotayla ilgili; o bakımdan sağlığa çok zaman ayırdıkları için kendilerine çok teşekkür ediyorum. Son zamanlarda bütün dünyada da böyle bir eğilim var. Büyük devletlerde bütçelerin önemli bir kısmı, araştırma bütçelerinin önemli bir kısmı sağlığa ayrılmaya başlandı. Bunun sebeplerinden birisi yaşlanma, yaşlanmayla ilgili problemler, işte mikrobiyotaya gibi yeni kavramlar, genom, mikrobiyom gibi kavramların ortaya çıkmasıyla ilgili.

Şimdi psikosomatik ve psikobiyojoloji gibi birtakım bilim dalları da bizde doğrusu eksik. Bunlar hep böyle akademik ortamın dışında, akademisyenler olarak bunlara hep uzak durduk, ama Batıda bu çok ciddi bir şekilde inceleniyor. Özellikle son 15-20 yıldır insan davranışları üzerine de birtakım insan davranışlarının psikiyatrik bozuklarının temelinde organik birtakım anormalliklerin olduğu da artık son derece biliniyor. Niye bazı insanlar daha sakin, niye bazı insanlar daha agresif, niye bazı insanlar intihara eğilimli, niye bazı insanlar katil olmaya eğilimli; bütün bunların altında birtakım hormonal mekanizmaların veya yeni yeni tespit edilen nörotransmitter'ların olduğu, bunlar ölçülüyor ve normal insanlarla karşılaştırılıyor. Dolayısıyla davranış şekillerimizi de etkileyen birtakım faktörler var. Bunlar yavaş yavaş daha iyi anlaşılıyor. Bu bakımdan bu sosyal bilimci hocalarımıza da, buradan böyle bir mesaj vermek istiyorum. Davranışlarımızın altında bu tabii ulusal-uluslararası ilişkilere de yansıyor. Mikrobiyotanın önemli olduğunu düşünüyorum. Muhtemelen bu konuda tartışmaya açık ve yeni araştırmalara zemin, konu olabilecek bu kadar önem arz ettiği düşüncesindeyim.

Tabii bu yeni bir alan. Türkiye'de bu konuda hocalarımızın da belirttiği gibi eksiklikler var. Biz Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı olarak da bu eksiklikleri gidereceğiz. Bu konuda bizim yaptığımız tespite göre konuyla ilgili gerçekten ciddi bilim insanları var. TÜSEB olarak bir mikrobiyom merkezi kuracağız ve biraz önce tartışılan bu verilerin Türkiye'de işlenmesi için, özellikle bu biyoinformatik konusunda eksiklikler var. Bu konuda da doktora programı başlatan üniversiteler var. Muhtemelen birkaç yıl içerisinde bu problemleri, artık daha doğrusu kendi problemlerimizi kendimiz çözüp yurt dışına veri gönderme gibi bir sıkıntıdan; hem ekonomik, hem de yine kendi toplumsal verilerimizin başkaları tarafından değerlendirilmesinden kurtulmayı istiyoruz. Tabii bu çok gizli bir şey değil, ama birtakım ilaçların ve tanı metotlarının geliştirilmesi bakımından bizim açımızdan önem arz ediyor.

OTURUM - II

Oturum Başkanları

Prof. Dr. Kazım ŞAHİN

TÜBA Asli Üyesi

TÜBA-Gıda ve Beslenme Çalışma Grubu Yürütücüsü

Fırat Üniversitesi, Veteriner Fakültesi

Prof. Dr. Muazzez GARİPAĞAOĞLU

TÜBA-Gıda ve Beslenme Çalışma Grubu Üyesi

İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi

Beslenme ve Diyetetik Bölümü Başkanı



Doç. Dr. Zehra Büyüktuncer Demirel
Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi
Beslenme ve Diyetetik Bölümü
Beslenme Bilimleri Anabilim Dalı Başkanı
zbtuncer@hacettepe.edu.tr

BESLENME ve MİKROBİYOTA

Giriş

Beslenme ve mikrobiyota arasında karşılıklı bir ilişki vardır ve bu ilişki iki soruyu kapsamaktadır. Birincisi, diyetin bağırsak mikrobiyotasını nasıl etkilediği; ikincisi ise bağırsak mikrobiyotasının diyet bileşenlerinin metabolizmasını nasıl etkilediğidir. İkinci soru bazı vitaminlerin sentezini, bazı besin bileşenlerinin degradasyonunu içermektedir ve uzun yıllar beslenme biliminin araştırma konularından biri olarak araştırılmaktadır. Güncel olan birinci sorudur ve insan mikrobiyom projesi ile bağırsak mikrobiyotası ile ilgili bilinenlerin artması, bu soruyu çok önemli kılmaktadır. Çünkü mikrobiyotayı etkileyen etmenler arasında, beslenme, en kolay düzenlenebilir etmen olması nedeniyle çok dikkat çekmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarla, insan bağırsak mikrobiyotasının düzenlenmesinde beslenmenin rolü her geçen gün daha iyi anlaşılmaktadır (1,2).

Beslenmenin bağırsak mikrobiyotasına etkilerini gösteren kanıtlar genellikle iki farklı çalışma yöntemi ile elde edilmiştir. Bunlardan ilki, farklı coğrafyalarda yaşayan toplulukların mikrobiyotalarının karşılaştırıldığı ve uzun dönem beslenme alışkanlıklarının değerlendirildiği gözlemsel çalışmalardır. İkincisi ise, kısa dönem beslenme alışkanlıklarının değerlendirildiği, hayvansal kaynaklı – bitkisel kaynaklı beslenme modellerinin veya farklı makrobesin ögesi oranlarının (yağdan, proteinden veya karbonhidrattan zengin diyetler) karşılaştırıldığı diyet müdahale çalışmalarıdır (3,4).

Beslenmenin mikrobiyota üzerine etkisini araştıran çalışmalar incelendiğinde, konunun dört alt başlıkta ele alındığı görülmektedir: beslenme modellerinin (Batı tarzı beslenme, Akdeniz diyeti, vejetaryen beslenme vb.) mikrobiyotaya etkileri; çeşitli diyet bileşenlerinin (diyetin karbonhidrat, protein, yağ, posa ve fitokimyasal içerikleri) mikrobiyotaya etkileri; bazı spesifik besinlerin (tam tahıllar, yağlı tohumlar, sebze-meyveler, kurubaklagiller, balık vb.) mikrobiyotaya etkileri ve besinle ilişkili mikroorganizmaların

(fermente besinler, diyet probiyotik kaynakları) mikrobiyotaya etkileri (3-5). Bu yazıda, bu alt başlıklar kullanılarak, beslenmenin bağırsak mikrobiyotası üzerine etkileri ele alınacaktır.

Beslenme Modellerinin Mikrobiyotaya Etkileri

Beslenme modellerinin mikrobiyotaya etkilerinin incelendiği çalışmalarda en çok Batı tarzı beslenmenin etkileri incelenmiştir. Batı tarzı beslenme modelinde, kırsal bölgelerde yaşayan bireylerin beslenme modellerinin aksine, yüksek miktarda yağ ve rafine şeker tüketilirken, posa alımı çok sınırlı olmaktadır. Batı tarzı beslenme modelinin yaygın olduğu Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa Birliği ülkelerinde yaşayanlar ile Afrika ve Güney Amerika kırsalında yaşayan bireylerin mikrobiyotalarının karşılaştırıldığı birçok çalışma yapılmıştır (6-12). Bu çalışmalardan en iyi bilinen ve ilk çalışmalardan biri olan De Flippo ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmadır. De Flippo ve arkadaşları Afrika'da kırsal bir şehir olan Burkina Faso'da yaşayan 1-6 yaş grubu çocukların bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu, İtalya Floransa'da yaşayan aynı yaş grubu çocukların mikrobiyotaları ile karşılaştırmıştır. Burkina Faso'da yaşayan çocukların temel besin kaynakları darı ve sorgum olup, çocuklar kurubaklagil ve sebze tüketmekte, hayvansal kaynaklı proteinleri ise neredeyse hiç tüketmemektedirler. Bu nedenle, diyetle yüksek posa, düşük hayvansal protein ve doymuş yağ almaktadırlar. İtalya'da yaşayan çocukların diyetleri ise Batı tarzı beslenme modeline benzemektedir ve hayvansal kaynaklı protein, doymuş yağ ve rafine karbonhidrattan zenginken, posadan yetersizdir. Mikrobiyotaları karşılaştırıldığında, İtalyan çocukların bağırsaklarında bakteriyel çeşitliliğin daha az olduğu, *Firmicutes* ve *Proteobacteria* miktarının fazla, *Bacteroides* ve *Actinobacteria* miktarının ise az olduğu saptanmıştır. Afrika'da yaşayan çocuklarda *Prevotella*, *Xylanibacter* ve *Treponema* baskın olarak bulunmuş; İtalyan çocukların mikrobiyotalarında ise bu bakteriler saptanamamıştır. Genetik, çevresel ve diğer tüm etmenler birlikte değerlendirildiğinde, ço-

cukların mikrobiyotalardaki farklılığın temel nedenin beslenme olduğu önerilmiştir. Afrikalı çocukların lifli besinleri yüksek miktarda içeren vejetaryene benzer beslenme modeli, özellikle *Prevotella* ve *Xylanibacter* olmak üzere *Bacteroidetes*'lerin %50 oranında daha yüksek olmasını sağlamıştır. Bu bakterilerin özel enzimleriyle ksılan ve selüloz gibi sindirilemeyen bitkisel polisakkaritlerden enerji elde edildiği gösterilmiştir. Afrikalı çocuklarda kısa zincirli yağ asidi oluşumunun daha fazla olduğu; *Escherichia*, *Salmonella* gibi bazı patojen mikroorganizmaların kolonizasyonunun İtalyan çocuklardan önemli oranda daha düşük olduğu da gösterilmiştir (6). Benzer şekilde, Ou ve arkadaşları (7), kolon kanseri açısından yüksek risk taşıyan yetişkin Afrikalı Amerikanlar ile düşük kolon kanseri riski taşıyan, kırsal bölgede yaşayan yerli Afrikalıların mikrobiyotalarını karşılaştırmışlardır. Yerli Afrikalıların fekal örneklerinde total bakteri ve majör bütirat üreten grupların kolonizasyonunun önemli oranda fazla olduğu gösterilmiştir. Yerli Afrikalıların mikrobiyal kompozisyonunda *Prevotella* (enterotip 2) baskın iken; Afrikalı Amerikanların mikrobiyotalarında *Bacteroides* (enterotip 1) baskın bulunmuştur. Ayrıca, yerli Afrikalılarda kısa zincirli yağ asidi konsantrasyonu fazla iken; Afrikalı Amerikanlarda fekal sekonder safra asidi konsantrasyonunun fazla olduğu kaydedilmiştir (7). Tanzanya'nın Hadza bölgesinde yaşayan toplulukların mikrobiyotalarının Avrupalı toplumların mikrobiyotaları ile karşılaştırıldığı çalışmalarda da, Hadza topluluklarının daha zengin mikrobiyota kompozisyonuna ve biyoçeşitliliğe sahip olduğu; ayrıca bağırsak mikrobiyotalarının aminoasitleri ve yüksek lifli bitkisel besinlerde bulunan farklı polisakkaritleri metabolize edebildikleri gösterilmiştir (8,9).

Batı tarzı beslenme modelinin yanında, vejetaryen beslenme modeli ve Akdeniz Beslenme modeli gibi beslenme modellerinin mikrobiyota üzerine etkileri de araştırılmaktadır. Vejetaryen/vegan diyetlerin mikrobiyota üzerine etkilerini araştıran çalışmalardan çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Vegan/vejetaryen diyetlerin mikrobiyotada önemli değişiklikler oluşturduğunu gösteren çalışmalar olmasına karşın, hiçbir önemli değişikliğin olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (13-17). Vegan/vejetaryen diyetlerin etkileri ile ilgili geçerli bir sonuca varabilmek için iyi planlanmış çalışmalara gereksinim vardır.

En sağlıklı beslenme modellerinden biri olarak kabul edilen Akdeniz diyetinin mikrobiyota üzerine etkileri incelendiğinde, Akdeniz diyetine yüksek uyum gösteren bireylerin mikrobiyotalarında *Prevotella*, *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* bakterilerinin oranlarının ve fekal kısa zincirli yağ asidi

düzeyinin yüksek olduğu; *Clostridium* türlerinin ise daha düşük olduğu görülmektedir (18,19). Diğer taraftan, Akdeniz diyetine uyumu düşük olan bireylerde kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü kabul edilen ve bağırsak mikrobiyotasının aktivitesi sonucu oluşan trimetil aminoksidin idrardaki düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir (18).

Diyet Bileşenlerinin Mikrobiyotaya Etkileri

Diyet bileşenlerinin mikrobiyotaya etkilerinin incelendiği ilk müdahale çalışmalarından biri Wu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Wu ve arkadaşları hem uzun dönem beslenme alışkanlıklarının, hem de kısa dönem diyet müdahalesinin bağırsak mikrobiyotası üzerine etkilerini birlikte değerlendirmiştir. Araştırmacılar mikrobiyotada baskın olan *Bacteroides*, *Prevotella* ve *Ruminococcus*'a göre bireyleri üç enterotip olarak ele almış; uzun dönem beslenme alışkanlıkları ile enterotiplerin ilişkili olduğunu, hayvansal protein ve yağdan zengin beslenenlerin *Bacteroides* enterotip, kompleks karbonhidratlardan zengin beslenenleri ise *Prevotella* enterotip olarak tanımlamışlardır. Bu çalışmada, ayrıca, kısa dönem diyet müdahalesinde mikrobiyotada değişikliğin 24 saat içinde başladığı ancak enterotipleri etkileyecek düzeyde önemli değişiklik oluşturmadığı gösterilmiştir (20). Bu çalışmayı, David ve arkadaşları tarafından yapılan kapsamlı diyet müdahale çalışması izlemiş ve hayvansal kaynaklı diyet (%69 yağ, %30 protein ve 0 g posa) ile bitkisel kaynaklı diyetin (%22 yağ, %10 protein, 25 g posa) bağırsak mikrobiyotası üzerindeki kısa dönem etkileri karşılaştırılmıştır. Hayvansal kaynaklı diyetle beslenme sonucunda safra asitlerine dirençli *Alitipes putredinis*, *Bilophila wadsworthia* ve *Bacteroides* düzeyleri artarken; bitkisel kaynaklı beslenme sonucunda bitkisel polisakkaritleri metabolize edebilen *Prevotella*, *Roseburia*, *Eubacterium rectale*, *Ruminococcus bromii* ve *Faecalibacterium prauznitzii* düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Hayvansal kaynaklı diyet bağırsakta proteolitik fermentasyonu artırmakta ve bunun sonucunda dallı zincirli yağ asidi konsantrasyonu artmaktadır. Bitkisel kaynaklı diyet ise sakkarolitik fermentasyonu ve bunun sonucunda kısa zincirli yağ asidi oluşumunu artırmaktadır (21). Ayrıca, bu çalışmada da mikrobiyota kompozisyonunun ilk 24 saat içinde değişmeye başladığı kaydedilmiştir. Benzer şekilde, O'Keefe ve arkadaşlarının (22) yaptıkları bir diyet müdahale çalışmasında da, iki hafta süreyle, Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşayan Afrikalı Amerikanların diyetleri yerli Afrikalıların diyetlerine; yerli Afrikalıların diyetleri ise Amerika'ya göç etmiş Afrikalıların diyetlerine benzetilmiştir. Afrikalı Amerikanların diyetlerinde posa miktarı günde 14 gramdan 55 grama çıkarılmış; diyetin yağ içeriği ise enerjinin %35'inden, %16'sını karşılayacak şekilde düşürül-

müştür. Yerli Afrikalıların diyetlerinde ise günlük posa miktarı 66 gramdan 12 grama düşürülmüş ve diyetin yağ içeriği enerjinin %16'sından %52'sini karşılayacak şekilde yükseltilmiştir. İki hafta süreyle diyetle oluşturulan bu değişiklikler mikrobiomda önemli değişiklikler oluşturmuştur. Yüksek posa, düşük yağ içeren diyet, sakkarolitik fermentasyonu ve bütirat üretimini artırmış; sekonder safra asidi sentezi, kolon mukozal proliferasyonu ve inflamasyonu azaltmıştır (22).

Diyet bileşenlerinin tek tek mikrobiyota üzerine etkileri değerlendirilmek istendiğinde, diyetin karbonhidrat ve posa içeriği, diyetin protein içeriği, diyetin yağ içeriği ve diyetin fitokimyasal içeriği, özellikle de polifenol içeriğine odaklanılmaktadır.

Diyetin Karbonhidrat İçeriğinin Mikrobiyota Üzerine Etkileri:

Diyet karbonhidratlarının bağırsak mikrobiyotası üzerine etkileri kimyasal yapılarına, dolayısıyla sindirilmeden kolona ulaşıp ulaşamamaları ve konağın karbonhidratı enerji kaynağı olarak kullanabilme yeteneğine bağlıdır. Kolona sindirilmeden ulaşan karbonhidrat bileşenleri temel olarak nişasta olmayan polisakkaritler, dirençli nişasta ve oligosakkaritlerdir. İncebağırsakta sindirimden kaçan bazı mono ve disakkaritler ile poliyoller gibi kısa zincirli karbonhidratlar da kolona ulaşabilmektedir (23). Sindirilmeden kolona ulaşan karbonhidratların kolondaki mikroorganizmalar tarafından fermente edildiği, bu fermentasyon sonucunda bütirat, asetat, propiyonat gibi kısa zincirli yağ asitlerinin açığa çıktığı iyi bilinmektedir. Oluşan kısa zincirli yağ asitleri kolonda emilmekte; bütirat kolon epitel hücreleri için enerji kaynağı olarak kullanılırken, asetat ve propiyonat karaciğer ve perifer organlarda glukoneogenez ve lipogenez için substrat olarak kullanılmaktadırlar. Enerji kaynağı olmalarının yanında, kısa zincirli yağ asitleri, histon deasetilaz enzimini inhibe ederek kolon gen ekspresyonunu ve G-protein bağlı reseptörlerin sinyalizasyonu ile de metabolik düzenlemeyi kontrol etmektedirler. Bu aktiviteleri ile kısa zincirli yağ asitlerinin antiinflamatuvar, antikarsinogenik ve immünomodülatör etkiler göstererek sağlığı geliştirebildiği kabul edilmektedir (1).

Diyet posasında bulunan mikrobiyotanın erişebildiği karbonhidratlar mikrobiyal ekosistemin düzenlenmesinde kritik rol oynamaktadırlar. Sonnenburg ve arkadaşlarının (24) fareler üzerinde yaptıkları çalışmada, düşük diyet posası ile mikrobiyal çeşitliliğin önemli oranda azaldığı ve mikrobiyota kompozisyonunda önemli değişiklikler oluşturulduğu gösterilmiştir. Bu değişim diyet posasının diyetle tekrar eklenmesi ile ilk jenerasyonda geri döndürülebilir, ancak sonraki jenerasyonlarda geri dönüşümsüz olarak bulun-

muştur. İnsanlarda yapılan çalışmalarda da, diyet karbonhidrat miktarının ve türünün değiştirilmesi ile bağırsak mikrobiyota kompozisyonunda ve metabolik ürünlerde hızla önemli değişiklikler sağlandığı kaydedilmiştir. Düşük karbonhidrat içeren diyetlerin (yaklaşık 20 g/gün), *Roseburia*, *Eubacterium rectale* ve *Bifidobacterium* gibi bütirat üreten bakterilerin kolonizasyonunu önemli oranda azalttığı ve sonuçta bütirat üretiminin de azaldığı gösterilmiştir (25-27). Diyetle posa alımının artmasının ise bağırsak mikrobiyal zenginliğini ve/veya çeşitliliğini artırdığı; ayrıca, bütirat üretimi için bakteriyel genleri artırdığı ancak sekonder safra asidi sentezi için gerekli genleri azalttığı gösterilmiştir (2,28). Diyetle uzun dönem yüksek posa alımının mikrobiyotanın enterotipini şekillendirebildiği, özellikle *Prevotella* kolonizasyonunu sağladığı, daha önce bahsedilen farklı coğrafyalarda yapılan gözlemsel çalışmalar ile de gösterilmiştir (6,7,10,20).

Bağırsak mikrobiyotasının düzenlenmesinde karbonhidratların etkileri değerlendirildiğinde, diyetin prebiyotik özellik gösterebilen karbonhidratlardan zengin olması gerekmektedir. Bu karbonhidratlar, frukto-oligosakkaritler, inülin, galakto-oligosakkaritler, laktuloz, polidekstroz, ksilo-oligosakkaritler, izomalto-oligosakkaritler, soya oligosakkaritleri, laktosukroz, gentio-oligosakkaritler, alfa-gluko-oligosakkaritler, galaktomannan oligosakkaritleri, rafinoz, staçiyoz, ve dirençli nişastadır. Bu karbonhidratların kaynakları arasında tahıllar grubunda tam buğday, arpa, çavdar, yulaf, karabuğday ve kepekli pirinç; meyveler grubunda muz, elma, çilekler ve üzüm; sebzeler grubunda hindiba, enginar, yerelması, kuşkonmaz, kereviz, soğan, sarımsak, pırasa, domates ve hardal bitkisi; yağlı tohumlardan keten tohumu, badem, fıstık, ceviz ve zeytin; ayrıca bal ve bira sayılabilmektedir (29,30).

Diyetin Protein İçeriğinin Mikrobiyota Üzerine Etkileri:

Kolona sindirilmeden ulaşan proteinlerin degradasyonları ve fermentasyonları sonucunda amonyak, aminler, organik asitler (H_2 , CO_2 , CH_4) ile aromatik aminoasitlerden indoller ve fenoller, kükürtlü aminoasitlerden ise sülfür bileşikler ve H_2S açığa çıkmaktadır (31). Uzun dönem beslenme alışkanlıklarının mikrobiyota üzerine etkilerini inceleyen gözlemsel çalışmalar, yüksek proteinli diyetlerin *Bacteroides* enterotipi ile ilişkili olduğunu göstermektedir (6,7,20). Diyetin protein içeriğinin mikrobiyota üzerine etkilerini araştıran en eski müdahale çalışmalarından birinde, kırmızı et tüketiminin fazla olduğu dönemde, etin tüketilmediği döneme göre, *Bifidobacterium adolescentis* sayısının düştüğü, *Bacteroides* ve *Clostridia* sayısının arttığı gösterilmiştir (32). Mikrobiyota analiz yöntemlerindeki gelişmeler ile

birlikte, son yıllarda proteinlerin bağırsak mikrobiyota kompozisyonu üzerine etkileri kapsamlı olarak araştırılmaya başlamıştır. Ancak bu çalışmalarda genellikle, diyetin yüksek protein içeriği beraberinde yüksek hayvansal yağ ve düşük karbonhidrat alımını getirmektedir ve çalışma sonucunda elde edilen etkinin hangi bileşenden kaynaklandığını açıklamak zorlaşmaktadır. Bu nedenle, yüksek proteinli diyetlerin etkileri genellikle yüksek karbonhidratlı diyetlerin etkileri ile karşılaştırılmıştır (3). Russell ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, dört hafta süresince yüksek proteinli diyet uygulamasının total bakteri ve *Roseburia/Eubacterium rectale* gibi bütirat üreten mikroorganizma sayısında azalma ile sonuçlandırıldığı gösterilmiştir. Fekal metabolitler incelendiğinde, yüksek proteinli diyet ile dallı zincirli yağ asidi oranı, fenilasetik asit düzeyi ve N-nitroz bileşik konsantrasyonun 3-5 kat arttığı ve fekal bütirat düzeyinin ise önemli oranda azaldığı saptanmıştır (27). Bu sonuçlar, yüksek proteinli diyetlerin kolonda proteolitik fermentasyonu artırdığını göstermektedir. Proteolitik fermentasyon sonucu açığa çıkan metabolitler ise inflamasyon ve kolorektal kanser için riskli bir bağırsak ortamı oluşturmaktadır (33). Bu doğrultuda, bağırsak mikrobiyotasının düzenlenmesinde diyetle hayvansal protein alımının gereksinme ile sınırlandırılması büyük önem taşımaktadır.

Diyetin Yağ İçeriğinin Mikrobiyota Üzerine Etkileri:

Diyetin yağ içeriğinin mikrobiyota üzerine etkilerini değerlendirirken, diyet proteinlerinde de ifade edildiği gibi, diğer makrobesin öğelerinin yani diyetin protein ve karbonhidrat içeriğinin de birlikte yorumlanması gerekmektedir. Farklı beslenme alışkanlıklarına sahip toplumlarda yapılan gözlemsel çalışmalar, Batı tarzı beslenme modelinde olduğu gibi yüksek yağlı/yüksek proteinli diyetlerin *Bacteroides* enterotipi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (6,7,10,20). Kısa dönem müdahale çalışmaları ise, yüksek yağlı diyetin mikrobiyotada hızla değişime neden olduğu; mikrobiyal çeşitliliği azalttığı ve *Alistipes*, *Bilophila* ve *Bacteroides* popülasyonlarını artırdığı gösterilmiştir (20,21). Yüksek yağlı diyetlerin, düşük yağlı diyetlere kıyasla, fekal kısa zincirli yağ asidi konsantrasyonunu ve *Bifidobakteri* sayısını önemli oranda düşürdüğü saptanmıştır (26,35). Mikrobiyotanın düzenlenmesinde, diyetin yağ miktarı kadar, yağın türünün de önemli olduğu öne sürülmüştür (34,35). Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, doymuş yağ asitlerinden zengin iç yağ ile beslenmenin disbiyosis ve metabolik disfonksiyon ile sonuçlandırıldığı; çoklu doymamış yağ asitlerinden zengin balık yağı ile beslenmenin ise *Lactic asid* bakterilerinin düzeyini artırdığı ve metabolik disfonksiyondan koruduğu göstermiştir (34). İnsanlarda yapılan bir çalışmada ise, tekli doymamış

yağ asitlerinden zengin diyetin *Bifidobacteria* popülasyonunu azaltırken, *Bacteroides* popülasyonunu hafif artırdığı; omega-6 çoklu doymamış yağ asitlerinin ise *Bifidobacteria* popülasyonunu azalttığı gösterilmiştir (36). Ayrıca, diyetle çoklu doymamış yağ asidi alımının *Lactobacillus* bakterilerinin kolonizasyonunu ve bakteriyel adhezyon bölgelerini değiştirebileceği önerilmiştir. Diğer taraftan, *Lactobacillus* bakterilerinin de çoklu doymamış yağ asidi biyoyararlanımını düzenleyebileceği önerilmiştir (5, 37,38). Bu sonuçlara karşın, yağ miktar ve türünün mikrobiyota kompozisyonuna ve fonksiyonlarına etkilerinin tam olarak anlaşılabilmesi için iyi planlanmış kontrollü insan müdahale çalışmalarına gereksinim vardır.

Diyet yağlarının mikrobiyota üzerine etkilerinde, diyet yağ miktarının ve türünün doğrudan mikrobiyal popülasyona etkisi kadar önemli olan başka bir mekanizma da, yağların sekonder safra asidi oluşumu üzerine etkisidir. İnsan müdahale çalışmalarının sonuçları, diyet yağlarının safra asit sekresyonunu ve aynı zamanda safra asidi kompozisyonu etkileyerek, dolaylı yoldan bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu düzenleyebildiğini göstermiştir. Yüksek yağlı diyetlerin sekonder safra asidi sekresyonunu uyardığı ve deoksikolik asit gibi sekonder safra asitlerinin fekal konsantrasyonunu artırdığı iyi bilinmektedir. Safra asitleri seçici antimikrobiyal aktiviteleri nedeniyle, bağırsak mikrobiyotasında önemli değişiklikler oluşturabilmekte; sadece safra asitlerine dirençli bakterilerin çoğalmasına olanak vermektedirler (39). Sekonder safra asitlerinin artışı ile mikrobiyotada meydana gelen değişiklikler, hem bağırsak permeabilitesinde hem de endotoksin üretiminde artış ile sonuçlanmaktadır. Bu durum da, lipopolisakkarit translokasyonu artırarak, dolaşımdaki lipopolisakkarit miktarını artırmaktadır. Metabolik endotoksomi olarak tanımlanan bu tablo obezite, diyabet, kanser gibi kronik hastalıkların fizyopatolojisinde önemli rol oynayabilmektedir (4,40,41). Bu nedenle, mikrobiyotanın düzenlenmesinde diyet yağ miktarının gereksinme ile sınırlandırılması ve yağ türünün etkileri ile ilgili kesin sonuçlar elde edene kadar, yağ asidi örüntüsünün sağlıklı beslenme önerileri doğrultusunda tutulması önem taşımaktadır.

Diyetin Fitokimyasal İçeriğinin Mikrobiyota Üzerine Etkileri:

Bağırsak mikrobiyotası ile ilişkilendirilen fitokimyasalların başında polifenoller ve glukosinolatlar gelmektedir. Meyveler, sebzeler, tahıllar, yağlı tohumlar, çay, kahve ve kakao gibi bitkisel kaynaklı besinlerde yaygın olarak bulunan polifenoller, bulundukları kaynaktan genellikle glukozid formunda bulunmaktadır. Bağırsak mikrobiyotası bileşenlerinin esterase, glukosidase, demetilasyon, dehidroksilasyon ve dekarbok-

silasyon aktiviteleri aracılığıyla polifenollerin aktif formları olan aglycone forma dönüşümünü sağladığı bilinmektedir. Bu nedenle, polifenollerin biyoyararlanımlarında bağırsak mikrobiyotasının anahtar rol oynadığı uzun dönemdir kabul edilmektedir (42-47). Benzer şekilde, brokoli, karnabahar, lahanası, brüksel lahanası gibi krusifer sebzelerde bulunan glukosinolatların aktif izotiyosiyanatlara dönüşebilmesi için gerekli olan mirosinaz enziminin, bağırsak mikrobiyotasında bulunan bakteriler tarafından da sentezlenmediği, böylece bu bileşiklerin aktif formlara dönüşebilmediği bilinmektedir (48).

Son dönemde mikrobiyota çalışmalarının artması ile mikrobiyotanın fitokimyasalların metabolizmasındaki görevinin yanında, fitokimyasalların da mikrobiyotanın düzenlenmesinde rol oynayan diyetel etmenlerden biri olabileceği önerilmiştir. Örneğin, flavonoidlerden zengin besinlerin prebiyotik benzeri etki göstererek, bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu düzenleyebileceği gösterilmiştir. Bunun yanında, polifenollerin ve türevlerinin antimikrobiyal ve bakteriyostatik etki göstererek, seçici olarak patojen mikroorganizmaların büyümesini baskıladığı ve probiyotikler gibi yararlı bakterilerin çoğalmasını uyardığı gösterilmiştir. Polifenollerin bu aktiviteleri ve mikrobiyota kompozisyonunda oluşturdukları değişiklikler, hem in vitro, hem hayvan hem de insan çalışmaları ile gösterilmiştir (49-51). İnsan çalışmalarından elde edilen sonuçlar, yeşil çay, siyah çay, kahve, elma, üzüm çekirdeği, yaban mersini, tam tahıllar, soya ve şarap gibi polifenoidlerden zengin besinlerin düzenli tüketimlerinin bağırsak mikrobiyotasında probiyotik özellik gösteren *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* bakterilerinin oranlarını artırdığını; patojen özellik gösteren *Clostridium* türleri ile *Staphylococcus aureus* oranlarını ise azalttığı gösterilmiştir (52,53). Benzer şekilde, krusifer sebzelerin mikrobiyota üzerine etkilerini inceleyen hayvan çalışmalarında, diyetle bu sebzelerin 2-12 hafta süre ile eklenmesiyle, *Firmicutes* türlerinin sayısının arttığı, *Bacteroidetes* türleri ile *Bacteroidetes/Firmicutes* oranının azaldığı; ayrıca *Eubacterium rectale* ve *Faecalibacterium prausnitzii* kolonizasyonunun değiştiği gösterilmiştir (54,55). Fitokimyasalların bağırsak mikrobiyotası üzerine etkilerini gösteren çalışmalara karşın, bu sonuçların öneriye dönüştürülebilmesi için mutlaka ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Bazı Spesifik Besinlerin Mikrobiyotaya Etkileri

Karbonhidrat, posa veya fitokimyasal içeriklerine bağlı olarak bazı spesifik besinlerin tüketimlerinin bağırsak mikrobiyotası üzerine etkileri incelenmiştir (3,4). Bu besinler arasında en çok araştırılan tam tahıllardır. Tam buğday, mısır bazlı tam tahıl ve arpa gevrekle-

ri ile yulafın mikrobiyota üzerine etkilerini araştıran çalışmalarda, bu besinlerin tüketildiği dönemde mikrobiyotada mikrobiyal çeşitliliğin arttığı; *Bifidobacterium* bakterileri, *Lactobacillus/Enterococcus*, *Blautia* ve *Roseburia* sayılarının önemli oranda arttığı; *Bacteroides* sayısının ise azaldığı gösterilmiştir. Bu etki tam tahılların prebiyotik özellik gösteren nişasta olmayan polisakkarit, dirençli nişasta ve polifenollerden zengin olması, yağ içeriğinin düşük olması ve içerdiği yağ asitlerin doyamamış yapıda olması ile açıklanmıştır (56-59). Badem ve fıstık gibi yağlı tohumların 2-3 hafta tüketildiğinde, hem mikrobiyal çeşitliliğin hem de *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* bakterileri ile diğer bütirat üreten yararlı bakterilerin sayılarının arttığı; *Clostridium perfringens* sayısının ise azaldığı kaydedilmiştir (60,61). Yaban mersini, böğürtlen, elma ve muz gibi meyvelerin de mikrobiyota üzerine olumlu etkileri olduğu, özellikle *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* bakterilerinin oranlarını artırdıkları gösterilmiştir (62-65). Benzer etkilerin kırmızı şarap tüketimi ile de oluşturulduğu gösterilmiştir (66). Meyvelerin ve şarabın mikrobiyota üzerine olumlu etkileri yine prebiyotik özellik gösteren posa bileşenleri ve polifenol içeriği ile açıklanmıştır (67). Spesifik besinlerin mikrobiyota üzerine etkilerinin iyi planlanmış klinik çalışmalarla araştırılması, bu konuda önerilerin geliştirilmesine olanak sağlayacaktır.

Besinle İlişkili Mikroorganizmaların Mikrobiyotaya Etkileri

Mikrobiyotanın düzenlenmesinde en etkili ajanların probiyotikler olarak kabul edilmesi, probiyotiklerin doğal besin kaynakları ile alınımının mikrobiyota üzerine etkisini gündeme getirmektedir. Bu nedenle, beslenmenin mikrobiyota üzerine etkileri değerlendirildiğinde, ilk akla gelenlerden biri, besinlerle alınan canlı mikroorganizmalardır. Bunun yolu fermente besinlerin diyetle düzenli tüketilmesi olarak düşünülmektedir. Fermente besinler arasında fermente süt ürünü, yoğurt, kefir, kıyma, bazı peynirler, boza, tarhana, turşular, soya ürünleri (tempeh, miso vb.), hardaliye, şalgam, sucuk, sosis gibi fermente et ürünleri, sofralık zeytin ve şarap, bira, diğer fermente içecekler yer almaktadır (68). David ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, laktik asit bakterilerinin starter kültür olarak kullanıldığı peynir ve fermente etler gibi ürünleri fazla tüketen bireylerin fekal örneklerinde bu besinlerin tüketimleri ile ilişkilendirilebilen üç bakteri (*L. lactis*, *P. acidilactici* ve *Staphylococcus*) yüksek oranda bulunmuştur. Bu sonuç, fermente besinlerde bulunan bakterilerin bağırsağa ulaşabildiği ve miktarlarının deteksiyon limitlerinin üzerinde olduğunu göstermektedir (21). Yoğurt ve kefir ile yapılan çalışmalarda, bu besinlerin düzenli tüketiminin *Bifidobacterium* ve *Lactic asit bakteri* popülasyonlarını, β -ga-

laktosidaz aktivitesini ve toplam kısa zincirli yağ asidi konsantrasyonunu artırdığı, *Enterobacteria* ve *Clostridia* popülasyonlarını azalttığı gösterilmiştir (69-73). Mikrobiyota üzerine olumlu sonuçlar gözlenen çalışmalarda, genellikle yoğurt veya kefir kültüründe probiyotik özellikle gösteren canlı mikroorganizmaların kullanıldığı görülmektedir. Yoğurt ve kefir dışındaki diğer fermente besinlerin bağırsak mikrobiyotasına etkisini değerlendiren klinik çalışmalar yok denilecek kadar azdır. Farklı fermente besinlerle yapılacak yeni çalışmalar, hem bu konuda önerilerin geliştirilmesi açısından, hem de mikrobiyota ile ilişkili yeni fonksiyonel besinlerin geliştirilmesine olanak sağlaması açısından önemlidir.

Sonuç

Bağırsak mikrobiyotasını etkileyen etmenler arasında, beslenme, en kolay düzenlenebilir etmen olması nedeniyle dikkat çekmektedir. Beslenmenin bağırsak mikrobiyotasının düzenlenmesinde rolü her geçen gün daha iyi anlaşılmaktadır. Çalışmalar, beslenmenin mikrobiyal çeşitliliği, mikrobiyal taksonomiye, genetik bilgiyi, gen ekspresyonlarını ve enzim aktivitelerini etkileyerek hem bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu, hem de fonksiyonunu etkileme potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. Batı tarz beslenme, Akdeniz diyeti, vegan/vejetaryen beslenme gibi farklı beslenme modellerinin; karbonhidrat, yağ, protein, posa ve fitokimyasallar gibi farklı diyet bileşenlerinin; bazı spesifik besinlerin (tam tahıllar, yağlı tohumlar, sebze-meyveler, kurubaklagiller, balık vb.) ve fermente besinler gibi doğal probiyotik kaynaklarının bağırsak mikrobiyotası üzerine etkileri araştırılmaktadır. Yapılan özellikle müdahale çalışmalarından elde edilen sonuçlar, kullanılan besin bileşeninin özelliklerine, müdahalenin yöntemine (süresi, doz, yoğunluk vb.) ve bireyin başlangıç mikrobiyota kompozisyonuna göre değişmektedir. Mikrobiyatının düzenlenmesine yönelik doğru beslenme önerilerinin geliştirilebilmesi için, beslenmenin farklı açılardan mikrobiyota üzerine etkilerini inceleyen ileri çalışmaların yapılması mutlaka gerekmektedir. Uzun dönemde yeni çalışmalardan elde edilecek sonuçlar ile tüm bilinmeyenler çözümlendiğinde, bireyin bağırsak mikrobiyotasının özellikleri ve beslenme etkileşimleri göz önünde bulundurularak, bireyselleştirilmiş beslenme programlarının hazırlanmasının mümkün olabileceği öngörülmektedir. Ancak şu ana kadar yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar çerçevesinde, mikrobiyotanın düzenlenmesinde beslenmeye yönelik öneri geliştirmek istendiğinde, olası önerilerin zaten mevcut olan yeterli ve dengeli beslenme önerileri ile paralel olduğu görülmektedir. Süt ve süt ürünleri; et, tavuk, balık, yumurta ve kurubaklagiller, sebze meyveler ve tahıllar olarak ele aldığımız dört

temel besin grubunun gereksinmeye göre belirlenmiş yeterli miktarlarda ve dengeli olarak tüketilmesi önerilmektedir. Besin grupları içinde yer alan besinler arasında tercih yapılırken, diyet karbonhidrat, yağ ve protein oranlarını dengeli tutacak, prebiyotik alımını artıracak, doğal probiyotik alımına destek olacak fermente besinlerin tüketiminin artıracak tercihlerin yapılması yararlı olacaktır.

