

MİKROBİYOTAYA MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIM

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Yasemin ÜSTÜNDAĞ
Prof. Dr. Zülal AŞÇI TORAMAN

ISBN 978-625-5753-06-9
Ankara -2025

MİKROBİYOTAYA MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIM

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Yasemin ÜSTÜNDAĞ
Fırat Üniversitesi
ORCID ID: 0000-0002-0002-5510

Prof. Dr. Zülal AŞÇI TORAMAN
Fırat Üniversitesi
ORCID ID: 0000-0001-5202-8564

YAZARLAR

Prof. Dr. Zülal AŞÇI TORAMAN¹

Prof. Dr. Mustafa KAPLAN²

Prof. Dr. Yasemin ÜSTÜNDAĞ³

Prof. Dr. Dilara KAMAN⁴

Prof. Dr. Gülhan BORA⁵

Prof. Dr. Aslıhan KARA⁶

Doç. Dr. Mutlu KULUÖZTÜRK⁷

Doç. Dr. Süheyla RAHMAN⁸

Doç. Dr. Mehmet Fatih ÜSTÜNDAĞ⁹

Doç. Dr. İlknur ÇALIK¹⁰

Dr. Öğr. Üyesi Berrak YILDIRIM AKSAKAL¹¹

Op. Dr. Şeyma KURTOĞLU ÖZER¹²

Op. Dr. Sinem KESER¹³

Öğr. Gör. Gül UÇAR¹⁴

Uzm. Biyomühendis Kadir Ziya KARADAĞ¹⁵

Dr. Elif EMRE¹⁶

Dr. Doğukan Faik BAYTAŞ¹⁷

Dr. Gülsüm BAYTAŞ¹⁸

Dr. Erdem KÖROĞLU¹⁹

Dt. Merve Nur KÖROĞLU²⁰

Dr. Furkan MERAL²¹

Dr. Fatma ADIYAMAN²²

Dr. Arzu CAN AYDEMİR²³

¹Elazığ Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Elazığ, Türkiye
zulalasci@gmail.com
ORCID ID: 0000-0001-5202-8564

²Elazığ Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı,
Elazığ, Türkiye
mkaplan102@yahoo.com
ORCID ID: 0000-0003-3413-312X

³Elazığ Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Elazığ, Türkiye
ybulut@firat.edu.tr
ORCID ID: 0000-0002-0002-5510

⁴Elazığ Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı,
Elazığ, Türkiye
dseckin@firat.edu.tr
ORCID ID: 0000-0001-6179-2732

⁵Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye
gulhanarvas@yahoo.com
ORCID ID: 0000-0002-5451-5793

⁶Elazığ Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye
aslihankara@firat.edu.tr
ORCID ID: 0000-0003-4410-0444

⁷Elazığ Fırat Üniversitesi Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Elazığ,
Türkiye
mkuluozturk@firat.edu.tr
ORCID ID: 0000-0003-2749-9166

⁸Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi Anabilim Dalı,
Manisa, Türkiye
rahmans35@hotmail.com
ORCID ID: 0000-0002-0469-7322

⁹T.C. Sağlık Bakanlığı Battalgazi Devlet Hastanesi, Ruh Sağlığı ve
Hastalıkları, Malatya, Türkiye
mfustundag@gmail.com
ORCID ID: 0000-0003-0897-6000

¹⁰Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Elazığ,
Türkiye
icalik@firat.edu.tr
ORCID ID: 0000-0003-2160-7453

¹¹Elazığ Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi, Anabilim Dalı,
Elazığ, Türkiye
byaksakal@firat.edu.tr
ORCID ID: 0000-0002-5064-3587

¹²Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Elazığ, Türkiye
sey_ma_31@hotmail.com
ORCID ID: 0000-0002-8746-120X

¹³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Elazığ, Türkiye **kesersinem@hotmail.com**
ORCID ID: 0000-0002-9181-6691

¹⁴İstanbul Rumeli Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, İstanbul, Türkiye **gul.ucar@rumeli.edu.tr**
ORCID ID: 0000-0003-4185-1162

¹⁵Elazığ Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye **kadirziyaa@gmail.com**
ORCID ID: 0009-0009-2238-8839

¹⁶Elazığ Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye **eemre@firat.edu.tr**
ORCID ID: 0000-0001-5659-3499

¹⁷Elazığ Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye **dogukanbaytas@gmail.com**
ORCID ID: 0000-0002-2988-4458

¹⁸Elazığ Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye **gulsumoksuzoglu@gmail.com**
ORCID ID: 0009-0007-9897-7424

¹⁹Elazığ Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye
erdem.koroglu@firat.edu.tr
ORCID ID: 0000-0001-6710-7804

²⁰Elazığ Fırat Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye
mnkendigelen@firat.edu.tr
ORCID ID: 0009-0008-6064-4007

²¹Elazığ Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye
fmeral@firat.edu.tr
ORCID ID: 0009-0001-3809-8336

²²Elazığ Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye
ttekinemre@gmail.com
ORCID ID: 0009-0009-7776-6024

²³Elazığ Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye
acaydemir@firat.edu.tr
ORCID ID: 0009-0006-6248-9835

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.17433746>



Copyright © 2025 by UBAK publishing house

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, distributed or transmitted in any form or by

any means, including photocopying, recording or other electronic or mechanical methods, without the prior written permission of the publisher, except in the case of brief quotations embodied in critical reviews and certain other noncommercial uses permitted by copyright law. UBAK International Academy of Sciences Association Publishing House®

(The Licence Number of Pubicator: 2018/42945)

E mail: ubakyayinevi@gmail.com

www.ubakyayinevi.org

It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics rules.

UBAK Publishing House – 2025©

ISBN: 978-625-5753-06-9

October / 2025

Ankara / Turkey

ÖNSÖZ

Mikrobiyota, son yıllarda tıbbın, biyolojinin, beslenme bilimlerinin ve hatta psikolojinin ortak buluşma noktası hâline gelmiştir. İnsan sağlığını ve hastalık süreçlerini anlamada klasik yaklaşımların ötesine geçilmesi gerektiğini gösteren bu mikrobiyolojik evren, bize bütüncül düşünmenin kaçınılmaz olduğunu öğretmektedir. Bu kitap, işte bu bütüncül anlayıştan doğmuştur.

“Mikrobiyotaya Multidisipliner Yaklaşım”, yalnızca bir bilgi derlemesi değil; farklı disiplinlerin aynı hedefe, insan sağlığını derinlemesine anlamaya ve yöneldiğinde nasıl ortak bir dil oluşturabileceğinin somut bir örneğidir. Kitabımızda yer alan her bir bölüm, alanında deneyimli araştırmacı ve klinisyenlerin katkılarıyla, mikrobiyotayı farklı uzmanlık alanlarında geniş bir perspektifle ele almaktadır.

Bu eserin hazırlanma sürecinde, bilimsel çeşitliliği bir zenginlik olarak görüp, farklı bakış açılarını birleştirmeye özen gösterdik. Çünkü mikrobiyota yalnızca bağırsakta değil; düşüncemizde, yöntemimizde ve bilime bakışımızda da dengeyi temsil etmektedir.

Bu kitabın, hem akademisyenlere hem de genç araştırmacılara, sağlık profesyonellerine ve bilim meraklılarına ilham vermesini ayrıca mikrobiyotanın büyüleyici dünyasına yeni pencereler açmasını diliyoruz.

Bu eserin ortaya çıkmasında emeği geçen tüm yazarlarımıza, editörlerimize ve katkı sunan herkese içten teşekkürlerimizi sunarız.

Bilimin çok sesliliğiyle, insan sağlığına dokunan yeni keşiflerin çoğalması dileğimizle.

26/10/2025

Editörler

Prof. Dr. Yasemin ÜSTÜNDAĞ

Prof. Dr. Zülal AŞÇI TORAMAN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ 8

İÇİNDEKİLER 11

BÖLÜM 1

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM ANATOMİSİ ve
MİKROBİYOTA.....(17-35)

Elif EMRE

BÖLÜM 2

AĞIZ ve İNTESTİNAL BARIYERLERİN MİKROBİYOTA İLE
İLİŞKİLERİ: PERİODONTAL PATOJENLERİN SİSTEMİK
HASTALIKLARDAKİ YERİ.....(36-53)

Merve Nur KÖROĞLU

Erdem KÖROĞLU

Yasemin ÜSTÜNDAĞ

BÖLÜM 3

YENİDOĞAN MİKROBİYOTASI.....(54-77)

Furkan MERAL

Aslıhan KARA

Arzu Can AYDEMİR

BÖLÜM 4

EMZİRME ve MİKROBİYOTA.....(78-110)

Süheyla RAHMAN

BÖLÜM 5

MİKROBİYOTA ve GÖZ HASTALIKLARI.....(111-151)

Sinem KESER

BÖLÜM 6

AKCİĞER HOMEOSTAZI ve MİKROBİYOTA İLİŞKİSİ....(152-173)

Yasemin ÜSTÜNDAĞ

Kadir Ziya KARADAĞ

Mutlu KULUÖZTÜRK

Gülsüm BAYTAŞ

BÖLÜM 7

MİKROBİYOTA ve İNSAN SAĞLIĞI: BEYİN-BAĞIRSAK
İLİŞKİSİ.....(174-194)

Doğukan Faik BAYTAŞ

Yasemin ÜSTÜNDAĞ

Mehmet Fatih ÜSTÜNDAĞ

BÖLÜM 8

MİKROBİYOTA ve İNSAN SAĞLIĞI: CİLT-BAĞIRSAK İLİŞKİSİ
.....(195-212)

Doğukan Faik BAYTAŞ

Zülal AŞÇI TORAMAN

Gülhan BORA

BÖLÜM 9

BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI ve EPİGENETİK KALITIM
.....(213-242)

Yasemin ÜSTÜNDAĞ

Furkan MERAL

Berrak YILDIRIM AKSAKAL

Zülal AŞÇI TORAMAN

BÖLÜM 10

KANSER ve MİKROBİYOTA ETKİLEŞİMİ.....(243-262)

Erdem KÖROĞLU

Yasemin ÜSTÜNDAĞ

Zülal AŞÇI TORAMAN

Kadir Ziya KARADAĞ

BÖLÜM 11

MİKROBİYOTANIN SOLİD ORGAN NAKLİ ÜZERİNE ETKİSİ
.....(263-280)

Şeyma KURTOĞLU ÖZER

Yasemin ÜSTÜNDAĞ

Zülal AŞÇI TORAMAN

Gül UÇAR

BÖLÜM 12

BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI ve MUKOZAL BARIYER
DİSFONKSİYONUNUN OTOİMMÜN HASTALIKLARIN
PATOGENEZİNDEKİ ROLÜ.....(281-296)