Kaynaklar

1. Tremaroli, V., Backhed, F. 2012. "Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism." *Nature* 489(7415):242-249.
2. Cotillard, A., Kennedy, S.P., Kong, L.C., Prifti, E., Pons, N., Le Chatelier, et al. 2013. "Dietary intervention impact on gut microbial gene richness." *Nature* 500:585-588.
3. Sheflin, A.M., Melby, C.L., Carbonero, F., Weir, T.L. 2017. "Linking dietary patterns with gut microbial composition and function." *Gut Microbes*, 8:2,113-129.
4. Graf, D., Di Cagno, R., Fak, F., Flint, H.J., Nyman, M., Saarela, M., Watzl, B. 2015. "Contribution of diet to the composition of the human gut microbiota." *Microbial Ecology in Health and Disease* 26:26164.
5. Laparra, J.M., Sanz, Y. 2010. "Interactions of gut microbiota with functional food components and nutraceuticals." *Pharmacological Research* 61(3):219-25.
6. De Filippo, C., Cavalieri, D., Di Paola, M., Ramazzotti, M., Poullet, J.B., Massart, S., et al. 2010. "Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 17;107(33):14691-6.
7. Ou, J., Carbonero, F., Zoetendal, E.G., DeLany J.P., Wang M., Newton, K., Gaskins, H.R., O'Keefe, S.J.D. 2013. "Diet, microbiota, and microbial metabolites in colon cancer risk in rural Africans and African American." *The American Journal of Clinical Nutrition* 98: 111-120.
8. Schnorr, S.L., Candela M., Rampelli, S., Centanni M., Consolandi, C., Basaglia G., et al. 2014. "Gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers." *Nature Communications* 5:3654.
9. Rampelli, S., Schnorr, S.L., Consolandi, C., Turrioni, S., Severgnini, M., Peano, C., et al. 2015. "Metagenome Sequencing of the Hadza Hunter-Gatherer Gut Microbiota." *Current Biology* 25: 1682-1693.
10. Yatsunenkov, T., Rey, F.E., Manary, M.J., Trehan, I., Dominguez-Bello, M.G., Contreras, M., et al. 2012. "Human gut microbiome viewed across age and geography." *Nature* 486: 222-227.
11. Grzeskowiak, L., Collado, M.C., Mangani, C., Maleta, K., Laitinen, K., Ashorn, P., et al. 2012. "Distinct gut microbiota in southeastern African and northern Euro-

- pean infants." *Journal of Pediatric Gastroenterology Nutrition* 54:812-816.
12. Lopez-Legarrea, P., Fuller, N.R. Zulet, M.A., Martinez, J.A., Caterson, I.D. 2014. "The influence of Mediterranean, carbohydrate and high protein diets on gut microbiota composition in the treatment of obesity and associated inflammatory state." *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition* 23(3):360-8.
 13. Zimmer, J., Lange, B., Frick, J.S., Sauer, H., Zimmermann, K., Schwartz, A., et al. 2012. "A vegan or vegetarian diet substantially alters the human colonic faecal microbiota." *European Journal of Clinical Nutrition* 66:53-60.
 14. Wu, G.D., Compher, C., Chen, E.Z., Smith, S.A., Shah, R.D., Bittinger, K., et al. 2016. "Comparative metabolomics in vegans and omnivores reveal constraints on diet-dependent gut microbiota metabolite production." *Gut* 65:63-72.
 15. Kabeerdoss, J., Devi, R.S., Mary, R.R., Ramakrishna, B.S. 2012. "Faecal microbiota composition in vegetarians: comparison with omnivores in a cohort of young women in southern India." *British Journal of Nutrition* 108: 953-957.
 16. Liszt, K., Zwieler, J., Handschur, M., Hippe, B., Thaler, R., Haslberger, A.G. 2009. "Characterization of bacteria, clostridia and Bacteroides in faeces of vegetarians using qPCR and PCRDGGE fingerprinting." *Annals of Nutrition and Metabolism* 54: 253-257.
 17. Matijasic, B.B., Obermajer, T., Lipoglavsek, L., Grabnar I., Avgustin, G., Rogelj, I. 2014. "Association of dietary type with fecal microbiota in vegetarians and omnivores in Slovenia." *European Journal of Nutrition* 53: 1051-1064.
 18. DeFilippis, F., Pellegrini, N., Vannini, L., Jefery, I.B., La Stora, A., Laghi, L., et al. 2016. "High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome." *Gut* 65(11):1812-1821.
 19. Chierico, F.D., Vernocchi, P., Dallapiccola, B., Putignano, L. 2014. "Mediterranean Diet and Health: Food Effects on Gut Microbiota and Disease Control." *International Journal Molecular Sciences* 15:11678-11699.
 20. Wu, G.D., Chen, J., Hoffmann, C., Bittinger, K., Chen, Y.Y., Keilbaugh, S.A. et al. 2011. "Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes." *Science* 7; 334(6052): 105-108.
 21. David, L.A., Maurice, C.F., Carmody, R.N., Gootenberg, D.B., Button, J.E., Wolfe, B.E., et al. 2014. "Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome." *Nature* 23;505(7484):559-63.
 22. O'Keefe, S.J., Li, J.V., Lahti, L., Ou, J., Carbonero, F., Mohammed, K. et al. 2015. "Fat, fibre and cancer risk in African Americans and rural Africans." *Nature Communications* 28;6:6342.
 23. Cummings, J.H., Englyst, H.N. 1991. "What is dietary fibre?" *Trends in Food Science and Technology* 2:99-103.
 24. Sonnenburg, E.D., Smits, S.A., Tikhonov, M., Higinbottom, S.K., Wingreen, N.S., Sonnenburg, J.L. 2016. "Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations." *Nature* 529:212-5.
 25. Duncan, S.H., Belenguer, A., Holtrop, G., Johnstone, A.M., Flint, H.J., Lobley, G.E. 2007. "Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces." *Applied and Environmental Microbiology* 73:1073-8.
 26. Brinkworth, G.D., Noakes, M., Clifton, P.M., Bird, A.R. 2009. "Comparative effects of very low-carbohydrate, high-fat and high-carbohydrate, low-fat weight-loss diets on bowel habit and faecal short-chain fatty acids and bacterial populations." *British Journal of Nutrition* 101:1493-502.
 27. Russell, W.R., Gratz, S.W., Duncan, S.H., Holtrop, G., Ince, J., Scobbie, L., et al. 2011. "High protein, reduced-carbohydrate weight-loss diets promote metabolite profiles likely to be detrimental to colonic health." *American Journal of Clinical Nutrition* 93:1062-72.
 28. Tap, J., Furet, J.P., Bensaada, M., Philippe, C., Roth, H., Rabot, S., et al. "Gut microbiota richness promotes its stability upon increased dietary fibre intake in healthy adults." *Environmental Microbiology* 2015; 17:4954-64;
 29. de Sousa V.M.C., dos Santos E.F., Sgarbieri, V.C. 2011. "The Importance of Prebiotics in Functional Foods and Clinical Practice." *Food and Nutrition Sciences* 2:133-144.
 30. World Gastroenterology Organisation. Global Guidelines Probiotics and Prebiotics February 2017. [Internet]. 2017 [Erişim Tarihi 08 Ağustos 2017]. Erişim adresi: <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/Probiotics-and-prebiotics-English2017.pdf>
 31. Nyangale, E.P., Mottram, D.S., Gibson G.R. 2012. "Gut Microbial Activity, Implications for Health and Disease: The Potential Role of Metabolite Analysis." *Journal of Proteome Research* 11(12):5573-85.
 32. Hentges, D.J., Maire, B.R., Burton, G.C., Flynn, M.A., Tsutakawa, R.K. 1977. "Effect of a high-beef diet on the fecal bacterial flora of humans." *Cancer Research* 37(2):568-71.
 33. Sheflin, A.M., Whitney, A.K., Weir, T.L. 2014. "Cancer-promoting effects of microbial dysbiosis." *Current Oncology Reports* 16(10):406.
 34. Caesar, R., Tremaroli, V., Kovatcheva-Datchary, P., Cani, P.D., Backhed, F. 2015. "Crosstalk between Gut Microbiota and Dietary Lipids Aggravates WAT Inflammation through TLR Signaling." *Cell Metabolism* 22(4): 658-668.

35. Fava, F., Gitau, R., Griffin, B., Gibson, G., Tuohy, K., Lovegrove, J. 2013. "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." *International Journal of Obesity* 37(2):216.
36. Simoes, C.D., Maukonen, J., Kaprio, J., Rissanen, A., Pietilainen, K.H., Saarela, M. 2013. "Habitual dietary intake is associated with stool microbiota composition in monozygotic twins." *Journal of Nutrition* 143(4):417-23.
37. Kankaanpää, P.E., Samic microbiota in rats." *Gastroenterology* 141(5):1773-81.
38. Cani, P.D., Possemiers, S., Van de Wiele, T., Guiot, Y., Everard, A., Rottier, O., et al. 2009. "Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability." *Gut* 58(8):1091-103.
39. Cani, P.D., Nevrić, A.M., Fava, F., Knauf, C., Burcellin, R.G., Tuohy, K.M. et al. 2007. "Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia." *Diabetologia* 50(11):2374-83.
40. Aura, A.M. 2008. "Microbial metabolism of dietary phenolic compounds in the colon." *Phytochemistry Reviews* 7:407-29.
41. Gee, J.M., Johnson, I.T. 2001. "Polyphenolic compounds: interactions with the gut and implications for human health." *Current Medicinal Chemistry* 8:1245-55.
42. Scalbert, A., Morand, C., Manach, C., Remesy, C. 2002. "Absorption and metabolism of polyphenols in the gut and impact on health." *Biomedicine & Pharmacotherapy* 56:276-82.
43. Larrosa, M., Luceri, C., Vivoli, E., Pagliuca, C., Lodovici, M., Moneti, G., et al. 2009. "Polyphenol metabolites from colonic microbiota exert anti-inflammatory activity on different inflammation models." *Molecular Nutrition & Food Research* 53:1044-54.
44. Cardona, F., Andres-Lacueva, C., Tulipani, S., Tinahones, F.J., Queipo-Ortuno, M.I. 2013. "Benefits of polyphenols on gut microbiota and implications in human health." *The Journal of Nutritional Biochemistry* 24(8):1415-22.
45. 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(3):325-41.
46. Shapiro, T.A., Fahey, J.W., Wade, K.L., Stephenson, K.K., Talalay, P. 1998. "Human metabolism and excretion of cancer chemoprotective glucosinolates and isothiocyanates of cruciferous vegetables." *Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention* 7(12):1091-100.
47. Tzonis, X., Vulevic, J., Kuhnle, G.G., George, T., Leonczak, J., Gibson, G.R., et al. 2008. "Flavanol monomer-induced changes to the human faecal microflora." *British Journal of Nutrition* 99:782-92.
48. Lee, H.C., Jenner, A.M., Low, C.S., Lee, Y.K. 2006. "Effect of tea phenolics and their aromatic fecal bacterial metabolites on intestinal microbiota." *Research in Microbiology* 157:876-84.
49. Larrosa, M., Yanez-Gascon, M.J., Selma, M.V., Gonzalez-Sarrias, A., Toti, S., Ceron, J.J., et al. 2009. "Effect of a low dose of dietary resveratrol on colon microbiota, inflammation and tissue damage in a DSS-induced colitis rat model." *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 57:2211-20.
50. Duenas, M., Munoz-Gonzalez, I., Cueva, C., Jimenez-Giron, A., Sanchez-Patan, F., Santos-Buelga, C. 2015. "A Survey of Modulation of Gut Microbiota by Dietary Polyphenols." *BioMed Research International* 850902: 15.
51. Etxeberria, U., Fernandez-Quintela, A., Milagro, F.I., Aguirre, L., Martinez, J.A., Portillo, M.P. 2013. "Impact of Polyphenols and Polyphenol-Rich Dietary Sources on Gut Microbiota Composition." *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 61(40):9517-9533.
52. Uyeno, Y., Katayama, S., Nakamura, S. 2014. "Changes in mouse gastrointestinal microbial ecology with ingestion of kale." *Beneficial Microbes* 5(3):345-9.
53. Tanaka, S., Yamamoto, K., Yamada, K., Furuya, K., Uyeno, Y. 2016. "Relationship of Enhanced Butyrate Production by Colonic Butyrate-Producing Bacteria to Immunomodulatory Effects in Normal Mice Fed an Insoluble Fraction of Brassica rapa L." *Applied and Environmental Microbiology* 18;82(9):2693-9.
54. Costabile, A., Klinder, A., Fava, F., Napolitano, A., Fogliano, V., Leonard, C., et al. 2008. "Whole-grain wheat breakfast cereal has a prebiotic effect on the human gut microbiota: a double-blind, placebo-controlled, crossover study." *British Journal of Nutrition* 99:110-120.
55. Martinez I, Lattimer JM, Hubach KL, Case JA, Yang J, Weber CG, et al. 2013. "Gut microbiome composition is linked to whole grain-induced immunological improvements." *ISME Journal* 7:269-280.
56. Carvalho-Wells, A.L., Helmoltz, K., Nodet, C., Molzer, C., Leonard, C., McKeivith, B., et al. 2010. "Determination of the in vivo prebiotic potential of a maize-based whole grain breakfast cereal: a human feeding study." *British Journal of Nutrition* 104:1353-1356.
57. Rose, D.J. 2014. "Impact of whole grains on the gut microbiota: the next frontier for oats?" *British Journal of Nutrition* 112:44-49.
58. Ukhanova, M., Wang, X., Baer D.W., Novotny, J.A., Fredborg, M., Mai V. 2014. "Effects of almond and pistachio consumption on gut microbiota composition in a randomised cross-over human feeding study." *British Journal of Nutrition* 111:2146-2152.

59. Zhibin, L., Lin, X., Huang, G., Zhang, W., Rao, P., Ni, L. 2014. "Prebiotic effects of almonds and almond skins on intestinal microbiota in healthy adult humans." *Anaerobe* 26:1-6.
60. Guglielmetti, S., Fracassetti, D., Taverniti, V., Del Bo, C., Vendrame, S., Klimis-Zacas, D., et al. 2013. "Differential modulation of human intestinal bifidobacterium populations after consumption of a wild blueberry (*Vaccinium angustifolium*) drink." *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 61:8134-40.
61. Vendrame, S., Guglielmetti, S., Riso, P., Arioli, S., Klimis-Zacas, D., Porrini, M. 2011. "Six-week consumption of a wild blueberry powder drink increases bifidobacteria in the human gut." *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 59: 12815-20.
62. Shinohara, K., Ohashi, Y., Kawasumi, K., Terada, A., Fujisawa, T. 2010. "Effect of apple intake on fecal microbiota and metabolites in humans." *Anaerobe* 16: 510 5.
63. Mitsou, E.K., Kougia, E., Nomikos, T., Yannakoulia, M., Mountzouris, K.C., Kyriacou, A. 2011. "Effect of banana consumption on faecal microbiota: a randomised, controlled trial." *Anaerobe* 17:384-387.
64. Queipo-Ortuno, M.I., Boto-Ordonez, M., Murri, M., Gomez-Zumaquero, J.M., Clemente-Postigo, M., Estruch, R., et al. 2012. "Influence of red wine polyphenols and ethanol on the gut microbiota ecology and biochemical biomarkers." *The American Journal of Clinical Nutrition* 95:1323-34.
65. Klinder, A., Shen, Q., Heppel, S., Lovegrove, J.A., Rowland, I., Tuohy, K.M. 2016. "Impact of increasing fruit and vegetables and flavonoid intake on the human gut microbiota." *Food Function* 7(4):1788-96.
66. Kabak, B., Dobson, A.D. 2011. "An introduction to the traditional fermented foods and beverages of Turkey." *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 51(3):248-60.
67. Unno, T., Choi, J.H., Hur, H.G., Sadowsky, M.J., Ahn, Y.T., Huh, C.S., et al. 2015. "Changes in human gut microbiota influenced by probiotic fermented milk ingestion." *Journal of Dairy Science* 98(6):3568-
68. Vegia, P., Pons, N., Agrawal, A., Oozeer, R., Guyonnet, D., Brazeilles, R., et al. 2014. "Changes of the human gut microbiome induced by a fermented milk product." *Scientific Reports* 11;4:6328.
69. Alvaro, E., Andrieux, C., Rochet, V., Rigottier-Gois, L., Lepercq, P., Sutren, M. et al. 2007. "Composition and metabolism of the intestinal microbiota in consumers and non-consumers of yoghurt." *British Journal of Nutrition* 97(1):126-33.
70. Leite, A.M.O., Miguel, M.A.L, Peixoto, R.S., Ruas-Madiedo, P., Paschoalin, V.M.F., Mayo, B. 2015. "Probiotic potential of selected lactic acid bacteria strains isolated from Brazilian kefir grains." *Journal of Dairy Science* 98:3622-3632.
71. Carasi, P., Racedo, S.M., Jacquot, C., Romanin, D.E., Serradell, M.A., Urdaci, M.C. 2015. "Impact of kefir derived *Lactobacillus kefir* on the mucosal immune response and gut microbiota." *Journal of Immunology Research* 361604.



Prof. Dr. Fatih Gültekin
TÜBA Asli Üyesi
TÜBA-Gıda ve Beslenme Çalışma Grubu Üyesi
Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı
drfatih2000@gmail.com

GIDA KATKI MADDELERİ ve MİKROBİYOTA

Giriş

Gıda katkı maddeleri, gıdaların üretim süreci içerisinde gıdaların renk, tat, koku, besin değeri ve raf ömrü gibi özelliklerini iyileştirmek amacıyla gıdalara katılan maddelerdir. Bu maddeler gıda paketleri üzerindeki etiketlerde “içindekiler” kısmında belirtilmektedir. Gıda katkı maddelerinin kullanılmasına izin verilmeden önce birçok toksikolojik araştırma yapılmaktadır. Bu araştırmalar sonucunda öncelikle hayvanlar için güvenli miktarlar belirlenir, daha sonra emniyet katsayısı olan 100’e bölünerek insanlar için güvenli olan ADI (günlük alınmasına izin verilen) düzeyleri belirlenir. Bu düzey üzerinden gıdalarda hangi miktarlarda kullanılacağı hesaplanır. Gıdalarda kullanılmaya başlandıktan sonra herhangi bir olumsuz etkiye yol açıp açmadığı takip edilir. Yapılan araştırmalar belirli periyotlarda değerlendirilerek olumsuz etkiye yol açan dozlar dikkate alınarak ADI değerleri düşürülebilir veya ciddi bir yan etki söz konusu ise kullanımı yasaklanır. Dolayısıyla kullanılmasına izin verilen katkı maddeleri orta düzeyde güvenli kabul edilir.

Yeni teknikler ve araştırma konuları ortaya çıktıkça katkı maddelerinin yan etkilerine ilişkin yeni bulgular ortaya konulabilmektedir. Mikrobiyota konusu da son yıllarda üzerinde daha yoğun çalışılmaya başlanan bir konudur. Mikrobiyota ve gıda katkı maddeleri ilişkisi de yeni araştırmalara konu olmaktadır.

İnsan, %10 insan ve %90 mikrobiyal hücrelerin birleşiminden oluşan bir süperorganizmadır (1). İnsan ve mikrobiyal genomlar (hologenom) zaman içerisinde beraber gelişmiş, metabolizmaları ve varlıklarını sürdürülebilir özellikleri ayrılmaz şekilde birbirlerine karışmıştır. Bakteriler, virüsler ve bazı tek hücreli ökaryotların oluşturduğu mikroorganizmaların bir arada toplanması ile mikrobiyota meydana gelir.

Bağırsak mikrobiyota genomu 3,3 milyondan fazla geni kodlamaktadır. Bu miktar yaklaşık olarak insan genomunun 150 katına tekabül etmektedir. Bağırsak

mikrobiyomunda *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria*, ve *Verrucomicrobia* olmak üzere 6 bakteri şubesine (filumuna) ait binlerce tür bulunmaktadır. Bağırsak mikrobiyotası genotiplere, yaşanan coğrafyaya, yaşam stiline ve yaşa bağlı olarak oldukça dinamik ve değişken bir yapıya sahiptir. Mikrobiyomik değişim doğumla birlikte başlar. İlk yılda dramatik olarak değişen mikrobiyom 2,5 yaşında erişkindekilere benzer şekle ulaşır ve yaşlılık dönemine kadar göreceli olarak değişmeden kalır (2).

Bağırsak mikrobiyotası birey sağlığı için oldukça önemlidir. Birçok fizyolojik olayın düzenlenmesinde görev alırlar. Bağırsaklardaki mukus tabakasında yerleşir ve şekillenmesinde yer alırlar. Lif gibi gıdaların sindirimine yardımcı olurlar; bazı vitamin ve amino asitleri sentezlerler, enerji metabolizması ve depolamasında, immün sistemin düzenlenmesinde, büyüme ve sinir gelişiminde oldukça önemli rol oynarlar ve hatta davranışlarımızı düzenleyebilirler (2).

Tatlandırıcılar:

A) Sentetik Tatlandırıcılar:

Sakkarin (E954), Sukraloz (E955) ve Aspartam (E951)

Sentetik tatlandırıcılar enerji değeri olmayan ancak şeker tadı veren bileşiklerdir. Enerji vermedikleri için düşük kalorili diyet yapanlar veya diyabet hastaları tarafından kullanılmaktadırlar.

Suez ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları çalışmada sentetik tatlandırıcılardan Sakkarin, Sukraloz ve Aspartam verilmesi farelerde yüksek glikoz intoleransı ile sonuçlanmış ve bu sonuç bağırsaktaki *Bacteroides* cinsi ve *Clostridiales* sınıfına ait bakterilerdeki aşırı artışla ilişkilendirilmiştir. Glikoz intoleransındaki bu artış bağırsak mikrobiyotasından kaynaklanmaktadır. Kalorisiz Sentetik Tatlandırıcılar (KTS) mikroorganizma içermeyen (steril) veya antibiyotik uygulanmış farelerde glikoz intoleransına yol açmamaktadır. Ayrıca bu KTS aracılı zararlı metabolik etkilerin, antibi-

yotik tedavisi ile ortadan kaldırılabileceği ve KTS verilen farelerden alınan fekal örneğin transplantasyonu veya KTS etkisi altında anaerobik olarak inkübe edilen mikrobiyotanın mikroorganizma içermeyen farelere verilmesiyle zararlı etkilerin aktarılmasının mümkün olduğu gösterilmiştir. (3).

Aspartam ve Asesulfam-K (E950)

Yapılan bir araştırmada sağlıklı gönüllülere 4 gün boyunca aspartam ve asesulfam-K verilmiş. 5. gün ise dışkıda mikrobiyota analizi yapılmış. Hem gen hem de bakteriyel artışta (sınıf veya alt sınıf) farklılık olmamış. Her iki tatlandırıcı da bakteri çeşitliğini anlamlı bir şekilde değiştirmiştir (4).

Aspartam

Düşük doz aspartam verilen bir sıçan çalışmasında aspartam alan grup daha az kilo almış ancak açlık kan şekerinde yükselmeye ve insülin tolerans testinde insülinle uyarılmış glikoz depolanmasında etkilenmeye yol açmıştır. *Enterobacteriaceae* ve *Clostridium leptum*'da aşırı olmak üzere bağırsak bakterilerinde total artışa yol açmış. Bunun yanında yağlı beslenme ile aspartam verilmesi *Roseburia spp.* miktarında artışa, *Firmicutes/Bacteroidetes* oranında artışa neden olmuştur. Aspartam oldukça glikojenik bir kısa zincirli yağ asidi olan propiyonik aside hızlıca metabolize olur. Araştırmacılar insülin toleransı üzerine olumsuz etkilerinin kaynağının bu olabileceği sonucuna varmışlardır (5).

Sakkarin (E954) + Neosperidin DC (E959)

Sütten kesilmiş domuz yavrularına sakkarin (E954) + Neosperidin DC (E959) karışımı verilmesiyle çekal *Lactobacillus* miktarında artış, paralelinde de bağırsak lümeninde laktik asit konsantrasyonlarında artış gözlenmiştir. Bu bulgu sentetik tatlandırıcının prebiyotik benzeri bir etki gösterdiğine ilişkin ilk rapordur (6).

Splenda

Bu tatlandırıcı %1 w/w sukraloz, %1 w/w glikoz ve yardımcı madde olarak hacim oluşturuçu %94 w/w maltodekstrinden oluşmaktadır. Sıçanlara 12 hafta verildiği zaman mikrobiyota kompozisyonu önemli olarak değişmiş, faydalı bakteri miktarında azalma olmuş ve sıçanlarda kilo artışıyla ilişki kurulmuştur (7).

B) Şeker Alkolleri

Maltitol (E965)

Bir şeker alkolü olan maltitol (E965)'ün 22,8 g/gün tüketilecek şekilde pastacılık ürünlerine katılmasıyla *Bifidobacteria* miktarı artmıştır. Maltitol beraberinde polidekstroz da verilince hem *Bifidobacteria* hem de *Lactobacillus* miktarında artış gözlenmiştir. Bunun yanında propiyonat ve bütirat miktarları da artmıştır.

Bu sonuçlarla maltitolün bu mikroorganizmalar için fermente edilebilen bir ürün olduğu anlaşılmıştır (8, 9).

Ksilitol (E967)

Ksilitol (E967) bağırsak mikrobiyotasını etkilemektedir. Ksilitol tüketimi rodent bağırsak mikroorganizmalarında gram-negatifden gram-pozitifeye doğru değişmeye yol açmıştır (10).

Ksilitolün bir izoflavonoit olan daidzein'nin metabolize olmasını ve fare intestinal mikrobiyotayı etkileyip etkilemediği araştırılmış. Daidzeine ksilitol eklenmesi plazma kolesterol düzeyini düşürmüş, idrardaki equol miktarını ve fekal lipit miktarını artırmıştır. Sadece daidzein verilen grupta ksilitol + daidzein verilen gruba göre *Bacteroides* oranları yüksek bulunmuştur. Ksilitol'ün intestinal mikrobiyotanın metabolik aktivitesini değiştirerek daidzein metabolizmasını etkileme potansiyeli olduğu sonucuna varılmıştır (11).

Sorbitol (E420)

Doğal olarak meyvelerde bulunan şeker alkolüdür. Yapısal olarak şekerlere yakındır. Şekerlerin yaklaşık yarısı kadar bir tadı vardır. Glikoz veya fruktozdan çeşitli kimyasal işlemlerle elde edilir. Şekerlemeler, unlu mamuller, düşük kalorili gıdalar ve sakız gibi ürünlerde nem tutucu, tatlandırıcı, doku oluşturuç, hacim artırıcı ve bağlayıcı olarak kullanılmaktadır.

Sorbitol bazı *Lactobacillus* türleri tarafından kullanılır (12) ve insandaki intestinal *Bifidobacteria* tarafından karbon kaynağı olarak tercih edilir (13). Bu yüzden bazı araştırmacılar sorbitol için prebiyotik olduğu sonucunu çıkarmışlardır (14). Bununla beraber az sayıda in vivo çalışmada potansiyel prebiyotik etki sergilediğini göstermişlerdir. Sorbitolle beslenen sıçanlarda mikrobiyal popülasyonun Gram - negatiften Gram - pozitifeye değiştiği gözlemlenmiştir (15).

Sarmiento-Rubiano ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise sorbitol *Lactobacillus reuteri*'nin sayıca artmasına, *Lactobacillus sp.* AD102'nin ise varlığını sürdürmesine katkı sağlamıştır. Sorbitolle beslenen sıçanlarda bütirat düzeyleri daha yüksek, Asetat/Propiyonat oranları ise kolon ve sekumda daha düşük bulunmuştur. Sorbitol tüketenlerde total, HDL ve LDL kolesterol düzeyleri daha düşük bulunmuş ve araştırmacılar bunun sebebinin asetat/propiyonat oranındaki düşüklük olabileceğini öne sürmüşlerdir (16).

Eritritol (E968)

Bir şeker alkolüdür ve doğada yaygın olarak bulunur. Ticari olarak glikozdan ozmofilik mayalar yardımıyla elde edilir (17).

Eritritol oral mikroorganizmalarca metabolize edilmez. % 90'ı ince bağırsaklardan pasif difüzyonla emilir ve dokulara dağılır. Vücutta çok az metabolize edilir ve büyük oranda idrarla atılır (18). Glikoz ve insülin düzeylerini etkilemez (19, 20).

Emilmeyen az miktarları ise kolona ulaşır ve buradaki mikrobiyotanın fermentasyonuna maruz kalır. Sıçanlarda yapılan bir araştırmada eritritolün ancak % 10 kadarının fermentasyon için uygun olabildiğini göstermektedir (21).

Arrigoni ve arkadaşları 2005 yılında yaptığı çalışmada insan mikrobiyotasının in vitro koşullarda eritritolü metabolize edip edemeyeceğini araştırmışlardır. 3 gönüllüden alınan taze bağırsak mikrobiyotası 24 saat eritritol ile inkübe edilmiştir. Fermentasyon düzeyi toplam gaz üretimi, hidrojen birikimi, pH değişimi, kısa zincirli yağ asidi üretimi ve yıkıma uğrayan eritritol miktarı ile değerlendirilmiştir. Ne gaz ne de kısa zincirli yağ asidi üretilmemiş ve fermentasyondan sonra neredeyse poliyol tamamen geri kazandırılmıştır. Araştırmacılar bu sonuçlarla eritritolün fermente olmadığı sonucuna varmışlardır (22).

Emülgatörler:

Karboksimetil selüloz (E466) ve Polisarbot 80 (E433)

Emülgatörler kimyasal yapılarından dolayı deterjana benzer bir etki gösteren ve yağ ve su bazlı maddelerin homojen bir şekilde karışmasını sağlayan maddelerdir.

Chassaing ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptıkları çalışmada 12 hafta karboksimetil selüloz (E466) veya polisarbot 80 (E433) verilen farelerin dışkılarında *Ruminococcus gnavus* gibi mukolitik bakterilerde aşırı artış, *Bacteroidales*'te ise azalış gözlenmiştir. Mikrobiyal içerikteki bu değişime intestinal mukus yoğunluğu, düşük derecede inflamasyon ve yağlanma ve glikoz düzenlenmesi bozukluğu gibi metabolik sendrom bulguları eşlik etmiştir. İlginç bir şekilde, emülgatörler mikroorganizma içermeyen farelerde herhangi bir olumsuz etki göstermemişlerdir. Dahası, bu değişiklikler emülgatör verilmiş farelerden mikroorganizma içermeyen farelere mikrobiyota transferiyle mikroorganizma içermeyen farelerde de gerçekleşmektedir. Bunun ötesinde emülgatörlerin IL-10-deficient ve Toll-like receptor 5 (TLR5)-deficient farelerde dirençli koliti alevlendirdiği gösterilmiştir. Buradan araştırmacılar emülgatörlerin duyarlı kişilerde koliti artırdığı ve diğer kişilerde düşük derecede inflamasyonu indüklediği sonucunu çıkarmışlardır (23).

Singh ve arkadaşları Plisorbat 80 vererek farelerde yaptıkları çalışmada glisemik tolerans bozulmuş, kan insülin düzeyi yükselmiş (hiperinsülinemi), karaciğer

enzim düzeyleri artmış, karaciğerde mitokondriler ve safra kesesi büyümüştür. Farelerin dışkılarında asetat, propiyonat ve bütirat konsantrasyonları düşük bulunmuştur.

İntestinal epitelyumda yüksek DCA, düşük Muc2 RNA ekspresyonu ve mucus kalınlığında azalma ve bağırsak geçirgenliğinde artış gözlenmiştir. Ayrıca P-80 verilen farelerin intestinal bakterileri mukusta daha derinlerde ve intestinal epitele daha yakın bulunmuş. Bunun yanında biyoaktif LPS ve flagellin düzeyleri yükselmiş ve LCN2 ekspresyonu artmış. Bu sonuçlarla polisorbata 80 gibi emülgatörlerin obezite ile ilişkili intestinal inflamasyonu ve karaciğer fonksiyon bozukluğunun ilerlemesini ve bağırsak mikrobiyotasının değişmesini desteklediği kanaatine varmışlardır (24).

Bir diğer raporda polisorbata 80'in safra asitleri düzeylerini değiştirdiği, bunun da mikrobiyota kompozisyonunu etkilediği rapor edilmiştir (25).

Nanopartiküller:

Gümüş (E174) ve Titanyum dioksit (E171)

Gümüş ve titanyum dioksit renklendirici olarak gıdalarda kullanılmaktadır.

Muhtelif boyutlarda gümüş verilerek bağırsak mikrobiyotasına etkileri farklı deney modellerinde araştırılmıştır. Zebra balığına 14 gün boyunca 60 nm boyutundaki gümüşten 500 mg/kg yiyecek olacak şekilde verildiğinde mikrobiyota zenginliği ve çeşitliliğinde bir değişiklik gözlenmemiştir. Sıçanlara 28 gün boyunca 14 nm boyutunda 4,5 veya 9,0 mg/kg bw/gün verilmiş ve sekumdaki *Firmicutes* veya *Bacteroidetes* miktarında bir değişim gözlenmemiştir. Farelere 28 gün boyunca 20 ve 110 nm boyutunda 10 mg/kg bw/gün verilmiş bağırsak mikrobiyomunun üyeliği, yapı ve çeşitliliğinde bir değişiklik gözlenmemiştir. Sıçanlara 10, 75 ve 110 nm boyutlarında 9, 18 ve 36 mg/kg bw/gün verilmiş. Tüm partiküllerde ileumda gram-negatif bakterilerde artış, 10 nm'lik partikülde ise *Firmicutes* (*Lactobacillus*)'ta azalış gözlenmiştir. Farelerde 28 gün boyunca 46, 460 ve 4600 µg/L doza bağımlı olarak hem bakteri zenginliğinde hem de *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* miktarında azalış gözlenmiştir. Sağlıklı 33 kişiden alınmış dışkı karışımı in vitro ortamda gümüş nanopartiküllerine anaerobik fermentasyonunda maruz bırakılmıştır ve bakteri topluluklarında yağ asitleri vb. değişimler gözlenmiştir (26).

Titanyum dioksitin etkilerine yönelik in vitro çalışmalar vardır. Bunlar karanlık kültür ortamında yapılmaktadır. Çünkü TiO₂ nanopartiküllerinin UV ışık ile aktive oldukları zaman bakteri öldürücü bir özellik kazanmaktadır. UV ışının olmadığı asidik ortamda TiO₂ partikülleri bakteri hücre yüzeyi ile elektros-

tatik etkileşime geçerek *E. coli* hücre bölünmesini baskıladığı gösterilmiştir (27).

Sağlıklı donörlerden alınan bağırsak mikrobiyotası 3 mg/L TiO₂'e 5 günlük kolon modelinde karanlıkta maruz bırakılmışlar. Mikrobiyotada özellikle bütirik asit olmak üzere kısa zincirli yağ asitleri üretimi, hücre hidrofobikliği, ekstraselüler polimerik substansın şeker içeriği, hücre büyüklüğü ve hücre yüzeyi yükünün bir göstergesi olan elektroforetik mobilitesi gibi fenotipik özelliklerde değişimler gözlenmiştir (28). *E. coli*'nin UV ışını olmaksızın TiO₂ ile kültür ortamında muamele edilmesi eksternal lipopolisakkaritlerin hasarına ve membran akışkanlığında azalmaya yol açmıştır (29). Bir diğer karanlık kültür ortamında yapılan çalışmada *E. coli*'nin TiO₂ ile muamelesi reaktif oksijen türlerinin üretimi ve glutatyon düzeyindeki azalışa eşlik eden lipid peroksidasyonu ile kendini gösteren oksidatif strese ve DNA hasarına yol açmıştır (30).

Lezzet artırıcılar:

Monosodyum glutamat (E621)

Çin ve diğer Asya ülkelerinde günlük olarak gıdalara eklenen bir katkı maddesidir. MSG tüketimi ile obezite arasında bir ilişki kurulmuş olmakla birlikte, bulgular halen tartışmalıdır (31).

Feng ve arkadaşlarının çalışmasında MSG ve/veya yağın intestinal mikrobiyotaya etkileri araştırılmış ve 32 adet büyümekte olan domuza 30 gün boyunca %3 MSG içeren bazal diyet verilmiş. Daha sonra jejunum, ileum, sekum ve kolon içeriği incelenmiştir.

MSG özellikle kolonda olmak üzere intestinal mikrobiyota kompozisyonunu modifiye etmiş ve açık bir şekilde intestinal mikrobiyota çeşitliliğini artırmıştır. Değişik yollarla gastrointestinal sistemdeki gıdalardan konağa enerji sağlayabilen mikropların kolonizasyonuna katkı sağlamış. MSG *Faecalibacterium prausnitzii* ve *Roseburia*'nın kolonizasyonuna katkı sağlamıştır.

İlginç bir şekilde MSG ve yağ tüketimi geniş bir sırt kası olan longissimus dorsi'de yağ birikmesine katkı sağlamaktadır. MSG ve yağ birlikte tüketilirse bu yağ birikmesi sinerjik olarak artmaktadır. MSG, gastrointestinal sistemdeki gıdalardan konağa enerji sağlayabilen mikropların kolonizasyonuna birçok yolla katkı sağlamaktadır. Bu da kas dokusunda yağ depolanması ile uyumludur (31).

Kıvam artırıcılar:

Pektin (E440)

Yağlı diyet verilerek oluşturulan obezlere elmadan elde edilen pektin (E440) verilmiş. Yağlı diyet alanlara göre kilo alımları ve total kolesterol düzeyleri düşmüştür. Yağlı diyet verilenlerde *Bacteroidetes phylum*

miktarında azalma, *Firmicutes phylum* miktarında ise artma gözlenirken diyet pektin ilave edilmesi bu değişiklikleri normale döndürmüştür. Yağlı diyetin yol açtığı intestinal inflamasyonda pektin ilavesiyle remisyona girmiş, bağırsak bariyer fonksiyonunda da gelişme gözlenmiştir (32).

Polidekstroza (E1200) (PDX)

Polidekstroza (E1200) glikoz ve sorbitolün (E420(i)) sitrik asit (E330) varlığında ısıtılmasıyla sentetik olarak üretilir. Ürünün içeriği yaklaşık olarak %90 glikoz, %10 sorbitol, %1 sitrik asit ve %0,1 fosforik asittir. Bisküvi ve helva gibi ürünlerde hacim artırıcı, kıvam artırıcı, nem tutucu ve stabilizör olarak kullanılmaktadır.

Polidekstroza'nın insanlarda bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu ve aktivitesini değiştirerek prebiyotik olarak fonksiyon gösterdiği ve bağırsak fonksiyonlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (33-35). Polidekstroza yavaşça fermente olmaktadır ve muhtemelen kolonun distal kısmında da kullanılır. Bu da distal kolon hastalıkları için olumlu bir etki sağlayacaktır.

12 g polidekstroza verilen bireylerde fekal aneoroplar da anlamlı değişiklikler olmuştur. *Bacteroides* türleri (*B. fragilis*, *B. vulgatus*, ve *B. intermedius*) azalmış, *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türleri artmıştır. Fekal (ıslak ve kuru) ağırlık artmış, pH düşmüştür. Kısa zincirli yağ asitleri (özellikle bütirat, izobütirat ve asetat) artmıştır (33).

Günde 8 g PDX verilmesi dışkı ağırlığında, asetat ve propiyonat gibi kısa zincirli yağ asitleri konsantrasyonlarında ve fekal laktik asit bakterileri ve bifidobakteri içeriğinde bir değişim yapmamıştır. Orofekal transit zamanını kısaltmış, pH değerini düşürmüş, safra asidi ve nötral sterol atılımında değişikliklere yol açmıştır (34).

Aljinik asit (E400)

Yosundan elde edilen Aljinik asit Doğu Asya'da bir gıda maddesi olarak uzun bir geçmişe sahiptir. Marmelat, reçel ve jöle gibi ürünlerde stabilizör, kıvam artırıcı, jelleştirici ve emülgatör olarak kullanılmaktadır.

Altı Çinli gönüllüden alınan bağırsak mikrobiyotasının, aljinik asiti değişken kullanım oranlarıyla tamamen fermente ettiği gösterilmiştir. Kontrol grubu ile kıyaslandığında aljinik asit ile fermentasyon pH'sı düşmüştür. Fermente eden bakteriler *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides xylanisolvens*, ve *Bacteroides thetaiotaomicron* olarak tespit edilmiştir. Bu süreçte öncelikle asetik asit, propiyonik asit ve bütirik asit olmak üzere serbest yağ asitleri artmıştır. (36).

Topaklanmayı önleyiciler:

Bentonit (E558)

Koloidal yani tutkalımsı yapıda temel bir hidrat alüminyum silikattır. Ticarî formları değişik miktarlarda demir ve bazı alkali maddeler içerebilir. Doğal kil çeşitlerinden elde edilir. Gıdalarda topaklanmayı önleyici olarak kullanılabilir.

Hayvan diyetlerine stabilizatör, lubrikant vb. amaçlarla katılmaktadır. Kümes hayvanlarında yemlerin bağırsaklarda kalış süresini uzatarak gıdaların daha efektif olmalarına katkı sağlamaktadır (37). Aflatoksinin olumsuz etkilerini de azaltmaktadır (38).

Bentonitin tavuk yemine katılması yoluyla yapılan bir çalışmada Bentonit katkılı gıda tüketen tavukların yumurta miktarı ve büyüklüğünde artış olduğu saptanmıştır. Katkı maddesinin mikroorganizma toplulukları üzerinde belirgin bir kaymaya yol açmadığı mikrobiyota zenginliği ve çeşitliliği üzerine herhangi bir olumsuzluğa yol açmadığı gösterilmiştir. Katkı maddesinin eklenmesi bazı potansiyel patojen bakterilerin de azalmasına yol açmış. *Campylobacterales* takımının tüm üyelerinde eksiklik gözlenmiştir (39).

Koruyucular:

Benzoik asit (E210)

Domuzlarda koliform ve laktik asit bakterilerini azaltmakta ve çekal mikrobiyotayı değiştirmektedir. Örneğin süttten kesilmemiş yavrularda *E. coli* erişkinlerde ise gram - negatif bakteri miktarı düşmektedir. Kümes hayvanlarında yüksek miktarları (%0,5-% 0,75) büyüme performansını düşürmüş, kursak ve ileal koliformları azaltmış, fakat çekal laktik asit bakterilerini artırmıştır. %0,1'lik oran büyüme performansını artırmış, %0,2 lik oran ise azaltmış. Aynı çalışma göstermiş ki, %0,2 lik oran ileal bölgede laktik asit bakterisinde artma, %0,1'lik ve %0,2'lik her iki oran ise koliform bakterilerde azalmaya yol açmıştır. Kısa zincirli yağ asitleri profili bağırsağın farklı bölgelerinde farklılık arz etmiştir. Mevcut çalışmada ise benzoat verilmesi pH'yı değiştirmemiştir. Kursakta total laktat, jejunumda ise D-laktat düzeyi artmış. Çekumda toplam ve dallı zincirli yağ asitleri miktarı azalmıştır. *Lactobacilli* jejunum ve ileumda artmış. Benzoat intestinal mikrobiyotayı laktik asit bakterileri artacak şekilde olumlu olarak etkilemiştir (40).

Sonuç

Günümüze kadar ancak çok az sayıdaki katkı maddesinin mikrobiyota üzerine etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmalarda katkı maddelerinin çoğunluğu olumsuz, az bir kısmı ise olumlu gibi görünen etkiler göstermişlerdir. Ancak deney hayvanlarının ve modellerinin farklılığı nedeniyle net bir sonuç çıkarılamamaktadır. Bu yüzden gıda

katkı maddelerinin birçoğu kullanılarak insanlar üzerinde yapılacak çok sayıda çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Lederberg J. Infectious history. Science. 2000; 288(5464): 287-93.
2. Jin Y, Wu S, Zeng Z, Fu Z. Effects of environmental pollutants on gut microbiota. Environ Pollut. 2017; 222: 1-9.
3. Suez J, Korem T, Zeevi D, Zilberman-Schapira G, Thaiss C.A, Maza O, Israeli D, Zmora N, Gilad S, Weinberger A, Kuperman Y, Harmelin A, Kolodkin-Gal I, Shapiro H, Halpern Z, Segal E, Elinav E. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. Nature. 2014; 514: 181-186.
4. Frankenfeld CL, Sikaroodi M, Lamb E, Shoemaker S, Gillevet PM. High-intensity sweetener consumption and gut microbiome content and predicted gene function in a cross-sectional study of adults in the United States. Ann Epidemiol. 2015; 25(10): 736-42
5. Palmnäs MS, Cowan TE, Bomhof MR, Su J, Reimer RA, Vogel HJ, Hittel DS, Shearer J. Low-dose aspartame consumption differentially affects gut microbiota-host metabolic interactions in the diet-induced obese rat. PLoS One. 2014; 14: 9(10)
6. Daly K, Darby AC, Hall N, Nau A, Bravo D, Shirazi-Beechey SP. Dietary supplementation with lactose or artificial sweetener enhances swine gut *Lactobacillus* population abundance. Br J Nutr. 2014; 111 Suppl 1: 30-5
7. Abou-Donia MB, El-Masry EM, Abdel-Rahman AA, McLendon RE, Schiffman SS. Splenda alters gut microflora and increases intestinal p-glycoprotein and cytochrome p-450 in male rats, J Toxicol Environ Health A. 2008; 71(21): 1415-1429.
8. Thabuis C, Herbomez AC, Desailly F, Florence R, Wils D, Guérin-Deremaux L. Prebiotic like effects of Sweet Pearle maltitol through changes in caecal and fecal parameters. Food Nutr Sci. 2012; 3: 1375-1381.
9. Oku T, Akiba M, Lee MH, Moon SJ, Hosoya N. Metabolic fate of ingested [14C]-maltitol in man. J Nutr Sci Vitaminol. 1991; 37: 529-544.
10. Salminen S, Salminen E, Koivistoinen P, Bridges J, Marks V. Gut microflora interactions with xylitol in the mouse, rat and man. Food Chem Toxicol. 1985; 23: 985-990.
11. Tamura M, Hoshi C, Hori S. Xylitol affects the intestinal microbiota and metabolism of daidzein in adult male mice. Int J Mol Sci. 2013;14: 23993-24007.
12. Yebra MJ, Perez-Martinez G. Cross-talk between the L-sorbose and D-sorbitol (D-glucitol) metabolic pathways in *Lactobacillus casei*. Microbiology. 2002; 148:2351-2359.
13. Rhodes MW, Kator, H. Sorbitol-fermenting *bifidobacteria* as indicators of diffuse human faecal pollution in estuarine watersheds. J Appl Microbiol. 1999; 87: 528-535.

14. Farnworth ER. In: Wildman REC (Ed.), Handbook of Nutraceuticals and Functional Foods. 2001; 407 - 422. Boca Raton, FL: CRC Press.
15. Salminen S, Salminen E, Bridges J, Marks V. The effects of sorbitol on the gastrointestinal microflora in rats. Z Ernahrungswiss. 1986; 25: 91-95.
16. Sarmiento-Rubiano LA, Zúñiga M, Pérez-Martínez G, Yebra MJ. Dietary supplementation with sorbitol results in selective enrichment of lactobacilli in rat intestine. Res Microbiol. 2007; 158(8-9): 694-701.
17. Goossens J, Röper H. Erythritol: a new sweetener. Food Sci Technol Today. 1994; 8: 144-149.
18. Bernt WO, Borzelleca JF, Flamm G, Munro IC. Erythritol: A review of biological and toxicological studies. Regul Toxicol Pharmacol. 1996; 24: 191-197.
19. Bornet FRJ, Blayo A, Dauchy F, Slama G. Plasma and urine kinetics of erythritol after oral ingestion by healthy humans. Regul Toxicol Pharmacol. 1996; 24: 280-285.
20. Ishikawa M, Miyashita M, Kawashima Y, Nakamura T, Saitou N, Modderman J. Effects of oral administration of erythritol on patients with diabetes. Regul Toxicol Pharmacol. 1996; 24: 303-308.
21. Noda K, Oku T. Metabolism and deposition of erythritol after oral administration to rats. J Nutr. 1992; 122: 1266-1272.
22. Arrigoni E, Brouns F, Amadò R. Human gut microbiota does not ferment erythritol. Br J Nutr. 2005; 94: 643-646.
23. Chassaing B, Koren O, Goodrich JK, Poole AC, Srinivasan S, Ley RE, Gewirtz AT. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. Nature. 2015; 519: 92-96.
24. Singh RK, Wheildon N, Ishikawa S. Food additive P-80 impacts mouse gut microbiota promoting intestinal inflammation, obesity and liver dysfunction. SOJ Microbiol Infect Dis, 2016; 4(1): 1-10.
25. Dimitrijevic D, Shaw AJ, Florence AT. Effects of some non-ionic surfactants on transepithelial permeability in Caco-2 cells. J Pharm Pharmacol. 2000; 52(2): 157-62.
26. Mercier-Bonin M, Despax B, Raynaud P, Houdeau E, Thomas M. Mucus and microbiota as emerging players in gut nanotoxicology: The example of dietary silver and titanium dioxide nanoparticles. Crit Rev Food Sci Nutr. 2016; 14:0. [Epub ahead of print].
27. Zhukova LV, Kiwi J, Nikandrov VV. TiO₂ nanoparticles suppress *Escherichia coli* cell division in the absence of UV irradiation in acidic conditions. Colloids Surf B Biointerfaces. 2012; 97: 240-247.
28. Taylor AA, Marcus IM, Guysi RL, Walker SL. Metal oxide nanoparticles induce minimal phenotypic changes in a model colon gut microbiota. Environ Eng Sci. 2015; 32: 602-612.
29. Liu P, Duan W, Wang Q, Li X. The damage of outer membrane of *Escherichia coli* in the presence of TiO₂ combined with UV light. Colloids Surf B Biointerfaces. 2010; 78: 171-176.
30. Kumar A, Pandey AK, Singh SS, Shanker R, Dhawan A. Engineered ZnO and TiO₂ nanoparticles induce oxidative stress and DNA damage leading to reduced viability of *Escherichia coli*. Free Radic Biol Med. 2011; 51: 1872-1881.
31. Feng ZM, Li TJ, Wu L, Xiao DF, Blachier F, Yin YL. Monosodium L-Glutamate and dietary fat differently modify the composition of the intestinal microbiota in growing pigs. Obes Facts. 2015; 8(2): 87-100.
32. Jiang T, Gao X, Wu C, Tian F, Lei Q, Bi J, Xie B, Wang HY, Chen S, Wang X. Apple-Derived Pectin Modulates Gut Microbiota, Improves Gut Barrier Function, and Attenuates Metabolic Endotoxemia in Rats with Diet-Induced Obesity. Nutrients. 2016; 8(3): 126. doi: 10.3390/nu8030126.
33. Jie Z, Bang-Yao L, Ming-Jie X, Hai-Wei L, Zu-Kang Z, Ting-Song W, Craig SA. Studies on the effects of polydextrose intake on physiologic functions in Chinese people. Am J Clin Nutr. 2000; 72: 1503-1509.
34. Hengst C, Ptak S, Roessler A, Fechner A, Jahreis G. Effects of polydextrose supplementation on different faecal parameters in healthy volunteers. Int J Food Sci Nutr. 2009; 60 Suppl 5: 96-105.
35. Tihihonen K, Suomalainen T, Tynkkynen S, Rautonen N. Effect of prebiotic supplementation on a probiotic bacteria mixture: comparison between a rat model and clinical trials. Br J Nutr. 2008; 99(4): 826-31.
36. Li M, Li G, Shang Q, Chen X, Liu W, Pi X, Zhu L, Yin Y, Yu G, Wang X. In vitro fermentation of alginate and its derivatives by human gut microbiota. Anaerobe. 2016; 39: 19-25.
37. Damiri H, Chaji M, Bojarpour M, Eslami M, Mamoei M. The effect of sodium bentonites on economic value of broiler chickens diet. J Anim Vet Adv. 2010; 9: 2668-26670.
38. Moghaddam HN, Jahanian R, Najafabadi HJ, Madaeni M. Influence of dietary zeolite supplementation on the performance and egg quality of laying hens fed varying levels of calcium and nonphytate phosphorus. J Biol Sci. 2008; 8(2): 328-34.
39. Prasai TP, Walsh KB, Bhattarai SP, Midmore DJ, Van TTH, Moore RJ, Stanley D. Biochar, Bentonite and Zeolite Supplemented Feeding of Layer Chickens Alters Intestinal Microbiota and Reduces Campylobacter Load. Plos One. 2016; 11(4) e0154061
40. Yousaf MS, Boroojeni GF, Vahjen W, Männer K, Hafeeze A, Ur-Rehman H, Keller S, Peris S, Zentek J. Encapsulated benzoic acid supplementation in broiler diets influences gut bacterial composition and activity. British Poultry Science. 2017; 58:2, 122-131.



Prof. Dr. Bülent SAKA
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi
Geriatrı Bilim Dalı
drsakab@yahoo.com

YAŞLANMA, UZUN YAŞAM ve MİKROBİYOTA

2010 verilerine göre tüm dünyada yaşlı (65 yaş ve üzeri) sayısı nüfusun yaklaşık %8'ini oluşturmaktadır. Oran gelişmiş ülkelerde daha çokken, gelişmemiş ülkelerde ise çok azdır (%16 vs %3) (1). Ülkemizde gelişen sağlık olanakları sayesinde yaşlı sayısı gün geçtikçe artmaktadır. 1985'te yaşlı bireyler tüm toplumun %4.2'sini (2.2 milyon) teşkil ederken bu oran bugün %8.3 (6.5 milyon) seviyelerindedir (T.C. Başbakanlık Türkiye İstatistik Kurumu Haber Bülteni 2016). Yaşlılık kronolojik yaşa göre tanımlanmıştır (Tablo 1). Kronolojik olarak 65 yaş ve üstü yaşlılığın başladığı eşik süre olarak kabul edilse de kişinin performansının göstergesi olan biyolojik yaş kavramı daha farklı nitelendirilmektedir. Biyolojik yaşı komorbiditeler, fiziksel performans ve bunla ilişkili kas kitlesi ve gücü (sarkopeni), günlük yaşam aktiviteleri, enstrümental günlük yaşam aktivitesi, bağımlılık, kırılabilirlik ve hastalık sonrası nekahat yeteneği (reziliyans) gibi faktörler belirler.

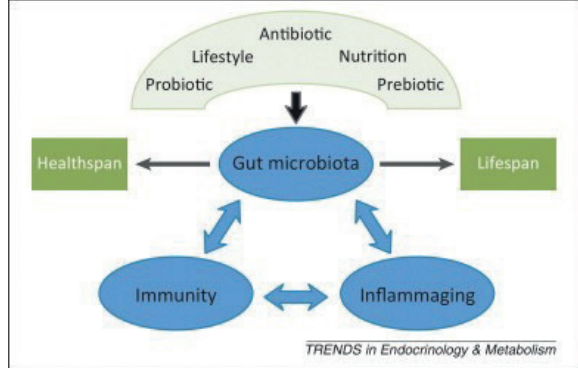
Tablo 1:

Yaş aralığı	Tanımlanması
18-64	Yetişkin
65-74	Genç ileri yaş
75-84	Orta ileri yaş
85 ve üstü	İleri yaşlılık (oldest old)
95-99	Presenteranian
100-109	Senteranian
110+	Süper senteranian

İnsan ömrü genetik ve çevresel birçok etkenin bir arada olduğu karmaşık bir süreç sonucunda şekillenir ve çok az birey 100 ve üstü bir yaşa ulaşma şansını elde eder. Bu kişilerin morbidite etkenlerinden nasıl korunabildiklerini anlamak için yapılan çalışmalarda insan metabolizmasının ve immün sistemin üzerindeki etkileri nedeniyle sağlıklı yaşlanmanın ana belirleyicilerinden olduğu düşünülen İnsan bağırsak mikrobiyotası (İBM)

önemli yer tutmaktadır. İBM ağırlıklı olarak bakterilerden oluşur ve insan sağlığı İBM ile insan vücudu arasında kurulan homeostatik ilişkiyle yakından ilişkilidir. Sağlıklı İBM yapısı bozulduğunda gelişen disbiyozis obezite, Parkinson, kanser gibi birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir (2).

Türkiye'de 2014 itibarı ile doğum sırasında öngörülen yaşam süresi erkekte 75.3 yıl, kadında ise 80.7 yıldır. Aynı araştırmada 65 yaşındaki bir bireyde beklenen ortalama ömür süresi erkekte 16.2 yıl kadında 19.4 yıl bulunmuştur (T.C. Başbakanlık Türkiye İstatistik Kurumu Haber Bülteni 2014).



Şekil 1: Bağırsak mikrobiyotası, immün cevap ve inflamasyon. (Nikoletopoulou V, et al. Cellular and molecular longevity pathways: the old and the new. Trends Endocr Metabol 2014;25:212-23 dan alınmıştır).

Kronik hücresel yaşlanma ile ilgili çeşitli hipotezler bulunmaktadır. Bunlar içinde en önce bilineni telomer hipotezidir. Somatik hücreler bölündükçe telomer boyunun kısaldığı anlaşılmış ve apoptozun gerçekleştiği görülmüştür. Uzun telomer varlığının uzun ömür ile ilişkili olduğu saptanmıştır. İkincisi mitokondri hipotezidir. Yaşlanan hücrelerin mitokondri sayısı artmakta, bu mitokondrilerin senescent associated secretory phenotype (SASP) taşıdığı bulunmuştur. Hücrelerdeki SASP aktivitesi azaltıldığında ise hücrelerin daha genç

görünümüne kavuştuğu tespit edilmiştir (3). Bu konudaki üçüncü hipotez başlığı bağırsak mikrobiyotası çeşitliliğidir. Bağırsak mikrobiyotası çeşitliliği bağışıklık sistemi ve inflamasyonla yakından ilişkilidir. İleri yaşla birlikte ortaya çıkan inflamatuvar sitokin artışının (inflammaging) mikrobiota ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (4) (Şekil 1).

Önemli bir soru, yaşlanma ile birlikte bağırsak mikrobiyotasında ne gibi değişiklikler olduğu üzerinedir. Kostic AD ve ark. 2013 yılında yaptıkları çalışmada 3 ana bakteri ailesinden Bacteroides, Firmicutes ve Acinetobacter gruplarının çocukluk çağından ileri yaşa kadar önemli değişim içine girdiğini gösterdiler. Buna göre yaşlandıkça bacteroides grubunda artış gözlenirken Firmicutes grubunda azalma olmaktadır (5). Wu ve ark. batı tipi beslenme ile Bacteroides grubu bakterileri, sebze ve lifin ağırlıkta olduğu Akdeniz tipi beslenme ile Firmicutes grubu bakterileri ilişkili bulunmuştur (6). Van Tongeren SP ve ark. kırılğan yaşlılar üzerine yaptıkları çalışmada bu hastalarda Ruminococların arttığını ve Lactobacilli, Prevotella ve Faecalibacterium prausnitzii lerin azaldığını gösterdiler (7). Bartosch ve ark. Yaşlıda antibiyotik kullanımı ile Bifidobacteria ve Prevotella grubu bakterilerin azaldığı, Clostridium grubu bakterilerin arttığını gösterdiler (8).

2016 yılında Odamaki ve ark. Yenidoğandan ileri yaşa kadar bağırsak mikrobiotası üzerindeki değişiklikleri incelemiş ve önceki çalışma verilerine benzer şekilde Firmicutes grubu bakterilerde azalma, Bacteroides grubu bakterilerde artış, Actinobacteria da azalma, Proteobacteriada artış tespit ettiler (9). O'Toole PW ve ark. tarafından yapılan Eldermet Cohort çalışması kısa değerlendirmesinde, kırılğan yaşlılarda Bacteroides grubunda artış olduğu bulundu. Bağırsak mikrobiotasında oldukça fazla farklılıklar tespit edildi ve diet, mobilite, ilaçlar, yaşadığı ortam (ev, bakımevi) gibi çevresel etmenlerin bu farklılıkta rolü olduğu ifade edildi (10). İleri yaşla birlikte en çok etkilenen bakteri generası Prevotella grubudur. Bakımevinde uzun süre kalanlarda belirgin azaldığı bulunmuştur.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, bağırsak mikrobiotası ile beyin arasında direkt bir ilişkiden söz edilmekte ve buna beyin- bağırsak aksı denilmektedir (11). Buna göre bu aks içerisinde serotonin üretimi ve beyine ulaştırılması, inflamasyon ve açığa çıkan sitokinlerin merkezi sinir sistemine etkisi, bazı bakterial son ürünlerin beyine etkileri (yağ asitleri, 5-HT öncüsü moleküller, GABA), Vagus siniri üzerinden etkileşim ve adrenerjik sinir hücreleri bağırsak etkileşimi mevcuttur. Bağırsak mikrobiota değişiminde bu yollar etkilenmektedir.

Rampelli ve ark. sentenarianlarda mikrobiota özelliklerini incelemiş, bu kişilerde kısa zincirli yağ asidi metabolizmasının azalmakta olduğu, aromatik aminoasit katabolizmasının arttığı ve patobiontanın (pro-inflamatuvar sitokin salgılatan bakteriler) azaldığını bulmuşlardır (12). Çok yakında Park ve ark. şehirde yaşayanlar ve uzun ömürlülerin yaşadığı köylerdeki yaşlıları mikrobiota çeşitliliği açısından değerlendirmişlerdir (13). Ön önemli farklılık, prevotella cinsi bakterilerin köyde yaşayan uzun ömürlü kişilerde daha belirgin oluşudur. Yine bu grup yaşlıda şehirde yaşayanlarla karşılaştırıldığında fekal endotoksin miktarı anlamlı olarak daha az çıkmıştır.

Çinde yaşayan sentenarianlar incelendiğinde, diğer yaş grupları ile karşılaştırıldığında mikrobiota bakteri çeşitliliği çok daha zengin bulunmuştur (14). Kırsal bölgelerde yaşayıp liften zengin beslenenlerde Ruminococlar fazla, Bacteroidesler daha az bulunmuştur. Collino ve ark. Kuzey İtalya da yaşayan sentenarianlar ile çalışmış ve diğer popülasyonlara göre metabolomikler ve inflamasyon göstergeleri olan sitokin düzeylerinde ciddi farklılıklar bulunmuştur (15).

Sonuç olarak; sağlıklı yaşlanma için malnütrisyon tedavi edilmeli, diet lif içermeli, kırsal tipte beslenmeli, gereksiz antibiyotik kullanmamalı ve bu durumda lüzum halinde probiyotik desteği sağlanmalıdır. İleri yaşta mikrobiota çeşitliliğinin önemi birçok çalışmada ortaya konulmuştur. Veriler, uzun ömürlü kişilerde Prevotella, Firmicute ve ruminococcaceae grubu bakterilerin arttığı, lachnospiraceae bakterilerin azaldığı, Bacteroides grubu bakterilerin artışının daha sınırlı olduğunu göstermektedir. Sağlıklı uzun ömür için sadece bakteri çeşitliliğinin ortaya konması değil, bu bakterilerin ürettiği metobonomikler ve neden oldukları sitokin üretiminin de incelenmesi gereklidir.

Kaynaklar

1. World Population Data Sheet, Population Reference Bureau (PRB), 2010, ISSN 0085-8315 (online at www.prb.org)
2. V. D'Argenio and F. Salvatore, "The role of the gut microbiome in the healthy adult status," *Clin. Chim. Acta*, vol. 451, pp. 97–102, 2015.
3. Tamara T, Zhu Y, Deursen JV, et al. Cellular senescence and the senescent secretory phenotype: therapeutic opportunities. *The Journal of Clinical Investigation* 2013;123:966-72.
4. Nikolettou V, Kyriakakis E, and Tavernarakis N. Cellular and molecular longevity pathways: the old and the new. *Trends Endocr Metabol* 2014;25:212-23.
5. Kostic AD, Howitt MR, Garrett WS. *Genes Dev.* 2013;27:701-718.

6. Wu GD, et al. Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes. *Science* 2011;334:105-108
7. Van Tongeren SP, et al. Fecal microbiota composition and frailty. *Appl Environ Microbiol* 2005;71:6438-42.
8. Bartosch et al. Characterization of bacterial communities in feces from healthy elderly volunteers and hospitalized elderly patients by using real-time PCR and effects of antibiotic treatment on the fecal microbiota. *Appl Environ Microbiol* 2004;70:3575-81.
9. Odamaki T, et al. Age related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross sectional study. *BMC Microbiol* 2016; DOI: 10.1186/s12866-016-0708-5
10. O'Toole PW and Jeffery IB. Gut microbiota and aging. *Science* 2015;350:1214-1215.
11. Collins SM, et al. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nature Reviews Microbiology* 2012;10:735-742
12. Rampelli S, Candela M, Turrone S, et al. Functional metagenomic profiling of intestinal microbiome in extreme ageing. *Aging* 2013;5:902-12.
13. Wang F, Yu T, Huang G, et al. Gut microbiota community and its assembly associated with age and diet in chinese centenarians. *J Microbiol Biotechnol* 2015;25:1195-1204
14. Collino S, Montoliu I, Martin FPJ, et al. Metabolic signatures of extreme longevity in northern Italian centenarians reveal a complex remodeling of lipids, amino acids, and gut microbiota metabolism. *PLoS One* 2013;8 doi:10.1371/annotation/5fb-9fa6f-4889-4407-8430-6dfc7ecdfebd

OTURUM-II TARTIŞMA BÖLÜMÜ

OTURUM BAŞKANI: Sayın Büyüktuncer’e bu güzel mesajları için teşekkür ediyoruz. Biraz ezber bozdunuz, hayvansal besinler konusundaki sınırlamalar bilmiyorum nasıl algılanacak? Ama bizim geleneksel Türk mutfağı zaten bu mikrobiyota üzerine zannediyorum.

DOÇ. DR. ZEHRA BÜYÜKTUNCER DEMİREL: Sınırlandırma derken yeterli ve dengeli beslenme çerçevesinde, zaten biz yetişkin birey için günde 2-3 porsiyon et grubunu öneriyoruz, yani yumurta, kırmızı et, beyaz et ve balık, bunları zaten öneriyoruz, bunun altında bir kısıtlama değil kast ettiğim. Sadece sağlıklı beslenme önerilerimizin içerisinde kalmamız gerektiğini vurgulamak istiyorum.

OTURUM BAŞKANI: Yaşam boyu bir de öyle belirli bir süre doğru beslenme değil, yaşam boyu doğru besin seçimi sanıyorum.

PROF. DR. TARKAN KARAKAN: Çok teşekkür etmek istiyorum, çok önemli iki konu olduğu için küçük bir soru veya katkı, ikisinin karışımı bir şey sormak istiyorum. Katkı maddeleriyle ilgili yapılan çalışma sayısı çok az, ama bence en önemli konulardan bir tanesi, toplum sağlığı için antibiyotikler kadar önemli, çünkü her gün yiyoruz, her gün tüketiyoruz. Ama hayvan çalışmalarıyla insan arasında korelasyon kurmanın zorluğu şu: Gıda katkı maddesini bir besinin içinde yiyoruz. O besinin de ayrıca mikrobiyotaya katkısı var ve kompleks bir şeyle karşılaşıyoruz, yani birbirlerinin etkileri daha karışık. Hayvan çalışmaları, örneğin inflamatuvar bağırsakla ilgili geçen yıl Avrupa İnflamatuvar Bağırsak Kongresi’nde kolit modeli, yani genetik olarak kolit oluşumuna yatkın hayvanlara gıda katkı maddesi özellikle birkaç tanesini verdiğinizde doğrudan ülseratif kolit oluşuyor. Yani hayvanda ilişkiyi görebiliyorsun ama insanda bunu görmek biraz daha zor. Çünkü çok sağlıklı beslenirken ek olarak gıda katkı maddesi aldığında birbirlerini nötralize ediyorlar mı? Daha karışık ve kompleks bir şeyle karşılaşıyoruz. Geçen gün yayınlanan çok çarpıcı medyatik bir çalışma vardı. Şöyle: Bir çalışmada yaşlı bir tür balık kullanılmış. Yaşlı balığa genç balığın bakterileri nakledildiğinde yaşlı balığın yaşlanması durmuş ve gençleşmiş, çalışma birçok yerde paylaşıyor. Onu paylaşacaktım.

PROF. DR. BÜLENT SAKA: Teşekkür ederim. O makaleyi okumadım, ama şöyle bir şey söyleyeyim: Bariatrik cerrahi bu çok geniş bir alan, bir örnek vermek için söyledim. Obez insanlara normal kilolu

sağlıklı bireylerden fekal transplantasyon yapıldığında (belki ileride bariatrik cerrahinin alternatifi olacak) zayıfladıkları görülmüş.

PROF. DR. MUSTAFA SOLAK: Teşekkür ediyorum. Bir soru soracağım, bir de kısmen katkı yapacağım. Fatih Bey’in konuşmasının bir kısmına yetişebildim. Katkı maddelerini kullanırken besinlerle beraber genetik etkilerine ilişkin hiç yayın taradınız mı? Ona ilişkin bilgilerimiz var, ama güncel bilgilere sahip değiliz, buna ilişkin bir kısa açıklama. İkincisi de antibiyotik kullanımı, hepimiz farklı enfeksiyonlarda kullanıyoruz ama kromozomlara olan etkilerini hiç unutmayalım. Sadece beslenmede değil. DNA tamir mekanizması önemli bir kısmını tamir ediyor, kalanlar fresh mutasyon olarak kişide kalıyor, bir sonraki nesle geçiyor. Bunu yani antibiyotiklerin bu kısmını da hiç unutmamamız gerekiyor. Katkı maddelerinde de genetik yapı etkilerine dair ciddi ipuçları var, bilgilendirir misiniz? Teşekkür ediyorum. Mustafa Solak Afyon Kocatepe Üniversitesi.

PROF. DR. FATİH GÜLTEKİN: Hocam teşekkür ederim. Gıda katkı maddelerinin her biriyle ilgili genotoksik etkilerinin araştırıldığı çalışmalar var. Genler üzerine, kromozom üzerine etkileri, farklı canlı türlerindeki etkileri, dozlara bağlı etkileri vs. hep araştırılmaktadır. Tüm çalışma sonuçlarını içerecek genel bir ifade kullanmak çok zor. Ancak katkı maddelerinin bir kısmının genetik hasara yol açma potansiyeli vardır. Toksikolojik çalışmalarda doz çok önemli, doğrudur. Ancak şöyle bir husus var. Yüksek doz verdiğiniz zaman hakikaten DNA hasarına yol açıyor, fakat düşük dozlarda o hasar oluşmadığı için kullanılmasına izin veriliyor. Şahsen yüksek dozu zararlıysa, küçük dozundan da kaçınmanın daha uygun olduğunu düşünüyorum. Çünkü katkı maddelerinin hesap edilemeyen, öngörülemeyen etkileri olabilir. Mesela sinerjistik etkileri olabilir. Katkı maddelerinin etkileri araştırılırken her bir katkı maddesi tek tek çalışılıyor. Diğer yan faktörler elimine edilsin, sadece katkı maddesinin net olarak yan etkisi var mı, yok mu belirlensin diye. Fakat gıdadaki bileşenlerle etkileşebiliyorlar, birbirleriyle etkileşebiliyorlar ve sonuçta olumsuz etkiler ortaya çıkabiliyor. Birkaç örnek verilebilir. Örneğin yosunlardan elde edilen ve karra-genan denen kıvam artırıcı zararsız bir katkı maddesi var. Fakat fazla miktarda tüketildiği zaman başka kanserojen maddelerin etkinliğini artırıyor. Veya üç katkı maddesi aynı anda bir gıdada kullanıldığı zaman tek tek göstermedikleri yeni bir etki ortaya çıkarabiliyorlar. Genel olarak bunları söyleyebilirim.

PROF. DR. HAKAN ALAGÖZLÜ: Profesör Doktor Hakan Alagözlü. Benim öncelikle bir sorum olacak, böyle bir çalışma olabilir mi? Daha sonra kısmen katkılarım olacaktır. Bildiğimiz üzere, bu mikrobiyotaya nakliyle birlikte biraz önce Tarkan arkadaşımız, Nature Dergisi'nin bir çalışmasını söyledi. Balık üzerinde insanlarda fekal mikrobiyotaya transplantasyonu yaşlı insanlarda doner olarak genç seçersek böyle bir çalışmanın varlığını bilemiyorum. Böyle bir şey etik olarak uygun olur mu? Bunun telomer uzunluğuyla ilişkisi olabilir mi? Tabi bunlar hep havada kalmış sorular. Bu konuda sizin fikrinizi öğrenmek istiyorum. Böyle bir çalışmayı ben hatırlamıyorum, sizin bilginiz var mı?

İkinci olarak da, polifenol bileşikleri mikrobiyotayı çok değiştirebilmekte. Polifenol bileşiklerin başında Türkiye'de çay gelmekte. Dünyada bir numaralı çay içicisi herhalde biziz (özellikle çay, yeşil çay, beyaz çay bunlarda daha fazla). Kahvede fazla, soğuk pres zeytinyağlarda fazla. Biz bunları çok olarak tüketiyoruz. Fakat bu polifenol bileşikleri yeşil çay ve beyaz çayda siyah çaya göre daha fazla ve antioksidan, anti-aging, anti inflamatuvar etkileri daha fazla. Dolayısıyla siyah çaydan yeşil çaya belki beyaz çaya geçiş olabilir mi? Bunları da düşünüyorum paylaşayım dedim teşekkür ederim.

BİR KATILIMCI: Sayın Hocam, bence etik açıdan çok sorun olmaz ama burada benim bildiğim kadarıyla böyle insanlar üzerinde bir çalışma yok. Diyorum ya zaten çok az çalışma var, onların hepsine hemen baktım. Çoğu derleme şeklinde, bu 3 ülke dışında çok iyi yapılandırılmış çıkan çalışma yok. Çalışmalarda kişi sayısı hep 300-400'ler civarı, daha fazla değil. Şu an için, ağırlık için ne olduğunu anlamaya yönelik. Ama şu bir gerçek: Yani bence artık bakteri aileleri için içinden çıkacak, yakında metabolitler ağırlık kazanacak, dediğiniz türden bir çalışmayı ben okumadım, ama niye olmasın? Yani sonuçta etik açıdan da fekal transplantasyon, Tarkan burada, ona sormak lazım. Yapılabildiğine göre neden olmasın ki. Yani bugün az önce bariatrik cerrahiye örnek verdik, bu kadar fizyolojiyi değiştiren prosedürleri kullandığı fekal transplantasyon niye yapılmaz? Herhalde antibiyotik verdiği zarardan daha fazla zarar veremez.

DOÇ. DR. KURTULUŞ AKSU: Bende bütün konuşmacılara çok teşekkür ederim Doktor Kurtuluş Ankara Atatürk Sanatoryum'da hem göğüs hastalıkları hem de alerji hastalıkları uzmanıyım.

İnsanların birbirleriyle, çevre ve kent etkileşmesi de çok önemli. Dolayısıyla, örneğin alerjik bireyler için,

sizin alerjenini ne zaman vereceğiniz, hangi dozla vereceğiniz, nasıl yapacağınız çok etkiliyor. Dolayısıyla, tedavi boyutunda bunları vermek, immün sistemde başka bir yönde de tepkiye yol açabilir mi? Yani biz bu tedavi boyutuna geçtiğimiz zaman, etkileyen faktörleri onlardan almış olacaksınız, siz farklı şeyi yaşamayan insanlara, farklı bir şey vereceksiniz ve immün sistemde bunları nasıl etkileyeceğiniz çok tartışmalı olur bence. Bu konuda yorumlarınızı alabilir miyim?