Erdem KÖROĞLU

Yasemin ÜSTÜNDAĞ

Kadir Ziya KARADAĞ

İlknur ÇALIK

BÖLÜM 13

ROTAVİRÜS ve NOROVİRÜS ENFEKSİYONLARINDA KONAK
GLİKOBİYOLOJİSİNİN BAĞIRSAK MİKROBİYOTASINA
ETKİSİ(297-331)

Kadir Ziya KARADAĞ

Yasemin ÜSTÜNDAĞ

Zülal AŞÇI TORAMAN

Fatma ADIYAMAN

BÖLÜM 14

İNTESTİNAL PARAZİTLER ve MİKROBİYOTA İLİŞKİSİ
.....(332-369)

Zülal AŞÇI TORAMAN

Mustafa KAPLAN

Yasemin ÜSTÜNDAĞ

BÖLÜM 15

MİKROBİYOM ANALİZLERİ ve KLİNİK TANIDAKİ YERİ
.....(370-409)

Zülal AŞÇI TORAMAN

Dilara KAMAN

Yasemin ÜSTÜNDAĞ

Erdem KÖROĞLU

BÖLÜM 1:

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM ANATOMİSİ ve MİKROBİYOTA

Dr. Elif EMRE^{1*}

¹Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi A.D.,
Elazığ, Türkiye,
eemre@firat.edu.tr
ORCID NO: 0000-0001-5659-3499

GİRİŞ

Son yıllarda insan sağlığına dair anlayışımızda köklü değişikliklere yol açan kavramlardan biri, vücudumuzla simbiyotik ilişki içinde yaşayan “mikrobiyota” dediğimiz mikrobiyal topluluklardır. İnsan vücudu trilyonlarca mikroorganizmaya ev sahipliği yapmaktadır. Oral kavite, deri, akciğerler, plasenta ve anmiyon sıvısı, genitoüriner sistem gibi pek çok yerde bulunmalarıyla birlikte büyük bir kısmı gastrointestinal sistem içerisinde özellikle kalın bağırsakta yoğunlaşmakta ve burada “bağırsak mikrobiyotası” olarak adlandırılan kompleks ve dinamik bir ekosistem oluşturmaktadır (Pelzer vd., 2017).

Bağırsak mikrobiyotası, insan sağlığının korunmasında pasif bir bileşen olmanın ötesinde, çok yönlü fizyolojik işlevler üstlenen dinamik ve karmaşık bir ekosistemi temsil etmektedir. Konak organizmayla simbiyotik bir ilişki içerisinde olan bu mikrobiyal yapı; sindirim ve emilim süreçlerinin ötesinde, bağışıklık yanıtlarının

modülasyonu, metabolik denge, nörolojik fonksiyonlar ve davranışsal düzenlemeler gibi geniş bir yelpazede etkili rol oynamaktadır.

Mikrobiyota, amino asitler, vitaminler ve kısa zincirli yağ asitleri gibi metabolitlerin sentezlenmesinden safra asitlerinin dönüşümüne, toksinlerin eliminasyonundan patojen mikroorganizmaların kontrol altına alınmasına kadar pek çok temel biyolojik süreçte görev almaktadır. Ancak bu sistemin işleyişi, konağın genetik altyapısı, coğrafi kökeni, diyet alışkanlıkları, yaşam tarzı, vücut kitle indeksi, yaş, stres düzeyi ve egzersiz sıklığı gibi çeşitli çevresel ve bireysel faktörlerden etkilenmektedir. Bu etkileşim ağındaki dengenin bozulması, yani disbiyozis durumu, inflamatuvar bağırsak hastalıklarından obezite ve metabolik sendroma, hatta nörodejeneratif hastalıklara kadar birçok kronik hastalıkla ilişkilendirilmiştir (Belkaid ve Hand, 2014; Chelakkot vd., 2018; Koh vd., 2016).

Mikrobiyotanın Oluşumu

İnsan mikrobiyotası yaşamın ilk anlarından itibaren şekillenmeye başlar. Uzun yıllar boyunca rahim içi ortamının steril olduğu kabul edilse de, son dönemde yapılan bazı çalışmalar, amniyotik sıvı, plasenta, mekonyumda mikrobiyal materyale rastlandığını göstermiştir. Bu bulgular mikrobiyal kolonizasyonun doğum öncesi dönemde başlamış olabileceğini yönünde tartışmalara yol açmıştır. Ancak mikrobiyotanın belirgin biçimde çeşitlenmesi ve yoğunlaşması genellikle doğumla birlikte meydana gelir (Perez-Muñoz vd., 2017).

Bebeğin dünyaya geldiği doğum şekli, ilk mikrobiyal temasın yönünü belirleyen bir faktördür. Vajinal doğumla dünyaya gelen

bebekler, annenin vajinal ve bağırsak florasına benzer bir mikrobiyota gelişirken, sezeryenle doğan bebeklerde daha çok çevresel ve deri kaynaklı mikroorganizmalar kolonize olmaktadır. Bu ilk kolonizasyon ilerleyen dönemlerde bağışıklık sistemini, besin sindirimini, alerji veya otoimmün hastalıklara yatkınlığı etkileyebilmektedir (Dominguez-Bello vd., 2010).

Mikrobiyotanın gelişimi yalnızca doğum şekli ile değil, beslenme türü ile de şekillenmektedir. Anne sütü hem probiyotik işlevi gören oligosakkaritler içermesi hem de yararlı mikroorganizmaları barındırması sayesinde mikrobiyal çeşitliliği destekleyen önemli bir besin ögesidir. Formül mama ile beslenen bebeklerin mikrobiyotası ise genellikle daha az çeşitlidir (Bäckhed vd., 2015).

İlk üç yaş mikrobiyotanın en hızlı değişim ve olgunlaşma gösterdiği dönemdir. Bu sebeple bu süreçte geçirilen enfeksiyonlar, kullanılan antibiyotikler, çevresel faktörler ve beslenme şekli mikrobiyal çeşitliliği etkileyerek bireyin ileriki yaşamındaki sağlık durumunu belirleyebilir. Yaklaşık üç yaş civarında bireyin mikrobiyotası yetişkin benzeri bir yapıya ulaştığı ve görece daha stabil hale geldiği kabul edilir (Yatsunenko vd., 2012). Özellikle bağırsak mukozası; epitel katmanı, lamina propria, kript ve villus yapılarıyla hem fiziksel bir örtü hem de mikrobiyotanın mekânsal dağılımına zemin oluşturan karmaşık bir ortam sunmaktadır. Mikrobiyotanın lümen, mukus tabakası ve kriptlerdeki bu mikro oyuklara yerleşimi, “gut biogeography” adıyla bilinen karakteristik bir desen sergiler ve bu heterojen yapı, besin maddeleri ve immün sinyalleme süreçlerinin

modülasyonunda önemli rol oynar. Örneğin kolonda dış mukus tabakası mikrobiyota için uygun bir yerleşim alanı sağlarken, iç mukus epitel yüzeyini patojenik temastan korur. Epitel hücreleri (Goblet, Paneth, Enteroendokrin, Microfold hücreleri vs.) sahip oldukları antimikrobiyal peptitler, mukus salgısı ve sinyal ileten reseptörlerle mikrobiyota bileşimini düzenlediği gibi, gelişen mikrobiyota da epitel bütünlüğünü ve vaskülarizasyonu destekler (Hertli ve Zimmermann 2022).

Gastrointestinal Sistem Anatomisi ve Mikrobiyota

Gastrointestinal sistem, ağızdan anüse kadar uzanan, sindirim, emilim ve atılım süreçlerini yöneten karmaşık bir anatomik yapılar bütünüdür. Bu sistem, farklı fonksiyonlara sahip anatomik segmentlerden oluşur ve her bir bölüm, özgün morfolojik özellikleriyle mikrobiyal çeşitliliğin kompozisyonunu ve yoğunluğunu belirlemektedir. Mikrobiyotanın yoğunluğu ve tür dağılımı, sindirim kanalının proksimalden distale doğru ilerleyen kesimlerinde belirgin şekilde değişiklik gösterir (Donaldso vd., 2016).

Ağız Anatomisi ve Mikrobiyota

Gastrointestinal sistem, cavitas oris olarak adlandırılan ağız boşluğu ile başlar. Cavitas oris, hem sindirimin başladığı anatomik bölge hem de oral mikrobiyotanın şekillendiği ilk kolonizasyon alanıdır. Sindirim sisteminin diğer bölümlerinden farklı olarak hem solunum hem de beslenme fonksiyonlarına katkıda bulunur.

Ağız boşluğu anatomik olarak iki ana bölüme ayrılır.

Vestibulum oris: Dişler ve dudaklar (labia oris) arasında kalan, yanlarda bukkal mukozayla, önde dudaklarla sınırlı bölümdür.

Cavitas oris propria: Dişlerin arkasında yer alır ve dil (lingua), sert ve yumuşak damak (palatum durum ve molle), ağız tabanı ile çevrelenmiştir. Bu alanın üst sınırı damak, alt sınırı ise ağız tabanıdır (Kaplan ve Alaittin, 1997).

Ağız boşluğunda yer alan dişler (dentes), tükürük bezleri (glandulae salivariae), dil (lingua) ve tonsiller gibi yapılar, hem sindirim hem de immünolojik açıdan önemli görevler üstlenir. Dil, tat alma işlevi dışında, mekanik sindirimi kolaylaştırır ve tükürükle birlikte yutmayı başlatır. Ağız boşluğundaki büyük tükürük bezleri (glandula parotis, submandibularis ve sublingualis) ve çok sayıda küçük bez, mukozal yüzeyi nemli tutar ve antimikrobiyal proteinler (sIgA, lizozim, laktoferrin) salgılayarak mikrobiyotayı düzenler (Humphrey ve Williamson, 2001).

Anatomik olarak önemli bir başka unsur da tonsilla palatina gibi lenfoid doku oluşumlarıdır. Bu yapı, oral mikrobiyota ile bağışıklık sistemi arasındaki ilk temas noktalarından biri olarak kabul edilir. Özellikle Waldeyer halkası, orofarinkste patojen tanıma ve immün tepki başlatma açısından önemlidir (Kaplan ve Alaittin, 1997).