BİR KATILIMCI: Şimdi şüphesiz haklısınız, ama şöyle düşünelim: Yapılmak istenen yeni bir mikrobiyotaya kazandırmak değil, aslında önceye dönüş çabası, çünkü mikrobiyotaya dinamik bir olay, değişiyor. Tabi ki mikrobiyotanın bu dönüşümünde çevresel faktörlerin etkisi şüphesiz tartışılmaz, insan gittikçe antibiyotik kullanıyor. O hastaneye girip çıktığında florada korkunç bir yıkım var, dönüşüm var. Onu yerine tekrar kazansanız bile o bir şekilde orada kalabiliyor. Bu hiç olmayan bir mikroflora kazandırma değil. Bir de bir şeyi daha söyleyeyim, çevresel koşullar, bu kadar değişken olabilir diyoruz, alerjen örneği verdiniz, dünyada 5 tane büyük merkez var. Bunun daha fazla olduğu 5 ayrı yaşam alanı araştırılmıştır. Bunların besinlerinde ne ortak diye bakıldığında biri balık ürünü, diğeri de fasulye çıkmış. Çünkü bir önceki konuşmada gıdaların önemi çok güzel anlatıldı ama bu tarz çalışmaları dediğim gibi yapmak zorundayız. Farklı bir şey değil, biz bir kemoterapi uygulamıyoruz. Zaten florada bunlar çeşitli. İlk çıkarımımız şu: Flora zenginse sorun az. O zengin floranın içinde hepsi var ama bildiğiniz gibi denge bozuluyor, o dengeyi öncesine döndürme çabası herhalde.

OTURUM - III

Oturum Başkanları

Prof. Dr. Murat Faik ERDOĞAN

TÜBA-Gıda ve Beslenme Çalışma Grubu Üyesi
Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Ali Adnan HAYALOĞLU

TÜBA Asosye Üyesi
TÜBA-Gıda ve Beslenme Çalışma Grubu Üyesi
İnönü Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi Dekanı



Prof. Dr. Halit Tanju Besler
TÜBA-Gıda ve Beslenme Çalışma Grubu Üyesi
Doğu Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi
Beslenme ve Diyetetik Bölümü Başkanı
tanjubesler@gmail.com

ADİPOZ DOKU, OBEZİTE ve MİKROBİYOTA İLİŞKİSİ

Obezite, düşük düzeyde sistemik inflamasyonun eşlik ettiği önemli bir sağlık sorunudur. 1984 yılından günümüze obezitenin görülme sıklığı iki kat artmıştır. 2014 yılında dünyada yaklaşık 1.9 milyar kilolu ve 600 milyondan fazla kişinin obez olduğu bilinmektedir (1). Ülkemizde gerek çocuklarda gerekse de yetişkinlerde obezite görülme sıklığında önemli bir artış olduğu ve her iki grupta kadın ve erkek için %35-40'lar civarında olduğu bilinmektedir (2). Obezitenin Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH) gibi beslenme ile ilişkili önemli hastalıkların da artışında temel etken olduğu bilinmektedir. Ayrıca obezitenin toplam mortaliteyi de arttırdığı kabul edilmektedir. Obezitenin oluşumunda temel etkenlerin, biyolojik mekanizmaların net olarak bilinmediği ancak besin alım mekanizmalarındaki bazı bilinen/bilinmeyen mekanizmalar nedeniyle günlük diyetlerimizle aldığımız enerjinin gün içerisinde harcanamamasının (enerji alımı > enerji harcaması) olduğu kabul edilmektedir. Artan enerji alımının özellikle vücutta adipoz doku gelişimi ve artışına neden olarak, vücutta toplam yağ miktarının artmasına neden olduğu bilinmektedir. Günlük diyetlerimizle alınan artan enerji, adipoz doku biyolojisinin değişmesi ve sonucunda da vücutta endokrin açısından önemli bazı değişikliklere neden olmaktadır. Bu değişikliklerin başında artan adipozitenin neden olduğu insülin üretimindeki artış ve iskelet kas hücrelerinde izlenen insülin direnci görülmektedir. Temelde bu değişiklikler özellikle T2DM'nin gelişmesine neden olabilmektedir. Ayrıca yine artmış adipoz doku ve adipokin profilindeki değişikliklere eşlik eden makrofajların akış miktarı ve bölgesel birikimlerdeki artış nedeniyle inflamatuvar karakterli sitokin salınımları ve bunların etkileri de izlenmektedir. Tüm bu değişikliklerin gastrointestinal sistem (GİS) faaliyetlerinde de bazı önemli değişikliklere neden olabileceği veya iyi çalışan bir GİS'in adipoz doku kaynaklı bu olası olumsuzlukların azaltılmasında önemli olabileceği görüşü mevcuttur (3-5).

Adipoz doku fonksiyonları arasında; ısı yalıtımı, mekanik koruma, enerji substrat deposu, endokrin organ

ve bazı önemli pro- ve anti-inflamatuvar sitokinlerin salınımı gibi önemli fonksiyonlarının olduğu bilinmektedir. Belirtilen bu fonksiyonlarıyla birlikte normalde organizma için immün ve endokrin fonksiyonlara yardımcı olurken, organizmanın enerji dengesinin sağlanmasında temel düzenleyici konumundadır. Bu nedenle adipoz doku, obezite ve GİS arasındaki ilişkinin bilinmesi toplumda sık görülen obezite ve obezite ilişkili T2DM ve KVH gibi hastalıklardan korunmada önemli bir imkan sunabilecektir. Son yıllarda GİS mikrobiyotasının durumunun özellikle vücutta artan yağ miktarı dolayısıyla adipozitenin biyolojisi, inflamasyon ve insülin direnci ilişkili olabileceği yönünde kanıta dayalı anlamda çok güçlü olmayan ama azımsanamayacak oranda da çalışmanın yoğunlaştığı belirtilmelidir.

2010 yılında İtalya ve Batı Afrika'da 1-6 yaş grubu çocuklarda yürütülen bir çalışmada farklı yaşam koşullarının ve beslenme kültürünün mikrobiyotayı etkileyen temel faktörlerin başında geldiği tespit edilmiştir. İtalya'da bağırsak mikrobiyotasında, "Firmicutes : Bacteroidetes" oranının 2.8, Batı Afrika'da ise 0.47 olarak gösterilmiştir. İtalyan çocukların gaitasında bakteri çeşitliliğinin daha az olduğu görülmüştür. Bitkisel ağırlıklı ve özellikle posa yoğun beslenen Batı Afrikalı çocukların gaitasında *Prevotella* ve *Xylanibacter*'in daha baskın olduğu tespit edilmiştir. Bu ise özellikle posanın (selüloz ve ksilan) sindirimini arttıran bir faktör olarak belirlenmiştir. Yine anne sütüne karşı ve formül mamalarla beslenen obez annelerin küçük çocuklarında (0-6 ay) *Bifidobacterium* sayısının düşük olduğu gösterilmiştir. Ayrıca obez annelerin sütlerinde ilk 6 ay boyunca *Bifidobacterium* düşüken, *Staphylococcus* ve *Lactobacillus* sayısının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla mikrobiyota değişikliklerinin bireylerin vücut ağırlıklarını düzenleyebilecekleri yönünde bazı bilgilerin olduğu kabul edilebilecektir (6).

Yapılmış olan iki çalışmada obez bireylerin mikrobiyota incelemelerinde Firmicuteslerin (*Clostridium*,

Enterococcus, *Lactobacillus* ve *Ruminococcus*) Bacteroideteslere göre görülme oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (7-8). Ancak bu iki çalışmada sayı ve oranlarda büyük farklılıklar olduğu da belirtilmelidir. Ayrıca, 2014 yılında İnsan Mikrobiyom Projesinden (HMP) elde edilen örneklerde yürütülen bir çalışmada obezite, beden kütle indeksi (kg/m²) ile “Firmicutes:Bacteroidetes” oranları arasında hiçbir ilişki tespit edilmemiştir (9). Deneyisel hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda; Germ Free (GF) bir anlamda bağırsakları steril olan farelerin vücuttaki yağ oranlarının geleneksel olan farelere göre çok daha düşük olduğu gösterilmiştir. Buna rağmen yüksek besin alımı söz konusu olan farelerin aynı zamanda metabolik hızlarının da düşük olduğu gösterilmiştir. Bu GF farelerin aynı zamanda diyet kaynaklı obeziteye karşı dirençli oldukları da gösterilmiştir. Mikrobiyotanın devreye girmesiyle yani geleneksel farelerde monosakkarit emilimlerinin ve dolayısıyla monosakkaritlerden yararlanımlarının daha yüksek olduğu, karaciğer trigliserit ve leptin düzeylerinin artmış olduğu saptanmıştır. Yapılan bazı çalışmalarda, GF farelere obez farelerden (ob/ob) mikrobiyota transplantı yapıldığında zayıf farelerden transplant yapılan farelere göre besin alımlarında hiçbir değişiklik olmadığı halde iki hafta içerisinde vücut yağ düzeyinde istatistiksel öneme sahip bir artışın olduğu tespit edilmiştir. Mikrobiyotada “Firmicutes: Bacteroidetes” oranlarının özellikle sindirilmeyen karbonhidratların sindirim oranlarını değiştirdiği yönünde bazı verilerin olduğu yukarıda belirtilmişti. Deneyisel hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda özellikle Firmicutes’lerin besin sindirimini %20 civarında arttırarak, alınan besinlerden ilave 150 kkal bir enerji kullanımına neden olurken, Bacteroidetes’lerin besin sindirimini %20 civarında düşürebildiği dolayısıyla daha az enerjiden yararlandığı belirtilmiştir. Ancak bu çalışmalar obez popülasyonu (cohort) üzerinde yapıldığında tekrarlanamamıştır (3,10,11).

2006 yılında yapılan bir çalışmada, 12 obez birey GİS mikrobiyota ekolojisi ile vücut yağ düzeyleri arasındaki olası ilişkiler açısından bir yıl süresince incelenmişlerdir. Çalışmaya başlamadan hemen önce yapılan incelemelerde obez bireylerin zayıf bireylere göre istatistiksel öneme sahip olmak üzere Bacteroidetesler daha düşük Firmicuteslerin daha yüksek sayıda olduğu bulunmuştur. 52 hafta süresince karbonhidrat veya yağ sınırlı diyetlere devam eden bireylerin zamana bağlı olarak ve bireylerin başlangıçtaki düzeylerine göre Bacteroidetes oranlarının arttığı dolayısıyla göreceli olarak da Firmicutes oranlarının düştüğü görülmüştür. Bu çalışmada ayrıca diyetlerdeki yağ ve karbonhidrat sınırlamalarının da mikrobiyotaya olan etkileri çalışılmıştır. Buna göre diyetlerde yağ sınırlılığı olan obez bireylerin kaybedilen vücut ağırlığı

oranına bağlı olarak mikrobiyatada Bacteroidetes oranlarında artışın karbonhidrat sınırlılığı olan diyetlerle beslenen bireylere göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Dolayısıyla bu çalışmada obez bireylerde tıbbi diyet tedavilerinin uygulanmasına bağlı olarak vücut yağ düzeyinde dolayısıyla vücut ağırlığında kayıplara bağlı olarak Bacteroidetes oranlarının Firmicuteslere göre artış gösterdiği bulunmuştur (12).

Gerek hayvan modellerinde gerekse de insan çalışmalarında adipoz doku dolayısıyla obezite ve GİS mikrobiyal ekolojisinin arasında bir ilişkinin olabileceği düşünülmekle beraber daha ileri kapsamlı çalışmalara olan ihtiyacın varlığı yadsınamaz. Bu çalışmalar süregelirken obezite ve diğer beslenme ilintili hastalıkların önlenmesinde yeterli ve dengeli beslenme kurallarından vazgeçmeden Akdeniz Diyetinin uygulanması büyük öneme sahiptir.

Kaynaklar

1. Sonnenburg JL, Backhed F. Nature 2016. 535:61-64.
2. www.sagem.gov.tr/tbsa_beslenme_yayini.pdf (Erişim: 20.11.2017, Saat: 02:15)
3. Moran PC, et. al. Best Practice and Research Clinical Gastroenterology 2014;28:585-597.
4. Geurts L, et al. Beneficial Microbes 2014. 5:3-17.
5. Jaffarkhan M, et. al. Journal of Obesity 2016. Dx.doi.org/10.1155/2016/7353642.
6. De Filippo C, et.al. PNAS 2010;107:14691-14696.
7. Turnbaugh PJ, et al. Nature 2009;457:480-484.
8. Ley RE, et.al. Nature 2006;444:1022-1023.
9. Finucane MM, et al. PloS One 2014;9:e84689.
10. Backhed F, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2007;104:978-984.
11. Jumpartz R, et al. Am J Clin Nutr 2011. 94:58-65.
12. Ley RE, et al. Nature 2006;444:1022-1023.



Prof. Dr. Okan Bülent Yıldız
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı
yildizbo@yahoo.com

DİABETES MELLİTUS ve MİKROBİYOTA

Giriş

Diabetes Mellitus, günümüzün en önemli toplum sağlığı problemlerinden biridir. Dünyada 2015 yılı itibarıyla 415 milyon diyabetli bireyin yaşadığı tahmin edilmekte ve 2040 yılında bu rakamın 642 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (1). Ülkemizde diyabetli birey sayısı 7 milyonun üzerindedir ve diyabet ilişkili sağlık harcamaları Türkiye'nin toplam sağlık harcamalarının %25'ini teşkil etmektedir (2). Dünyada ve Türkiye'de diyabetli vakaların %90'ından fazlasını tip 2 diyabet oluşturmakla birlikte tip 1 diyabet olgularının da görülme sıklığında bir artış söz konusudur (3).

Diyabet genetik ve çevresel faktörlerin birbirleriyle etkileşimi sonucu gelişir. Tip 1 diyabet, pankreasta insülin yapımı ve sekresyonundan sorumlu beta hücrelerinin harabiyeti sonucu ortaya çıkarken tip 2 diyabette karaciğer, kas ve yağ dokusu gibi periferik dokularda insülinin metabolik etkilerine karşı bir direnç ile birlikte pankreas beta hücre harabiyeti söz konusudur. Son yıllarda yapılan çalışmalar, gerek tip 1 gerekse tip 2 diyabetin gelişimine katkıda bulunan çevresel faktörlerden birisinin de mikrobiyota olabileceğini düşündürmektedir (4). Bağırsak mikrobiyotasında değişiklikler ile gelişen disbiyoz, bağırsak geçirgenliğinde artış, immün düzenleyici mekanizmalarda bozulma ile pankreas adacıklarındaki beta hücrelerinin tahribatı ile sonuçlanan bir otoimmün süreci tetikleyebilir. Benzer şekilde obezitenin diyetle tetiklenen doymuş yağlar ve disbiyoz, bağırsak geçirgenliğinde artış ve inflamatuvar cevap ile tip 2 diyabet gelişimine katkıda bulunabilir (4, 5).

Bağırsak mikrobiyotası ile immünite ve metabolizma ilişkisi ve dolayısıyla diyabet gelişme riski; aralarında diyet, yaş, doğum şekli, ilaçlar, muhtemelen fiziksel aktivite ve sigara gibi çok sayıda dış faktörden de etkilenmektedir (5).

Tip 1 diyabet ve mikrobiyota

Tip 1 diyabet, pankreas Langerhans adacıklarında yer alan ve insülin yapımından sorumlu beta hücrelerinin

T hücre-aracılı harabiyeti ile ortaya çıkan otoimmün bir hastalıktır. Tüm diyabet olgularının %10'undan azını teşkil eden hastalık için yapılan çalışmalarda monozygotik ikizlerin yalnızca %50'sinde tip 1 diyabet görülmesi hastalık gelişiminde çevresel faktörlerin de önemli olduğunu düşündürmektedir. Bu bağlamda, son yıllarda tip 1 diyabet gelişiminde çevresel bir faktör olarak mikrobiyotanın olası katkısını değerlendiren hayvan ve insan çalışmaları mevcuttur (6).

Tip 1 diyabet mikrobiyota ilişkisini değerlendiren hayvan çalışmalarında model olarak çoğunlukla obez olmayan diyabetik (Non-obese diabetic, NOD) fare ve diyabete yatkınlığı olan (Bio-breeding diabetes-prone, BBdp) sıçanlar kullanılmıştır. Mikrobiyotanın kompozisyonunun değerlendirildiği, kolonizasyon ya da antibiyotik uygulanan çalışmalarda intestinal mikrobiyota değişiklikleri tip 1 diyabet gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (4). Ayrıca, koruyucu bağırsak florası transferi uygulanarak mikrobiyotanın modülasyonunun tip 1 diyabet gelişimini geciktirebildiği ya da önleyebildiği gösterilmiştir (4).

İnsanlarda tip 1 diyabete gidişte başlangıç dönemi olan yaşamın ilk yılları, aynı zamanda özellikle 3 yaşına kadar intestinal mikrobiyotanın da dinamik bir gelişim içinde olduğu süreci temsil eder. Tip 1 diyabet ve mikrobiyota konusunda sınırlı sayıda prekllinik ya da tip 1 diyabetli bireyde erken veriler mevcuttur. Diabetes Prevention and Prediction (DIPP) projesi kapsamında Finlandiya'da yapılan bir takipli vaka-kontrol çalışmasına genetik riski olan ve otoantikor pozitifliğinden klinik tip 1 diyabete ilerleyen dört çocuk ile eşleştirilmiş dört sağlıklı kontrol dâhil edilmiştir. Henüz bir yaşından önce başlangıçta, otoantikor geliştiği dönemde ve tip 1 diyabet ortaya çıktığı zamanda olmak üzere tüm katılımcılardan toplam 3 kez alınan gaita örneklerinde 16s rRNA sekanslama yapıldığında tip 1 diyabet geliştiren vakalarda zaman içinde *Bacteriodes* / *Firmicutes* oranında artış ve Shannon indeksine göre bakteri çeşitliliğinde azalma gözlemlenmiştir (7). Aynı çalışmada bazı *Bacteriodes*

türlerinin otoimmünite ile pozitif, bazı *Bacteriodes* ve *Firmicutes* türlerinin ise otoimmünite ile negatif ilişki gösterdiği bulunmuştur (7). Tip 1 diyabete genetik predispozisyonu olan 33 süt çocuğunun değerlendirildiği bir başka çalışmada antikor pozitifliğinin geliştiği serokonversiyon aşamasına kadar bağırsak mikrobiyotası çeşitliliğinin tüm çocuklarda benzer olduğu, serokonversiyon aşamasından itibaren klinik diyabet gelişimine kadar olan evrede ise kontrollere göre yalnızca antikor pozitifliği olanlarda bakteriyel çeşitliliğin azaldığı, tip 1 diyabet geliştiren çocuklarda ise bu çeşitliliğin en aza indiği gösterilmiştir (8).

Sonuç olarak, hayvan çalışmaları mikrobiyotanın tip 1 diyabet ile ilişkili olduğunu desteklemektedir. Buna karşılık, mikrobiyotanın insanda tip 1 diyabet gelişiminde rol oynadığına dair kesin neden-sonuç verisi bulunmamaktadır. Ancak, hastalık predikte eden antikorların gelişimi sonrası tip 1 diyabete ilerleyen çocuklarda bakteri çeşitliliğinde ve özellikle bütirat ve laktat üreten bakterilerde bir azalma söz konusudur. İntestinal mikrobiyotanın beta hücre otoimmünitesinden klinik hastalığa serokonversiyona katkıda bulunup bulunmadığı ve eğer bulunuyorsa bu durumun hangi mekanizmalar aracılığıyla gerçekleştiğinin belirlenebilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Tip 2 diyabet ve mikrobiyota

Tip 2 diyabet ve mikrobiyota ilişkisine dair yapılan erken çalışmalarda ilk kez 2004 yılında mikroptan arındırılmış (Germ-free, GF) C57BL6 tipi farelere normal mikrobiyota transferi yapıldığı zaman bu farelerin 14 gün içinde azalmış gıda tüketimine rağmen %60 vücut yağ artışı ve insülin direnci geliştirdikleri rapor edilmiştir (9). Bunu takip eden ve intestinal bakteri kompozisyonunu değerlendiren insan çalışmalarında tip 2 diyabetlilerde *Firmicutes* ve *Clostridia* bakteri gruplarında azalma, bunun yanında *Bacteriodes* / *Firmicutes* oranı ile plazma glukoz düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (10). Normal glukoz toleransı (NGT), prediyabet ve yeni tanı diyabeti olan üç grup olmak üzere toplam 121 bireyin dâhil edildiği bir başka çalışmada, NGT bireylerde prediyabetlilere göre *Akkermensia muciniphila* daha fazla, prediyabetli ve diyabetlilerde, NGT grubuna göre, *Verrucomicrobiae* daha az bulunmuştur (11).

İlki 2012 yılında Çin'den ve sonrasında 2013 yılında Avrupa'dan yapılan metagenomik çalışmalar insanda bağırsak mikrobiyotasının kompozisyon ve fonksiyon değişikliklerinin adipozite, insülin direnci ve tip 2 diyabet ile ilişkili olabileceğini destekleyen veriler üretmiştir (12-14).

İntestinal mikrobiyotanın kompozisyon ve fonksiyonundaki değişikliklerin tip 2 diyabet ile ilişkisinde barsak geçirgenliğinin artışı sonucu makromoleküllerin absorpsiyonunun artması ve glukoz ve lipid metabolizmasında değişiklikler yanında temelde üç mekanizma üzerinde durulmaktadır. Bu üç mekanizma lipopolisakkarit (LPS), kısa zincirli yağ asitleri (SCFA) ve safra asitleri üzerinedir (5):

1. Gram negatif bakterilerin dış duvarından kaynaklanan LPS, bağırsak duvarından geçerek TLR4 (Toll-like receptor 4) üzerinden pro-inflamatuvar sinyal yollarını aktive etmek suretiyle düşük dereceye inflamasyon ve azalmış insülin duyarlılığına neden olabilir.
2. Kolondaki bakteriler diyetdeki lifleri esas olarak bütirat, asetat ve propionat olmak üzere kısa zincirli yağ asitlerine fermente eder. Kısa zincirli yağ asitleri enerji substratı olmalarının yanında immün hücreler üzerinde etki ile inflamasyonu azaltır, enteroendokrin hücrelerde GLP1 (glukagon benzeri peptid 1) salgısını artırır ve böylelikle insülin duyarlılığı üzerinde olumlu etki gösterir.
3. Bağırsak bakterileri karaciğer tarafından üretilen primer safra asitlerini dekonjuge ederek sekonder safra asitlerine dönüştürürler. Sekonder safra asitleri kasta enerji kullanımını ve enteroendokrin hücrelerden GLP1 salgısını artırmak suretiyle insülin duyarlılığı üzerinde olumlu etki gösterir.

Özetle, mikrobiyota kompozisyon ve fonksiyon değişikliklerinin hayvan çalışmalarında adipozite, insülin direnci ve tip 2 diyabet gelişimine katkıda bulunduğu, insan çalışmalarında ise mikrobiyota ve tip 2 diyabet arasında ilişki gösterildiği söylenebilir. İnsanlarda genotip, diyet, antibiyotik ve ilaç kullanımı gibi karıştırıcı faktörlerin de dikkate alındığı çalışmalar mikrobiyota tip 2 diyabet arasında ilişkinin nedensel olup olmadığının anlaşılmasında yararlı olacaktır.

Diyabet tedavisi ve mikrobiyota

Diyabet tedavisi ve mikrobiyota açısından önemli konulardan biri diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlar ile mikrobiyotanın olası etkileşimi, diğeri de insanda mikrobiyotanın modülasyonunun diyabet tedavisine katkı sağlayıp sağlayamayacağıdır.

Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlar ile mikrobiyota ilişkisine yönelik en önemli çalışmada Danimarka, İsveç ve Çin'den daha önce yapılmış üç çalışmadan aralarında 199 tip 2 diyabetli bireyin bulunduğu 784

kişinin intestinal metagenomu değerlendirilmiştir (15). Çalışmada, hasta ve kontroller arasında taksonomik ve fonksiyonel profil farklılıkları bulunmakla birlikte üç ayrı kohortun birbiriyle tamamen uyumlu olmadığı gözlemlenmiştir. Metformin, insülin, statin ve antihipertansif kullanımına göre bir sınıflama yapıldığında yalnızca metforminin mikrobiyota kompozisyon ve fonksiyonunu değiştirdiği bulunmuştur. Danimarka ve İsveç kohortlarında metformin kullanan tip 2 diyabetli hastalarda, metformin kullanmayan tip 2 diyabetliler ve kontrollere göre, *Escherichia*'da artış gözlenirken her üç kohortta da metformin kullanan hastalarda *İntestinibacter*'de azalma saptanmıştır. Araştırmacılar, *Escherichia*'da artışı; kısa zincirli yağ asiti ve intestinal glukoneogenez artışı ile metforminin terapötik etkisine, gaz üretiminde artış ile de ilacın gastrointestinal advers etkilerine katkıda bulunabileceğini öne sürmüşlerdir (15).

Diyabet tedavisinde antihiperglisemik ilaçlar yanında prebiyotik ya da probiyotik kullanımının bağırsak mikrobiyotası üzerinde olumlu etki ile LPS ilişkili endotoksemiye düzeltebileceği, insülin sekresyonunu artırıp, insülin direncini azaltabileceği ve böylelikle yüksek kan glukoz düzeylerinde azalma sağlayabileceği hipotezi ile insanlarda az sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların çoğunda örneklem büyüklüğü, çalışma dizaynı ve metodoloji ile ilişkili kısıtlılıklar olduğu için bugün için bu konuda elimizde kanıt düzeyi yüksek veri bulunmamaktadır. Literatürdeki az sayıda çalışma üzerinden oldukça fazla sayıda meta-analiz de yapılmıştır. Sınırlı sayıda randomize, plasebo kontrollü çalışmanın meta-analiz sonuçlarına göre probiyotik kullanımı ile diyabetli bireylerde istatistiksel önemli olacak şekilde ortalama 9 mg/dl civarında plazma glukozu düşüşü sağlanabilmektedir (16).

Hayvan deneylerindeki benzer şekilde insanda fekal mikrobiyota transferinin (FMT) diyabet tedavisinde katkısı olup olmayacağına dair Hollanda'dan yayınlanan iki çalışmada metabolik sendromu olan bireylere zayıf bireylerden yapılan FMT ile haftalar içinde mikrobiyota kompozisyonunda değişiklik ve insülin duyarlılığında artış olduğu rapor edilmiştir (17, 18).

Özetle, diyabet tedavisinde kullanılan antihiperglisemik ilaçların terapötik ve advers etkilerinde mikrobiyota değişikliklerinin katkısı olabilir. İnsanlarda yapılmış az sayıda çalışma mikrobiyota modülasyonu ile glisemik durum ve insülin direnci üzerinde sınırlı olumlu etki sağlanabileceğine işaret etmektedir. Ancak bugün için mikrobiyota modülasyonunun standart diyabet yönetiminde kanıta dayalı tıp perspektifinde

yeri bulunmamaktadır. Diyabet yönetiminde dünyada en çok takip edilen ve Amerikan Diyabet Cemiyeti tarafından her yıl Ocak ayında yenilenerek yayınlanan kılavuzlarda henüz mikrobiyota, mikrobiyom, probiyotik, prebiyotik, FMT kelimeleri geçmemektedir (19).

Yürüyen çalışmalar

Nisan 2017 itibarıyla diyabet ve mikrobiyota konusunda uluslararası çalışma veri tabanlarında kaydedilmiş 104 çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların yarısı Avrupa bölgesindedir. Çalışmaların dağılımına bakıldığında mikrobiyota kompozisyonu, mikrobiyota üzerinde diyet, probiyotik, prebiyotik ve antihiperglisemik ilaçların etkileri üzerine oldukları görülmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2008 yılında başlatılan ve bugüne kadar 150 milyon Amerikan Dolarının üzerinde yatırım yapılmış İnsan Mikrobiyom Projesi (Human Microbiome Project) kapsamında halen Stanford Üniversitesi'nde yürütülen, diyabet riski taşıyan bireylerde prospektif olarak 27 zaman noktasında nasal, fekal ve üriner örneklerde mikrobiyom genetik, transkriptom ve proteom analizlerinin yapılacağı çalışmanın diyabet mikrobiyota ilişkisi konusunda çok önemli veriler sağlaması beklenmektedir.

Sonuçlar

- Diyabet görülme sıklığı tüm dünyada artmaktadır.
- Hayvan deneyleri intestinal mikrobiyota kompozisyon ve fonksiyon değişikliklerinin diyabet gelişimine katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir.
- İnsan çalışmalarında mikrobiyota değişiklikleri tip 1 ve tip 2 diyabet ile ilişkili görünmekle birlikte nedensellik için henüz yeterli veri bulunmamaktadır.
- Mikrobiyota ilişkili tedavilerin kanıta dayalı tıp perspektifinde diyabet yönetiminde bugün için yeri bulunmamaktadır.
- Mikrobiyotanın daha iyi anlaşılması, gelecekte diyabet tanı, izlem ve tedavisinde yeni seçenekler geliştirilmesine imkân tanıyabilir

Referanslar

1. <http://www.diabetesatlas.org/>
2. Burki T. Country in Focus: diabetes prevalence on the rise in Turkey. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016;4(5):391-2.
3. Harjutsalo V, Sund R, Knip M, Groop PH. Incidence of type 1 diabetes in Finland. JAMA. 2013;310(4):427-8.
4. Tai N, Wong FS, Wen L. The role of gut microbiota in the development of type 1, type 2 diabetes mellitus and obesity. Rev Endocr Metab Disord. 2015;16(1):55-65.
5. Allin KH, Nielsen T, Pedersen O. Mechanisms in en-

ocrinology: Gut microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(4):R167-77.

6. Knip M. Type 1 diabetes mellitus is a heterogeneous disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(9):1.
7. Giongo A, Gano KA, Crabb DB, Mukherjee N, Novelo LL, Casella G, et al. Toward defining the autoimmune microbiome for type 1 diabetes. *ISME J.* 2011;5(1):82-91.
8. Kostic AD, Gevers D, Siljander H, Vatanen T, Hyotylainen T, Hamalainen AM, et al. The dynamics of the human infant gut microbiome in development and in progression toward type 1 diabetes. *Cell Host Microbe.* 2015;17(2):260-73.
9. Backhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(44):15718-23.
10. Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, Nielsen DS, Andreasen AS, Pedersen BK, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One.* 2010;5(2):e9085.
11. Zhang X, Shen D, Fang Z, Jie Z, Qiu X, Zhang C, et al. Human gut microbiota changes reveal the progression of glucose intolerance. *PLoS One.* 2013;8(8):e71108.
12. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature.* 2012;490(7418):55-60.
13. Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, Bergstrom G, Behre CJ, Fagerberg B, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature.* 2013;498(7452):99-103.
14. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature.* 2013;500(7464):541-6.
15. Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, Falony G, Le Chatelier E, Sunagawa S, et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature.* 2015;528(7581):262-6.
16. Sun J, Buys NJ. Glucose- and glycaemic factor-lowering effects of probiotics on diabetes: a meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Br J Nutr.* 2016;115(7):1167-77.
17. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojarvi J, Kootte RS, Bartelsman JF, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology.* 2012;143(4):913-6 e7.
18. Kootte RS, Levin E, Salojarvi J, Smits LP, Hartstra AV, Udayappan SD, et al. Improvement of Insulin Sensitivity after Lean Donor Feces in Metabolic Syndrome Is Driven by Baseline Intestinal Microbiota Composition. *Cell Metab.* 2017;26(4):611-9 e6.
19. Standards of Medical Care in Diabetes-2017: Summary of Revisions. *Diabetes Care.* 2017;40(Suppl 1):S4-S5.

OTURUM-III TARTIŞMA BÖLÜMÜ

OTURUM BAŞKANI: 20 yıldır diyabet ve obezite tedavi eden bir hekim olarak size katılmamam mümkün değil. Hakikaten öyle mikrobiyotayı değiştirerek filan zayıflamak pek mümkün değil, yani aslında egzersizle zayıflamak da mümkün değil, zayıflamanın tek yolu yememek. Egzersizle kilonuzu tutabilirsiniz belki ama (diyetisyenler de kafalarını sallıyorlar). Yani yemeden hiçbir şey olmuyor. Belki obezlerde mikrobiyota değişiyor olabilir ama, mikrobiyotayı değiştirerek obeziteyle herhangi savaş konusunda bir şey yapabileceğimizi pek zannetmiyorum.

DR. TAYFUN BALIM: Öncelikle sunumlar için teşekkür ediyorum. Doktor Tayfun Balım, Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi.

Bu oturumda Sayın Konuşmacılar genel anlamda bir-biriyle çelişen, iki farklı görüşü bize iletiler. Sayın Tanju Besler, mikrobiyotanın obezite üzerine etkisi var mı? sorusuna kesin etkisi vardır şeklinde bir cevap veremeyeceğini söyledi. Sayın Okan Bülent Hocamız da olabileceği yönünde daha ağırlıklı, ama henüz ispatlanmadığını söyledi.

Uygulamacı bir hekim olarak şunu söylemek istiyorum: Bir defa, bağırsak florası veya mikrobiyotasının vücudumuzda birçok etki mekanizması, özellikle metabolizma üzerinde ciddi etkisi olduğunu biliyoruz. Bu yönde kabul edilen birçok yayın da var. Hep burada florada bakterilerden bahsettik ama bir de kandida var, yüzde 20 kadar olması bağırsak florası içinde kabul edilebilir, istenen bir şey, ama kandida popülasyonun artmasının, kişinin beslenmesi ve açlık krizleri üzerine çok ciddi etkisi var. Uygulamada da Kandida eradikasyonu yapılan kişilerin açlık, şeker aş ermesi gibi durumların ciddi oranda etkilendiği bildirilmiştir. Çünkü malum kandida doğrudan şekerle beslenir. Dolayısıyla florada; yani ben hala flora diyorum, her ne kadar bu terminoloji eskidiyse bile, ama dilime böyle yerleşmiş, kusura bakmayın, kandida hâkimiyeti varsa, biliniz ki o kişi şeker açlığı çekecektir. Kandida eradike edildiği zaman, şeker açlıkları ortadan kalkıyor. Bu durum, uygulamada yıllardır şahit olduğum bir şey.

Bir diğeri, floranın bozulduğu zaman bağırsak geçirgenliğinin “likigat” diye adlandırılan kronik entoksikasyon ve kronik inflamasyonun başlaması, beraberinde otoimmün reaksiyonun ortaya çıkmasıdır. Henüz batı tıbbı bu kavramı kabul etmedi ama bundan 3-5 sene evveline kadar probiyotik kavramı

da kabul edilmiyordu, şimdi belli bir noktaya geldik, likigat için de aynı noktaya gelineceğine eminim.

Şimdi çok dar bir alandan baktığımızda, mikrobiyota obeziteye etki eder mi? Hayır diyebiliyoruz. Ama ben diyorum ki, mikrobiyota bozulduğu zaman bağırsak geçirgenliği bozulacaktır, kronik entoksikasyon ve kronik inflamasyon süreci başlayacaktır, otoimmün hastalıklar buna eklenecektir ki mesela ne diyelim? Haşimato tiroidi. Sayın Oturum Başkanı Murat Faik Beyin değerli babası Sayın Gürbüz Erdoğan Hocam benim de hocamdı. 1980 yıllarda Tıp Fakültesi öğrencisiyken haşimato hastalığı o kadar nadirdi ki, tesadüfen bir tane saptanırsa, öğrencilerin görmesi için hastalar 1-1,5 ay klinikte yatırılırdı. Ama şimdi haşimato çok yaygınlaştı. Bu salonda bile neredeyse bayan katılımcıların 5 tanesinden bir tanesinde haşimato olduğuna bahse girebilirim. Dolayısıyla bu çerçevede baktığımızda, bağırsak florasının bozulması uzun vadede endokrin sistemini bozacaktır ve kilo almayla sonuçlanacaktır. Bunu inkâr etmenin kesinlikle mümkün olmadığını düşünüyorum. 3-5 yıl içinde bu noktaya varacağımıza eminim. Teşekkür ediyorum.

PROF. DR. CUMHUR ÖZKUYUMCU: Cumhuriyet Özkuyumcu, Hacettepe Üniversitesi.

Sayın Hocalarım, bu mekanizmalarda lipopolisakkaritleri gösteriyorsunuz, proinflamatuvar sitokinleri gösteriyorsunuz. Şimdi baktığınız zaman, bakterilerde doğal bağışıklık oluşturan lipopolisakkaritin birbirinden farkı yok. Nasıl oluyor ki bir bakteri grubu lipopolisakkaritiyle immün sistemi sitümlü ediyor, proinflamatuvar sitokinler oluşturuyor, bir diğeri yapmıyor; bu mümkün değil. Dolayısıyla lipopolisakkaritle bunu açıklamak pek mümkün değil.

Bir diğer konu da, şimdi hatırlayamıyorum makaleyi, ama normal ve obez ikizlerde yapılan çalışmalarda bakteri oranları değişmesine rağmen, metabolitlerde değişme olmadığının tespit edilmesidir. Bu çok çarpıcıydı. Yani şunu söylemeye çalışıyorum: Şimdi bakterileri gösterdik öyle-böyle, ama belki metabolitlerinde bir farklılık ya göreceğiz veya görmeyeceğiz. Yani bakterinin fazla olduğunu söylemek, az olduğunu söylemekle nereye gideceğiz; bunu anlamıyorum. Bir de lipopolisakkarite dikkatinizi çekmek istedim.

Sabahleyin de Tarkan Hocam sundu, dedi ki, dendritik hücre patojen bakteriyi tanıyor, ayırıyor öbüründen. Nasıl yapıyor bunu? Ben bunu nasıl yaptığını bilmi-

yorum, çünkü böyle bir şey yok. Yani patojen bakteri, ben patojenim, öbürü ben değilim demiyor ki. Bunu ancak toksinleriyle yapar, etkisiyle yapar ama o inflamasyonu yaratmadığı sürece yapmaz diye biliyorum. Teşekkür ederim.

PROF. DR. H. TANJU BESLER: Ben Cumhur Hocama çok teşekkür ediyorum ve yürekten katılıyorum.

Sonuç itibarıyla, buradaki sunulan mekanizmaların hepsi aslında moleküler düzeyde kesinlik kazanmamasına, bilimsel çalışmalardan elimizde olası sonuçların yorumlanması sonucu kesinlik göstermeyen ancak olası mekanizmalar olarak değerlendirilebilmektedir. Elimizde gerçekten neden-sonuç çalışması olması için insanda böyle bir modellemeyi yapıp bağırsak duvarından gerçekten lipopolisakkaritenin belli bakteriler tarafından yapıp içeride aynı metabolik fenotipi oluşturduğunu gösterirsek ancak bunu söyleyebiliriz. Mesela obezlerle ilgili iyi bir noktaya değindiniz, sonuçta hani obez ikizlerle heritabilite olarak bakarsak yüzde 50 civarında genetik katkı, yüzde 50 civarında çevresel katkı var. Bu çevresel katkıların böylesine karmaşık bir çevrede yaşayan insan için bir tek mikrobiyotadan kaynaklanması söz konusu değil, olamaz da, dolayısıyla hala çok kompleks sorulara bizim cevap üretmemiz gerekiyor, dediklerinizin tamamına katılıyorum. Konu oldukça tartışma götürmektedir.

PROF. DR. RECEP ÇIBIK: Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Profesör Doktor Recep Çıbık.