Ağız içi mikrobiyotası, gastrointestinal sistem mikrobiyotasının başlangıç bileşeni olup, insan vücudundaki en karmaşık ve en erken kolonize edilen mikrobiyal topluluklardan birini oluşturur. Ağızda

yaklaşık 700'den fazla farklı mikrobiyal tür tespit edilmiştir; bu türler bakterilerin yanı sıra mantarlar, virüsler ve arkea türlerini de içermektedir (Dewhirst vd., 2010). Ağız içi mikrobiyota yalnızca lokal homeostazın korunmasında değil, aynı zamanda sistemik sağlığın düzenlenmesinde de önemli rol oynamaktadır (Schmidt vd., 2019).

Ağız içi mikrobiyota, anatomik bölgelerin çevresel koşullarına bağlı olarak belirgin bir yerleşim deseni (site-specific distribution) sergiler. Bu bölgelerdeki mikrobiyal çeşitlilik; yüzey tipi (sert/yumuşak doku), oksijen düzeyi, pH, nem oranı ve epitel yenilenme hızı gibi faktörlere göre şekillenir. Diş yüzeylerinde, plak oluşumuna yatkın bölgelerde özellikle *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguinis*, *Actinomyces* türleri ile birlikte *Fusobacterium nucleatum* ve *Capnocytophaga* gibi türler yaygındır. Dil sırtı, papillalı yüzeyi ve oksijensiz yapısı sayesinde *Prevotella*, *Veillonella*, *Porphyromonas*, *Treponema* ve *Actinomyces* gibi fakültatif ve zorunlu anaerob bakterilerle yoğun şekilde kolonizedir. Bukkal mukoza, yüksek epitel deskuamasyonu ve tükürük akışı nedeniyle mikrobiyal yük açısından görece daha düşüktür; bu bölgede en sık *Streptococcus salivarius*, *Rothia mucilaginosa*, *Neisseria flavescens* ve *Haemophilus parainfluenzae* gibi türler saptanır. Bu özgül dağılım, hem lokal immün dengeyi hem de sistemik sağlıkla ilişkili mikrobiyal etkileşimleri belirlemede kritik rol oynamaktadır (Dewhirst vd., 2010; Lamon vd., 2018; Schmidt vd., 2019).

İnsanlar her gün yaklaşık 1.5 litre tükürük ve milyonlarca ağız içi mikroorganizması yutarlar. Bu mikroorganizmaların çoğunun midenin asidik ortamından ve ince bağırsaktan geçerken yok edildiği

söylense de son zamanlarda yapılan araştırmalar bunun aksine ağızdan gastrointestinal sisteme doğru sürekli olarak yutulan mikroorganizmaların, distal gastrointestinal sistem mikrobiyotasının őkillenmesinde etkili olduğunu belirtmektedir. alışmalar bağırsak mikrobiyotasında oral kaynaklı mikroorganizmalar tespit edildiğini ve bu mikroorganizmaların çevresel kaynaklı olmayıp, endojen kaynaklı bulaşlar olduğunu söylemektedir (Schmidt vd., 2019). Bununla birlikte mide asiditesini değiştiren hastalıklar veya ilaçlar, ince bağırsak bariyerini bozan patolojik durumlar mevcut olduğunda oral mikrobiyatanın geçişini artıracğından bağırsak mikrobiyotası etkilenebilmektedir (Dewhirst vd., 2010).

Farinks (Yutak) Anatomisi ve Mikrobiyota

Farinks, hem solunum hem de sindirim sistemine hizmet eden, kaslı bir geçiş bölgesidir. Kafatası tabanından başlayarak alt sınırdaki özofagus ile devam eder ve yaklaşık 12–14 cm uzunluğundadır. Anatomik olarak üç bölüme ayrılır:

Nazofarinks: Burun boşluğu ile ilişkilidir, psödostratifiye silyalı kolumnar epitel ile döşelidir.

Orofarinks: Ağız boşluğu ile ilişkili olup çok katlı yassı epitel içerir.

Laringofarinks: Larinksin arkasında yer alır ve özofagusa açılır.

Farinks duvarı; içten dışa doğru mukoza, kas tabakası ve adventisya katmanlarından oluşur. Mukoza altında yer alan lenfoid dokular immün savunmanın ilk basamaklarını oluşturur (Kaplan ve Alaittin, 1997).

Farinks, ağız boşluğundan geçiş yapan hava ve besinle sürekli temas hâlinde olduğundan, hem oral hem de nazal kaynaklı mikroorganizmalarla yoğun biçimde kolonizedir. İnsan çalışmaları, farinks bölgesinde baskın olarak *Streptococcus spp.* (özellikle *S. mitis*, *S. salivarius*), *Veillonella*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Neisseria*, *Haemophilus* ve *Rothia spp.* bulunduğunu göstermektedir (Bach vd., 2023).

Farinks mikrobiomu, çevresel faktörlere oldukça duyarlıdır. Özellikle antibiyotik kullanımı, sigara içimi ve viral enfeksiyonlar mikrobiyal çeşitliliği azaltabilir (Bach vd., 2023). Ayrıca, farinks bölgesi, potansiyel taşıyıcılığında da önemli bir rezervuar işlevi görür. Farinkste bulunan tonsiller yüzey epitelindeki kript yapıları, bakterilerin kolonizasyonuna elverişli mikroortamlar sağlayarak hem simbiyotik hem de patojen mikroorganizmaların barınmasına olanak tanır (de Steenhuijsen Pters vd., 2015).

Özofagus Anatomisi ve Mikrobiyota

Özofagus, farinks ile mide arasında uzanan, ortalama 25–30 cm uzunluğunda kaslı bir sindirim borusudur. Servikal, torakal ve abdominal olmak üzere üç bölüme ayrılır. Üst kısmı 6. servikal vertebra hizasında başlar, diyaframı T10 seviyesinden geçerek mideye (Pars Cardiaca) açılır. Fonksiyonu, yutulan besinleri peristaltik hareketlerle mideye iletmektir (Kaplan ve Alaittin, 1997).

Özofagus duvarı dört histolojik tabakadan oluşur. İçten dışa doğru mukoza, submukoza, kas tabakası ve adventisya katmanlarından oluşur. Kas tabakasının 1/3'te iskelet kası, orta 1/3'te miks

(iskelet+düz), alt 1/3'te düz kas bulunur. Özofagusta belirgin bir lenfoid yapı veya sürekli mukus üretimi bulunmaması, mikrobiyal kolonizasyon açısından sınırlayıcı faktörlerdir (Kaplan ve Alaittin, 1997).

Uzun yıllar boyunca özofagus steril bir organ olarak kabul edilmiştir. Ancak moleküler analiz yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte, bu bölgede düşük yoğunlukta ama özgün bir mikrobiyal topluluğun bulunduğu ortaya konmuştur. Bu topluluk ağırlıklı olarak orofaringeal kaynaklı mikroorganizmaları içerir. Sağlıklı bireylerin özofagus mukozasında en sık tespit *Streptococcus* (özellikle *S. mitis*), *Prevotella*, *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Haemophilus*, *Neisseria*, *Porphyromonas* tespit edilir. Proksimal özofagusta daha çok aerob ve fakültatif anaerob türler, distal özofagusta ise anaeroblara eğilim görülür (Di Pilato vd., 2016).

Mide Anatomisi ve Mikrobiyota

Mide, özofagus ile ince bağırsak arasında yer alan, sindirimin kimyasal ve mekanik olarak başladığı genişletilmiş kaslı bir organdır. Yaklaşık 25–30 cm uzunluğunda ve 1-1.5 litre hacmindedir. Anatomik olarak dört bölgeye ayrılır.

Pars Cardiac: Özofagusun mideye açıldığı giriş bölgesi

Fundus Gastricus: Pars Cardiac'ın üstünde yer alan kubbe şeklindeki kısım

Corpus Gastricum: Midenin en geniş ve ortadaki kısmı

Pars Pylorica: Mide çıkışına yakın, gastrik boşalmanın düzenlendiği bölgedir.

Midenin duvarı, dıştan içe doğru seroza, kas tabakası (longitudinal, sirküler ve oblik), submukoza ve mukoza tabakasından oluşur. Mukoza Tek katlı kolumnar epiteldir ve bu epitel hücreleri, mukus, pepsinojen, intrinsik faktör ve hidroklorik asit (HCl) gibi salgılar üretir. Özellikle parietal hücreler tarafından salgılanan HCl, mide içeriğinin pH'ını 1.5-3.0 seviyesine indirerek mikroorganizmalara karşı güçlü bir bariyer oluşturur (Moore vd., 2018).

Mide uzun süre boyunca asidik ortam nedeniyle steril olarak değerlendirilmişse de, 1982 yılında *Helicobacter pylori*'nin keşfi bu varsayımı kökten değiştirmiştir (Marshall ve Warren, 1984). Günümüzde mide, özellikle pars pylorica, aside dirençli sınırlı sayıda mikrobiyal tür barındıran düşük yoğunluklu ama özgün bir mikrobiyotaya sahiptir. Sağlıklı bireylerde midenin mikrobiyal kompozisyonu, *Helicobacter pylori*, *Streptococcus* (*S. salivarius*, *S. mitis*), *Prevotella*, *Veillonella*, *Neisseria*, *Fusobacterium* ve *Haemophilus* türlerinden oluşur (Rajilic-Stojanovic vd., 2020).

Bu bakterilerin büyük bölümü oral kökenlidir ve mideye geçici olarak ulaşır. Ancak mide pH'ının yükseldiği durumlarda (ör. yaşlılık, proton pompa inhibitörü kullanımı, atrofik gastrit), mikrobiyal çeşitlilik anlamlı düzeyde artar ve potansiyel olarak patojen türlerin kolonizasyonu kolaylaşır (Rajilic-Stojanovic vd., 2020).

İnce Bağırsak Anatomisi ve Mikrobiyota

İnce bağırsak (intestinum tenue), mide ile kalın bağırsak arasında yer alır ve sindirim-emilim süreçlerinin büyük bölümünün gerçekleştiği bölümdür. Yaklaşık 6–7 metre uzunluğunda olup üç anatomik bölüme ayrılır:

Duodenum: Yaklaşık 25–30 cm uzunluğundadır ve pars pylorica'nın distal ucundaki ostium pyloricum'dan başlar. C şeklindedir ve pankreas başı etrafında kıvrılır. Safra ve pankreatik enzimler ampulla hepatopancreatica'dan geçerek papilla duodeni major yoluyla bu kısma dökülür.

Jejunum: Duodenum'dan sonra flexura duodenojejunalis adı verilen kıvrım ile başlar. Mukozal yüzeyi belirgin plicae circulares ile kaplıdır, emilim açısından oldukça aktiftir.

İleum: Jejunumdan sonra gelen ve kalın bağırsağın başlangıç bölgesi olan çekumla birleşen kısımdır. Lenfoid yapılar olan Peyer plakları, özellikle ileumun distalinde yoğunlaşır (Kaplan ve Alaittin, 1997).

İnce bağırsağın mukozası; tek katlı prizmatik epitel, goblet hücreleri, enterositler ve paneth hücrelerini içerir. Yüzey alanı, villuslar ve mikrovilluslar sayesinde yaklaşık 200 m²'ye ulaşır; bu da onu emilim açısından son derece verimli kılar (Moorevet vd., 2018).

İnce bağırsak, anatomik olarak mide ile kalın bağırsak arasında geçiş zonu niteliğindedir ve mikrobiyota yapısı bu özelliği yansıtır. Duodenum, mideye yakınlığı nedeniyle düşük pH'a ve safra tuzlarına maruz kalır; bu da mikrobiyal çeşitliliği sınırlandırır. Ancak pH'ın

jejunum ve ileum boyunca nötralize olmasıyla birlikte mikrobiyal yoğunluk ve çeşitlilik artar (Sekirov vd., 2010).

Sağlıklı bireylerde mide ve duodenumda mikrobiyal yoğunluk 10^1 – 10^3 bakteri/gram iken, jejunum ve ileumda bu sayı 10^4 – 10^7 bakteri/gram aralığına yükselir (Sekirov vd., 2010). Duodenum ve proksimal jejunumda baskın türler genellikle oksijene daha toleranslı olan fakültatif anaeroblar olup; *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Enterococcus* ve *Veillonella* cinsleri bu bölgelerde sıklıkla izole edilmektedir. Distal jejunum ve ileumda ise oksijen miktarının azalması ve pH'nın nötralize olmasıyla birlikte mikrobiyal çeşitlilik artar ve anaerob bakteriler (*Bacteroides*, *Clostridium*, *Faecalibacterium* ve *Eubacterium*) baskın hale gelir (Sekirov vd., 2010).

Kalın Bağırsak Anatomisi ve Mikrobiyota

Kalın bağırsak (intestinum crassum), ince bağırsaktan gelen sıvı içerikli kimusun su ve elektrolitlerini emerek dışkı hâline getirildiği, sindirimin son kısmını oluşturan yaklaşık 1.5 metre uzunluğundaki sindirim kanal segmentidir. Kalın bağırsak anatomik olarak şu bölümlerden oluşur:

Caecum: İnce bağırsakla kalın bağırsağın birleşim noktasında yer alır. Alt ucunda appendix vermiformis bulunur.

Colon: Dört ana bölümden oluşur:

Colon ascendens: Caecum'dan başlayarak flexura coli dextra'ya kadar uzanır. Genellikle retroperitoneal yerleşimli kalın bağırsak segmentidir. İçeriği hâlâ yarı sıvı haldedir; su ve elektrolit Emilimi başlar.

Colon transversum: Flexura coli dextra'dan başlar, flexura coli sinistra'ya kadar uzanır. Tamamı peritonla örtülü, en hareketli kolon bölümüdür. Mikrobiyal fermentasyonun yoğunlaştığı ilk bölgedir.

Colon descendens: Flexura coli sinistra'dan başlar, sol alt karında sigmoid kolon ile birleşene kadar devam eder. Dışkı burada yarı katı hale gelir ve segmental kasılmalarla ilerletilir.

Colon sigmoideum: Sol alt kadranda S şeklinde kıvrılarak rektuma bağlanan, intraperitoneal ve oldukça hareketli bir kısımdır. Dışkının geçici olarak depolandığı ve dışkılama refleksinin başladığı yerdir.

Rektum ve Anal Kanal: Dışkının depo edildiği ve dışkılama ile dış ortama atıldığı kısımdır (Kaplan ve Alaitin, 1997).

Kalın bağırsak mukozası; kriptli yapıda, tek katlı prizmatik epitelten oluşur. Epitel hücreleri arasında bol miktarda goblet hücresi bulunur; bu hücreler mukus salgılayarak kayganlık ve koruyucu bariyer sağlar. Ayrıca lenfoid dokular, özellikle caecum ve appendix vermiformis çevresinde yoğun olarak bulunur (Moore vd., 2018).

Kalın bağırsak, insan vücudundaki en yoğun ve çeşitlilik açısından en zengin mikrobiyal ekosisteme sahip bölgedir. Mikrobiyal yük, bu bölgede yaklaşık 10^{11} – 10^{12} bakteri/gram seviyesine ulaşır (Sekirov vd., 2010). Anaerobik koşulların hâkim olduğu bu ortamda

baskın olarak *Firmicutes* (*Clostridium*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcus*), *Bacteroidetes* (*Bacteroides*, *Prevotella*), daha düşük oranlarda ise *Actinobacteria* (*Bifidobacterium*), *Proteobacteria* ve *Verrucomicrobia* (*Akkermansia muciniphila*) yer alır (Qin vd., 2010).

Bu mikrobiyota, diyetle alınan kompleks karbonhidratları fermente ederek kısa zincirli yağ asitleri sentezler. Bu kısa yağ zincirleri kalın bağırsağın iç yüzeyini döşeyen ve emilimden sorumlu epitel hücreleri için enerji kaynağı olup, aynı zamanda bağırsak bariyer bütünlüğünü korur, inflamasyonu modüle eder ve sistemik metabolizmaya katkıda bulunurlar (Louis vd., 2014). Kalın bağırsak mikrobiyotası ayrıca vitamin sentezi (K vitamini, B12), immün toleransın gelişimi, patojenlere karşı kolonizasyon direnci ve epitel homeostazı gibi işlevleriyle ev sahibi organizmanın sağlığını doğrudan etkiler (LeBlanc vd., 2013; Belkaid ve Hand, 2014).

SONUÇ

Gastrointestinal sistem, yalnızca sindirim ve emilim süreçlerinin yürütüldüğü anatomik bir yapı olmaktan öte, çok çeşitli mikroorganizmaların yaşadığı dinamik ve simbiyotik bir ekosistemdir. Bu mikrobiyal ekosistem, sindirim kanalının farklı anatomik bölgelerine özgü çevresel koşullara uyum sağlamış, bölgesel olarak değişen yoğunluk ve tür çeşitliliğiyle karmaşık bir organizasyon sergilemektedir. Özellikle kalın bağırsak, yoğun mikrobiyal yükü ve metabolik kapasitesiyle hem lokal hem de sistemik fizyolojik süreçlerin düzenlenmesinde kritik rol oynamaktadır. Mikrobiyotanın yapısında meydana gelen bozulmalar, yani disbiyozis, inflamatuvar bağırsak hastalıkları (IBH), irritabl bağırsak sendromu (IBS), kolorektal kanser, obezite ve metabolik sendrom gibi pek çok patolojik durumla ilişkilendirilmiştir.

Mikrobiyotanın konakçıyla kurduğu karşılıklı etkileşim, bağışıklık sisteminin gelişimi, epitel bütünlüğünün korunması, patojenlerin engellenmesi ve metabolik denge gibi yaşamsal işlevlerin sürdürülmesini sağlar. Dolayısıyla, gastrointestinal sistemin değerlendirilmesinde hem anatomik bütünlük hem de mikrobiyal içerik birlikte ele alınmalı; bu bütüncül yaklaşım, sağlık ve hastalık arasındaki sınırların daha iyi anlaşılmasına katkı sunacaktır.

KAYNAKÇA

- Bach, L., Ram, A., Ijaz, U. Z., Evans, T. J., Haydon, D. T., & Lindström, J. (2023). The effects of smoking on human pharynx microbiota composition and stability. *Microbiology Spectrum*, 11(2), e02166-21. <https://doi.org/10.1128/spectrum.02166-21>
- Bäckhed, F., Roswall, J., Peng, Y., Feng, Q., Jia, H., Kovatcheva-Datchary, P., ... & Wang, J. (2015). Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell host & microbe*, 17(5), 690-703.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2015.04.004>
- Belkaid, Y., & Hand, T. W. (2014). Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*, 157(1), 121-141.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.011>
- Chelakkot, C., Ghim, J., & Ryu, S. H. (2018). Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications. *Experimental & molecular medicine*, 50(8), 1-9. DOI 10.1038/s12276-018-0126-x
- de Steenhuijsen Piters, W. A., Sanders, E. A., & Bogaert, D. (2015). The role of the local microbial ecosystem in respiratory health and disease. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 370(1675), 20140294.
<https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0294>
- Dewhirst, F. E., Chen, T., Izard, J., Paster, B. J., Tanner, A. C., Yu, W. H., ... & Wade, W. G. (2010). The human oral microbiome. *Journal of bacteriology*, 192(19), 5002-5017.
<https://doi.org/10.1128/jb.00542-10>

- Di Pilato, V., Freschi, G., Ringressi, M. N., Pallecchi, L., Rossolini, G. M., & Bechi, P. (2016). The esophageal microbiota in health and disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1381(1), 21-33. <https://doi.org/10.1111/nyas.13127>
- Dominguez-Bello, M. G., Costello, E. K., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Fierer, N., & Knight, R. (2010). Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(26), 11971-11975. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002601107>
- Donaldson, G. P., Lee, S. M., & Mazmanian, S. K. (2016). Gut biogeography of the bacterial microbiota. *Nature Reviews Microbiology*, 14(1), 20-32. doi:10.1038/nrmicro3552
- Hertli, S., & Zimmermann, P. (2022). Molecular interactions between the intestinal microbiota and the host. *Molecular microbiology*, 117(6), 1297-1307. <https://doi.org/10.1111/mmi.14905>
- Humphrey, S. P., & Williamson, R. T. (2001). A review of saliva: normal composition, flow, and function. *The Journal of prosthetic dentistry*, 85(2), 162-169. <https://doi.org/10.1067/mpr.2001.113778>
- Kaplan, A. and E. Alaittin, *Anatomi. 1. Cilt*, 1997. 1: p. 223-261.
- Koh, A., De Vadder, F., Kovatcheva-Datchary, P., & Bäckhed, F. (2016). From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell*, 165(6), 1332-1345. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041>