Hocama bu konuda yanıt vermek istiyorum. Sayın Hocam, bu ayırım nasıl oluyor? Patojen olan, patojen olmayan nasıl ayırım yapıyor? Tabii ki bunu belirleyebilmek gerçekten kolay değil. Ancak, yapmış olduğumuz bazı deneylerden bahsetmek isterim.

Biliyorsunuz, doğuma yakın zamanda annelerin immün sistemi gevşeme gösteriyor, yani doğuma 3 hafta kala ve doğum sonrası dönemde anneler immün sistemlerinde epey bir gevşeme oluyor, buna bağlı olarak da vajinal flora yeniden bazı spesifik bakterilere özgü olarak kendini toparlamaya başlıyor. Aynı şekilde, annelerin sütlerinde de doğum sonrası aşamada özellikle bifidobakterilere, bifidobacterium infantis, laktobacillus türlerinden bazıları, annenin sütüne taşınıyorlar ve sütün içerisine geliyorlar. Bu mikroorganizmalar nasıl süte geliyor, nereden geliyor? Bu konu üzerine benim yapmış olduğum bir çalışma var. Annelerin dışkıları, özellikle tabi doğuma yakın zamanda ve doğum sonrası dönemde annelerin kan hücreleri, akyuvarları, sütleri ve bebeklerin dışkılarını karşılaştırmalı olarak çalıştık. Normal koşullarda biliyoruz ki sağlıklı bir insanın kan hücrelerinde ya da kanında mikroorganizma yok-

tur, normalde bu böyledir değil mi, hepimiz bunu böyle biliyoruz. Mikroorganizma varsa septisemi vardır diyoruz. Ancak yaptığımız çalışmalarda akyuvarların içinde bakterilerin DNA'larına özellikle bu annelerde rastladık ve müthiş bir bakteri zenginliği, akyuvarların içerisinde müthiş bir bakteri DNA zenginliği vardı. Ama süte geçtiğinde sütün içerisinde sadece bifidobakteriler ve laktobasiller başta olmak üzere birkaç grup mikroorganizmanın varlığı sadece kalıyor.

Burada şu açıdan bu örneği verdim: Kan hücrelerinin içerisindeki bu zenginliğe, bu çeşitliliğe baktığımızda, sütün içerisinde sadece birkaç çeşit mikroorganizmanın bulunması orada müthiş bir filtre mekanizmasının olduğunu, bir tanıma mekanizmasının olduğunu gösteriyor. Ama hangi yolla nasıl tanınıyor, tabi bu başlı başına bir muamma.

DOÇ. DR. KURTULUŞ AKSU: Doktor Kurtuluş Aksu, Ankara Atatürk Sanatoryum Hastanesinde Alerji doçentiyim, göğüs hastalıkları uzmanıyım.

Aslında, biz de yıllarca, örneğin KOAH inflamatuvar hastalık dedik. Astımın da inflamatuvar bir hastalık olduğunu biliyoruz ama temel noktada gelinecek şey şu: Biz bu kronik hastalıkların hepsine kompleks ve heterojen hastalık diyoruz. Bireysel farklılık çok fazla, astımda da, KOAH'da da artık endotiplendirmeye hatta bu hastalıklarda genotiplendirmeye doğru gidiyoruz. Bence bu konulara da baktığımızda aslında bireysel tedavi yani hastalarda kompleks heterojen, gen var, çevre var, pek çok faktör var. Bunların hangisi hangi hastada ne şekilde çalışıyor, onu yapmak çok zor. Bu konudaki yorumlarınızı bekliyorum.

PROF. DR. OKAN BÜLENT YILDIZ: Katılıyorum, yani hakikaten çok zor, ama tabi bilimin işi bu, bir yerden başlamak lazım. Biz aslında tip-2 diyabet derken bir hastalıklar grubundan bahsediyoruz, her iki tip-2 diyabet hastası birbirinin kesinlikle aynı değil. İşte burada da, bu kadar ciddi yatırım yapıp bu çalışmalara girerken hani fenotipin çok iyi belirleniyor olması, doğru sorunun soruluyor olması ve tıpkı bu kompozisyon, fonksiyon bakımının ötesinde belki işe transkripton ve metabolik araştırmayı mutlaka dâhil etmek gerekiyor. Adım adım umarım alan bir yere doğru ilerleyecek.

DOÇ. DR. SÜLEYMAN YILDIRIM: Süleyman Yıldırım, Medipol Üniversitesi. Okan Hocam, güzel bir konuşmaydı, çok teşekkürler.

Konunuzla ilgili değil ama başlangıçta Hacettepe'de multidisipliner bir grup kurduğunuzdan bahsettiniz. Mikrobiyota hakikaten multidisipliner bir konu ve

farklı disiplinlerden bilim insanlarının bir araya gelip çalışması gereken bir konu. Acaba sizin projeleriniz neler? İlerideki çalışma konularınız neler, onu merak ettim? Teşekkürler.

PROF. DR. OKAN BÜLENT YILDIZ: İsterseniz zamanı çok almamak adına arada konuşuruz. Ama hem mikrobiyoloji, hem enfeksiyon hastalıkları, hem de bütün mikrobiyota adına çalışma yapılmış klinik alanlardan birer ya da ikişer arkadaşımız bu grubun içinde yer alıyor, belli aralarla toplanıyoruz.

OTURUM BAŞKANI: Ben de bir katkıda bulana-bilirsem.

Bülent Hoca adım adım ilerleyeceğiz, bir yere gideceğiz inşallah dedi, ama bunun tersi de olabilir. Bilimde bazı konularda dönem dönem moda olur biliyorsunuz. Fahrettin Hocam da burada, geçen onunla da konuşmuştuk, inşallah TÜSEB güzel bir laboratuvar kurarak hepimize bu konuda materyalleri dışarı yollamadan çalışma imkânı yaratacak. Ama bu konuda geriye de gidebiliriz, hiçbir yere gidemeye de biliriz, bunların hepsi mümkün, umarım bir yerlere gideriz.

OTURUM - IV

Oturum Başkanları

Prof. Dr. Hasan Yetim

TÜBA-Gıda ve Beslenme Çalışma Grubu Üyesi
Erciyes Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi
Gıda Mühendisliği Bölümü
Gıda Teknolojisi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Fatih GÜLTEKİN

TÜBA Asli Üyesi
TÜBA-Gıda ve Beslenme Çalışma Grubu Üyesi
Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı



Prof. Dr. Nurdan Tözün
Acıbadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı
nurdan.tozun@acibadem.edu.tr

MİKROBİYOTA ve KANSER: TEHLİKELİ İLİŞKİLER

Giriş

Tüm dünyada kanser giderek hız kazanmıştır. Kanser multifaktöryel bir hastalıktır. Kanser insidansındaki bu artış genetik yatkınlığın yansısı çevresel faktörlerle ilişkilendirilmektedir. Bunların başında gelen en önemli etken günümüzde mikrobiyota olarak kabul edilmektedir. İnsan vücudunda bakteri virüs ve mantarlardan oluşan 100 trilyonluk bir mikrobiyota nüfusu yaşamaktadır. Bu birliktelik normalde barış ve dayanışma halinde yaşayan iki popülasyonu tanımlarken çeşitli nedenlerle bir tehdit olduğunda “symbiosis” hali “dysbiosis”e, barışçıl bakteriler de hastalık oluşturan “pathobiont”lara dönüşürler. Michael Alford Andrews “*The life that lives on man*” adlı eserinde vücudumuzda yaşayan bu mikroorganizmalar olmadan hiçbirimizin hayatta kalamayacağını ve onlarla olan simbiyotik yaşamımızın ne kadar önemli olduğuna dikkati çekmiştir. Gerçekte de mikrobiyotamız fizyolojik fonksiyonları, özellikle metabolizmayı, kognitif ve nörolojik fonksiyonları, hematopoiezi, inflamasyonu ve bağışıklık sistemini etkilemektedir. Kommensal bağırsak mikrobiyotasının doğuştan gelen (innate) ve adaptif bağışıklık sisteminin gelişiminde ve homeostazında çok önemli rolü vardır. İntestinal mikrobiota’yı etkileyen başlıca faktörler aldığımız eksojen organizmalar, diyet, stres, beslenme durumu, çeşitli hastalıklar, antibiyotikler, enfeksiyonlar, kanser, iklim, immün yanıt, yaş, obezite gibi etmenlerdir^{1,2}. Sadece obezite kanserlerin % 15-20 ‘sine katkıda bulunmakla suçlanmaktadır. Bir diğer önemli nokta da herkesin mikrobiyotasının tek ve kişiye özgü olduğudur. Aynı kişide bile mikrobiyota, diyet ve çevresel faktörlerle zaman içinde değişiklikler gösterebilir. Bu durum çocuklar ve yaşlılar için de geçerlidir. Bebeklerin mikrobiyotası ilk 3 yaş içinde çok değişkenlik gösterir, daha sonra stabil hale gelir. Ancak, daha ileri yaşlarda küçük değişimlere uğrayabilir. Mikrobiyom mikrobiyotanın gen ve genomlarını ifade eder ve bu da insan genlerinden 100 misli fazla gen kodlar³.

Kanserlerin en az %15-20’si enfeksiyöz ajanlar tarafından tetiklenmekte; %20-30’u bütün ürünleri, %30-35’i diyet, fiziksel aktivite azlığı ve/veya enerji denge bozukluğu (obezite) ile ilişkilendirilmektedir^{4,5}. Çeşitli bakteri ve virusların kansere yol açtıkları bilinmektedir. Örneğin, *Helicobacter pylori* (Hp) mide kanserine, HPV virusu serviks kanserine, HBV ve HCV karaciğer kanserine yol açabilir. Kanser ile ilişkilendirilen mikroorganizmaların listesi Tablo 1. de gösterilmektedir. Kanser ile ilişkili olduğu söylenen bakteriler uzun süre «opportünistik» sayılmış, yani kanser yerleştikten sonra o bölgeyi enfekte ettiklerine inanılmıştır. Ancak, bakterilerin doğrudan doğruya karsinojenik olduğuna dair kanıtlar vardır. Madalyonun diğer yüzü ise mikrobiyotanın kanser gelişimine engel olması ve kemoterapi alan kişilerde kemoterapi cevabını etkilemesidir.

MİKROP/VİRUS	KANSERİN YERİ
<i>Helicobacter pylori</i>	Mide
Hepatitis B Virus (HBV) Hepatitis C Virus (HCV) <i>Opisthorchis Viverrini</i> <i>Clonorchis Sinensis</i>	Karaciğer
Human Papilloma Virus (HPV)	Serviks Vagina Vulva Anus Penis Orofarinks
Epstein-Barr Virus (EBV)	Nasofarinks Non-Hodgkin Lenfoma Hodgkin Lenfoma
Kaposi sarkoma ile olan Herpes Virus	Kaposi sarkomu Primary effusion Lenfoma
İnsan T h.li Lenfotropik virus Tip 1	Erişkin T h.li Lenfoma

Tablo 1. IARC tarafından klas 1 karsinojen kabul edilen ajanlar⁶

MİKROBİYOTA –KANSER İLİŞKİSİ

Mikrobiyom-kanser ilişkisi uzun süre bilim insanlarının zihnini işgal etmiştir. Bakteriyel mikrobiyom karsinogenezi çeşitli mekanizmalar ile tetiklemektedir. Kanser gelişimi disbiozisin yarattığı DNA hasarı ve genetik değişiklikler ve kronik inflamasyonun meydana getirdiği proinflamatuvar durum ile ilişkilendirilmiştir. Normalde adaptif bağışıklık sistemi tümör gelişimini “immün gözlem” yoluyla engeller. Kommensal bakteriler konağın immün sistemini aktive ederek homeostazi sağlarlar.

Bağırsak bariyer fonksiyonunun bozulması mikrobiyota ile ilişkili birçok hastalığın etyolojisinden sorumlu tutulmuştur.”Leaky gut” (aşırı geçirgen bağırsak) sendromu sızıntı oluşturan bağırsak duvarının ve hasarlanmış epitelin LPS gibi bakteriyel ürünlerin geçişine izin vermesi ve bunun da bağışıklık sistemini uyarması ile açıklanmaktadır. Tam olarak ispatlanmamış olsa da bu teori cazip bir teoridir.^{7,8}

Kanser oluşumunda mikrobiyotanın rolü 3 başlık altında incelenebilir (Şekil 1):

A. Translokasyon: Mikrobiyom ve konak ilişkisi bozulması bakteriyel translokasyona ve inflamasyona yol açar. Burada aracı moleküller olan mikroorganizma kökenli moleküler pattern’ler (MAMP’s) birçok hücrede (makrofaj, epitel hücreleri, tümör hücreleri) Toll benzeri reseptörleri (TLR) uyarırlar.

B. Genotoksik etki: Kolibaktin gibi bakteriyel genotoksinler konağın hücrelerine girdikten sonra mikrobiyom ile doğrudan temasta olan sindirim sistemi gibi organların DNA’sında hasar meydana getirir. Genotoksisiste gösteren diğer maddeler mikrobiyotadan salınan hidrojen sülfid(H₂S) ve inflamatuvar hücrelerden serbestlenen reaktif oksijen bileşikleri (ROS) ve reaktif nitrojen bileşikleridir (RNS).

C. Metabolik etki: Mikrobiyom metabolik etkisi ile genotoksinleri uyarır. Asetaldehid, nitrozamin ve diğer karsinojenler aktive olurken östrojen, testosteron gibi hormonların ve safra asitlerinin metabolizması, enerji sağlama mekanizması bozulur (Örn. Obezite de fazla enerji eldesi). Buna karşılık mikrobiyomun kısa zincirli yağ asidi yapımı yoluyla (bütirat) ve kanseri önleyici fitokimyasalları uyararak anti-kanserojen etkisi olduğu da unutulmamalıdır. Şekil 2 de inflamasyon -kanser ilişkisi gösterilmektedir.

Mikrobiyomun tetiklediği inflamasyon diğer taraftan hücre proliferasyonunu arttıran ve apoptozu baskılayan birçok sitokin ve kemokinleri uyararak da kansere yol açar.

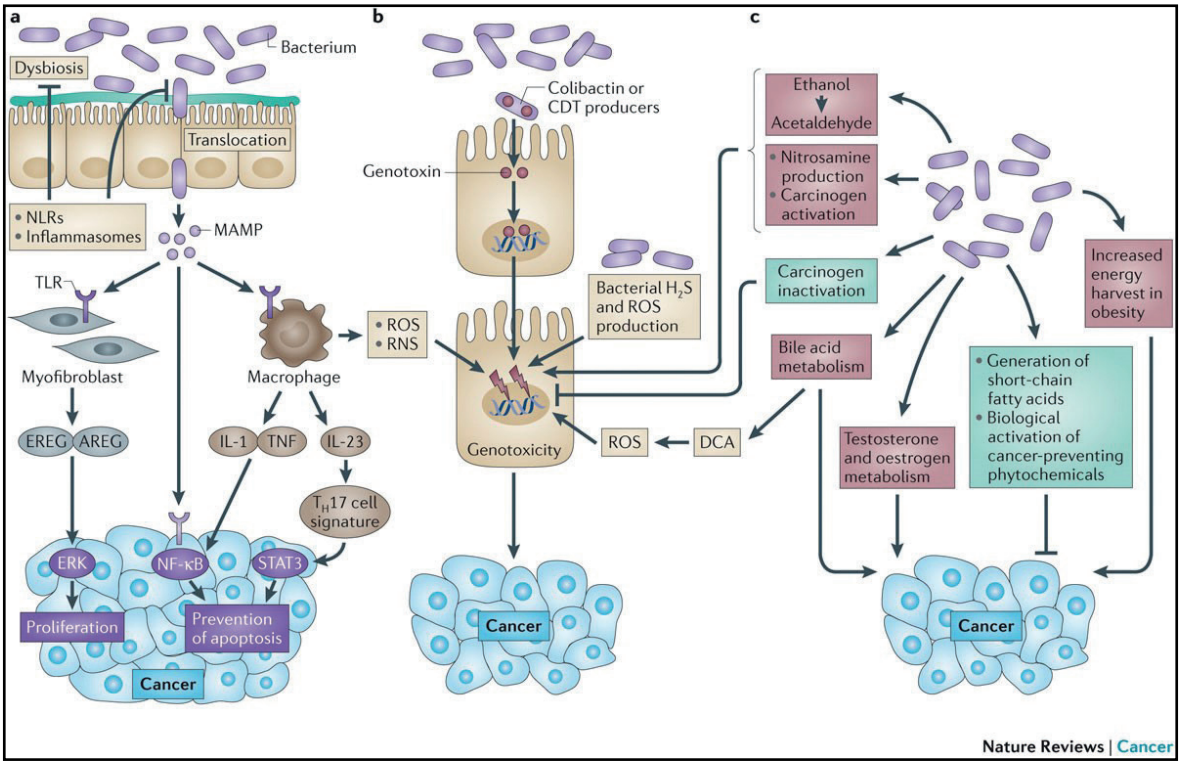
Üzerinde durulması gereken diğer bir faktör de diyetdir. Aldığımız besinler hem mikrobiyota içeriği hem de kanser gelişimi açısından önem taşır. Şöyle ki mikrobiyal metabolizma ürünleri kanser gelişimine katkıda bulunur. Son zamanlarda üzerinde önemle durulan bir diğer konu da uyku ve egzersizin mikrobiyoma olan etkileridir. Biyolojik saat mide asit yapımı, bağırsak motilitesi, hormon yapımı ve ince bağırsaktan besin emilimi gibi birçok fonksiyonun yanında mikrobiyota bileşimini de etkilemektedir^{11,12}.

MİKROBİYOTA KANSER İLİŞKİSİNİ GÖSTEREN KANITLAR

Mikrobiyota kanser ilişkisi üzerine yapılan varsayımlar giderek somut verilere dönüşmektedir. Bunda kuşkusuz metagenomik analize imkân veren ikinci kuşak yüksek verimli sekanslama (high throughput) teknoloji /16S ribozomal RNA tabanlı tekniklerin gelişmesi önemli rol oynamıştır. Klasik kültür yöntemi ile mikrobiyota’nın ancak %30’u üretilebilmektedir. Kaldı ki bu mikroorganizmalar doğal ortamları içinde olmadığından gerçek bir mikrobiyota bileşimini yansıtmamaktadır. Bakterilerin yaşadığı doğal ortamdan elde edilen örneklerdeki genetik materyelin analizine dayalı metagenomik çalışmaları sayesinde mikrobiyotanın çeşitliliği (diversity) ve işlevleri ortaya konmaya başlanmıştır. Bu ucuz, verimli, kültüre bağımlı olmayan poligenetik metot ve 16S rRNA sekanslama yöntemi sayesinde kanserli kişilerin mikrobiyotasının normallerden farklı popülasyonlara sahip olduğu gösterilmiştir. Hızla gelişen tüm genom analizi ve biyoinformatik çalışmaları ileride daha somut bilgiler verecektir.

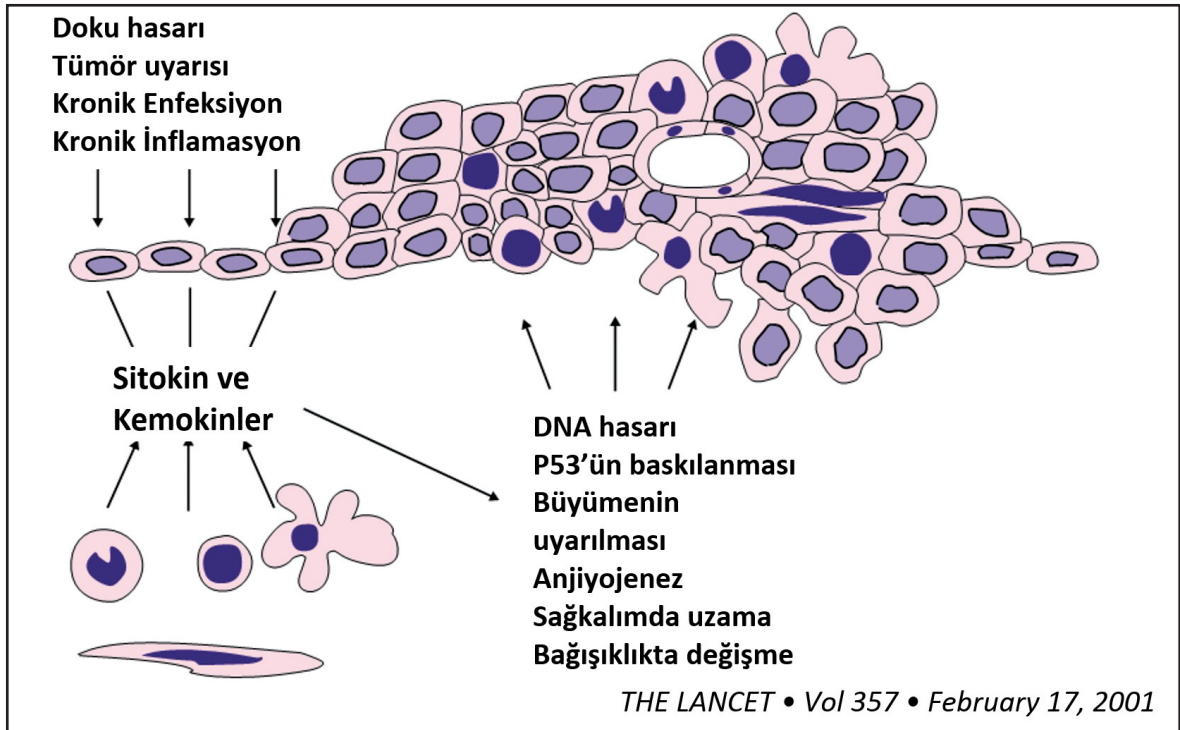
Normalde kommensal insan mikrobiyotasında 50 ayrı filum ve yaklaşık 500 bakteriyel çeşit bulunur. Bakteroid’ler ve Firmicute’ler barsak mikrobiyotasının %90’ını oluşturur. Bunların dışında insan bağırsak mikrobiotasında devamlı bulunan diğer filuslar ise; Proteobacteria, Actinobacteria, Fusobacteria ve Verucomicrobia’dır. 3 adet de enterotip tanımlanmıştır: Bakteroid’ler (enterotype 1), Prevotella (enterotype 2) ve Ruminococcus (enterotype 3)¹³.

Mikrobiyota kanser ilişkisini daha iyi anlamamızı sağlayan bir diğer yöntem de humanize gnotobiyotik sıçanlarda yapılan çalışmalardır. Mikropsuz ortamda yetiştirilen bu “Germ-free” hayvanlar bilinen mikroorganizmalar ile kolonize edildiğinde kanser gelişimi konusunda önemli bilgiler elde edilmiştir. Yapılan bir çalışmada, kolon kanserli hastalara taze dışkı örnekleri sağlıklı germ-free sıçanlara gavaj ile verildiğinde, sıçanlarda kanserin erken bir göstergesi olan hücre proliferasyonu ve insanlardaki adenomatöz polip benzeri aberrant kript odakları (ACF) meydana gelmiştir¹⁷.



Schwabe RF et al. Nature Reviews /Cancer 2013

Şekil.1 Mikrobiyota-kanser yolları (1.no'lu literatürden derlenmiştir)



Şekil 2. Kronik yangı, doku hasarı ve kronik enfeksiyon sitokinleri ve kemokinleri uyararak malign hastalık oluşumuna yol açar⁹

TABLO 2. Mikrobiyota kanser ilişkisi ve mekanizmaları (*Nature Medicine/Cancer*, 2013;13:800-12).

KANSER TÜRÜ	MEKANİZMA HAS-TALIK	KANIT
Bazı Spesifik Bakteriyel Patojenlerle İndüklenen / Bas-kılanan Kanselerler		
Mide Kanseri	Helicobacter pylori ile kronik enfeksiyon	Hastalığın epi-demiyojisi Hp eradikasyonu ile azalması
Gastrik-MALT len-foma IPSID Cild MALT Lenfoma Oküler ad-nexal len-foma	Hp(+) hastalarda, Borrelia Burgdorferi, Campylobacter Jejuni, Chlamydia Psittaci enfeksiyonlarında kont-rol edilemeyen adaptif immün yanıt	Hastalığın epi-demiyojisi Antibiyotik tedavisi
Safra kesesi Kanseri	Salmonelle enterica subsp. Enterica server typhi ile kr enfeksiyon	Epidemiyojisi
Özofagus kanseri	Hp(+) hastalarda daha az risk	Epidemiyojisi
Spesifik Bakteri ya da Virus Larla Oluşan Kanser Tür-leri (Yalnızca Sıçanda)		
Meme Kan-seri	T _{REG} aracılı inflamas-yon	Helicobacter Hepaticus la enfekte APC ^{min/+} sı-çanda kanser
Karaciğer kanseri	Kronik hepatit	H.Hepaticus ile enfekte sıçanda kanser
Kolorektal kanser	TNF ya da NO- aracılı	H.Hepaticus ile enfekte Rag ^{2/-} sıçanda kanser oluşması
Disbiyotik Mikrobiyom/Kommansal Bakterilerle Te-tiklenen Kanselerler		
Kolorektal kanser	Disbiyozis Bariyer yetersizliği Kronik inflamasyon, Bakteriyel genotoksiste	Antibiyotik ile ve mikropsuz sıçanda kanserde azalma. Disbi-yotik mikrobi-yota nakliyle kanserde artma
Karaciğer kanseri	TLR'in aktive ettiği MAMP'lara maruziyet Sekonder safra asitleri-ne maruziyet	Antibiyotik ile ve mikropsuz sıçanda kanserde azalma LPS ve DCA ile kanserde artma
Akciğer Kanseri	KOAH da artmış bak-teriyel enfeksiyon?	Mikropsuz sıçanlarda kan-serde LPS ve enfeksiyonlarla artma
Pankreas kanseri	Kanserde LPS-TLR 'ın tetiklediği artış	LPS 'in kanseri tetiklemesi

Newman ve ark.'nın ApC geninin 1. alelinde mütasyon olan Min sıçanlarda yaptığı çalışmada deney hayvanları Citrobacter Rodentium ile enfekte edildiğinde 6 ay sonra kanserin öncüsü olan adenomlarda 4 misli artış görüldü-ğünü bildirmişlerdir¹⁸. İnsan vücudunda en fazla bakteri kolonda bulunduğundan çalışmaların çoğu kolon kanseri ile ilgilidir. Ancak mikrobiyota sadece lokal etki göster-memekte, diğer organ kanserlerinin (mide, meme, akci-ğer) gelişiminde de rol oynamaktadır. Tablo 2'de mikro-biyota kanser ilişkisi ve mekanizmaları gösterilmektedir.

ÜST SİNDİRİM SİSTEMİ KANSERLERİ:

Mide Kanseri

Bakteriye bağlı kanserlerin prototipi mide kanseridir. H. Piloni enfeksiyonu IARC tarafından Tip 1 karsinojen ola-rak sınıflandırılmıştır. H. Piloni kronik gastrite ve mide kan-serine yol açabilmektedir. 1982'de Warren ve Marshall'a Nobel ödülünü kazandıran buluşları Marshall'ın bakteriyi bizzat yutup şiddetli bir gastrite yakalanmasıyla da doğru-lanmış ve daha önceki inanışları yıkmıştır (mide asit salgısı dolayısıyla steril bir organdır, midenin peristaltizmi, kalın mukus tabakası ve safra reflüsü bakteri kolonizasyonunu engeller vb..) .Midede aside dirençli başka bakteriler de bulunmuştur. Salgıladığı üreaz enzimi sayesinde H pylori yok edilmekten kurtulur. Üreaz enzimi amonyak yapar bu da asidi nötralize eder ve mukus tabakasını geçerek kronik inflamasyona yol açar. Dünya nüfusunun %50'sini enfekte eden bu bakteri bu kişilerin % 1-3'ünde mide kanserine , % 0.1 inde ise MALT lenfomaya yol açmaktadır. Bu durumun açıklaması bazı Hp türlerinde kronik inflamasyonu tetik-leyen *cytotoxin associated gene* (Cag A) ve VacA, üreaz ,NapA2 gibi DNA hasarı yapan ve karsinogenezi tetik-leyen genlerin bulunmasıdır. Kronik bakteriyel enfeksiyon genetik instabiliteye ve mutasyonların artmasına yol açar. Ancak tek başına H. Piloninin mide kanserine yol açma olasılığı düşüktür. Steril sıçanlar tek başına Hp ile enfek-te edildiklerinde %10'unda kanser öncüsü değişiklikler (GIN) olmakta, bağırsak florası ile birlikte Hp verildiğin-de %80'inde gastrointestinal intraepitelyal neoplazi (GIN) gelişmektedir. Bunun açıklaması H. Piloni 'nin yaptığı hi-pokloridri ve atrofinin bakteri aşırı gelişimini kolaylaştırması ve bakterilerin diyetdeki nitratları kanserojen madde-lere çevirmesidir.

Midede 5 majör filum saptanmıştır: Firmicute'ler, Bac-teroides'ler, Actinobacteri'ler, Fusobakteri'ler ve Proteo-bacteri'ler. Uzun süreli Hp enfeksiyonu pH'ı yükselterek mikrobiyotanın yapısını değiştirir ve çeşitli bakteriler kol-onize olur. Ayrıca sürekli PPI kullanımı Hp dışı flora-nın ve atrofik gastritin gelişmesine yol açar. Bu bağlamda uzun süre PPI kullanmanın deney hayvanlarında mide kanseri için risk oluşturduğu bildirilmiştir. Kalın bağırsak mikrobiyotası da Hp (+) kişilerde kanser gelişimine kat-kıda bulunur.

Gastrik MALT lenfoma ise Hp antijenlerine karşı T helper ve B hücrelerinin reaksiyonu ile gelişir ve erken evrede Hp eradikasyonu ile geriler^{14,15,16}

Tüm bu bilgilere rağmen Hp dışı mikrobiyom ve mide kanseri ilişkisi konusunda çalışmalara ihtiyaç vardır.

Özofagus kanseri:

Reflü özofajitine bağlı inflamasyonun meydana getirdiği ve multifaktöryel kökenli bu kanserde mikrobiyotanın katkısı konusunda veri daha azdır. Reflü özofajitinden metaplaziye (Barrett) ilerleyen süreç kanserle sonuçlanabilir. Normal özofagus'ta streptokoklar hâkim iken özofajit ve Barrett özofagusu (BE) olanlarda gram negatif bakteriler çoğunluktadır¹⁹. Diğer bazı çalışmalar BE' da *Veillonella*, Reflü ve BE de *Fusobacterium* daha fazla bulmuşlardır. İlginç bir başka bulgu Toll benzeri reseptör (TLR) kanser ilişkisidir. TLR1, TLR2, TLR4 ve TLR6 ekspresyonu BE displazi ve adenokarsinomda artmış bulunmuştur. Özofagus kanseri ve mikrobiyota konusu daha çok araştırmaya malzeme oluşturacak gibi gözükmektedir.

Kalın Bağırsak Kanseri:

Mikrobiyota kanser ilişkisinin en çok araştırıldığı organ kalın bağırsak olmuştur. Konuya değinmeden önce fekal flora ile mukozal floranın farklı olduğunu belirtmek gerekir. Epiteli örten kalın mukus tabakası bağırsak mukozası boyunca enterositleri bakteriyel ya da gıda antijenlerine karşı korur ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarını önler. Mukozal yüzde anaerobların aeroblara oranı luminal flora göre daha düşüktür. Sıçan bağırsak mikrobiyotasının insanla benzer olması deneysel çalışmaları değerli kılmıştır.

Kolon kanseri bakteri ilişkisi konusundaki ilk çalışmalarda *Streptococcus bovis* (yeni adı *Streptococcus gallolyticus*) arasında ilişki olduğu belirtilmiştir. Kolorektal kanser hastalarının %33- %100'ünde *S. bovis* saptandığı bildirilmiştir. Yeni jenerasyon sekanslama yöntemlerinin gelişmesiyle *Bacteroides fragilis* (*B. Fragilis*), *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*), *Clostridium septicum* (*C. septicum*) *Fusobacterium* spp. Ve *Escherichia coli* (*E. coli*) gibi bakterilerin yanı sıra *Peptostreptococcus*, *Prevotella*, *Parvimonas*, *Lep-totrichia*, *Campylobacter* gibi etkenler de suçlanan ajanlar arasındadır²⁰. Mide kanseri etkeni olan H. Piloni'nin CagA (+) suşları inflamasyon yollarını aktive ederek ve reaktif oksijen ve nitrojen türevlerini serbestleyerek kolon kanseri gelişimine katkıda bulunmaktadır. Sobhani ve ark. nın çalışmasında kolon kanserli hastalarda normal kolonoskopili kişilere kıyasla daha fazla *Bacteroides/Prevotella* popülasyonua rastlandığı tümör örneklerinde de immün

hücrelerin (IL-17) artmış olduğu ifade edilmiştir²¹. Bir diğer çalışmada bağırsak mukoza örneklerinde *Bacteroides fragilis* toksini (bft) kodlayan gene sahip *Bacteroides fragilis* suşlarına rastlanmıştır. Bu toksinin hayvan deneylerinde hücre proliferasyonunu arttırdığı, DNA hasarı yaptığı ve proinflamatuvar efektörleri uyardığı bilinmektedir²².

Kanserden sorumlu tutulan bir diğer bakteri B2 filogrubundan kolibaktin salgılayan *E Coli*'dir. Adenomlu hastaların %62'sinde karsinomu olan hastaların -%77 sinde mukozada bulunur ve çeşitli genleri ifade ederek DNA hasarı ve genomik instabiliteye yol açar. Benzer şekilde bazı gram negatif bakterilerin azoxymethane'a maruz bırakılan sıçanlarda cytolethal distending toxin (CDT) aracılığıyla kolorektal kansere yol açtıkları gösterilmiştir²³.

Son zamanlarda ağız florası bakterilerinin kolon kanseri gelişiminde rolü olduğu ifade edilmektedir. Kanserli kişilerin dışkılarında ağız florası bakterilerinin (*Fusobacterium* ya da *Porphyromonas*'ın) fazla olduğu gösterilmiştir. Kolorektal kansere eğilimi arttırdığı söylenen *Fusobacterium nucleatum* adenomatus poliposis coli (*Apc*)Min/+ sıçanlarda karsinogenezi tetiklemektedir. *F. nucleatum* adhezi-ni FadA, Ecadherin'e bağlanır ve kolorektal kanser hücrelerinde β catenin'i uyarır; bu da hem inflamasyona yol açar hem de Ecadherin'e bağlı tümör büyümesini hızlandırır.

Kalın bağırsak kanseri gelişimindeki temel mekanizma yazımızın başında anlatılmıştır. Özetle bakteriyel disbiozis konağın mikrolara karşı bariyer görevini zayıflatır. Bağırsak epitelini geçirgen hale gelir (leaky gut) ve bakteriyel translokasyon başlar. Makrofajlar kommensal mikrobiyotanın açığa çıkardığı *microorganism-associated molecular patterns* (MAMPs)'leri tanıyarak *Toll benzeri reseptörler* (TLR) aracılığıyla çeşitli sinyal yollarını aktive eder ve inflamasyonu başlatır. Nüklear faktör-kB (NF-kB) aktivasyonu pro-inflamatuvar sitokin salgısına (TNF, IL-1, IL-23) neden olur. Bu da bir taraftan apoptozu inhibe ederken diğer taraftan hücre çoğalmasına yol açar. Kronik inflamasyondaki esas mekanizma ise toksik kimyasalların, prokarsinojenlerin ve kolibaktin (genotoksin) gibi toksik maddelerin salınımı ile ortaya çıkan aşırı miktardaki reaktif oksijen bileşikler (ROS) reaktif nitrojen bileşikler (RNS) ile hidrojen sülfid (H₂S) yarattığı oksidatif stres ve hedef dokuda yoğunlaşan DNA hasarıdır.

Unutulmaması gereken nokta diyetdeki bileşenlerle mikrobiyota etkileşimi sonucu açığa çıkan zarar-

lı maddelerin (özellikle ikincil safra asitleri) yaptığı hasar başta olmak üzere çevresel diğer faktörlerin (sigara, yaş, obezite, alkol, aşırı yağlı beslenme, genetik, ilaçlar, bağışıklık sistemi vs.) kanser oluşumunda rol alan başlıca aktörler olduğudur.

Metagenomik ve proteomik çalışmaları bu konuya ileride açıklık getirecektir.

Karaciğer Kanseri:

Hepatoselüler kanser (HCC) ve mikrobiyota ile ilgili çalışmalar kısıtlıdır. Karaciğer kanserinin başlıca nedeni kronik HBV ve HCV enfeksiyonu ile son zamanlarda giderek artan non alkolik yağlı karaciğer hastalığıdır (NAFLD). Karaciğerin kendine özgü bir mikrobiyotası yoktur. Ancak portal ven aracılığıyla sağlanan bağırsak ilişkisi yine MAMP'lar aracılığıyla çeşitli antijenlere ve bakteriyel metabolitlere maruz kalmasına yol açar. Obezite de kansere yol açan bir disbiozis oluşturur ve Clostridia'lar tarafından ikincil safra asidi: deoxycholic acid (DCA) yapımı artar bu da HCCyi kolaylaştırır^{24,25}. Antibiyotikler LPS ve TLR4'un azaltarak etki edebilir, probiyotikler ise LPS'yi ve aflatoksin'in toksisitesini azaltabilir. Bu konuda geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Pankreas Kanseri:

Pankreasın da karaciğere benzer şekilde kendine özgü mikrobiyotası yoktur. Mikrobiyota ve pankreatik kanser konusunda çalışma çok azdır. Pankreatik ve pankreas kanseri hastalarında oral mikrobiyota değişiklikleri saptanmıştır. İleride bu bir biyomarker olarak kullanılabilir. Ağız mikrobiyotasında bulunan *Porphyromonas gingivalis* ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*'un pankreas kanseri riskini artırdığı, buna karşılık *Fusobacterium* filumunun riski azalttığı bildirilmiştir^{26,27}. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda LPS gibi inflamatuvar MAMP'ların ve onların reseptörü TLR4'ün pankreas kanserini tetikleyebileceği ileri sürülmüştür. Ancak bunun mekanizması bilinmemektedir. Bir başka çalışmada otoimmün pankreatit'te ve pankreas kanserinde *Helicobacter pylori*'nin rolü olduğu iddia edilmektedir.

Pankreas kanseri ve mikrobiyota ilişkisinin üzerindeki esrar perdesi henüz aydınlanmamıştır.

Diğer Kanseler

Akciğer, meme, ürogenital kanseler ve diğer kanselerde mikrobiyotanın rolü konusundaki çalışmalar kısıtlıdır.

Mikrobiyom ve kanser ilişkisi açısından 3 önemli noktaya değinmekte yarar vardır:

1. Tam açıklanamıyorsa da mikrobiyotanın bazı kanserlere yol açabileceği aşikârdır. Bu açıdan probiyotik prebiyotik ya da simbiyotiklerin kanserden korunmada rolü olabilir mi?