- Lamont, R. J., Koo, H., & Hajishengallis, G. (2018). The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nature reviews microbiology*, 16(12), 745-759. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0089-x>
- LeBlanc, J. G., Milani, C., De Giori, G. S., Sesma, F., Van Sinderen, D., & Ventura, M. (2013). Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Current opinion in biotechnology*, 24(2), 160-168. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2012.08.005>
- Louis, P., Hold, G. L., & Flint, H. J. (2014). The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nature reviews microbiology*, 12(10), 661-672. doi:10.1038/nrmicro3344
- Marshall, B., & Warren, J. R. (1984). Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *The lancet*, 323(8390), 1311-1315. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(84\)91816-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(84)91816-6)
- Moore, K. L., Persaud, T. V. N., & Torchia, M. G. (2011). The developing human clinically oriented embryology. (Çev: M. Yıldırım, İ. Okar, H. Dalçık). İstanbul. Nobel Tıp Kitabevi. 2002.
- Pelzer, E., Gomez-Arango, L. F., Barrett, H. L., & Nitert, M. D. (2017). Maternal health and the placental microbiome. *Placenta*, 54, 30-37. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2016.12.003>
- Perez-Muñoz, M. E., Arrieta, M. C., Ramer-Tait, A. E., & Walter, J. (2017). A critical assessment of the “sterile womb” and “in utero colonization” hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *microbiome*, 5(1), 48. DOI 10.1186/s40168-017-0268-4

- Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K. S., Manichanh, C., ... & Wang, J. (2010). A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *nature*, 464(7285), 59-65.21.
- Rajilic-Stojanovic, M., et al., Systematic review: gastric microbiota in health and disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020. 51(6): p. 582-602. doi:10.1038/nature08821
- Schmidt, T. S., Hayward, M. R., Coelho, L. P., Li, S. S., Costea, P. I., Voigt, A. Y., ... & Bork, P. (2019). Extensive transmission of microbes along the gastrointestinal tract. *elife*, 8, e42693. <https://doi.org/10.7554/eLife.42693>
- Sekirov, I., Russell, S. L., Antunes, L. C. M., & Finlay, B. B. (2010). Gut microbiota in health and disease. *Physiological reviews*. <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2009>
- Yatsunenکو, T., Rey, F. E., Manary, M. J., Trehan, I., Dominguez-Bello, M. G., Contreras, M., ... & Gordon, J. I. (2012). Human gut microbiome viewed across age and geography. *nature*, 486(7402), 222-227. doi:10.1038/nature11053

BÖLÜM 2:

AĞIZ ve İNTESTİNAL BARIYERLERİN MİKROBİYOTA İLE İLİŞKİLERİ: PERİODONTAL PATOJENLERİN SİSTEMİK HASTALIKLARDAKİ YERİ

Merve Nur KÖROĞLU^{1*}, Erdem KÖROĞLU^{2*}, Prof. Dr.
Yasemin ÜSTÜNDAĞ^{3*}

¹Fırat Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş
Tedavisi A.D., Elazığ, Türkiye,
mnkendigelen@firat.edu.tr

ORCID ID: 0009-0008-6064-4007

²Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji A.D. ,
Elazığ, Türkiye,
erdem.koroglu@firat.edu.tr

ORCID ID: 0000-0001-6710-7804

³Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji A.D. ,
Elazığ, Türkiye,
ybulut@firat.edu.tr

ORCID ID: 0000-0002-0002-5510

GİRİŞ

Oral kavitenin kapsayıcı dokusu olan ağız mukozası, vücuda bir giriş kapısıdır ve potansiyel patojenlere, eksojen kimyasallara, havada bulunan alerjenlere karşı fiziksel ve mikrobiyolojik-immünolojik bariyer fonksiyonları aracılığıyla ilk savunma hattını sunar. Bu nedenle, ağız mukozası, bireyin sağlığının bir aynası ve aynı zamanda bir koruyucu veya erken uyarı sistemi olarak kabul edilir. Mukozalar, epitel hücrelerinden oluşarak sürekli bir tabaka oluşturur ve fiziksel ve immünolojik bariyer fonksiyonları aracılığıyla vücudu çevresel maruziyetlerden, fiziksel ve kimyasal hasarlardan, mikroplardan ve toksinlerden korumaktadır (Şenel, 2021).

Vücuttaki en önemli sindirim organı ve en büyük immün organ olan bağırsak, besinleri ve suyu absorbe etmenin yanı sıra simbiyotların uyumlu bir şekilde yaşamasını sağlar. Bu dengeyi korumak için insan bağırsağı, "bağırsak bariyeri" olarak bilinen kendine özgü bölgesel immünolojik özellikler geliştirmiştir (Takiishi vd., 2017). Hem ağız hem de bağırsak bariyerlerinin işlevlerinin anlaşılması, kanser, inflamasyon ve enfeksiyon hastalıkları, diş hekimliği, ilaç formülasyonu ve biyobelirteçler gibi çeşitli araştırma alanları için elzemdir. Bariyer fonksiyonelliği, mikroçevresi tarafından düzenlenir ve patolojik koşullar veya diğer dış faktörler sırasında sıklıkla değişir. Son çalışmalar, oral periodontal patojenlerin ve patobiyont-reaktif immün hücrelerin bağırsak mukozasına geçerek intestinal bariyer homeostazisinin bozulmasına neden olabileceğini göstermiştir. Bu bulgular, periodontal hastalık ile diğer sistemik hastalıklar arasındaki ilişkinin araştırılmasına yönelik yeni fikirler sunmaktadır (Han vd., 2022).

Ağız Mukozası Bariyerleri

Ağız mukozası; altında yatan dokuyu mekanik hasardan korumanın yanı sıra, birincil bariyer alanı oluşturup; besinlerin, mikropların ve hava yoluyla gelen partiküllerin gastrointestinal sisteme girişi için bir kapı görevi görür. İki ana bileşende organize olmuştur: fiziksel bariyer oluşturan epitel hücreleri ve hücrelerel bağlantılarından oluşan ve homeostazı sağlayan mikrobiyolojik-immün bir bariyer (Şenel, 2021).

Fiziksel Bariyer

Oral kaviteyi kaplayan ağız mukozası, stratifiye skuamöz epitel ve altında yatan lamina propria adı verilen bağ dokusundan oluşur. Epitel yüzeyi, büyük ve çok sayıda küçük tükürük bezleri tarafından üretilen mukusla nemli tutulur. Oral kavitenin farklı bölgelerinde, mukoza farklı mekanik taleplere adaptasyon gösterir; örneğin, çiğneme mukozası (sert damak ve diş eti) sıkıca alttaki dokulara bağlı keratinize bir epitelden oluşurken, iç (bukkal, sublingual) mukoza daha elastik ve esnek bir bağ dokusu ile desteklenen non-keratinize bir epitelden oluşur. Epitel, derin tabakalardaki hücre bölünmesi ile sürekli olarak yenilenir ve yenilenme hızı astar bölgelerde çiğneme bölgelerinden daha hızlıdır.

Epitel, güçlü integrin bağları ile alttaki ekstraselüler matris dokusuna lifli bir bazal membran ile ayrılır ve bağlanır. Fiziksel bariyerler, epitel hücrelerinin sıkı bağlantılar (TJ'ler), gap bağlantıları ve bağlayıcı bağlantılar (desmozomlar ve adherens bağlantıları) ile birbirine bağlandığı stratifiye epitelin benzersiz mimari bütünlüğü ile oluşturulur. Böylece, ağız epiteli çeşitli çevresel ve mikrobiyal iritasyonlara karşı ilk savunma hattını sağlar (Şenel, 2021).

Sıkı Bağlantılar (Tight Junctions - TJ): Stratifiye ağız epitelinde, TJ'ler yüzeyel tabakalarda bulunur ve epitelin ana bariyer fonksiyonu olduğu bilinmektedir. TJ'ler, komşu epitel hücrelerini birbirine mühürleyen karmaşık protein yapılarıdır. Çoğu çözünmüş molekülün, mikropların ve toksinlerin epitel tabakasının bir tarafından diğerine geçişini engellerler, böylece hücre farklılaşmasını, proliferasyonunu ve

polaritesini düzenleyen bir dizi sinyal ve taşıma molekülünü organize ederler (Citi vd., 2024).

Adherens Bağlantıları ve Desmozomlar: Sıkı bağlantıların altında yer alan adherens bağlantıları ve desmozomlar, hücre-hücre adezyonunu sürdürürler. Doku mimarisini ve hücre polaritesini sürdürmek için önemlidirler ve hücre hareketini ve proliferasyonunu sınırlayabilirler (Adil MS vd., 2021).

Gap Bağlantıları: Gap bağlantıları, komşu iki hücrenin sitoplazması arasında doğrudan bir bağlantı sağlayarak hücreler arası iletişimi kolaylaştıran hücreler arası kanalların kümeleridir. Normal oral doku gelişimi ve fonksiyonunun sürdürülmesinde önemli roller oynadıkları bildirilmiştir (Liu W vd, 2020).

Mikrobiyolojik Bariyer: Ağız Mikrobiyotası

Oral kavite, bağırsaktan sonra ikinci en büyük mikrobiyotaya sahiptir ve ağız sağlığını desteklemek ve konakçı ile dinamik bir denge içinde var olmak için evrimleşmiş 700'den fazla mikrobiyal türü barındırır. Kommensal mikrobiyota, bariyer immün fonksiyonunun ana itici gücü olarak kabul edilir ve mukozal dokularda koruyucu/homeostatik immün yanıtları şekillendirir. Ancak, çeşitli bakteri kompozisyonlarına sahip karmaşık biyofilmler oluşabilir ve bunlar birçok oral enfeksiyon hastalığında bir virülans faktörü olarak kabul edilir. Bazı patojenler, bariyerle ilgili genleri/proteinleri manipüle ederek veya bağlantıları doğrudan yok ederek epitel bariyer

fonksiyonunu etkileyebilir, böylece altta yatan dokuya bir geçit sağlayabilir (Deo vd., 2019).

Oral mikrobiyota, oral sağlığın yanı sıra sistemik sağlığın korunmasında da hayati öneme sahiptir. Ağız boşluğu, sindirimin başlangıç noktasıdır ve çok sayıda oral mikroorganizma tükürük yoluyla ağız boşluğundan sindirim sistemine girer, sindirim sistemi hastalıkları ile özellikle yakın bir ilişki gösterir. pH değişiklikleri, konakçının diyeti, besinler, farmakolojik faktörler ve dış evre (rneğin iklim ve hava kirliliği) gibi çeşitli faktörler, oral mikrobiyal topluluğun farklı bireyler arasında modülasyonunda baskın roller oynar. Oral kavitede, dental çürükler, periodontal hastalık ve oral kandidiyazis, mikrobiyota ile konakçı arasındaki dengesizliğin (disbiyozis) neden olduğu başlıca hastalıklardır (Rajasekaran vd., 2024).