Deneysel çalışmalarda *Lactobacillus acidophilus*'un inflamasyonu azaltarak KRK'yi önlediği, kolit ve polipozisi geriletlediği, hücre dizilerinde tümör süpressör geni arttırdığı gösterilmiştir. *Bifidobacterium breve* ve *Lactobacillus rhamnosus*'un pro-inflamatuvar sitokinleri baskıladığı ve konağın DNA metilasyonunu azalttığı bilinmektedir. Probiyotiklerle ilgili çalışmalar umut vericidir.

2. Kanseri olan kişilerde mikrobiyotanın kemoterapiye yanıtı etkilediği ve olası yan etkileri modüle ettiği bilinmektedir. Bu konuda neler yapılabilir?

Mikrobiyotanın kanser tedavisinin etkinliği ve toksisitesi konusunda hem lokal hem de sistemik etkisi vardır. Ancak şimdiye kadarki çalışmalar hep sıçanlarda yapılmış ve ideal mikrobiyota bileşimi henüz ortaya konmamıştır. Bu amaçla yapılacak fekal transplantasyonun yararı konusunda yeterince veri yoktur. Benzer şekilde mikrobiyota manipülasyonunun nüksleri ya da metastazları önleme açısından etkinlikleri henüz açığa kavuşmamıştır^{28,29,30}.

Sonuç

Mikrobiyotanın özellikle sindirim sistemi kanserlerinde önemli katkısı olduğu son yıllarda yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur. Multifaktöryel bir süreç olan karsinogenezde mikrobiyotanın özellikle bakteriyel translokasyon ile inflamatuvar yolağı tetiklemesi, genotoksik etkisi, diyet bileşenleriyle etkileşime girerek metabolizmayı kontrol etmesi göz önünde bulundurulduğunda kanseri önlemede ve kanser tedavisinin etkinliğini sağlamada önemli bir hedef olduğu ve olacağı gözükmemektedir. Hangi yararlı bakterinin hangi dozda ne yolla verilmesi konusu kişiselleştirilmiş tedavinin en güncel ve en sıcak konusunu oluşturmaktadır.

Kanser tedavisi ve önlenmesinde Probiyotik/Prebiyotik kullanımı, fekal transplantasyon, diyet uygulamaları, etkin ve zararsız kombine tedavilerin uygulamaya girmesi için sıçan deneylerinden iyi kurgulanmış insan çalışmalarına geçilmesi ve bunların süratle değerlendirilmesi gerekmektedir.

Bu konuda umut verici gelişmeler olmakla birlikte Winston Churchill'in dediği gibi "Gelecek yavaş ilerlemektedir".

Kaynaklar

1. Schwabe RF, Jobin C. The microbiome and cancer. N on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Biological agents. Volume 100 B. A review of human carcinogens. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2012;100(pt B):1-441.
2. Quigley, E. M. Leaky gut — concept or clinical entity? *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2016;**32**, 74–79.
3. Weber, C. R. Dynamic properties of the tight junction barrier. *Ann. NY Acad. Sci.* 2012;**1257**, 77–84
4. Balkwill F ,Alberto M. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001; 357: 539–45
5. Bultman SJ. Emerging roles of the microbiome in cancer. *Carcinogenesis*. 2014;35:249–255.
6. Johnson D. Enhancing the microbiome through diet, sleep, and exercise. *Medscape*. 2016. http://www.medscape.com/viewarticle/860179_2?nlid=102606_1521.
7. Tözün N, Vardareli E . Gut Microbiome and Gastrointestinal Cancer. *Les liaisons Dangereuses J Clin Gastroenterol* 2016;50:S191–S196
8. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005; 308: 1635_8.
9. Lertpiriyapong K, Whary MT, Muthupalani S, Lofgren JL, Gamazon ER, Feng Y, et al. Gastric colonization with a restricted commensal microbiota replicates the promotion of neoplastic lesions by diverse intestinal microbiota in the *Helicobacter pylori* INS-GAS mouse model of gastric carcinogenesis. *Gut* 2014;63:54-63.
10. Hagiwara T, Mukaisho K, Nakayama T, et al. Long-term proton pump inhibitor administration worsens atrophic corpus gastritis and promotes adenocarcinoma development in Mongolian gerbils infected with *Helicobacter pylori*. *Gut*. 2011;60:624–630
11. Polk DB, Peek RM, Jr. *Helicobacter pylori*: gastric cancer and beyond. *Nature reviews/ Cancer* 2010;10:403-14.
12. Sobhani I et al. Microbial dysbiosis and colon carcinogenesis: could colon cancer be considered a bacteria-related disease? *Gut* 2011; 60 (Suppl 3) A1.
13. Newman JV1, Kosaka T, Sheppard BJ, Fox JG, Schauer DB. Bacterial infection promotes colon tumorigenesis in *Apc(Min/+)* mice. *J Infect Dis*. 2001 Jul 15;184(2):227-30.
14. Yang L, Lu X, Nossa CW, Francois F, Peek RM, Pei Z. Inflammation and intestinal metaplasia of the distal esophagus are associated with alterations in the microbiome. *Gastroenterology* 2009;137:588-97.
15. Gagnière J, Raisch J, Veizant J, Barnich N, Bonnet R, Buc E, Bringer MA, Pezet D, Bonnet M. Gut microbiota imbalance and colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2016 :14; 22(2): 501-518
16. Sobhani I, Tap J, Roudot-Thoraval F, Roperch JP, Letulle S, Langella P, Corthier G, Tran Van Nhieu J, Furet JP. Microbial dysbiosis in colorectal cancer (CRC) patients. *PLoS One* 2011; 6:e16393 [PMID: 21297998 DOI: 10.1371/journal.pone.0016393]
17. Boleij A, Hechenbleikner EM, Goodwin AC, Badani R, Stein EM, Lazarev MG, Ellis B, Carroll KC, Albesiano E, Wick EC, Platz EA, Pardoll DM, Sears CL. The *Bacteroides fragilis* toxin gene is prevalent in the colon mucosa of colorectal cancer patients. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 208-215
18. Arthur JC, Perez-Chanona E, Muhlbauer M, Tomkovich S, Uronis JM, Fan TJ, et al. Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota. *Science* 2012;338:120-3.
19. Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology*. 2005;41:422–433.
20. Tao X, Wang N, Qin W. Gut microbiota and hepatocellular carcinoma. *Gastrointest Tumors*. 2015;2:33–40.
21. Farrell JJ, Zhang L, Zhou Hui, et al. Variations of oral microbiota are associated with pancreatic diseases including pancreatic cancer. *Gut*. 2012;61:582–588
22. Fan, X. et al. Human oral microbiome and prospective risk for pancreatic cancer: a population-based nested case-control study. *Gut* <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312580> (2016).
23. Dzutsev, A., Goldszmid, R. S., Viaud, S., Zitvogel, L. & Trinchieri, G. The role of the microbiota in inflammation, carcinogenesis, and cancer therapy. *Eur. J. Immunol.* 2015;45:17–31
24. Roy S, Trinchieri G. Microbiota: a key orchestrator of cancer therapy. *Nat Reviews/Cancer* .2017 doi:10.1038/nrc.2017.13
25. Bhatt AP, Redinbo MR, Bultman SJ. The role of the microbiome in cancer development and therapy. *CA Cancer J Clin*. 2017 Jul 8;67(4):326-344



Prof. Dr. Esin Şenol
Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı
esin.esenol@gmail.com

ANTİBİYOTİKLER ve MİKROBİYOTA

20. yüzyılın mucize buluşu olarak tanımladığımız antibiyotikler, hastalık tedavilerinde insan yaşamına katkısı ile modern yaşamın vazgeçilmezidir.¹

Ancak yaygın biçimde kullandığımız antibiyotiklerin “kolateral etki” olarak tanımladığımız, amacı/niyeti aşan, önceden bilinmeyen, yan etkileri olan hasarları da kaçınılmaz olmuştur.

Bunların başında 21. yüzyılın en önemli sorunu olarak adlandırdığımız ve 2050 yılında kanserden çok insan ölümüne yol açacağını öngördüğümüz antibiyotik direnci ve kullandığımız pek çok antibiyotiğe dirençli bakteri enfeksiyonları gelmektedir.²

Bir diğer önemli antibiyotik hasarı da, yeni yöntemler ile hakkında artan şekilde bilgilendiğimiz ve insan sağlığı ile yakın ilişkili olduğunu bildiğimiz “mikrobiyota” ile ilişkili değişimdir.

Aslında patojen bakterileri hedefleyerek kullandığımız antibiyotikler, sistemik dolaşımda bulunmakta ve patojen bakterilere ulaşırken mikrobiyota ile de etkileşime girmektedir.

Mikrobiyota, dinamik bir ortamdaki mikroorganizmalar topluluğudur. Yoğun bulunduğu bölge gastrointestinal sistem ve o bölgede de kolon olup ağırlıklı biçimde bakterilerden oluşmaktadır. İnsan sağlığı ve homeostaz için önemlidir. Pek çok koruyucu ve metabolik fonksiyonu vardır.³ Bu fonksiyonlar arasında, sindirim, enerji, endokrin, nöral ve immün yollar aracılığı ile inflamasyonun düzenlenmesi bulunmaktadır.

Önceden yalnızca kültüre dayalı ve kısıtlı sonuçları olan analizlerde, antibiyotiklerin mikrobiyota üzerindeki etkileri ile ilişkili çalışmalarda en çok gösterilmiş bulgu; enterik *Eschericia coli* artışı ve ardından yavaşça normale dönüşüdür. *E.coli*’deki bu artışın “disbiyozis”, olarak tanımladığımız in-

testinal mikrobiyota değişiminin göstergesi olduğu ve konaktaki sistemik stress ile yakın ilişkili olduğu düşünülmektedir⁴. Kısa süreli antibiyotik temasları bile mikrobiyotada, taksonomik ve fonksiyonel çeşitlilik kaybına yol açarak uzun süreli disbiyotik bir sürece neden olabilmektedir.

Antibiyotiklerin mikrobiyota üzerindeki etkileri nedeniyle ortaya çıkan en önemli ve sık yan etki, antibiyotik-ilişkili ishaldir (Aİİ). Aİİ, antibiyotik alırken veya kesildikten 8 hafta sonrasına kadar gelişen ishaldir⁵.

Antibiyotik kullananların %5-29 ‘unda Aİİ gelişmekte olup bunların da 1/3 ‘ü *Clostridium difficile* ilişkili ishaldir (CDİİ)⁶. CDİİ gelişmesi için enyüksek risk, klindamisin, sefalosporinler ve florokinolonların kullanımıdır. Ayrıca hasta ilişkili faktörler de rol oynamaktadır. Yaşlı, hastanede yatan, onkoloji hastası olan ve proton-pompa inhibitörleri kullananlarda risk daha yüksektir⁷.

Mikrobiyel çeşitlilik ve zenginlikteki azalma, enterik enfeksiyonlara eğilim yaratmaktadır. Sağlıklı mikrobiyota, hem enterik patojenleri doğrudan inhibe ederek hem *Lactobacilli* spp. türlerinin bağırsakta mün sin sentezlenmesini uyarması örneğindeki gibi patojenlerin tutunmalarını önlemektedir^{8,9}.

Antibiyotik kullanımının yol açtığı hasar da, bu hasarın düzelmesi de kullanılan antibiyotik, doz ve kullanım süresi ile yakın ilişkilidir.¹ Örneğin siprofloksasin ile gösterilenin tersine oral vankomisin verilmesi, mukoz-ilişkili bakteri miktarını azaltmamaktadır. Hayvan deneylerinde tek bir doz streptomisin kullanımından sonraki ilk 12 saat içinde dışkıdaki bakteri sayısı %90 azalmakta ama ilk 6 gün içinde tekrar antibiyotik öncesi düzeyine ulaşmaktadır¹⁰ Oysa siprofloksasin sonrası bu düzelme dört haftayı bulmakta hatta bazı soylar: taksa (taxa) hiç normale dönmemektedir.

Antibiyotiklerin mikrobiyotaya etkilerinin konak sağlığına uzun dönem etkileri ile ilgili başka çalışmalarla desteklenmesi gerektiği düşünülmektedir. Zaten artan sayıda analizlerin yeni yöntemler ile yapıldığı çalışma, bu etkinin kısa süreli olmayıp uzun süreler boyu bazen kısmen kalıcı olan değişimlere yol açtığını desteklemektedir. Örneğin, bir çalışmada, tek-doz streptomisin sonrası dışkıda ölçülebilir metabolitlerde %80 oranında değişim olduğu ve bu değişimin insan sağlığı ile yakın ilişkili steroid hormonların sentezi gibi süreçlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹¹

Antibiyotik tedavilerinin, özellikle preterm infantlar ve küçük çocuklar gibi en duyarlı gruplarda, mikrobiyota kompozisyonunun değişimi ve antibiyotik direnç genlerinin kazanılması gibi etkilere uzun süreli olarak yol açtığı, sekans analizleri ile gösterilmektedir. Finlandiya 'da; 2-7 yaşlar arası çocuklarda yapılan bir çalışmada en sık makrolid grubu antibiyotikler ile ilişkili olmak üzere, intestinal mikrobiyotada tür çeşitliliği ve zenginliğinde önemli değişim ve azalma olduğu gösterilmiştir. Aralıklı analizler ile sürdürülen bu çalışmada, mikrobiyotadaki değişimin, öngörülen, bildirilen sürelerden de çok daha uzun süre, yaklaşık 2 yıl kadar sebat ettiği ve normale dönmediği gösterilmiştir. Metagenomik alt grupanalizi ise, makrolid direncinin bu çocuklarda yüksek düzeyde olduğu gösterilmiştir. Yaşamın ilk iki yılında bu antibiyotik grubuna maruz kalan çocuklarda, olasılıkla mikrobiyel homeostaz bozulduğu için, ileri yaşlarda obezite ve astım gelişme eğilimi saptanmıştır. Başka bir çalışmada, antibiyotik verilen preterm infantların dışkı örneklerinden metagenomik kütüphane oluşturularak, 794 farklı antibiyotik direnç geni olduğu saptanmıştır. Bu genler bildiğimiz direnç genlerinden farklı olup önceden tanımlanmamıştır.^{12,13}

Ayrıca, 16SrRNA dizi analiz gibi moleküler yöntemler kullanılarak yapılan başka yeni çalışmalarda, antibiyotiklerin bağırsak bakterileri arasında gen transferinin uyarımı ve diğer organlardaki immun cevapların azalması şeklindeki etkileri gösterilmektedir.^{1,13}

Genel olarak antibiyotik- mikrobiyota etkileşimi tablo-1 'de verilmektedir.^{14,15}

Sonuç olarak; insan hücre sayısının 10, gen sayısının 150 katı gen sayısı olan, karmaşık ve dinamik bir yapı olan "mikrobiyom" un ve binlerce mikroorganizma türünden oluşan, bir "ekosistem" olarak tarif edilen "mikrobiyota"nın insanın sağlık ve hastalığındaki önemi gösterilmiştir ve daha detaylı olarak da gösterilmeye devam etmektedir.

Tablo-1: Antibiyotik Mikrobiyota Etkileşimleri

- **MİKROBİYOM BÜTÜNLÜK ve ZENGİNLİĞİNE ETKİ**
 - Çeşitlilik azalıyor: normal mikrobiyota ≈1000 tür, 7000 suş
 - Populasyon dinamikleri bozuluyor
- **İNTRENSİK «KOLONİZASYON DİRENCİ» AZALIYOR**
- **Antibiyotik ilişkili İshal**
- **MAYALARIN AŞIRI ÇOĞALMASI**
- **METABOLİZMA VE VİTAMİN EMİLİMİNİN BOZULMASI**
- **İNFEKSİYON DUYARLILIĞININ ARTMASI**
- **DİRENÇ (R) ve DİRENÇ YAYILIMI**
 - Kısa süreli temas bile; «R» bakteri popülasyonunu stabilize ediyor ve yıllarca bağırsakta kalıyor

Sağlıklılık için mikrobiyota kompozisyonun yapısı ve dengesinin önemi bilinmektedir. Mikrobiyota-konak ilişkisine etki eden çok sayıda dış faktör bulunmaktadır. Ancak bunlar arasında antibiyotikler, hem çok yaygın hem çok erken yaşlardan itibaren ve raporlara göre en iyimser koşullarda %50 gerekmediği halde kullanılan ve mikrobiyotaya en çok etki eden dış faktördür.

Artan sayıda önemli çalışma, antibiyotiklerin mikrobiyotada yarattığı hasarın, bağışıklık sistemi dahil, gastrointestinal sistem dışında da etkileri olduğunu göstermektedir.

Ayrıca, intestinal mikrobiyotanın kendisinin bir direnç geni rezervuarı haline gelebildiği gösterilmektedir. Antibiyotik kullanımı sonucunda, mikrobiyota ile ilişkilendirilen tüm denge ve fonksiyonların etkilendiği ve bu etkinin uzun süreli olduğu rapor edilmektedir.

Kısaca özetleyecek olursak, antibiyotikler başta gastrointestinal enfeksiyonlara duyarlılık ve antibiyotik ilişkili ishallerden obeziteye, bağışıklık sisteminde baskılanmadan intestinal mikrobiyotanın antibiyotik direnç genlerinin kaynağı haline gelmesine yol açmaları nedeniyle insan sağlıklılığında hem kısa hem uzun vadede olumsuz etkiler göstermektedir.

Antibiyotiklerin uzun vadede metabolik hastalıklar ve iltihabi bağırsak hastalıkları (İBH) ilişkisini aydınlatacak çalışmalar da halen sürdürülmektedir.

Ciddi hastaları ve ciddi enfeksiyonları tedavi edecek antibiyotik seçeneklerimizi kısıtlayacak kadar ciddi antibiyotik direnç sorununa karşın, tüm dünyada endüstri, hem yapısal hem koşullardaki zorluklar sebebiyle yeni antibiyotik geliştirilmesi konusunda çalışmalarını yavaşlatmış durumdadır.

Tüm bu veriler göstermektedir ki, antibiyotikler yalnızca gerekli oldukları durumlarda ve optimal kullanılmalıdır. Mikrobiyotaya en az hasar ilkesi “antibiyotik yönetimi” stratejilerinde yer almalıdır.

Kaynaklar

1. Looft T , Allen KH. Collateral effects of antibiotics on mammalian gut microbiomes: Gut Microbes. 2012;5:463-67
2. O'Neill J. Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. Rev Antimicrob Resist. 2014. <http://amr-review.org/Publications>
3. Sankar SA ,Lagier JC, Pontaratti P, Raoult D, Fourniere PE. The human gut microbiome, a taxonomic conundrum. Systemic and Applied Microbiology. 2015;38:276-86
4. Allen HK, Looft T, Bayles DO, et al. Antibiotics in feed induced prophages in swine fecal microbiomes. M Bio 2011; 2: 101128
5. McFarland LV, Ozen M, Dinleyici EC, Goh S. Comparison of pediatric and adult antibiotic associated diarrhea and Clostridium difficile infections. World J Gastroenterol 2016;22:11:3078-3104
6. McFarland LV, Goh S. Preventing Pediatric Antibiotic Associated Diarrhea and Clostridium difficile infection with probiotics ; a meta-analysis. World J :meta-analysis 2013;1:102-120
7. Blossom DB, McDonald LC. The challenges posed by reemerging Clostridium difficile infection. Clin Infect Dis 2007;45:2 :222-227
8. Mack DR. Michail S. Weis S, McDougall L, Hollingsworth MA. Probiotics inhibit enteropathogenic E.coli adherence invitro by inducing intestinal mucin gene expression. Am J Physiol 1999;276:G941-50
9. Lupp C, Robertson ML. Wickham ME, Sekirov I, Champion OL, Gaynor EC, et al. Host-mediated inflammation disrupts the intestinal microbiota and promotes the overgrowth of Enterobacteriaceae. Cell Host Microbe 2007;2:204
10. Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA. The pervasive effect of an antibiotic on the human microbiota as revealed by deep 16S rRNA sequencing. PLoS Biol 2008;6:e280
11. Antanopoulos DA, Huse SM; Morrison HG, et al. Reproducible community dynamics of the gastrointestinal microbiota following antibiotic perturbation. Infect Immun 2009;77:2367-75
12. Korpela K, Salonen A, Virta LJ, Kekkonen RA, et al. Intestinal microbiome is related to lifetime antibiotic use in Finnish pre-school children. Nature Communications 7, 2016. Article number: 10410
13. Gibson MK, Wang B, Ahmadi S, Dantas G. Developmental dynamics of the preterm infant gut microbiota and antibiotic resistance. Nature Microbiol 2016; 1:16024.
14. Jernberg C, Löfdmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. Microbiology 2010;156:3216-3223
15. Jakobsson HE. Jernberg C, Andersson AF, et al. Short-Term Antibiotic Treatment Has Differing Long-Term Impacts on the Human Throat and Gut Microbiome PLoS ONE e.9836 : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009836>

OTURUM-IV TARTIŞMA BÖLÜMÜ

YRD. DOÇ. DR. RÜKSAN ÇEHRELİ: Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Prevanatif Onkoloji Anabilim dalında öğretim üyesiyim. Ben her iki konuşmacımıza çok teşekkür ediyorum.

Bir katkı, bir de sorum olacak. Aslında Nurdan Hocamın konuşması gerçekten beni çok etkiledi. Çünkü ben de benzer konuların heyecanlarını taşıyorum. Belki orada bütiratla ilgili bahsettiğiniz konuya bir ikinci molekülü daha eklemek istiyorum. Mikrobiyotadaki bütün bakterilerin bize sunduğu bir de biyotin dediğimiz bir vitamin var. Biotinezasyon, yani epigenetik mekanizmalar için bu süreç son derece kıymetli ve bu süreçteki DNA'nın korunmasından tutun özellikle de histon modifikasyonuna kadar gidecek olan bütün mekanizmalarda biyotinin rolü tartışılmaz. İşte orada bakterilerin, yani mikrobiyotadaki bakterilerin biyotini sentezleme oranı çok kıymetli. Onu tetikleyecek diyet faktörleri işin içine giriyor. Bütiratla ilgili de aynı şekilde hem epigenetik mekanizmalar, hem biliyorsunuz P21 ve bizim için yine çok kıymetli kabul edeceğimiz histon modifikasyondaki rolleri. Yani şunu söylemek istiyorum: Özellikle, bütiratın sentezinde rol oynayacak olan posadan bahsederiz. Hangi tip posa? Pektin tipi, yüzde 50 oranında bütirat sentezi yapar ve bütirattan sentez yapacak olan bakterilerin de tipleri şu anda literatürde belirlenmiştir. Onun için kolon kanserinde- ki çok uzun bir süreç- bütiratın koruyucu faktörü bu şekilde, WHO'nun da vermiş olduğu raporlarda bu mekanizmayla açıklanmaya çalışılıyor.

Ben biraz önceki konuşmacımızın özellikle antibiyotikler bitti sözüne çok heyecanla katılıyorum. Şöyle ki; yeni bir bakış açısı, yine nutrisyonel immünoloji. Neden? Çünkü bakterilerin bağırsaktaki bu sentez mekanizmalarının dışında immünitedeki rolleri, bağırsağın immünitesiyle ilgili rolü. Hepimiz çok iyi biliyoruz ki immün sistemde aslında kemik iliği, dalak ve lenf nodlarının sayısına baktığımızda, 2.5×10^{10} immünoglobulin sentez yapan hücreler var. Ama bağırsağa baktığımızda 8.5×10^{10} yani immünite açısından bağırsak inanılmaz güçlü bir organ. Onun için galiba oraya çok daha fazla önem vermemiz gerekecek. Nutrisyonel immünoloji yaklaşımları gelecekte çok önemli olacağı düşünülüyor. Biraz da bu yönüyle ilgili müthiş bir literatür heyecanı var, ben bunu paylaşmak istedim.

Size sorum şu olacak: Arsenik cıva ve kobalt, katkı maddeleriyle ilgili sabahki sunumlarda da vardı, ama onlarla da bağırsak kontaminasyonunda çok büyük

sıkıntılar yaratabiliyor. Onun için bu konudaki görüşlerinizi almak isterim. Tekrar çok teşekkür ediyorum.

PROF. DR. NURDAN TÖZÜN: Öncelikle biyotin konusundaki önemli katkınıza çok teşekkür ediyorum. Biotin, değeri çok iyi anlaşılamamış bir vitamin. Hem enerji metabolizmasında, hem de aynı zamanda epitelin yenilenmesinde çok önemli rolü var. Karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında etkili birçok enzimin yapımına da katkıda bulunur. Biotin içeren yumurta sarısı, mayalar, peynir, sebzeler, yer fıstığı, yeşil yapraklı bitkiler gibi besinleri bolca tüketmek gerekir.

İkincisi, her şey beslenmemizle de ilgili hani derler ya, “bizler “ne yersek oyuz. Hakikaten sadece mikrobiyotaya değil, aynı zamanda beslenme alışkanlıklarımız da daha sonraki hayatımızı belirliyor. Kısa zincirli yağ asitlerini daha fazla vücuda verecek, bitkisel gıdalar ya da kompleks karbonhidratlarla beslenmek bugün herkese tavsiye edebileceğimiz şey.

Ben şuna çok üzülüyorum, belki aynı duyguları paylaşanınız da vardır: Bugün beslenme konusunda böyle bir kakofoni yaşanıyor, o bir şey diyor, öteki bir şey diyor. Hastalar gelip bize soruyorlar, açıkçası, ben bunlara cevap veremiyorum. Bizim bildiğimiz tıbbi gerçekler neredeyse ortadan kayboldu. Oysa biz hekim olarak hastalarımızı doğru bir şekilde bilgilendirmek zorundayız.

Diğer söylediğimiz kobalt ve benzeri maddeler ya da diğer mineraller hakkında çok fazla bir literatür bilgisi yok. Belki birçok yönden uyanık olmamız lazım. Sizin ekleyeceğiniz bir şey var mı?

PROF. DR. ESİN ŞENOL: Tarkan burada, belki bir ekleme yapacaktır, o makaleyi kendisi paylaşmıştı. Çünkü glutensiz diyet çılgınlığı nedeniyle NIH'in desteklediği çok ciddi bir makale yayınlandı ve bu makale şunu gösterdi: Dünya nüfusunun %1'i glutenden sakınması gerekirken %25'i glutensiz diyet yapıyor. Ve bu glutensiz diyet yapanlarda arsenik kadmiyum vs. oranları çok yüksek çıkıyor, çünkü ağızdan anüse bir süpürge rolü gören glutenin tam tahılın olmaması gibi bir tuhaf çılgınlık. Yine, aynı oturumda konuşma yapan bir diyetisyen hocamız da şunu söylemişti: Bu yeme çılgınlığının yarattığı inflamasyonun kendisi artık rahatsızlık verici. Yani organik mi yedin, şunu mu yedin falan çılgınlıkları gerçekten belki bu saptama. Mesela, bir enfeksiyoncu olarak, serbest gezen tavuk lafı beni çok irkiltir. O tavuklardan çok güzel Salmo-

nella alırsınız, çünkü aşılılmazlar. Salmonella'nın kendisi de bir inflamatuvar bağırsak hastalığı nedenidir. Ben şunu söylerim, yani aslında endüstriyel gıda meselesi bir evrimsel cevaptır. Burada da galiba bir tuhaf tartışma dönemi var diye düşünüyorum. Belki Tarkan da bir katkıda bulacaktır.

PROF. DR. TARKAN KARAKAN: Çok teşekkür ederim.

Nurdan Hocam ve Esin Hocam'ın bahsettiği gibi, Türkiye'de bu beslenme konusu gerçekten tam bir kaos ortamına döndü. Kanıta dayalı olmadan diyet vermek. Aynı zamanda biz beslenme ile de uğraşıyoruz, burada Bülent Saka da var, aynı ekipteyiz. Biz besleme uzmanları olarak şunu da biliyoruz ki; plasebo cevabı çok yüksektir, herhangi bir diyet tavsiyesi yaptığınızda bir hastalıkta, plasebo cevabı çok yüksek olduğu için ilk aylarda hastalarda bir düzelme olur. Ama bir yılın sonuna baktığınızda bu diyet cevabı kaybolur. Gluten de aslında bunlardan bir tanesi. Glutenle ilgili dünyada çok çalışma yapıldı. Gluten intoleransı, çölyak olmadan gluten intoleransı diye bir şey var ama bu sanıldığı kadar sık değil, oldukça nadir. Gluteni diyetten çıkardığınızda geçici bir rahatlama yaşarsınız, ama bir yılın sonuna geldiğinizde semptomların tekrar döndüğü çalışmalarda gösterildi. Buna ilave olarak, glutensiz diyetin ağır metalleri artırdığını hem de diyabete eğilim hazırlayıcı bir etkisinin olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Besinlerin içerisine nişasta eklendiğinden, glutensiz beslenme, yüksek glisemik indeksi olan bir beslenme tarzıdır ve çok zararlıdır. Normalde glutensiz beslenmeyi biz çok tavsiye etmiyoruz.

Hocamın sorusu, ağır metal aslında önemli bir konu, ağır metal entoksikasyonunun bağırsak bakterilerine olan etkisiyle ilgili bir kaç hayvan çalışması olan makale var, çünkü ben de bu konuda şimdi bir çalışma yapmak için okumuştum, özellikle kadmiyumun bağırsak bakteri yapısını çok bozduğu gösterilmiştir.

PROF. DR. ESİN ŞENOL: Dünya yüzünde ilk kullanılan antibiyotik arsenik biliyorsunuzdur belki de, yani en azından antibiyotik gibi hepsinin etki ettiğini düşünebiliriz.

PROF. DR. MELTEM YALINAY: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim üyesi Meltem Yalınay.

İki konuşmacıya da çok teşekkür ediyorum. Ancak bazı noktaları biraz pekiştirmekte fayda var diye

düşündüğüm için söz almak istedim. Aslında nutrisyonel epigenetik meselesini pekiştirmek istiyorum. Hepimizin bildiği gibi, kanser veya diğer süreçlerin hepsinde en çok göz önüne alınması gereken bir kavramdır. Çünkü bütün bu süreç, aslında gen dizilimi değil de genin ifadenlenmesini etkileyecek kalıplar üzerinden çalışıyor. Mikroorganizmalar, tükettiğimiz gıdaların parçalanmasında bu düşük molekül ağırlıklı maddelerin oluşturmaktadır, bu maddeler DNA metil transferazlar ve mikro RNA'lar aracılığı ile onkogenlerin ve tümör supresörlerin ifadenlenmesini etkiliyor. Çevresel faktörlerle ortaya çıkan epigenomik etkiler ve kişisel gen polimorfizmlerimiz sonucu etkilemektedir. Örneğin yediğimiz bir brokoli hepimize aynı etkiyi yapmaz. Koruma süreçlerinde bu standardizasyon ayrı bir tartışma ve çalışma konusudur. Evet, beslenme konusunda ciddi bir karmaşa var, çünkü kişisel yaklaşmak çok önemli, henüz daha o noktaya hazır değil dünya tıbbı, o noktaya varılınca gerçek sonuca ulaşabileceğiz.

Biz Tarkan Beylerle birlikte Türkiye'de ilk mikrobiyom analizini yapmış grubuz. Yani kantitatif PCR'dan sonra metagenom analizini de Amerika'da bir laboratuvar desteğiyle tamamladık. Bu çalışmalar, ülkemiz için bu alandaki ilk sonuçlardır. Çalışmalarımız devam ediyor. Buradan çeşitli verilere ulaşmak mümkün oluyor ve bu sahiden insanı da çok heyecanlandırıyor. Biraz önce anlatılan metabolik sendromdaki bakteri oranlarının değiştiğini görüyorsunuz, endotoksemiye görüyorsunuz, yani üzerinde çok çalışılacak ve yorumlanacak noktalar var.

Antimikrobiyallerle de bir doktora tezi tamamladık, Helicobacter tedavisinde, mikrobiyotanın hedeflenen bakterilerin kantitatif analizi ile değerlendirilmesinde bakterilerin hepsinin düştüğünü gördük. Ama çok isterdim 3 ay, 6 ay, 3 yıl sonra hala ne düzeydeler, çünkü belki de geri dönmüyorlar. O yüzden iş oldukça ciddi ve karmaşık. Ama kişisel tıba ulaştığımız noktada, yani esas o zaman bir şey söyleyebilecek noktaya geleceğiz diye düşünüyorum. Teşekkür ediyorum.

NEBİ GÖKİRMAKLI: Sayın hocalarım, teşekkür ediyorum. Nebi Gökırmaklı, gıda mühendisiyim.

Size iki soru sormak istiyorum. Günümüzde bir insan için ideal mikrobiyota hangi iç ve dış çevresel faktörlere bakarak belirlenebiliyor ya da belirlenebiliyor mu? İkinci sorum da, probiyotik gıdaların ya da probiyotik gıda takviyelerinin tüketim yoluyla hastalıklardan korunma ve hastalıkların tedavisi üzerine kurgulanan araştırmalar, günümüzde alternatif tıbbın

alanına mı giriyor, yoksa Hipokrates’le beraber başlayıp gelişimine devam eden tababetin alanına mı giriyor, yani modern tıbbın alanına mı giriyor? Teşekkür ederim.

PROF. DR. NURDAN TÖZÜN: İkinci sorudan başlayayım, belki yanıtlaması biraz daha kolay.

Probiyotik gıda takviyeleri konusu henüz bir yere oturmuş değil, hepimiz aynı konuyu konuştuk. Şimdi ideal bir probiyotik yok, ideal bir probiyotikte çok yüksek miktarda bakteri bulunması lazım ve devamlı alınması lazım, yani bıraktığınız anda birkaç gün ya da birkaç hafta içinde eski haline dönebiliyor. Dolayısıyla, şimdi verdiğimiz probiyotiklerin çoğu yeteri kadar bakteri içermiyor, Hoca gayet güzel ifade etti, hakikaten antibiyotiğe bağlı kolitlerde probiyotikler gerçekten etkin. Ama gerçek anlamda bir hastalığa iyi gelebilecek, örneğin inflamatuvar bağırsak hastalığını geri döndürebilecek ya da ideal bir şekilde düzeltebilecek düzeye çıkan bir tane var ama o bile yetersiz. Ülkemizde bildiğim kadarıyla ideal probiyotik yok. En az 5 milyar, hatta tercihen daha üstü bakteri ihtiva etmesi lazım. O nedenle bu prebiyotik ve probiyotik konusu biraz daha çalışılması gereken konu.

İkincisi, bana göre alternatif tıp değil gerçek tıba dönmemiz gerek. Biz uğraştığımıza göre alternatif de olamaz zaten. Ama prebiyotikleri alırsanız, bu tamamen bir bilim alanı, dolayısıyla bu hem bizi ilgilendiriyor, klinisyenleri, hem beslenme uzmanlarını, hem gıda mühendislerini, yani hepimizi ilgilendiren bilimsel bir konu. Bilmiyorum siz ne düşünüyorsunuz?

PROF. DR. ESİN ŞENOL: Beslenme yönünün beni çok aştığının farkındayım. Ancak benim açımdan bağırsaklık ve intestinal mikrobiyota ilişkisi anlamında çok çarpıcı sonuçlar var. Bunu en çok bozanın antibiyotikler olduğunu, bu barışı ve huzuru doğrudan kısa sürede ve tek dozda bile en çok bozanın antibiyotikler olduğunu ve antibiyotik kullanımının anlatamayacağım korkunçlukta sonuçları olduğunu söyleyebilirim. Bunu anlatmakta çok güçlük çekerken mikrobiyota çalışmaları geldi diyebiliriz. Ama ideal bir kompozisyon bunların hepsi bireysel, hepsi coğrafi. Tabi ki ideal bir kompozisyonunun kaba göstergeleri tanımlanıyor, yani nasıl karaciğer fonksiyon testleri, kaba marker ise burada da var kaba markerler, hatta sadece kültürle çalıştığımız dönemlerde bile bu kaba çıkarsamaları yapabilecek durumdayız. Ama bence, toplu genel bir şey söylemenin en zor olduğu alanlardan bir tanesi.

OTURUM BAŞKANI: Sanıyorum Hocam, sabahki konuşmalardan anladığım, vejetaryen beslenenler ideale yakın mikrobiyotaya sahip oluyorlar...

PROF. DR. NURDAN TÖZÜN: O da çok abartılı bir boyuta ulaştı. Çünkü vejetaryenler hayvanların eti haricinde hayvanlardan elde edilen süt, yumurta gibi gıda maddelerini tüketirken veganlar et, süt, yumurta dâhil hiçbir hayvansal gıdayı ve giysileri tüketmiyor. Bu bana göre çok eksik bir beslenme gibi geliyor. Şimdi Hocanın söylediğine küçük bir şey ekleyeceğim, mikrobiyota o kadar değişken ki, yani kişiden kişiye değiştiği gibi bir kişinin kendi mikrobiyotası da çok çeşitli faktörlerle değişebiliyor. O nedenle hakikaten ideal mikrobiyotayı tanımlamak bana göre biraz zor gibi geliyor.

PROF. DR. CUMHUR ÖZKUYUMCU: Doktor Cumhur Özkuyumcu, Hacettepe Üniversitesinden. Hocam, helikobakter pilori midede bazı kanser türleriyle ilişkili, ama bazılarıysa da ters ilişkili; doğru mu hocam? Yani bazı kanser türleri olanda da helikobakter pilori varsa o görülüyor midede. Bu nasıl olabiliyor? Yani düşünebiliyor musunuz, bir bakteri kanserden sorumlu, ama başka bir bölgesini de kanserinden koruyabiliyor. Ve reflüyle de ters ilişkili, gastroenterolog hocalarım daha iyi bilir. Bunu sormak istedim, teşekkür ederim.

PROF. DR. NURDAN TÖZÜN: Hocam, şimdi helikobakter pilorinin özellikle Cag A genini ve Vac A sitotoksinini içeren türlerinin daha kanserojen olduklarını biliyoruz, bu biraz bakterinin virülans faktörleriyle olduğu kadar konağın genetik yatkınlığıyla da alakalı; birinci özellik bu.

İkincisi, reflüsü olan hastalarda helikobakterinin koruyucu etkisi var diye bir şey söylenmişti, o nedenle de bunlarda helikobakteri tedavi etmeyelim hem reflü artıyor hem de kardiya tümörleri daha fazla görülüyor diye bir inanış vardı. Ancak son zamanlarda bunun geçerli olmadığını bildiren çalışmalar yayınlandı. Koruyucu etki açısından da ben belki şöyle ifade edebilirim: Sadece bu bakterinin virülansı, toksitesi ya da genotoksitesi söz konusu değil, aynı zamanda kişinin bakteriye karşı immün yanıtı da önemli. Dolayısıyla bazı kişilerde en azından kansere sebep olmuyor. Koruyor kelimesini çok kullanmak istemiyorum ama burada kişisel faktörler ve konağın immün cevabı önemli.

ESRA DOĞAN: (Mikrofonsuz Konuşma), Ege Üniversitesi Mikrobiyoloji. Mikrobiyota sempozyumunda bunun da adının geçmesini istiyorum. Öncelikle sunumlarınız harikaydı, iki hocamı da tebrik ediyorum ve daha önceki sunumları da.

Mikrobiyota sadece bağırsak mikrobiyotasından ibaret değil, ben özofagus mikrobiyotası çalıştım. Nur-

dan Hocam bahsetti. Özofagus mikrobiyotasında bir flora olarak streptokoklar var. Yaptığım çalışmada, reflü hastalarında streptokokların sayısında düşme buldum. 50 hasta, 30 gönüllüyle çalıştım ve bu çalışmada prevotella, veynovella türlerinde yani gram negatif patojen dediğimiz bakterilerin sayında artış saptadım. Ve ben altını çizerek söylüyorum. Nasıl midede helikobakter pilori kanser etkisi yaratıyorsa, bence bu tür üzerinde de durulması lazım.

PROF.DR. NURDAN TÖZÜN: Evet, bu konu hala tartışmalı yani haklısınız, bir grup gerçekten özofagus kanserinde de mikrobiyotanın rolü olduğunu söylüyor ama tam aksini iddia eden araştırmacılar da var. Özofagus'ta streptokok ve prevotella hâkim. Kansere olan etkileri tartışılıyor. Daha fazla çalışmaya ihtiyaç var.

ESRA DOĞAN: Hala görsellerde bile mesela özofagusta mikrobiyota hiç gösterilmiyor, ama özofagus gerçekten ağız florasına benzer bir mikrobiyotaya ve kompleks bir bakteriyel popülasyona sahip. Teşekkür ederim.

PROF.DR. ESİN ŞENOL: Mikropsuz hiçbir organ yok, hiçbir yerimiz steril değil.

OTURUM - V

Oturum Başkanları

Prof. Dr. Hasan Hüseyin ATAR

TÜBA-Gıda ve Beslenme Çalışma Grubu Üyesi
Ankara Üniversitesi, Ziraat Fakültesi
Su Ürünleri Mühendisliği Bölümü

Prof. Dr. Tanju BESLER

TÜBA-Gıda ve Beslenme Çalışma Grubu Üyesi
Doğu Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi
Beslenme ve Diyetetik Bölümü Başkanı



Prof. Dr. Tarkan Karakan
TÜBA-Gıda ve Beslenme Çalışma Grubu Üyesi
Probiyotik Prebiyotik Derneği Başkanı
Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı
tkarakan@gmail.com

FEKAL MİKROBİYOTA TRANSPLANTASYONU

Giriş

Fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT) on yıl öncesine kadar emekleme dönemindeydi. Güvenlik ve etkinliği ile ilgili çok fazla bilgi yoktu. Ancak son yıllarda, bu konuda çalışmalar artarak devam etmektedir. 2017 yılı itibarıyla 300'ün üzerinde makale yayınlanmış ve 200 civarında kayıtlı devam eden çalışma mevcuttur. FMT ilk olarak *Clostridium difficile* (C.dif) enfeksiyonunda çalışılmıştır. Rekürren C.dif enfeksiyonundaki yüksek etkinliği diğer alanlarda da çalışmalara cesaret vermiştir. Bu alanlar inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), ilaç dirençli bakteri, irritabl bağırsak sendromu (İBS) ve karaciğer hastalıklarıdır.

FMT ve ilaç-dirençli bakterilerin kolonizasyon direnci

Kolonizasyon direnci, tanım olarak bağırsak mikrobiyotasının dirençli bakterilerinin çoğalması ve kolonizasyonunun engellemesi olarak tanımlanabilir. Bu yeteneğini kaybetmiş bir bağırsak mikrobiyotasına FMT ile yeniden direnç kazanılması tedavinin etkinliğini açıklayabilir. Tıp alanında ve gıda sanayisinde antibiyotiklerin yaygın olarak kullanılması sonucu dirençli bakteriler bağırsakta kolonize olmakta ve insan sağlığını tehdit etmektedir (1). Bu nedenle, FMT dirençli bakterilerin tutunmasını ve kolonizasyonunu azaltmakta potansiyel bir tedavidir. Bilinski ve ark. hastaları 1 ay içinde %60, 12 ayda ise %93 oranında dirençli bakteri kolonizasyonundan kurtarmıştır (2). Rekürren C.dif hastalarında uygulanan FMT'nin, dirençli bakteri genlerini önemli oranda azalttığı gösterilmiştir (3,4). Mahieu ve ark FMT nin vankomisin rezistan Enterokok (VRE) ve karbapenemaz üreten Enterobacteriaceae (CPE) kolonizasyonunu azalttığını göstermiştir (5). Ancak enema şeklindeki FMT uygulamalarının etkili olmadığı, uygulama yolunun tedavi başarısında önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir (6). Stalenhoef ve ark. bir olguda, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonuna neden olan *Pseudomonas aeruginosa* etkenini FMT ile eradike ettiğini göstermiştir (7). Sonuç olarak, FMT uygun hasta ve koşullarda

antibiyotik-dirençli bakterilerin dekolonizasyonunda etkili olabilecek potansiyel bir tedavi yöntemi olarak ortaya çıkmaktadır.

FMT ve İBH

Yakın zamanda yayınlanan bir sistematik derleme ve meta-analiz İBH nin birçok alt tipinde FMT nin remisyon sağlamada etkin olduğu bildirilmiştir (8). Ülseratif kolitte (ÜK) 201/555 (%36), Crohn hastalığında 42/83 (%50.5) ve poşitte 5/23 (%21.5) remisyon oranları bildirilmiştir. FMT öncesinde antibiyotik kullanımı tedavi başarısını arttırmaktadır. Bu nedenle daha önceki çalışmalarda antibiyotik tedavisinin olmaması düşük tedavi oranlarını açıklayabilir (9). Üç randomize plasebo kontrollü ÜK çalışması yayınlanmıştır. En büyük çalışma Paramsothy ve ark. çalışmasıdır ve bu çalışmada plaseboya göre FMT nin remisyon sağlamada üstün olduğu gösterilmiştir. Ancak her iki çalışma da yetersiz tedavi başarısı nedeniyle erken sonlandırılmıştır (10). Ancak bu çalışmada planlanan hasta alımının ancak %58 ine ulaşılabilmesi soru işaretlerini arttırmaktadır. Bu sonuçlar ümit verici olmakla birlikte henüz kanıta dayalı olarak İBH'da FMT tavsiyesinde bulunmak mümkün değildir. Crohn hastalığında (CH) ise durum daha karmaşıktır. Prospektif açık etiketli bir çalışmada, daha önceki tedavilerde başarısız olan hastalarda FMT ile 11/19 (%58) başarı sağlanmış ancak geri kalan hastalarda tedavi dozu artırımı gerekmiştir 7/8 (%87.5) (11).

İBH'da FMT uygulaması ile ilgili birçok bilinmeyen vardır. Bunlar arasında ideal donör kimdir ve kaç seans, ne kadar sıklıkla FMT yapılmalıdır? Step-up yaklaşımı denilen steroid dirençli veya refrakter ÜK olgularında adım adım tedavinin FMT'ye doğru artarak ilerlemesi gibi bazı alternatif yaklaşımlar daha yüksek başarı bildirmektedir (12).

Diğer Gastrointestinal Durumlarda FMT

Fonksiyonel bağırsak hastalıklarından özellikle İBS'de yapılan çalışmalarda %69 yanıt oranları bil-

dirilmiştir. Ancak hasta spesifik uzun dönem tatmin edici başarı ancak hastaların %46'sında elde edilmiştir (13). Tian ve ark. yavaş transit konstipasyonda kontrol grubuna göre anlamlı düzelme sağlamıştır (%36.7 vs %13.3). Tedavi yanıtı 12 hafta takip edilmiştir (14). Diyet lifi ve probiyotik ile birlikte FMT uygulandığında, hastaların %52.5'inde klinik remisyona ulaşılmıştır (15). Kronik intestinal psödo-obstruksiyon ile ilgili bir olgu serisinde, %44 başarı elde edilmiştir (16). Bu hastalar 8 hafta sonra bile normal beslenebilmiştir. Bir olguda fonksiyonel dispepsi olan 5 yaşındaki bir çocukta FMT ile semptomların düzeldiği bildirilmiştir (17).

FMT ve gelecekteki potansiyel

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYK) toplumda giderek artan insülin rezistansı ve adipozite ile birlikte olabilen, potansiyel olarak siroza ve hepatoselüler kansere ilerleyebilen bir hastalıktır. Toplumda basit karaciğer yağlanması görülme sıklığı %25'tir. Hayvan çalışmaları FMT ile kilo kontrolü ve karaciğer yağ miktarında hatta NAS skoru (karaciğer histolojik skoru) düzelmesi bildirilmiştir (18,19). Şiddetli alkolik hepatit hastalarında steroid kullanılamayan bir grupta yapılan çalışmada FMT nin asit ve hepatik ensefalopatiyi geriletmediği, 1 yıllık sağkalımın iyileştiği rapor edilmiştir (%87 vs 33) (20). Bajaj ve ark. hepatik ensefalopati hastalarında FMT ile kognitif fonksiyonların ve disbiyozisin düzeldiğini bildirmiştir (22).

Sonuç

FMT gelecek vaad eden, potansiyel olarak disbiyozisin eşlik ettiği hastalıklara çalışma konusu olabilecek, maliyeti düşük bir tedavidir. Ancak en önemli sorunların başında uzun dönem güvenlik gelmektedir. Bunun dışında metodoloji, uygun donör ve alıcı özellikleri henüz net değildir. Mikrobiyota testlerinin ucuzlaması ve hızlanması ile birlikte alıcı verici mikrobiyotaları FMT öncesi bakılabilir hatta FMT sonrası vericinin mikrobiyotasının alıcıda kolonizasyonu takip edilebilir. Ancak muhtemelen artifisiyel olarak daha standart mikrobiyal çözeltilerin gelecekte feçesin yerini alma ihtimali mevcuttur.

Kaynaklar

1. Forslund K, Sunagawa S, Kultima JR, Mende DR, Arumugam M, Typas A, et al. Country-specific antibiotic use practices impact the human gut resistome. *Genome Res.* 2013;23(7):1163–9.
2. Bilinski J, Grzesiowski P, Sorensen N, Madry K, Muszynski J, Robak K, et al. Fecal microbiota transplantation in patients with blood disorders inhibits gut colonization with antibiotic-resistant bacteria: results of a prospective, single-center study. *Clin Infect Dis.* 2017. doi:10.1093/cid/cix252.
3. Millan B, Park H, Hotte N, Mathieu O, Burguiere P, Tompkins TA, et al. Fecal microbial transplants reduce antibiotic-resistant genes in patients with recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis.* 2016;62(12):1479–86. Antibiotic resistance is a growing problem, and the potential of FMT to modulate antibiotic-resistant microbial populations may play a crucial role in combating this issue.
4. Jouhten H, Mattila E, Arkkila P, Satokari R. Reduction of antibiotic resistance genes in intestinal microbiota of patients with recurrent *Clostridium difficile* infection after fecal microbiota transplantation. *Clin Infect Dis.* 2016;63(5):710–1.
5. Mahieu R, Cassisa V, Hilliquin D, Coron N, Pailhories H, Kempf M, et al. Impact of faecal microbiota transplantation on mouse digestive colonization with two extensively resistant bacteria. *J Inf Secur.* 2017;75(1):75–7.
6. Sohn KM, Cheon S, Kim YS. Can fecal microbiota transplantation (FMT) eradicate fecal colonization with vancomycin-resistant enterococci (VRE)? *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016;37(12): 1519–21.
7. Stalenhoeft JE, Terveer EM, Knetsch CW, Van't Hof PJ, Vlasveld IN, Keller JJ, et al. Fecal microbiota transfer for multidrug-resistant gram-negatives: a clinical success combined with microbiological failure. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(2):ofx047.
8. Paramsothy S, Paramsothy R, Rubin DT, Kamm MA, Kaakoush NO, Mitchell HM, et al. Faecal microbiota transplantation for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis.* 2017. doi:10.1093/ecco-jcc/jjx063. This review offers the most complete up-to-date overview of the evidence regarding FMT for IBD. This is important given the apparent effectiveness of FMT in the induction of UC remission and its potential in CD and pouchitis.
9. Keshmeli AH, Millan B, Madsen KL. Pretreatment with antibiotics may enhance the efficacy of fecal microbiota transplantation in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Mucosal Immunol.* 2017;10(2): 565–6.
10. Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, Libertucci J, Wolfe M, Onischi C, et al. Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2015;149(1):102–9. e6.

11. Vaughn BP, Vatanen T, Allegretti JR, Bai A, Xavier RJ, Korzenik J, et al. Increased intestinal microbial diversity following fecal microbiota transplant for active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(9):2182–90.
12. Cui B, Li P, Xu L, Peng Z, Xiang J, He Z, et al. Step-up fecal microbiota transplantation (FMT) strategy. *Gut Microbes*. 2016;7(4):323–8.
13. Pinn DM, Aroniadis OC, Brandt LJ. Is fecal microbiota transplantation the answer for irritable bowel syndrome? A single-center experience. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(11):1831–2.
14. Tian H, Ge X, Nie Y, Yang L, Ding C, McFarland LV, et al. Fecal microbiota transplantation in patients with slow-transit constipation: a randomized, clinical trial. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171308.
15. Ge X, Ding C, Gong J, Tian H, Wei Y, Chen Q, et al. Short-term efficacy on fecal microbiota transplantation combined with soluble dietary fiber and probiotics in the treatment of slow transit constipation. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2016;19(12):1355–9.
16. Gu L, Ding C, Tian H, Yang B, Zhang X, Hua Y, et al. Serial frozen fecal microbiota transplantation in the treatment of chronic intestinal pseudo-obstruction: a preliminary study. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017;23(2):289–97.
17. Wang J, Gu J, Wang Y, Lin K, Liu S, Lu H, et al. 16S rDNA gene sequencing analysis in functional dyspepsia treated with fecal microbiota transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(3): e80–e2.
18. Brandl K, Schnabl B. Intestinal microbiota and non-alcoholic steatohepatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017;33(3):128–33.
19. Zhou D, Pan Q, Shen F, Cao HX, Ding WJ, Chen YW, et al. Total fecal microbiota transplantation alleviates high-fat diet-induced steatohepatitis in mice via beneficial regulation of gut microbiota. *Sci Rep*. 2017;7(1):1529.
20. Philips CA, Pande A, Shasthry SM, Jamwal KD, Khillan V, Chandel SS, et al. Healthy donor fecal microbiota transplantation in steroid-ineligible severe alcoholic hepatitis: a pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(4):600–2.
21. Bajaj JS, Kassam Z, Fagan A, Gavis E, Liu E, Cox J, Kheradman R, Heuman D, Wang J, Gurry T, Williams R, Sikaroodi M, Fuchs M, Alm E, John B, Riva A, Smith M, Raylor-Robinson S, Gillevet P. Fecal microbiota transplant from a rational stool donor improves hepatic encephalopathy: a randomized clinical trial. *Hepatology* 2017 doi: 10.1002/hep.29306.



Yrd. Doç. Dr. Aycan Gündoğdu

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Erciyes Üniversitesi, Genom ve Kök Hücre Merkezi, Metagenomik Birimi
agundogdu@erciyes.edu.tr

BİR SÜPER-ORGANİZMA OLARAK İNSAN; MİKROBİYOM ve METAGENOM

Giriş

Genom biliminin son yıllarda göstermiş olduğu gelişmeler, kültürleme ve izolasyon olmaksızın mikroorganizmalar ile çalışılabilmesine olanak sağlayan metagenomik yaklaşımları ortaya çıkarmıştır. Bu teknik ilerlemenin ışığında, insan ile ortak bir yaşam sürdüren ve dolayısıyla insanın bir süperorganizma olarak tanımlanmasına neden olan mikrobiyomun hastalık ve sağlık durumundaki rolü tanımlanmıştır. Buna göre hastalık durumunda mikrobiyom önemli değişikliklere (disbiyoz) uğramaktadır. Öte yandan, kısa bir süre önce insan genomundaki genetik varyasyonların insan mikrobiyomundaki taksonomik ünitelerin varlığı/yokluğu veya bağlı bollukları ile ilişkili olduğu ortaya çıkarılmıştır. Bu bulgular bir araya getirildiğinde görülmektedir ki belli hastalıklarla (Örn. diyabet, artirit gibi kompleks hastalıklar) ilişkilendirilen genetik varyasyonların önemli bir bölümü aynı zamanda bu hastalıklarla ilişkilendirilmiş mikrobiyom değişimleriyle örtüşmektedir. Söz konusu yeni bulgulara göre hastalık ve genetik faktörler denklemine ayrıca konak genetiğiyle ilişkili olacak şekilde mikrobiyom içeriğinin de önümüzdeki süreçte girmesi beklenmektedir. Dolayısıyla, insan genomu ve insan mikrobiyomunu kapsayacak toplu metagenomik ve diğer omik yaklaşımların hastalık kapsamında incelendiği yeni deney tasarımlarına önümüzdeki süreçte gereksinim duyulacaktır.

Bir süper-organizma olarak insan

Geçtiğimiz 20 yılda, sağlık bilimlerinin çehresini değiştirmekte olan iki önemli projeye tanıklık edilmiştir: İnsan Genom Projesi (İGP, Human Genome Project-1990-2003)¹ ve İnsan Mikrobiyom Projesi (İMP, Human Microbiome Project-2008-2012)². İnsana ait tüm kalıtsal bilginin ortaya çıkarılmasının amaçlandığı İGP'nin ilk yıllarında, referans genom dizilerinin elde edilmesiyle hastalıklara ait genetik bilgilerin kolaylıkla elde edilebileceği görüşü yay-

gındı. Fakat, geniş çaplı hastalık-kontrol kohortlarının genetik varyasyonlarının incelendiği - geçtiğimiz 10 yıla damgasını vuran - Genom Boyu İlişkilendirme Çalışmalarından (Genome-wide association studies-GWAS) hareketle bu görüş terkedilmeye başlanmıştır³. Kabul gören yeni görüşe göre etki büyüklüğü çok yüksek olan Mendeliyen hastalıklar hariç, bilinen birçok hastalık içerisinde çok sayıda genin yanında genetik ve epigenetik dışı çevresel faktörlerin rol oynadığı kompleks ve sistem seviyesinde bozukluklar ile ilişkilidir⁴.

Söz konusu bu kompleks faktörleri hastalık denkleminde değerlendirdiğimizde, genetik ve epigenetik dışı faktörlerin en önemlileri arasında 'mikrobiyom' yer almaktadır. Bu sebeple özellikle Amerika ve Avrupa başta olmak üzere son 10 yılda mikrobiyom temelli projeler (Örneğin; Amerika Bağırsak Projesi-American Gut, Flemenk Bağırsak Florası Projesi-Flemish Gut Flora Project, Hastane Mikrobiyom Projesi-Hospital Microbiome Project, Dünya Mikrobiyom Projesi-Earth Microbiome Project, Brezilya Mikrobiyom Projesi-Brazilian Microbiome Project gibi) gerçekleştirilmekte ve bu çalışmalara her geçen gün daha büyük örneklem kümeleri ve daha geniş meta-veri içeren 2. basamak projeler eklenmektedir.

Mikrobiyom

Vücudumuzdaki yerleşik mikroorganizma komüniteleri (bakteri, arkea, virus, mantar ve diğer tek hücreli ökaryotlar), bunların genomları ve çevreleyen ortamın bütünü olarak tanımlanan mikrobiyom, insan ile simbiyotik bir "süperorganizma" oluşturmaktadır. Vücudumuzdaki mikrobiyal hücrelerin sayısı toplam insan hücreleri sayısından 10 kat fazla olduğu gibi, milyonlarca farklı gene sahip mikrobiyom elemanları yaklaşık 20.000 gene sahip insan genomundan çok daha büyük bir proteom kodlama ve metabolom üretme potansiyeline sahiptir⁵. Bu komünitenin

büyük bir kısmını oluşturan bağırsak mikrobiyomu, insan ve besin, patojenik organizmalar, toksinler gibi çevresel faktörler arasında bir arayüz oluşturarak çok sayıda metabolik faaliyette (besin sindirimi⁶, vitamin biyosentezi⁷, davranış yanıtı⁸ gibi) insana ortaklık etmektedir. Doğum şekli ve doğumla aktarılan maternal mikrobiyom⁹, bebeklik dönemindeki beslenme¹⁰, beslenme düzeni¹¹, yaşam alanı¹², sosyal etkileşim¹³ zebobiyotiklere maruz kalma¹⁴, patojen ve parazit organizmalar^{15,16} mikrobiyom kompozisyonunu etkileyen çevresel etkenler olarak tespit edilmiştir. Bununla birlikte mikrobiyomun konakla olan etkileşimi bu kompozisyonu doğrudan etkileyen bir diğer faktördür.

Metagenomik Yöntemler

Mikroorganizma kültürü, mikrobiyal çalışmalarda kullanılan yaygın mikrobiyolojik yöntemdir. Fakat kültürleme, sadece kültürlenebilir türler ile çalışmaya imkân verir bu sebeple kültürleme ile geniş bir filogenetik yelpazede araştırma yapılması mümkün değildir. Örneğin, dış ortamda bulunan bakteri türlerinin %1'den daha azı standart tekniklerle kültürlenebilmektedir¹⁷. Ayrıca rezistom, mobilom gibi klinik öneme sahip genetik materyaller konvansiyonel yöntemlerle taranamamaktadır. Bu sebeple, metagenomik yöntemler çevresel DNA örneklerinin, kültüre dayalı olmadan, ortamdaki örneklenildiği ve moleküler incelemeye tabi tutulduğu yöntemler olarak, son dönemde yürütülen mikrobiyom çalışmalarının temelini oluşturmaktadır¹⁸.

Moleküler mikrobiyolojinin yeni paradigması olan metagenomik yöntemler mevcut konvansiyonel mikrobiyolojideki yetersizliklerin -mikroorganizmaların çok büyük bir kısmını örneklenememesi gibi- giderilmesinde oldukça başarılı bir teknoloji haline gelmiştir. Kültürleme olmaksızın, çevresel örneklerdeki tüm genetik materyalin analizine olanak sağlayan metagenomik yöntemler son yıllarda yürütülen mikrobiyom çalışmalarının da temelini oluşturmaktadır. Hastalık teşhisi/ tedavisine yönelik çalışmalar başta olmak üzere, metagenomik yaklaşımlar adli tıpta (deri, saç mikrobiyomundan kimlik tesbiti, ölüm zamanı tesbiti), farmakolojide, evrimsel biyolojide (yeni türlerin keşfedilmesi, taksonomik düzenleme ve doğrulamaların yapılması), gıda mikrobiyolojisinde, endüstriyel mikrobiyolojide (enzim üretimi, biyoyakıt üretimi, biyolojik temizlik gibi) kullanılan önemli bir yöntem haline gelmiştir¹⁹⁻²².

Metagenom Temelli Çalışmalar

Hastalık/sağlık durumunda insan mikrobiyomunun durumunu inceleyen çalışmalar oldukça yeni olmakla

beraber, her geçen gün farklı hastalık kohortları için yeni raporlar birçok ülkeden yayımlanmaktadır. Çoğunluğu mikrobiyal komünite DNA'sının bütününe değil, yalnızca taksonomik profilleri ortaya çıkarabilecek olan 16S rRNA dizilenmesi yaklaşımıyla yürütülmüş çalışmalar olmak üzere, şimdiye kadar yapılan çalışmalar ile Obezite, Tip I ve Tip II Diyabet, Crohn Hastalığı, sedef hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve kolon kanserinde bağırsak mikrobiyomunun disbiyozu uğradığı ve farklı bir metabolik karaktere büründüğü ortaya konulmuştur²³. Bunlara ek olarak, merkezi sinir sistemi ve gastrointestinal sistem eksenindeki etkileşimde bağırsak florasının otonomik nöral, enterik nöral, nöroendokrin ve immün kanallar üzerinden karmaşık bir iletişim etkisi olduğu ortaya atılmıştır²⁴. Pekin Genom Enstitüsü (Beijing Genomics Institute-BGI) tarafından yapılan bir dizi metagenom projesinde ise Tip-2 diyabet disbiyozuna ait biyobelirteçler ortaya çıkarılmış olup²⁵ bu yaklaşımın benzer şekilde romatoid artrit kohortuna uygulanmasıyla bu hastalığa ilişkin mikrobiyom değişimi raporlanmıştır²⁶. Çok yeni bir çalışma olarak, karaciğer kanseri olan hastaların dil mikrobiyomunda yer alan belli taksonomik ünitelerin disbiyozu uğradığı belirlenmiş ve dil metagenomunda non-invaziv karaciğer kanser teşhisinde kullanılabilecek biyobelirteç adayları bulunduğu gösterilmiştir²⁷.

İnsan genomu ve mikrobiyomu

İnsan mikrobiyomunun konak genetiği ile ilişkili olduğu görüşü ilk olarak Benson vd. tarafından ortaya atılmıştır²⁸. Daha sonra bu sonuçları tekrarlayan ve daha fazla ilişkili genom bölgesi keşfeden hayvan deneyleri raporlanmıştır^{29,30}. Bu çalışmalarda ortaya konan sonuçlar incelendiğinde mikrobiyom çeşitliliği ile ilgili tespit edilen kantatif özellik bölgesi (Quantitative Trait Loci-QTL) bölgelerinin *Irak3*, *Lyz1*, *Lyz2*, *Ifng*, ve *Il22* gibi bağışıklık regülasyonunda rol alan genler içeriyor olması oldukça dikkat çekicidir. İnsan genomu - mikrobiyom ilişkisini ortaya koyan insan temelli ilk çalışmalar; (i) yakın akrabaların mikrobiyal çeşitliliğinin benzer olduğu gözlemi³¹ ve (ii) tek yumurta ikizlerindeki mikrobiyom taksonomik ünite benzerliğinin çift yumurta ikizlerine oranla istatistiksel biçimde anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğunu gösteren araştırmalardır^{32,33}. Bu çalışmalar kalıtsallık hakkında ipuçları sunmuş olsalar da herhangi bir insan genomu verisi içermediği için bu ilişkinin ne şekilde yapıldığı hakkında çıkarımlar yapılamamıştır. Nihayet geçtiğimiz yıl yayımlanmış olan iki çalışma ile ilk kez aynı anda insan genomu ve insan mikrobiyomu incelenerek mikrobiyomu şekillendiren genetik faktörler hakkında bulgular ortaya konmuştur. Blekh-

man vd. İMP’de üretilen metagenom verisi içerisinde kontaminasyon olarak bulunan insan genom dizilerini biyoinformatik yöntemler kullanarak ayıklamış ve bu bireylere ait genetik varyasyonları ortaya çıkarmıştır³⁴. Bu çalışmada, genom boyu ilişkilendirme yaklaşımları (GWAS) kullanılarak mikrobiyal çeşitlilik, taksonomik ünite düzeyinde farklılıklar ve mikrobiyal gen düzeyinde ilişkiler tespit edilmiştir. Aynı çalışmada, metabolik/sinyal yolları seviyesinde yapılan analizde melatonin, JAK/Stat, kemokin, CXCR4, bakteri ve virus tanıma resptörleri, safra asidi sentezleme yolları vb. yollara ait genlerin mikrobiyom farklılaşması ile ilişkili olduğu görülmüştür. Söz konusu çalışmayla ortaya çıkan en önemli sonuç ise daha önceki genetik çalışmalarda kompleks hastalıklarla ilişkilendirilmiş insan genleri ile mikrobiyom çalışmalarında kompleks hastalıklarla ilişkilendirilmiş mikrobiyal türler arasında istatistiki ilişki gözlenmesidir. İnsan genomu – mikrobiyom ortak incelemesine yönelik tek deney tasarımı ise Davenport vd. tarafından gerçekleştirilmiştir³⁵. Söz konusu çalışmada koloni hayatı sürdüren Kuzey Amerikalı “Hutterite” komünitesinden 127 bireyin bağırsak mikrobiyomları 16S rRNA dizilemesiyle örneklenmiş, aynı zamanda genom varyasyonları tekil nükleotid polimorfizmi (Single Nucleotide Polymorphisms-SNP) şeklinde genotipleme çipleriyle tespit edilerek GWAS incelemesi yapılmıştır. Bu çalışmada, Blekman vd. tarafından tespit edilen varyasyonlara ek olarak daha fazla sayıda mikrobiyom kompozisyonuyla istatistiki ilişkili SNP tespit edilmiş ve bu genlerin Benson vd. tarafından fare deneylerinde bulunan bağışıklık sisteminde rol alan genlerin insan homologları oldukları rapor edilmiştir³⁶.

Metagenom boyu ilişkilendirme çalışmaları ve biyoinformatik açık

Hastalık/sağlık durumunda mikrobiyom özelliğini inceleyen metagenom çalışmaları, çok yüksek hacimdeki DNA verisinin yüksek profilli bilgisayar sistemleri ve gelişmiş biyoinformatik algoritmalar ile analizine dayanmaktadır²⁵. Bu yaklaşıma göre teranükleotid (Tbp) büyüklüğünü bulan toplam DNA dizileri üzerinden *in silico* gen tespiti yapılarak bu genler bugüne kadar DNA dizilemesi yapılmış organizmaların tanımlanmış genleri ile eşlenmekte, böylece metagenomun gen ve taksonomik düzeyde profillemesi yapılmaktadır. Ancak bağırsak metagenomunda yer alan genlerin tamamının tanımlanamamış olması, verinin önemli kısmının gözardı edilmesine sebep olmaktadır. Örneğin tip-2 diyabet ve romatoid artritinin incelendiği BGI projelerinde ortalamada mikrobiyoma ait genlerin %30’undan fazlasının incelenemediği raporlanmıştır.

Bununla birlikte kullanılan konvansiyonel istatistiki yöntemlerin (örn. tek gen – fenotip korelasyonu, tek taksonomik tür- fenotip korelasyonu) bazı ilişkileri tespit edecek uygunlukta olmadığı bilinmektedir.

Bilgisayar bilimlerinde sıkça kullanılan yeni nesil yapay öğrenme ve sayısal sinyal işleme tekniklerinin ise hastalık/sağlık gruplarına ait mikrobiyom farklılıklarını daha yüksek doğrulukla tespit edip yeni biyobelirteçler keşfedebildiği görülmüştür. Cai vd. Çin ve Avrupa kohortlarına ait tip-2 diyabet verisini en önemli farklılıklara sahip mikrobiyom elemanlarını veri madenciliği yoluyla ortaya çıkaran yaklaşımlarla incelemiş ve hastalık durumunda biyobelirteç olabilecek genleri tespit etmiştir³⁷. Öte yandan Korolev vd.³⁸ Crohn hastalığına ait 16S rRNA verisi üzerinde yapay öğrenme yöntemleri kullanarak aslında popülasyonda azınlıkta olan türlerin de hastalık disbiyozunda rol aldığını konvansiyonel istatistik yöntemleri kullanan De Cruz vd.’nin³⁹ sonuçlarının aksine mikrobiyomun hastalık tahmininde biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini göstermişlerdir. Bahsi geçen iki bulguyu da göz önünde bulunduran biyoinformatik süreçlerin tasarlanması ve metagenom incelemesine özgü analiz algoritmalarının geliştirilmesi hastalık fenotipleri ile yürütülecek metagenom-boyu ilişkilendirme çalışmalarından efektif sonuçlar alınabilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Yapay öğrenme yöntemleriyle bütünlük olarak *de novo* metagenom analizi yapılacak, bu sayede referans veritabanlarında bulunmayan nadir, bilinmeyen türlerin ve genellikle gözardı edilen ökaryot kommensal/parazit organizmaların, DNA virüsü/bakteriyofajların ve diğer mantarların hastalıkla ilişkisinin de incelenebilmesi otoimmün hastalık etiopatogenezinde gözden kaçırılmış ilişkilerin de ortaya konması açısından bir kapı açabilecektir. Mikrobiyom analizine paralel biçimde, genom varyasyonlarının kantitatif özelliklerle ilişkilendirildiği GWAS çalışmalarında da konvansiyonel istatistiki yaklaşımlar tek gen/tek SNP- kantitatif özellik korelasyonu tespitine dayanmaktadır⁴⁰. Ancak hastalıkla veya diğer fenotiple ilişkili genetik ilişkilerin bir çoğunun epistatik (küçük etki büyüklüğüne sahip çoklu genlerin toplam büyük etki yaratması) olduğu bilinmektedir³. Bu durum ise konvansiyonel GWAS yaklaşımının hassasiyetinin düşük olduğu ve yalnızca etki büyüklüğü yüksek olan genetik varyasyonları tespit edebilmesi sonucunu yaratmaktadır. Yapay öğrenme ve veri madenciliği yaklaşımlarının kullanıldığı ve aynı anda çok sayıda genin fenotiple ilişkili varyasyon tespitinin yapıldığı son dönem çalışmalarında ise epistatik çıkarımların dahi yüksek bir istatistiki doğruluk ile yapılabildiği görülmüştür^{41,42}.

Mikrobiyom elemanları da kantitatif özellikler olarak kabul edilerek genom-mikrobiyom ilişkisi GWAS yaklaşımlarına benzer şekilde değerlendirilebilir. Blekhlman vd. ve Davenport vd. tarafından yürütülen iki çalışmada da konvansiyonel GWAS istatistik yaklaşımı gözönünde bulundurulmuştur. Oysa ki insan genomu-mikrobiyom ilişkisinin hem epistatik hem de pleyiotropik olduğu düşünülmektedir⁴³. Bu sebeple, gelecek projeksiyonlarının genetik varyasyonlar ve mikrobiyom analizi çoklu gen etkisini gözönünde bulunduracak yapay öğrenme tekniklerinin uygulanacağı bir metagenom boyu ilişkilendirme çalışması (MGWAS) biyoinformatiği üzerinde şekillenmesi kaçınılmaz görülmektedir.

Referanslar

- [https://www.genome.gov/10001772/all-about-the--human-genome-project-hgp/]
- [http://hmpdacc.org/]
- Gibson G. Hints of hidden heritability in GWAS. *Nat Genet* 2010; 42(7), 558-560.
- Manolio TA, Collins FS, Cox NJ. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 2009;461, 747-753.
- Goodacre R. Metabolomics of a superorganism. *J Nutr* 2007;137:S259 – S266.
- Breznak JA, Brune A. Role of microorganisms in the digestion of lignocellulose by termites. *Annu Rev Entomol* 1994; 39, 453-487.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. *Nature* 2007; 449, 804-810.
- Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2012;13, 701-712.
- Van den Abbeele P, Gerard P, Rabot S, et al. Arabinoxylans and inulin differentially modulate the mucosal and luminal gut microbiota and mucin-degradation in humanized rats. *Environ Microbiol* 2011;13: 2667-2680.
- Zhang C, Zhang M, Wang S, et al. Interactions between gut microbiota, host genetics and diet relevant to development of metabolic syndromes in mice. *ISME J* 2010;4: 232-241.
- Hacquard S, Garrido-Oter R, Gonzalez A, et al. Microbiota and host nutrition across plant and animal kingdoms. *Cell Host Microbe* 2015;17:603-16.
- Lax S, Smith DP, Hampton-Marcell J, et al. Longitudinal analysis of microbial interaction between humans and the indoor environment. *Science* 2014;345:1048-52.
- Tung J, Barreiro LB, Burns MB, et al. Social networks predict gut microbiome composition in wild baboons. *Elife*. 2015, 4.
- Maurice CF, Haiser HJ, Turnbaugh PJ. Xenobiotics shape the physiology and gene expression of the active human gut microbiome. *Cell* 2013;152:39-50.
- Morton ER, Lynch J, Froment A, et al. Variation in rural African gut microbiomes is strongly shaped by parasitism and diet. *bioRxiv* 2015. DOI: 10.1101/016949.
- Hoffmann C, Hill DA, Minkah N, et al. Community-wide response of the gut microbiota to enteropathogenic *Citrobacter rodentium* infection revealed by deep sequencing. *Infect Immun* 2009; 77:4668-78.
- Singh BK, Millard P, Whiteley AS, Murrell JC. Unravelling rhizosphere-microbial interactions: opportunities and limitations. *Trends Microbiol* 2004;12:386-93.
- Zhang J, Chiodini R, Badr A, Zhang G. The impact of next-generation sequencing on genomics. *J Genet and Genomics* 2011;38:95-109.
- Kennedy J, O'Leary ND, Kiran GS, et al. Functional metagenomic strategies for the discovery of novel enzymes and biosurfactants with biotechnological applications from marine ecosystems. *J. Applied Microbiol* 2011; 111: 787-799.
- Butler MS, Blaskovich MAT, Owen JG, et al. Old dogs and new tricks in antimicrobial discovery. *Curr Opin Microbiol* 2016; 33: 25-34.
- Tridico SR, Murray DC, Addison J, et al. Metagenomic analyses of bacteria on human hairs: a qualitative assessment for applications in forensic science. *Investigative Genetics* 2014; 5:16.
- Metcalf JL, Xu ZZ, Bouslimani A, et al. Microbiome tools for forensic science. *Trends Biotechnol* 2017; 35: 814-823.
- Ehrlich, SD. The human gut microbiome impacts health and disease. *C R Biol* 2016; 339:319-323.
- Ghaisas S, Maher J, Kanthasamy A. Gut microbiome in health and disease: Linking the microbiome-gut-brain axis and environmental factors in the pathogenesis of systemic and neurodegenerative diseases. *Pharmacol Ther* 2016;158: 52-62.
- Qin J, Li, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012;490(7418), 55-60.
- Zhang X, Zhang D, Jia H, et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nature medicine* 2015; 21: 895-905.
- Lu H, Ren Z, Li A, et al. Deep sequencing reveals microbiota dysbiosis of tongue coat in patients with liver carcinoma. *Nature Sci Rep* 2016; Article number: 33142.
- Benson AK, Kelly SA, Legge R, et al. Individuality in gut microbiota composition is a complex polygenic trait shaped by multiple environmental and host genetic factors. *PNAS* 2010; 107:18933-8.
- Leamy LJ, Kelly SA, Niefeldt J, et al. Host genetics and diet, but not immunoglobulin A expression, converge to shape compositional features of the gut mic-

robiome in an advanced intercross population of mice. *Genome Biol* 2014; 15:552.