Oral enfeksiyonlar, enfeksiyonun evre dokulara yayılmasına ve sistemik enfeksiyonlara neden olmasına yol açabilir. Oral bakterilerin kan dolaşımına yayılması (bakteriyemi), özellikle infektif endokardit ve protez eklem enfeksiyonunda rol oynar. Ayrıca, *Capnocytophaga gingivalis*, *Fusobacterium spp.*, *Streptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Porphyromonas gingivalis* ve *Prevotella spp.* gibi spesifik bakteri türleri oral kanserle güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir. Oral mikrobiyotanın kanser patogenezindeki rolünü açıklayan hipotezler, esas olarak kronik inflamasyon, mikrobiyal karsinojenik madde sentezi ve epitel bariyer bütünlüğünün değişmesi üzerine kuruludur (şenel, 2021).

Bağıışıklık Bariyeri: Oral Bağıışıklık Sistemi

Oral bağıışıklık sistemi üç ana bölmeden oluşur: epitel tabakası, lamina propria ve mukozal ilişkili lenfoid doku (MALT). Doğuştan gelen bağıışıklık sistemi hücreleri, konakçı-mikrobiyom arayüzünde stratejik olarak yerleşmiştir. Epitel ile doğuştan gelen ve adaptif bağıışıklık hücreleri arasındaki iletişim, patojenlerin epitel yüzeyinde hızlı tanınması ve etkili bir şekilde ortadan kaldırılması için temeldir. Bu hücreler, mikroorganizmaları veya metabolik ürünlerini algılama yeteneğine sahiptir ve mikrobiyal ekolojiyi düzenlemek için sinyalleri konakçı fizyolojik yanıtlara dönüştürürler. Oral sağlığın korunmasında ve bakteriyel, fungal ve viral adezyon ve enfeksiyonun önlenmesinde görev aldıkları bildirilmiştir (Wu vd., 2014).

Mikrobiyota ve doğuştan gelen bağıışıklık sistemi, kapsamlı bir çift yönlü iletişim içindedir. İmmün sistem mikrobiyota için mikroçevreyi etkiler ve korurken, konak mikrobiyotası immün sistemi kommensal ve faydalı mikrobiyota üyelerine karşı toleranslı olacak şekilde yeniden ayarlar ve teşvik eder. Birden fazla faktörlü bozuklukların çoğu, immün sistem ile mikrobiyota arasındaki yakın çapraz konuşmanın değişimi tarafından etkilendiği ve/veya yönlendirildiği düşünülmektedir. Son yıllardaki araştırmalar, mikrobiyota metabolitleri ve immün sistemle etkileşimleri üzerine odaklanarak, konakçı-mikrobiyota etkileşimlerinin anlaşılmasına yeni bir boyut kazandırmıştır (Zheng vd., 2020).

İntestinal Bariyer Fonksiyonları ve Periodontal Patojenlerin Etkileri

Bağırsak bariyeri; mikrobiyal, mukus, fiziksel ve immün bariyerleri içeren çok fonksiyonlu bir sistem olarak çalışır. Vücudun dış patojenlere karşı ilk savunma hattını oluşturur. Bağırsak bariyerinin bozulması, bağırsakta ve diğer organlarda veya sistemlerde patolojik değişikliklere yol açabilir (Vancamelbeke vd., 2017).

İntestinal Bariyerin Bileşenleri ve Fonksiyonları

İntestinal bariyer; yerleşik bağırsak mikrobiyotası, mukus tabakası, bağırsak epitel hücre katmanı ve karmaşık bir immün hücre ağından oluşan çok katmanlı bir sistemle donatılmıştır. Bu bileşenler, hem eşzamanlı hem de ardışık olarak çalışan mikrobiyal, kimyasal, fiziksel ve immün bariyerler oluşturur. Bariyer bütünlüğünün bozulmasının çeşitli hastalıkları (örneğin, artrit, hepatik bozukluklar, diyabet ve inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) şiddetlendirebileceği gösterilmiştir (Vancamelbeke vd., 2017).

Periodontal Patojenlerin Bağırsak Üzerindeki Etki Yolları

Periodontal patojenlerin bağırsak bariyerini etkilemesi için üç ana yol tanımlanmaktadır:

Gastrointestinal Yol: Oral kavite, büyük bir mikrobiyal rezervuardır. Bakteriler, tükürük, yiyecek ve su ile birlikte gastrointestinal sisteme girer. Periodontitis hastalarının tükürüğünde *Porphyromonas*

gingivalis'in (*P. gingivalis*) bolluğu önemli ölçüde yüksektir. *P. gingivalis*'in aside dayanıklı olması nedeniyle mideyi geçip bağırsak kanalına ulaşabildiği ve intestinal homeostaziyi bozduğu düşünülmektedir. Bu hipotez, *P. gingivalis*'in intestinal kanalda ve hatta dışkı ve çekum örneklerinde bulunmasıyla doğrulanmıştır. Normalde oral bakterilerin çoğu mide asidi ve safra tarafından elimine edilirken, aklorhidri gibi fizyolojik korumanın bozulması, oral bakterilerin bağırsakta kolonizasyonunu artırabilmektedir (Olsen vd., 2019).

Kan Yolu: Periodontiyumun bağ dokusundaki aşırı iyi vaskülarizasyon ve diş eti ülserasyonu, periodontal patojenlerin kolayca kan dolaşımına girmesine izin verir. Plak birikimi ve diş eti inflamasyonu, bakteriyemi prevalansını önemli ölçüde artırır. *P. gingivalis* ve *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*) gibi periodontal patojenlerin deneysel periodontitis modellerinde kanda ve karaciğer, dalak ve vasküler örnekler gibi diğer organlarda tespit edildiği çalışmalarla desteklenmektedir (Gualtero vd., 2023).

İmmün Hücre Göçü Yolu: Oral ve kolonik mukozalar fiziksel olarak ilişkili olduğundan, oral bakterilerin alt gastrointestinal kanala geçerek patojenik immün yanıtları tetiklemesi şaşırtıcı değildir. "Ortak mukozal immün sistem" kavramı, mukozal immün sistemin, vücut boyunca dağılmış immün hücrelerin farklı mukozal dokular arasında etkileşebildiği bir "organ" olabileceğini öne sürmektedir. Ayrıca, oral drenaj lenf düğümlerinden türetilen immün hücrelerin, bağırsak da dahil olmak üzere diğer lenfoid dokulara göç edebildiği gösterilmiştir. Bu nedenle, periodontal inflamasyonun, oral kaviteyi drene eden lenf

düğümlelerinde periodontal patobiyont-reaktif T hücrelerinin ortaya çıkmasına neden olduğu ve bu hücrelerin periodontal patojenler tarafından bağırsakta intestinal immün hücreleri aktive ederek intestinal inflamasyona neden olmak üzere göç ettirildiği muhtemeldir (Liu vd., 2021).

Periodontal Patojenlerin İntestinal Mikrobiyal Bariyer Üzerindeki Etkileri

İntestinal mikrobiyota, insan vücudundaki en büyük mikrobiyal ekosistemi oluşturan mikroorganizmaları barındırır. Mikrobiyotanın temel fonksiyonları şunlardır: enerji kurtarma ve besin emilimi ile ilgili metabolik aktiviteler; intestinal epitel hücreleri ve immün sistem üzerindeki trofik etkiler ve konakçıları yabancı mikroorganizmaların saldırısına karşı koruma (Rowland vd., 2018).

Periodontal patojenler bağırsağa yerleştikçe, bağırsak mikrobiyotasında eş zamanlı değişiklikler doğrulanmıştır. Periodontal patojenlerin uzun süreli oral alımı, bağırsak mikrobiyotasını bozabilir ve periodontitisi inflamatuvar sistemik hastalıklarla ilişkilendiren potansiyel bir mekanizma olarak kabul edilmektedir. Örneğin, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* oral olarak uygulanan farelerde bozulmuş glikoz toleransı, insülin direnci ve bağırsak florasında bozulma gözlenmiştir. Benzer şekilde, *P. gingivalis* oral olarak uygulanan farelerde iskelet kaslarında glikoz alımının engellenmesi, daha yüksek TNF-alfa ekspresyonu ve daha düşük insülin sinyalizasyonu ile sonuçlanmaktadır. Bu bulgular, periodontal

bakterilerin insülin direncini olumsuz etkileyebileceğini düşündürmektedir. "Ağız-bağırsak" aksı nöroinflamasyonla da bağlantılıdır. Kronik periodontitisin farelerde mikrobiyota-bağırsak-beyin aksında bozukluklara yol açtığı ve bilişsel bozukluğa neden olduğu gösterilmiştir (Liu vd., 2021).

Periodontal Patojenlerin İntestinal Mukus Bariyeri Üzerindeki Etkileri

Mukus bariyeri, lümendeki bakterileri epitelden ayıran ilk fiziksel savunma hattıdır. Mukus bariyerinin ana yapı taşları, bağırsak epiteli üzerinde jel benzeri bir elek yapısı oluşturan yüksek oranda glikozillenmiş müsin proteinleridir (özellikle MUC2). Mukus tabakası, glikoproteinler, antimikrobiyal peptitler (AMP'ler) (örneğin alfa-defensinler, lizozim, Reg3 proteinleri) ve salgısal IgA (SIgA) molekülleri ile güçlendirilmiştir. Müsin üretimi veya işlenmesi kusurlu olduğunda, mukus tabakası bakterilerin epitelyuma erişimini kısıtlayamaz. *P. gingivalis*'ten salgılanan gingipainlerin (özellikle RgpB), MUC2'yi spesifik bir bölgeden parçalayarak MUC2 polimerik ağını bozduğu gösterilmiştir. Ayrıca, *P. gingivalis*'in AMP'leri atatabildiği ve hatta manipüle edebildiği de belirtilmiştir. Bu olumsuz etkiler, intestinal homeostazinin daha da bozulmasına katkıda bulunabilir (Liu vd., 2021).

Periodontal Patojenlerin İntestinal Fiziksel Bariyer Üzerindeki Etkileri

Mukus tabakasının altında intestinal fiziksel bariyer bulunur. Bu bariyer, esas olarak bağırsak epitel hücreleri ve bu hücreleri birbirine bağlayan sıkı bağlantılardan (TJ'ler) oluşur. Bağırsak epitelinin bütünlüğü ve rejeneratif kapasitesi, intestinal fiziksel bariyerin yapısal temelidir. TJ'ler, intestinal epitel geçirgenliğini kontrol ederek intestinal fiziksel bariyerin işlevlerinde hayati roller oynar. TJ'ler, oklüdin, klaudinler, zonula oklüdens (ZO'lar) ve adezyon molekülleri dahil olmak üzere çok sayıda proteinden oluşur (Vancamelbeke vd., 2017).