30. Org E, Parks BW, Joo JW, et al. Genetic and environmental control of host-gut microbiota interactions. *Genome Res* 2015; 25:1558-69.
31. Zoetendal EG, Akkermans ADL, Akkermans-van Vliet WM, de Visser JAGM, de Vos WM. The Host Genotype Affects the Bacterial Community in the Human Gastrointestinal Tract. *Microb Ecol Health Dis* 2011; 13:129-134.
32. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 2012;486:222-227.
33. Goodrich JK, Waters JL, Pool AC, et al. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell* 2014; 159:789-799.
34. Blekhman R, Goodrich JK, Huang K, et al. Host genetic variation impacts microbiome composition across human body sites. *Genome Biol* 2015;16:1-12.
35. Davenport ER, Cusanovich DA, Michelini K, Barreiro LB, Ober C, Gilad Y. Genome-Wide Association Studies of the Human Gut Microbiota. *PloS one* 2015;10:e0140301.
36. Davenport ER. Elucidating the role of the host genome in shaping microbiome composition. *Gut Microb* 2016; 7:178-184.
37. Cai L, Wu H, Li D, Zhou K, Zou F. Type 2 Diabetes Biomarkers of Human Gut Microbiota Selected via Iterative Sure Independent Screening Method. *PloS one* 2015; 10:0140827.
38. Wang F, Kaplan JL, Gold BD, et al. Detecting Microbial Dysbiosis Associated with Pediatric Crohn Disease Despite the High Variability of the Gut Microbiota. *Cell Rep* 2016;14:945-955.
39. De Cruz P, Prideaux L, Wagner J, et al. Characterization of the gastrointestinal microbiota in health and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:372-390.
40. Bush WS, Moore JH. Genome-wide association studies. *PLoS Comput Biol* 2012;8: e1002822.
41. Okser S, Pahikkala T, Airola A, Salakoski T, Ripatti S, Aittokallio T. Regularized machine learning in the genetic prediction of complex traits. *PLoS Genet* 2014; 10.11: e1004754.
42. Hennings-Yeomans PH, Cooper GF. Improving the prediction of clinical outcomes from genomic data using multiresolution analysis. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform* 2012;9: 1442-1450.
43. Benson AK. Host genetic architecture and the landscape of microbiome composition:humans weigh in. *Genome Biol* 2015; 16:203.



Doç. Dr. Süleyman YILDIRIM
İstanbul Medipol Üniversitesi
Uluslararası Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
sulemanyildirim@medipol.edu.tr

MİKROBİYOTA-BEYİN-BAĞIRSAK EKSENİ

Özet

Mikrobiyom çalışmalarında beyin-bağırsak-mikrobiyota yeni ve heyecan verici bir konu olup son beş yılda bu konu üzerine önemli kanıtlar yayınlanmıştır. Gastrointestinal sistemde yaşayan mikroorganizmaların santral ve periferdeki sinir sistemi yollarlarını immün ve endokrin sistemleri üzerinden veya dolaşıma giren ve henüz tanımlanmamış küçük moleküller ile etkilediği Germ-Free (GF) fare modeli ile yapılan prelinik çalışmalarda ortaya konulmuştur. Mikrobiyota ve sinir sistemi prenatal ve postnatal dönemlerde gelişimi paralel geliştiğinden şizofren, otizm, obezite, anksiyete, migren, depresyon gibi

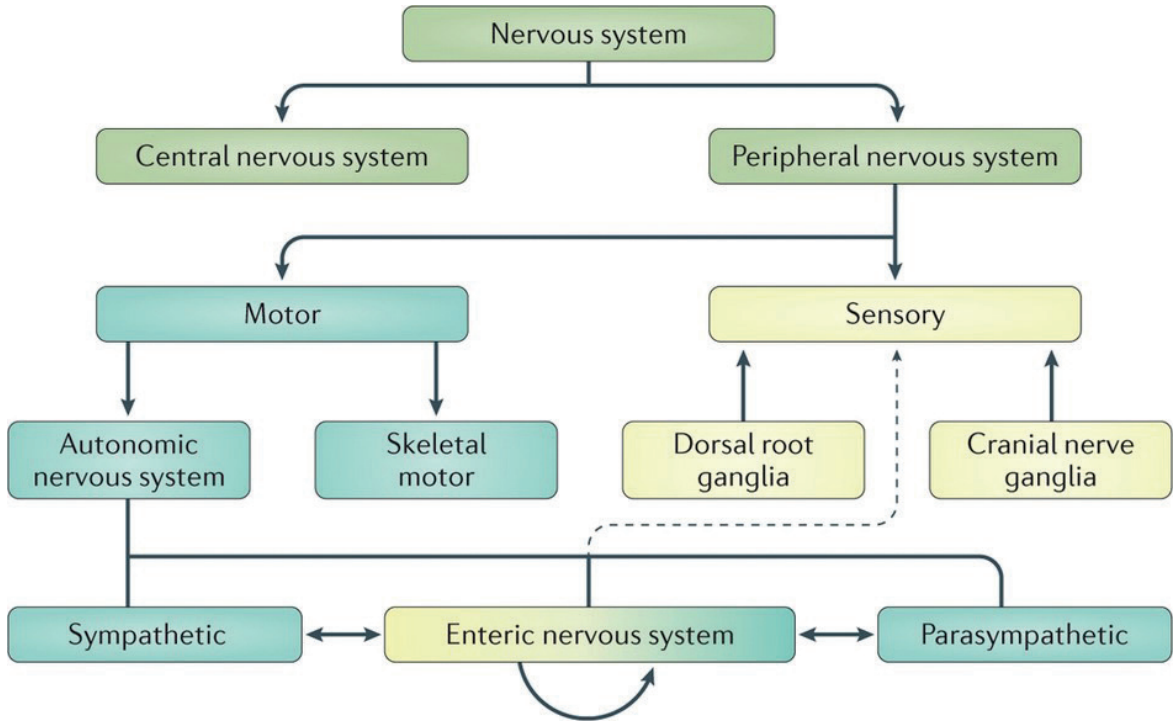
nöropsikiyatrik; Alzheimer ve Parkinson gibi nörodegeneratif hastalıklar üzerinde mikrobiyotanın etkisi son zamanlarda çıkan kanıtlar ve geliştirilen teoriler ışığında yeniden değerlendirilmektedir.

Beyin-Bağırsak eksenini ve mikrobiyota

Beyin-bağırsak eksenini iletişimlerini çift yönlü bir trafik olup santral sistemine bağlanan ve vagus sinirlerini de kapsayan sempatik ve parasempatik sinirler ve enterik sinir sistemi (ESS) üzerinden gerçekleşir (Şekil 1) (1).

ESS bağırsakların hareketini, geçirgenliğini, elektrolit sekresyonu ve kan dolaşımını düzenler. ESS

Şekil 1. Enterik sinir sisteminin periferik sinir sistemi ile etkileşimi (Rao ve Gershon, 2016)



ayrıca ikinci beyin olarak düşünülmektedir. Zira otonom sinir sisteminden bağımsız reflekslere sahiptir (2). Enterik sinirler yemek borusundan başlayıp anüse kadar uzanan sinir sisteminde boylamasal ve sirküler kas tabakaları arasına yerleşik myenterik ve submukozal plexus sinir ağlarını oluşturur (3). Enterik glia hücreleri bağırsak duvarını oluşturan enteroendokrin hücreleriyle sinaptik bağlantı yaptığı yeni çıkan bir yayında gösterilmiştir (4). Böylece bağırsak lümenindeki mikrobiyota bağırsak duvarı hücre tipleri ve santral sistemine kadar uzanan sinirler ile doğrudan etkileme potansiyeline sahiptir. Diğer yandan bağırsak lümenindeki mikrobiyota vücut mikrobiyotasının yaklaşık %90'nı oluşturup immün ve endokrin sistemleri üzerinden dolaylı olarak ve ayrıca henüz son zamanlarda tanımlanmaya başlayan dolaşım sistemine penetre edebilen mikrobiyota kaynaklı küçük moleküller ve mikrobiyal toksinlerin beyin işlevlerini etkilediği son birkaç yıldır çıkan özellikle Ger-Free (GF) fare modeli ile yapılan deneylerle ortaya konulmuştur (5, 6).

Lenfosit immün hücrelerinin çok büyük kısmı gastrointestinal sistemde yerleşiktir. Benzer şekilde enterik nöron sayıları omurilikten geçen sinirlerin sayısı kadar hatta daha fazla olduğu tahmin edilmektedir. Bu bakımdan nöron bağlantıları ve immün sistemi bağırsaklarda başlayan hastalıkların SSS'e dağılmasında rol alabilir. Ya da ESS sinirleri yapı ve nörokimyası benzer olduğundan santral sistemi patofizyolojisi enterik semptomlar olarak ortaya çıkabilir (örneğin nörodejeneratif hastalıklarda görülen kabızlık, iştahsızlık, kronik ağrı, vb.). Bağırsakta sinir sistemi – immün sistemi ve mikrobiyota iletişimlerinin moleküler mekanizmaları son zamanlarda yapılan çalışmalarla daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır (7). Enterik sinir hücrelerinin ve makrofajların başkalaşım olgunlaşması ve homeostazı immün sistemi (ve mikrobiyotadan) gelen sinyallere bağlıdır (8).

Mikrobiyota-beyin işlevlerini etkileyen potansiyel mekanizmalar

Bağırsak mikrobiyotasının beyin işlevlerini ve konakçının davranışlarını etkilediğine ilişkin hipotezler formüle edilmiştir (9, 10).

1. Stres-Hypothalamus–pituitary–adrenal (HPA) eksenini, diyet ve bağırsak geçirgenliği;
2. Dizbiyoz ve inflamasyon
3. Vagus siniri
4. Kısa zincirli yağ asitler (Bütirik, Propionik, Asetik asitler)
5. Amino asit metabolizması (özellikle Triptofan ve Kynurenin yolları).

6. Safra asitleri, Pankreatik Hormonlar (PYY, GLP-1, CCK)
7. Bağırsakta serotonin, dopamin, gama-bütirik asit (GABA) sekresyonu

Yukarıdaki hipotezlere ilişkin en kuvvetli kanıtlar GF fare modeli kullanılarak elde edilmiştir.

Germ-Free fare deneyleri ile elde edilen kanıtlar

GF farede (embriyodan itibaren steril ortamda tutulan fare) normal fareye kıyasla gastrointestinal immün sistemi lenfosit dokuları gelişmemekte/az gelişmektedir (11). Beyin makrofajı olarak bilinen mikrogliya hücreleri GF farede yeterince gelişmeyip immün cevabı zayıf kalmaktadır. Ancak bu olumsuz durum mikrobiyotanın ürettiği kısa zincirli yağ asitleri ve bakteriyel mono-kolonizasyon ile düzeldiği görülmüştür (12). Sinaptik bağlantılar üzerinde kritik görevleri olan mikrogliya hücreleri işlevleri böylece mikrobiyotadan gelen moleküler sinyallere ihtiyaç duymaktadır.

Benzer şekilde GF farede endokrin sistemi bozuklukları gözlemlenmiştir. Konakçının iştahından, stres cevabı, cinsellik ve depresyona kadar davranışsal etkileri olan serotonin hormonunun %95'i bağırsaklarda üretilmektedir. GF farede serotonin hormonu serumda oldukça azaldığı bulunmuştur (13). Benzer şekilde GF fare ile yapılan deneylerde organizmada kritik görevleri olan diğer hormonal salınım bozuklukları (dopamin, norepinephrin, ghrelin, leptin, TSH, corticosterone, vs) olduğu bulunmuştur (14).

Bağırsak mikrobiyotası ve sinir sistemi gelişimi

İnsan beyin gelişiminde ilk üç yıl kritik önemdedir zira bu dönemde beyin hacmi yetişkin beyin hacminin %85'ine ulaşmaktadır. Ayrıca postmortem insan beyinleriyle yapılan çalışmada sinaptik bağlantıların (duyusal, görsel ve prefrontal) prenatal dönemden itibaren 1500 gün içinde maksimum seviyelere ulaştığı ancak orta yaşlara kadar sinaptik budamanın devam ettiği bulunmuştur (15). Maternal diyet, enfeksiyon, prenatal stres ve daha önemlisi yine üç yaşına kadar yapı ve kompozisyon bakımından evrilen insan mikrobiyotası sinir sistemi yapısal gelişimine etkisi olabileceği öngörülmüştür. Gerçekten de beyin mikrogliyaların mikrobiyotaya yokluğunda gelişmediği ve mikrogliyaların sinaptik budamadaki kritik rolü düşünüldüğünde mikrobiyotanın sinir sistemi yapısal gelişimi üzerine güçlü etkisi olduğu sonucuna ulaşmak mümkündür. Ancak bu hipotezleri destekleyen moleküler ve hücresel kanıtlar henüz bilinmemektedir.

Kaynaklar

1. Rao ve Gershon, Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2016;13(9):517-28
2. Uesaka, T., Young, H.M., Pachnis, V. & Enomoto, H. Dev. Biol. 2016. 417, 158–167.
3. Gulbransen, B. D. & Sharkey, K. A. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2012;9(11):625-32.
4. Bohórquez ve Liddle. J Clin Invest. 2015.125(3):888-90
5. Sridharan GV., vd. Nat Commun. 201. ;5:5492
6. Donia MS ve Fischbach MA. Science. 2015.;349(6246):1254766
7. Veiga-Fernandes, Pachnis V., Nat Immunol. 2017.18(2):116-122
8. Kabouridis, pachnis V., J Clin Invest. 2015; 125(3):956-64
9. Cryan & Dinan, Nat Rev Neurosci. 2012;13(10):701-12
10. Sandhu vd., Transl Res. 2017;179:223-244
11. Sommer and Backhad. Nat Rev Microbiol.2013. 11:227-38
12. Erny vd., Nat Neurosci. 2015;18(7):965-77.
13. Wikoff, vd. PNAS.2011.106:3698
14. Neuman vd., FEMS Microbiol Rev.2015. 39:509
15. Blakemore. 2008. Nat Rev Neurosci. 9:267

OTURUM-V TARTIŞMA BÖLÜMÜ

YRD. DOÇ. DR. SEVDA ER: Öncelikle bu güzel sempozyuma destek veren saygıdeğer hocalarıma teşekkürlerimi sunuyorum. Anadolu Üniversitesi'nden Sevda Er. Yakın bir zamana kadar İstanbul Medipol Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim dalında görev yapıyordum.

Sayın hocalarım, ben birkaç ekleme yapmak istiyorum. Yüksek lisans ve doktora tezlerimde probiyotik ve kanser ilişkileri üzerine çalıştım. Hocam kanser gelişimi üzerine mikro organizmaların ve mikrobiyotanın önemi olduğunu vurguladı. Ama bunun yanında eklemek istediğim şey, özellikle son dönemlerde probiyotiklerin kolon, rahim ağzı, meme kanserlerinin önlenmesi üzerine etkilerine yönelik yapılan pek çok çalışma mevcuttur. Özellikle, bağırsaktaki kolon kanserini önlemede probiyotik mikroorganizmaların azoredüktaz, beta-glukoronidaz enzimleri gibi pro-kanserojenleri kanserojenlere çeviren bu enzimlerin inaktivasyonunda probiyotik mikroorganizmanın önemli olduğuna dair ve kolon kanserini önleme mekanizmalarından biri olarak literatürde karşımıza çıkabilir.

Yine sabah sunumlarından ilk sunuma ekleme yapmak istediğim bir şey daha var. Probiyotik mikroorganizmaların safra asidi ve mide asidine olan direncinden bahsettik. Biliyoruz ki, safra tuzlarının hücre membranı üzerine ciddi anlamda bir sitotoksitesi var ama oral yoldan kullanılacak bir probiyotik mikroorganizmanın, probiyotik bir preparatın sunulmadan önce birtakım testlere tabi tutulması gerekiyor. İşte konuşmacıların söylediği gibi, mide asidi ve safra tuzuna direnç, bunun yanında güçlü adezyon yeteneği, laktik asit ve hidrojen peroksit gibi güçlü antimikrobiyel maddelerin üretmesi gerektiğini söylemek istiyorum. Ve oral yoldan alımla-sabah bir hocam sormuştu- doz çok çok önemli. Probiyotik preparatlara da gözlemlediğimiz, probiyotik ürünlerin en az 10^{8-9} /ml miktarında mikroorganizma içermesi gerekiyor.

Son olarak söyleyeceğim, insan sağlığı-probiyotik mikroorganizmalarla ilgili çok fazla çalışma gözlemleyebiliyoruz, kanserinden tutun alerji olsun ve çok yaygın bir şekilde probiyotiklerin yararlarıyla ilgili de çok çalışma var. Özet olarak, hangi literatüre bakacak olursak olalım, sonuçta şunu söyleyebiliriz: Probiyotikler kesinlikle suşa ve doza bağlı etki gösterir. Yani hepsi anti-kanser aktiviteye sahip olacak ya da alerji veya laktoz intoleransına sahip olacak şeklinde bir yorum yapamayız. Elde ettiğiniz, izole ettiğiniz bir

ürünün mutlaka tüm karakterizasyonunu yapıp ondan sonra piyasaya sürmeniz gerekiyor ve nitekim de bu şekilde piyasaya ürün olarak elde edilip sunuluyorlar. Çok çok teşekkür ediyorum.

PROF. DR. HASAN YETİM: Hasan Yetim, İstanbul Gelişim Üniversitesi. Ben de tüm sunum yapan hocalarımıza teşekkür ediyorum.

Aycan Hocam konuşurken kaçırdım mı diye söz aldım, çünkü daha önceki konuşmalarda örneklerin yurt dışına gönderildiğinden bahsedildi. Erciyes Üniversitesinde benzer analizler yapılıyor veya yapıldı mı dediniz; bu konuyu aydınlatırsanız memnun olurum. Bu tür çalışmalar daha henüz Türkiye'de yapılamıyor, siz yapmaya başladınız mı? Teşekkür ederim.

YDR. DOÇ.DR. AYCAN GÜNDOĞDU: Teşekkür ederim Hocam.

Şunu söylemek istiyorum: Tabiri caizse, bizim bahsettiğimiz projelerin hepsi %100 yerli yapımı. Dizaynını kendimiz yapıyoruz, bir araştırma gurubumuz var, ön çalışmalarını yapıyoruz. Erciyes Üniversitesi genom ve kök hücre merkezinde, sekanslamayı kendimiz yapıyoruz, nanaporumuz var, Oxford nanapor, analizi kendimiz yapıyoruz, çok iyi bir biyoenformatikçimiz var, çok şanslıyız. Daha sonra değerlendirmeleri, yani bütün aşamalar tamamıyla -bütçe de TÜBİTAK'tan, Türkiye'den- Türkiye'de yapılan yerli yapım projeler. Teşekkür ederim.

ESRA DOĞAN: Ege Üniversitesi Mikrobiyoloji, Esra Doğan. Öncelikle çok teşekkür ediyorum, yine harika sunumlar dinleme fırsatı yakaladık.

Ben Aycan Hocanın anlattığı şeylerden çok heyecan duydum. Çünkü bu nano gözenek DNA dizilemesi ile dünyada 37 ülkeden bir tanesi de siz olmuşsunuz. Bununla ilgili aslında bir sürü hayaller kurdum, kendi ülkemizin verileri çıksın çok istiyorum, yani mikrobiyotası dizilsin, yani özofagusta şu, işte şunda şu. Hatta, insan mikrobiyom projesiyle ilgilenmiyorum bile, çünkü örnekler bizim örneklerimiz değil. Tamam, o da güzel bir şey olarak çıkacak, insan genom projesi gibi bir veri elde edeceğiz, ama mikrobiyotaya çok şeye bağlı, beslenme, her şey. Eminim ki bizim ülkemizin mikrobiyotası birçok ülkeye göre çok farklı. Bu mikrobiyotayı acaba bu nano gözenek DNA dizilemesiyle vücut sıvılarından veya örneklerinden ortaya çıkarabilir miyiz? İlk sorum.

İkincisi de, bu MCR-1 genini bağırsaktan araştırmışsınız ve çıkmamış galiba değil mi? Örneğiniz biyopsi miydi, yoksa gaita örneği miydi, onu merak ettim? Teşekkür ediyorum.

YRD. DOÇ. DR. AYCAN GÜNDOĞDU: Önce ikinci soruyla başlayayım. Aslında biz MCR-1 örneğini Türkiye’den bir datadan araştırmadık, yani in silico olarak, yani bilgisayar ortamında öyle söyleyeyim, Çinlilerin ve Avrupa’nın ürettiği ve bilimsel kullanıma sunduğu datalarda baktık, yani biz insandan bir örnekleme alıp onu analiz etmedik, data mining yaptık, dolayısıyla örnekler bizim örneğimiz değildi. Ama onlar tamamen insan dışı örnekleri, Avrupa’dan işte 120 kişinin ve 350 kişi civarında Çinlinin onların örneği, MCR-1 analizi yaptık. Bilimsel kullanıma sunulmuş datalardı.

Diğer soruya cevap olarak da, MinION cihazıyla yapılabilir, ama şu an MinION geliştirilme aşamasında, biz de buna destek veren bir laboratuvarız. Çıktısı oldukça yüksek, küçücük bir cihaz ama Miseq kadar çıktı sağlıyor, doğruluk oranı giderek yükseldi, yeni bir R9 platformu çıktı ki hatta bize de gönderdiler, biraz önce mailini aldım. Yani yapılabilir, ama şu an için biz Illumina’yı kullanıyoruz. MinION’u daha ziyade böyle, çünkü şey, realtime, yani MinION’u kullanırken sekanslandığınızda durdurabiliyorsunuz ve yeni bir örnek yükleyebiliyorsunuz, Illumina’da böyle bir şey yok. Yani bir kartuşu kullandığınız zaman onun tamamen bitmesi gerekiyor. Dolayısıyla biz MinION’u hızla patojen tanıma için kullanmayı planlıyoruz.

Teşekkür ederim.

DOÇ. DR KÜRŞAT GÜNDOĞAN: Doçent Doktor Kürşat Gündoğan, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Yoğun Bakım.

Benim sorum Tarkan Hocama. Bizde yoğun bakımda ve uzun süre oral enteral vermediğimiz kritik hastalar var. Bu hastalarda özellikle gastroinestinal sistem kaynaklı gram negatif sepsisler oluşuyor ve hastanemiz için çok büyük problem. Acaba uzun dönem enteral oral veremediğimiz bu hastalara gaita nakli olabilir mi? Bu konuda bir çalışma var mı? Bunu merak ediyorum?

PROF. DR. TARKAN KARAKAN: Bu konuda henüz çalışma yok, yani çalışacak cesaretle kimse de yok. Çünkü dediğim gibi FDA regülasyonları onu zora soktu. Fakat olgu sunumu olarak Çin’de yapılan çalışmalar var, yoğun bakımdan bir tanesini paylaşayım. Sepsisteki hastaya dışkı nakli yaparak sepsisten çıkardılar, yani sepsisteki klinik tablosu, yani sitokin

fırtınası oluşturan o temel mekanizmayı yaparak çıkardığını söyleyenler var. Fakat bunlar deneysel, yani bir sonuca vardırıyor. Bunların oral enteral beslenme kısmı daha önemli herhalde, eğer enfeksiyondan korunmayı düşünüyorsanız, çok kompleks yollara kaçmaktansa enteral beslenmeyi zorlasak daha iyi olur diye düşünüyorum.

OTURUM BAŞKANI: Teşekkür ediyoruz.

GENEL DEĞERLENDİRME BÖLÜMÜ

OTURUM BAŞKANI (KAZIM ŞAHİN): Sayın Başkanım, sayın katılımcılar; bugün mükemmel bir toplantı oldu, arkadaşlarımız çok güzel sunumlar yaptılar. Sonuçta geldiğimiz nokta, bundan sonra Türkiye’de bu tür çalışmaların daha yoğun yapılması.

Özetleyecek olursak: başlangıçta mikrobiyotanın genel tanımları yapıldı, yani konsept olarak yapılması ya da bilmemiz gereken tanımlar Tarkan Hocamız tarafından sunuldu. Burada dikkatimi çeken bir-iki nokta oldu. Örneğin, analiz yöntemleri ile ilgili daha fazla bilgiye ihtiyacımızın olduğu anlaşıldı. Nedeni şuydu: Biz hayvan modellerinde çalışıyoruz, bir-iki deneme planlamıştık, bu denemelerde acaba mikrobiyotadaki değişimi nasıl izleyebiliriz diye ülkemizden konu ile ilgili araştırmacılarla irtibata geçtik. Ancak, örneklerimizi yurt dışına göndermemiz gerektiği bize bildirildi. Bu anlamda inşallah kısa sürede -Fahrettin Hocam da bahsetti- bu metotları ülkemizde yaparız, daha çok çalışma ortaya çıkar diye temenni ediyorum.

Konuşmacılar tarafından mikrobiyotayı etkileyen faktörlerden bahsedildi. Bunların başında beslenme, antibiyotikler, genetik yapı, yeme alışkanlıkları gibi faktörlerin mikrobiyotayı nasıl etkilediğiyle ilgili bilgiler verildi. Uyku düzeninin mikrobiyotayı etkilediğiyle ilgili sunum yapıldı. Yine anne sütüyle ilgili genel bilgiler verildi, doğum şeklinin mikrobiyotayı etkilediğiyle ilgili özetle bilgiler sunuldu. Bu anlamda sizlerin de çok katkıları oldu. Yine Zehra Hocamız bağırsak mikrobiyotasını diyetin nasıl etkilediğiyle ilgili çok güzel bir sunum yaptı. Yüksek posa, düşük yağlı diyet nasıl bu mikrobiyotayı etkiliyor, onunla ilgili çok güzel bilgiler verdi, fitokimyasallarla ilgili, probiyotiklerle ilgili. Yani genel olarak çok önemli sunumlar yapıldı. Kapanışta katkısı olan varsa özetle alabiliriz. Zaman darlığından dolayı biz soruları alamamıştık.

OTURUM BAŞKANI: Hocam, böyle bir fırsatı verdiği için, ben önce TÜBA’ya çok teşekkür ediyorum, güzel bir toplantı oldu.

Bir şeyi vurgulamak istiyorum, ülkemizde özellikle beslenme konusunda medyada çok ciddi bir karmaşa var. Ama burada genç doktor öğrenciler veya başka yeni bilim insanları var, mikrobiyota konusunun da böyle alternatif tıp konusuymuş gibi çok basite indirgenerek biraz suiistimal edildiğini medyada görmekteyiz. Yani, işte, bağırsağında şu var, şeker hastalığı bundan olmuş, şimdi şu diyetle gir gibi işin bu kadar basit olmadığını herhalde bugünün sonunda az-çok idrak etmişizdir. Umarım Türkiye bundan bir an önce

kurtulur, çünkü bizim ciddi çalışmalara ihtiyacımız var. Teşekkür ederim.

NEBİ GÖKIRMAKLI: Hocam, ikinci kez teşekkür ediyorum. Nebi Gökırmaklı, gıda mühendisiyim.

Benim sormak istediğim soru, Süleyman Yıldırım Hocamız anlatımda şunu belirtti: gastrointestinal sistemde mikrobiyotanın 3 yaşına kadar yerleştiği, geliştiği ve neredeyse stabilize olduğunu belirttiler. Peki, 3 yaşından sonra cerrahi müdahaleler hariç olmak üzere, fermente gıdalar, endüstriyel probiyotik gıdalar, probiyotik gıda takviyeleri, bunlar bir florayı, yani stabilizeyi bozmaz mı, iyi yönde değiştirmez mi? Bunu sormak istiyorum. Teşekkür ederim.

OTURUM BAŞKANI: Bir kere şöyle söyleyeyim: Mikrobiyotayla ilgili söylemedi, sinir uçlarının gelişimiyle ilgili söyledi, 3 yaşına kadar.

DOÇ. DR. SÜLEYMAN YILDIRIM: Hocam, sinirle ilgili, ama diğer taraftan 0-3 yaş aralığında gelişiyor, yaklaşık stabilize oluyor, ama gelişmeye devam ediyor. Sorunuza cevap olarak şunu söyleyebilirim: Örneğin antibiyotik kullandığınızda elbette ki mikrobiyota değişiyor, dispiyoz haline geliyor, ama tekrar stabilitesine geri dönmesi söz konusu. Yani stabil bir durumdan sonra dışarıdan gelecek etmenlere karşı bir direnci söz konusu.

OTURUM BAŞKANI: Evet, başka sorusu olan yoksa Sayın Başkanımızı davet edeceğim. Buyurunuz Sayın Başkanım.

TÜBA BAŞKANI AHMET CEVAT ACAR: Değerli Hocalarım, hepinize teşekkür ediyorum.

Aslında özellikle sahanın uzmanlarının yanı sıra kamuoyu açısından da öğretici olabilecek bir sempozyumdu. Şahsen ben, en azından izleyebildiğim kadarıyla, bu konuşmalardan, tartışmalardan, soru ve cevaplardan bayağı istifade ettim. Onun için, hepinize teşekkür ediyorum.

Burada eskilerin değişiyse bahusus Gıda ve Beslenme Çalışma Grubumuz Yürütücüsü Profesör Kazım Şahin Hocamızın şahsında tüm çalışma grubu üyelerimize, konsey üyelerimize; TÜSEB Başkanımız Fahrettin Keleştemur Hocamıza, Mustafa Hocamıza, Muzaffer Hoca, adını saydığım, sayamadığım bütün hocalarımıza ve genç bilim insanlarımıza ve öğrenci kardeşlerimize çok teşekkür ediyorum.

İnşallah konunun gelişimine göre bizim imkân ve görev süremiz içerisinde başkaca bu konuyla ilgili gelişmelerin başka yönlerini ortaya koyacak çalışmalar yapma isteği, arzusu ortaya konulur ise biz elimizden gelen desteği, kolaylığı sağlayacağız. Bu hususu da bilgilerinize arz etmek isterim.

Uzaktan gelen arkadaşlarımıza da sağlıklı ailelerine, evlerine dönmeyi dilerim. Hepinizi saygıyla selamlarım, iyi akşamlar.

ÖZET

1. Vücudumuzda yaşayan ve insan hücresi olmayan, bedenimizi paylaşan kommensal, simbiyotik ve patojenik mikroorganizmaların (bakteri, mantar, protozoa) oluşturduğu ekolojik topluluğa mikrobiyota, tüm bu mikroorganizmaların genetik yüklerinin dahil olduğu sisteme ise “mikrobiyom” denilmektedir.
2. 70 kg’lık bir insanın yaklaşık 1-2 kg’ı bakterilerden oluşmakta ve bu bakterilerin yaklaşık %90’ı ise bağırsaklarda yerleşmiş durumdadır.
3. Sanal organ olarak kabul edilebilen bağırsak mikrobiyotasının metabolik ve immün sistem üzerine etkileri oldukça fazladır.
4. Bağırsak mikrobiyotası alanında yapılacak araştırmalar yeni teşhis ve tedavi olanakları sunma potansiyeline sahiptir
5. Beslenme ve mikrobiyota arasında sıkı bir ilişki bulunmaktadır. Beslenme mikrobiyal çeşitliliği, mikrobiyal taksonomiye, genetik bilgiye, gen ekspresyonlarını ve enzimaktivitelerini etkileyerek hem bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu, hem de fonksiyonunu etkilemektedir.
6. Dünya’da mikrobiyota alanındaki çalışmalar hız kesmeden devam etmektedir. Ancak, ülkemizde mikrobiyota ile ilgili hemen hemen yok denecek kadar çalışma bulunmaktadır.
7. Mikrobiyotanın düzenlenmesine yönelik doğru beslenme önerilerinin geliştirilebilmesi için, beslenmenin farklı açılardan mikrobiyota üzerine etkilerini inceleyen ileri çalışmaların yapılması şarttır.
8. Mikrobiyota analizlerinin yapılması için bazı merkezlerin kurulması ve yurt dışı yerine ülkemizde bu analizlerin yapılması gerekmektedir.
9. Yapılan analizlerin informatik değerlendirilmesi için uzmanlara ihtiyaç vardır.
10. Gelecek projeksiyonlarının genetik varyasyonlar ve mikrobiyom analizi çoklu gen etkisini gözönünde bulunduracak yapay öğrenme tekniklerinin uygulanacağı bir metagenom boyu ilişkilendirme çalışması (MGWAS) biyoinformatiği üzerinde şekillenmesi kaçınılmazdır.
11. Yapılacak detaylı çalışmalar sonucu, bireyin bağırsak mikrobiyotasının özellikleri ve beslenme etkileşimleri göz önünde bulundurularak, bireyselleştirilmiş beslenme programlarının hazırlanmasının mümkün olabileceği öngörülmektedir.
12. Tüm sağlık çalışanlarına ve özellikle annelere mikrobiyotanın önemi vurgulanmalıdır.
13. Erken dönem mikrobiyota üzerine yapılacak tüm olumlu çabalar, önce çocuklukta sonra erişkin dönemde daha sağlıklı ve verimli toplumun olmasını sağlayacaktır.
14. Anne sütü kullanımı ve bunun teşvik edilmesi sağlıklı yaşam için gereklidir.
15. Süt ve süt ürünleri; et, tavuk, balık, yumurta ve kuru baklagiller, sebze meyveler ve tahıllar olarak ele aldığımız dört temel besin grubunun gereksinmeye göre belirlenmiş yeterli miktarlarda ve dengeli olarak tüketilmesi sağlıklı mikrobiyota için önerilmektedir.
16. Anne sütünden sonra ilk tamamlayıcı besin yoğurttur. Sağlık yönünden çok faydası bulunan yoğurt prebiyotik olarak sunulmakta, ancak konvansiyonel yoğurdu probiyotik olarak kabul edilmemektedir. Ancak piyasada satılan probiyotikli yoğurtlar için soğuk zincir çok önemlidir.
17. Besinler arasında tercih yapılırken, diyet karbonhidrat, yağ ve protein oranlarını dengeli tutacak, prebiyotik alımını artıracak, doğal probiyotik alımına destek olacak, fermente besinlerin tüketimini artıracak tercihlerin yapılması yararlı olacaktır.
18. Gıda katkı maddelerinin mikrobiyota üzerine etkileri ile ilgili yapılan çalışma sayısı çok azdır. Bu çalışmalarda katkı maddelerinin çoğunluğu olumsuz, az bir kısmı ise olumlu gibi görünen etkiler göstermişlerdir. Ancak deney hayvanlarının ve modellerinin farklılığı nedeniyle net bir sonuç çıkarılamamaktadır. Bu yüzden gıda katkı maddelerinin insanlarda etkisini ortaya koyacak çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.
19. Sağlıklı yaşlanma için malnütrisyon tedavi edilmeli, diet lif içermeli, kırsal tipte beslenmeli, gereksiz antibiyotik kullanmamalı ve lüzumu halinde probiyotik desteği sağlanmalıdır.

20. İleri yaşta mikrobiota çeşitliliğinin önemi birçok çalışmada ortaya konulmuştur. Veriler, uzun ömürlü kişilerde Prevotella, Firmicute ve ruminococcaeae grubu bakterilerin arttığı, lachnospiraceae bakterilerin azaldığı, Bacteroides grubu bakterilerin artışının daha sınırlı olduğunu göstermektedir.
21. Sağlıklı uzun ömür için sadece bakteri çeşitliliğinin ortaya konması değil, bu bakterilerin ürettiği metabonomikler ve neden oldukları sitokin üretiminin de incelenmesi gereklidir.
22. Obezite ve GİS mikrobiyal ekolojisi arasında bir ilişkinin olabileceği düşünülmeyle beraber daha ileri kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.
23. İnsan çalışmalarında mikrobiyota değişiklikleri tip 1 ve tip 2 diyabet ile ilişkili görünmekle birlikte nedensellik için henüz yeterli veri bulunmamaktadır.
24. Mikrobiyota ilişkili tedavilerin kanıta dayalı tıp perspektifinde diyabet yönetiminde bugün için yeri bulunmamaktadır.
25. Mikrobiyotanın daha iyi anlaşılması, gelecekte diyabet tanı, izlem ve tedavisinde yeni seçenekler geliştirilmesine imkân tanıyabilir.
26. Mikrobiyotanın özellikle sindirim sistemi kanserlerinde önemli katkısı olduğu son yıllarda yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur. Múltifaktoryel bir süreç olan karsinogeneze mikrobiyotanın özellikle bakteriyel translokasyon ile inflamatuvar yolağı tetiklemesi, genotoksik etkisi, diyet bileşenleriyle etkileşime girerek metabolizmayı kontrol etmesi göz önünde bulundurulduğunda kanseri önlemede ve kanser tedavisinin etkinliğini sağlamada önemli bir hedef olduğu veya olacağı gözükmektedir.
27. Hangi yararlı bakterinin hangi dozda ne yolla verilmesi konusu kişiselleştirilmiş tedavinin en güncel ve en sıcak konusunu oluşturmaktadır.
28. Fekal mikrobiyota transplantasyonu gelecek vaat eden, potansiyel olarak disbiyozisin eşlik ettiği hastalıklara çalışma konusu olabilecek, maliyeti düşük bir tedavidir. Ancak en önemli sorunların başında uzun dönem güvenlik gelmektedir. Bunun dışında metodoloji, uygun donör ve alıcı özellikleri henüz net değildir. Mikrobiyota testlerinin ucuzlaması ve hızlanması ile birlikte te alıcı verici mikrobiyotaları fekal mikrobiyota transplantasyonu öncesi bakılabilir hatta fekal mikrobiyotatransplantasyonu sonrasivericinin mikrobiyotasının alıcıda kolonizasyonu takip edilebilir.
29. Kanser tedavisi ve önlenmesinde Probiyotik/Prebiyotik kullanımı, fekal transplantasyon, diyet uygulamaları, etkin ve zararsız kombine tedavilerin uygulamaya girmesi için sıçan deneylerinden iyi kurgulanmış insan çalışmalarına geçilmesi ve bunların süratle değerlendirilmesi gerekmektedir.
30. Beyin-bağırsak-mikrobiyota alanında son yıllarda çalışmalara ilgi artmıştır. Mikrobiyota ve sinir sistemi prenatal ve postnatal dönemlerde paralel geliştiğinden şizofren, otizm, obezite, anksiyete, migren, depresyon gibi nöropsikiyatrik; Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklar üzerinde mikrobiyotanın etkisi son zamanlarda çıkan kanıtlar ve geliştirilen teoriler ışığında yeniden değerlendirilmektedir.
31. Bağırsak mikrobiyotasının bozulması uzun vadede endokrin sisteminin bozulmasına ve kilo alımına neden olur.



TÜRKİYE BİLİMLER AKADEMİSİ

Piyade Sokak No: 27, 06690 Çankaya, Ankara

Tel: +90 (312) 442 29 03 • Faks: +90 (312) 442 72 36

 www.tuba.gov.tr  video.tuba.gov.tr

 twitter.com/TUBA_TurkBlmAkd

 www.facebook.com/turkiyebilimlerakademisi

 youtube.com/TurkiyeBilimlerAkademisi