İntestinal fiziksel bariyerin bozulması ve intestinal epitel geçirgenliğinin artması, Parkinson hastalığı, karaciğer sirozu ve IBH gibi çeşitli hastalıklarda yaygın bir patofizyolojik mekanizma olarak kabul görmektedir.

Periodontal patojenlerin intestinal fiziksel bariyer üzerindeki etkisi, özellikle *P. gingivalis* tarafından indüklenen TJ proteinlerinin yıkımına odaklanmıştır. *P. gingivalis*'ten elde edilen lipopolisakkaritin (LPS), intestinal bariyer disfonksiyonuna neden olan önemli bir iritan olduğu belirlenmiştir. Deneysel periodontitisli farelerde TJ protein ekspresyon seviyeleri değişmiş ve epitel bariyeri hasar görmüştür (Liu vd., 2021).

Periodontal Patojenlerin İntestinal Bağışıklık Bariyeri Üzerindeki Etkileri

İnsan gastrointestinal sisteminin yüzeyi yaklaşık 200-400 m² olup, insanlarla dış çevre arasındaki etkileşim için en büyük yüzeyi oluşturmaktadır. Bağırsak kanalı, vücuttaki toplam immün sistem hücrelerinin %70'ine kadarını barındıran en büyük lenfoid organlardan biridir. İntestinal immün bariyer, doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık tarafından oluşturulmaktadır (Thursby vd., 2017).

Fusobacterium nucleatum'un İntestinal İmmün Bariyer Üzerindeki Etkileri: *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*), normalde sağlıklı bireylerin diş yüzeylerinde bulunan kommensal bir bakteri olarak tanımlansa da, vücudun sağlıklı koşulları altında ekstra-oral bölgeleri ektopik olarak kolonize edebilen fırsatçı bir patojendir. *F. nucleatum*'un virülansla ilişkili faktörleri, intestinal kanser progresyonunu uyarır ve lokal immün sistemle etkileşimler yoluyla terapötik etkinliği olumsuz etkiler. Kolorektal karsinom dokularında yüksek konsantrasyonda *F. nucleatum* bulunmuştur. *F. nucleatum*, tümör immün mikroçevresini modüle ederek tümör hücrelerinin immün kaçışına yol açar. Çeşitli çalışmalar, *F. nucleatum*'un bağırsak bağışıklığına etki ederek intestinal inflamatuvar hastalığı da kolaylaştırdığını göstermiştir (Han, 2015).

Porphyromonas gingivalis'in İntestinal İmmün Bariyer Üzerindeki Etkileri: *F. nucleatum*'a ek olarak farklı çalışmalarda *P. gingivalis*' in hem periodontiyumda hem de diğer dokularda inflamatuvar yanıtı başlattığını göstermiştir. Histopatolojik analizler, deneysel

periodontal hastalığı olan farelerde gastrointestinal sistem lamina propriasında makrofaj, nötrofil, lenfosit ve plazma hücrelerinin artmış infiltrasyonu ile intestinal inflamasyonun tespit edildiğini göstermiştir. Periodontitis, *P. Gingivalis*'in patogenezinde rol oynayabileceği Romatoid Artrit'in (RA) çevresel bir tetikleyicisi olarak kabul edilmektedir. Oral *P. gingivalis* uygulaması yapılan RA'lı farelerde, mezenterik lenfositlerde ve Peyer plaklarında Th17 hücrelerinin oranının önemli ölçüde arttığı bulunmuştur. Bu durum, periodontal hastalık ile RA arasındaki ilişkinin, alınan *P. gingivalis*'in intestinal immün yanıtlar üzerindeki etkilerinden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. *Porphyromonas*'ın kolorektal kanser hastalarının dışkı örneklerinde ve kolorektal mukozada zenginleştiği klinik çalışmalarla ortaya konmuştur (Liu vd., 2021).

SONUÇ

Genel olarak, hastalıklar ile ağız mukozal reaksiyonları ve bağırsak eksenini arasında yakın bir ilişki vardır. Ağız mukozası, doku bütünlüğünü ve homeostaziyi korumak için derin dokuları mekanik yaralanmalardan koruyan ve patojenlerin yanı sıra eksojen zararlı maddelerin girişini önleyen bir bariyer görevi görmektedir. Bu bariyer; fiziksel, mikrobiyolojik ve immün bariyerlerden oluşmaktadır. Ağız gibi bağırsaklar da; mikrobiyal, immün ve fiziksel bariyerlerden oluşmaktadır ve bu yapılar birbirleriyle etkileşim halindedir. İntestinal flora konakçı bağışıklığının gelişimi için çok önemlidir; buna karşılık, immün sistem intestinal florayı immün tolerans ve immün reddetme yoluyla düzenlemektedir. Periodontal patojenlerin ektopik kolonizasyonu, intestinal mikro-ekolojik dengesizliğe ve inflamasyona neden olabilir. Aynı zamanda, periodontal patojenlerden gelen virülans faktörleri, fiziksel intestinal epitel bariyerini yok ederek bakteri ve intestinal lümen metabolitlerinin kan dolaşımına sızmasına izin verir ve periodontal patojenler immün sistemi doğrudan veya dolaylı olarak düzenleyerek homeostazı bozarlar. Son çalışmalar, intestinal bariyer için patojenik olan periodontal patojenlerin, çeşitli intestinal hastalıkların ilerlemesiyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, periodontal patojenlerin intestinal epitel bariyerini bozduğu mekanizmalar hakkında henüz yeterli bilgi bulunmamaktadır. Birçok hastalık, intestinal bariyer fonksiyonunun bozulmasıyla ilişkili olduğundan, periodontal patojenlerin intestinal bariyeri etkileyen spesifik mekanizmalarını inceleyen gelecek çalışmalar, periodontal

tedavinin gastrointestinal ve sistemik hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için önemine yeni bakış açıları kazandıracaktır (Kitamoto S vd 2022).

KAYNAKÇA

- Adil MS, Narayanan SP, Somanath PR. Cell-cell junctions: structure and regulation in physiology and pathology. *Tissue Barriers*. 2021;9(1):1848212. doi:10.1080/21688370.2020.1848212
- Citi S, Fromm M, Furuse M, et al. A short guide to the tight junction. *J Cell Sci*. 2024;137(9):jcs261776. doi:10.1242/jcs.261776
- Deo PN, Deshmukh R. Oral microbiome: Unveiling the fundamentals. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2019;23(1):122-128. doi:10.4103/jomfp.JOMFP_304_18
- Gualtero DF, Lafaurie GI, Buitrago DM, Castillo Y, Vargas-Sanchez PK, Castillo DM. Oral microbiome mediated inflammation, a potential inductor of vascular diseases: a comprehensive review. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1250263. Published 2023 Aug 30. doi:10.3389/fcvm.2023.1250263
- Han Y, Wang B, Gao H, et al. Insight into the Relationship between Oral Microbiota and the Inflammatory Bowel Disease. *Microorganisms*. 2022;10(9):1868. Published 2022 Sep 19. doi:10.3390/microorganisms10091868
- Han YW. *Fusobacterium nucleatum*: a commensal-turned pathogen. *Curr Opin Microbiol*. 2015;23:141-147. doi:10.1016/j.mib.2014.11.013
- Kitamoto S, Kamada N. Periodontal connection with intestinal inflammation: Microbiological and immunological mechanisms. *Periodontol 2000*. 2022;89(1):142-153.

doi:10.1111/prd.12424

Liu W, Cui Y, Wei J, Sun J, Zheng L, Xie J. Gap junction-mediated cell-to-cell communication in oral development and oral diseases: a concise review of research progress. *Int J Oral Sci.* 2020;12(1):17. Published 2020 Jun 12. doi:10.1038/s41368-020-0086-6

Liu Y, Huang W, Wang J, et al. Multifaceted Impacts of Periodontal Pathogens in Disorders of the Intestinal Barrier. *Front Immunol.* 2021;12:693479. Published 2021 Jul 27. doi:10.3389/fimmu.2021.693479

Olsen I, Yamazaki K. Can oral bacteria affect the microbiome of the gut?. *J Oral Microbiol.* 2019;11(1):1586422. Published 2019 Mar 18. doi:10.1080/20002297.2019.1586422

Rajasekaran JJ, Krishnamurthy HK, Bosco J, et al. Oral Microbiome: A Review of Its Impact on Oral and Systemic Health. *Microorganisms.* 2024;12(9):1797. Published 2024 Aug 29. doi:10.3390/microorganisms12091797

Rowland I, Gibson G, Heinken A, et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr.* 2018;57(1):1-24. doi:10.1007/s00394-017-1445-8

Şenel S. An Overview of Physical, Microbiological and Immune Barriers of Oral Mucosa. *Int J Mol Sci.* 2021;22(15):7821. Published 2021 Jul 22. doi:10.3390/ijms22157821

- Takiishi T, Fenero CIM, Câmara NOS. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. *Tissue Barriers*. 2017;5(4):e1373208.
doi:10.1080/21688370.2017.1373208
- Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J*. 2017;474(11):1823-1836. Published 2017 May 16.
doi:10.1042/BCJ20160510
- Vancamelbeke M, Vermeire S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;11(9):821-834. doi:10.1080/17474124.2017.1343143
- Wu RQ, Zhang DF, Tu E, Chen QM, Chen W. The mucosal immune system in the oral cavity-an orchestra of T cell diversity. *Int J Oral Sci*. 2014;6(3):125-132. doi:10.1038/ijos.2014.48
- Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res*. 2020;30(6):492-506.
doi:10.1038/s41422-020-0332-7

BÖLÜM 3:

YENİDOĞAN MİKROBİYOTASI

Furkan MERAL^{1*}, Prof. Dr. Aslıhan KARA^{2*}, Arzu Can
AYDEMİR^{3*},

¹Elazığ Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji
A.D., Elazığ, Türkiye,
fmeral@firat.edu.tr

ORCID ID: 0009-0001-3809-8336

²Elazığ Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları A.D., Çocuk Nefroloji B.D., Elazığ, Türkiye,
aslihankara@firat.edu.tr

ORCID ID: 0000-0003-4410-0444

³Elazığ Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji
A.D., Elazığ, Türkiye,
acaydemir@firat.edu.tr

ORCID ID: 0009-0006-6248-9835

GİRİŞ

İnsan biyolojisine dair anlayışımız, konakçı insan ile barındırdığı mikrobiyal toplulukları ayrı varlıklar olarak değil, birlikte evrimleşmiş tek bir "süperorganizma" olarak gören bir paradigma değişimi yaşamaktadır. Bu yeni bakış açısına göre, mikrobiyal mirasımız, en az genetik kodumuz kadar temel bir unsur olmakla birlikte fizyolojiyi aktif olarak şekillendiren dinamik, yaşayan bir sistem işlevi görmektedir. Bu bölümün temel tezi, perinatal dönemde ve erken bebeklikte kazanılan ve geliştirilen mikrobiyal ekosistemin, bir bireyin yaşamı boyunca immünolojik, metabolik ve nörolojik yörüngesi üzerinde derin ve kalıcı sonuçları olan temel bir sağlık direğini temsil etmesidir. Bu bağlamda mikrobiyom, bir bireyin

genomu ile çevresi arasında kritik bir arayüz olarak konumlandırılmakta; diyet, yaşam tarzı ve tıbbi müdahalelerin etkilerine aracılık etmektedir.

Yenidoğan Mikrobiyotası ve Mikrobiyomunun Tanımı: Bileşimi ve "Hayati Bir Organ" Olarak Önemi

İnsanla ilişkili mikrobiyotlar, insan vücudunda veya içinde yaşayan bakteri, mantar, protist, arke ve virüs topluluklarıdır (Martino vd., 2022). Bu topluluklar sırasıyla genellikle bakteriyom, mikrobiyom, protistom, arkeom ve virom olarak adlandırılmaktadır. Her bireyin vücudundaki her bölge kendine özgü bir ekolojiye sahiptir ve her bireyin mikrobiyal topluluğu diğer tüm insanlardan farklıdır (Human Microbiome Project Consortium, 2012). Mikrobiyom, mikrobiyotanın kolektif genetik materyalini ifade etmektedir. İnsan yerleşik mikroorganizmalarının tahmini 2 milyon ila 20 milyon gen kodlaması, insan genomunun 20.000 ila 25.000 genini büyük ölçüde aşar ve bu durum, mikrobiyomun insan vücudundaki genetik ve metabolik kapasitenin büyük bir kısmını oluşturduğunu göstermektedir. Bu muazzam genetik potansiyel, insanı tek bir organizma olarak değil, kendi mikrobiyal ortaklarıyla simbiyoz içinde yaşayan bir "süper organizma" olarak yeniden tanımlamaktadır. Sağlığımız, bu mikrobiyal ortakların sağlığıyla ayrılmaz bir şekilde bağlantılıdır ve yalnızca insan konakçısı hedef alan tıbbi müdahaleler, bu karmaşık ekosistemi göz ardı ettiğinde eksik kalmaktadır.

Bakteri toplulukları yaşla ilişkili olarak en kapsamlı şekilde incelenmiştir (Odamaki vd., 2016). Henüz yeterince incelenmemiş

olsalar da mantarlar, arkeler, protistler ve virüsler de büyük bir öneme sahiptir. Örneğin, virom, mikobiyom ve arkeom, insan bağırsağının gelişimi sırasında bakteriyomdan çok daha az incelenmiştir. Mikobiyom (mantar topluluğu) genellikle bakteriyom veya viromdan çok daha az sayıda toplam sayıya sahiptir. Arkeler, bağırsağın erken, ancak düşük yoğunlukta kolonizasyonunu sağlayan canlılardır. Viral topluluk ise ağırlıklı olarak fajlardan oluşur ve yaşamın ilk haftasında bol miktarda bulunmaktadır (Schei vd., 2017).

Dengeli bir bağırsak mikrobiyal ekosistemine "öbiyoz" denir ve çeşitli bulaşıcı hastalıkları kontrol etmede etkilidir. Buna karşılık, "disbiyoz", bağırsak mikrobiyal topluluğundaki bir dengesizliği ifade eder ve daha patojenik bir profil oluşturması ile karakterizedir. Uzun süreli antibiyotik kullanımı, disbiyozun bilinen bir nedenidir. Bu dengesizlik, bağırsak geçirgenliğinin artmasına yol açarak uygunsuz bir bağışıklık yanıtını tetikleyebilmektedir; bu durum genellikle "sızdıran bağırsak" olarak adlandırılır ve alerjiler ve otoimmün bozukluklar gibi durumlarla ilişkilidir (Biagioli vd., 2024).

Bağırsak mikrobiyotası, sinirsel, endokrin, immünolojik ve metabolik gibi geniş iletişim ağları sayesinde "hayati bir organ" işlevi görür; bu ağlar onu anatomik olarak uzak vücut bölgeleriyle birbirine bağlamaktadır. Bu karmaşık etkileşim, insan sağlığı için temel olup bağışıklık gelişimini, besin emilimini, sindirimini ve metabolizmasını etkilemektedir. Bu derinlemesine anlayış, mikrobiyotayı sadece simbiyotik organizmaların bir koleksiyonu olmaktan çıkarıp, insan kimliğinin ve işlevinin ayrılmaz, dinamik ve genetik olarak baskın bir

bileşeni haline getirmektedir. Bu durum, insan biyolojisine bütünsel, entegre bir bakış açısının gerekliliğini vurgulamaktadır.

Erken Yaşamda "Fırsat Penceresi": Sağlığın Temelini Atmak

Gebelik, yenidoğan dönemi ve yaşamın ilk iki yılını kapsayan ilk 1000 gün, kritik bir "fırsat penceresi" veya "hassasiyet penceresi" oluşturur (Biagioli vd., 2024; Notarbartolo vd., 2023). Bu dönemde, çevresel etkiler mikrobiyota bileşimi, bağışıklık düzenlemesi ve hastalığa yatkınlık üzerinde uzun süreli etkilere sahip olabilmektedir. Bu zaman dilimi, sağlıklı bağırsak mikrobiyomunun oluşumu için hayati bir öneme sahip olabilmektedir. Bu dönem pasif bir büyüme evresi değil, bağışıklık ve metabolik sistemlerin uzun vadeli çalışma parametrelerini belirleyen aktif bir biyolojik programlama sürecidir. Bu dönemdeki sağlıksız ipuçları, daha sonraki yaşamda gen ekspresyonunu değiştirerek alerjiler gibi çok faktörlü çevresel kaynaklı hastalık riskini artırmaktadır (Kalbermatter vd., 2021).

Bebeğin mukozal ve bağışıklık sistemlerinin hayatın ilk dönemlerindeki sağlıklı gelişimi ve olgunlaşması, büyük ölçüde bağırsaklarındaki mikrobiyotaya bağlıdır. (Kalbermatter vd., 2021). Bu ikilik, yenidoğan döneminin çevresel faktörlere karşı derin hassasiyetini vurgulamaktadır. Bu kritik zaman dilimindeki erken müdahalelerin veya koruyucu önlemlerin, yaşam boyu sürececek olumlu sağlık etkilerini artırabileceği, olumsuz maruziyetlerin ise bireyleri yaşamları boyunca kronik hastalıklara yatkın hale getirebileceği anlaşılmaktadır.

İLK MİKROBİYAL KOLONİZASYON: GEBELİK ve DOĞUM

Neonatal mikrobiyotanın başlangıçtaki kolonizasyonu, gebelik sürecindeki maternal faktörler ve doğum şeklinin önemi ekseninde detaylı olarak incelenen bir süreçtir.

Anne Etkisi: Gestasyonel Damgalanma ve Plasental Mikrobiyom Tartışması

Fetüs, doğrudan mikrobiyal temastan büyük ölçüde korunsa da annenin mikrobiyal topluluğundan plasenta yoluyla türetilen metabolitlere maruz kalmaktadır. Bu metabolitler, fetüsün bağışıklık sistemini önemli bir şekilde inşa ederek hem normal mikrobiyota gelişimini hem de daha sonraki patolojileri etkileyebilmektedir. Anne bağırsak mikrobiyotası, besin lifini fermente ederek asetat gibi kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) üretir ve bu asitler plasentayı geçebilir. Fetal dokudaki asetat, yetişkinlerde astım gelişiminden korunma ile ilişkili olan düzenleyici T hücrelerinin (Tregler) oluşumuyla bağlantılıdır (Kalbermatter vd., 2021). Bu durum, doğumdan önce bile bağışıklık sisteminin annenin mikrobiyomu tarafından dolaylı olarak "eğitildiğini" ve kalibre edildiğini göstermektedir. Annenin gebelik sırasındaki yaşam tarzı, fetal bağışıklık programlaması üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir.

Annenin sağlığı, diyeti ve gebelik sırasındaki antibiyotik kullanımı, bu metabolitlerin bileşimini ve fetüse transferini önemli ölçüde etkileyebilmektedir. Gebelik sırasında lif açısından zengin bir diyetin, yenidoğanları astım başlangıcına karşı koruduğu gösterilmiştir. Tersine, Batı tarzı bir diyet (şeker, işlenmiş gıdalar, doymuş yağlar

açısından zengin) ve sigara içmek, fetal mikrobiyotayı olumsuz etkileyebilmektedir. Perinatal antibiyotik maruziyeti, yenidoğanların düzenleyici T hücrelerini (Tregler) azaltabilir ve sütten kesildikten sonra bile bu durum devam edebilmektedir (Kalbermatter vd., 2021).

Plasental mikrobiyom hakkındaki tartışma, rahmin steril olduğu yönündeki tarihi inançla başlamıştır. 2014'te bazı çalışmalar, bakteriyel DNA tespiti yoluyla plasental mikrobiyomun varlığını iddia etse de daha sonra yapılan ayrıntılı çalışmalar plasentada yerleşik bir mikrobiyal topluluğun varlığını büyük ölçüde tespit edememiştir. Buna rağmen, bazı yeni makaleler fetal bağırsaklarda canlı bakterilerin varlığını iddia etmeye devam ederek tartışmayı sürdürmektedir (Kalbermatter vd., 2021). Bu tartışmanın sonucu ne olursa olsun, anne mikrobiyomunun fetal gelişim ve bağışıklık programlaması üzerinde derin bir etki yarattığı açıktır.

Doğum Şekli ve İlk Kolonizasyon: Vajinal Doğum ve Sezaryen Arasındaki Yol Ayrımı

Doğum, tüm vücut yüzeylerinin hızlı kolonizasyonunun başlangıcını işaret etmektedir. İnsan mikrobiyal topluluğunun başlangıcı ve birincil süksesyonun başlangıcı, yenidoğanın annenin mikrobiyotasından tohumlanmasıyla doğumda meydana gelir (Martino vd., 2022). Bu ilk aşama, bağırsak, ağız ve cildi kolonize eden *Lactobacillus*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Bacteroides*, *Parabacteroides* ve *Prevotella* gibi öncü bakteri türleri ile karakterizedir. Bu öncü bakterilerin çoğu, oksijeni tüketerek zorunlu anaerobların daha sonraki kolonizasyonunu sağlayan fakültatif

anaeroblardır. Başlangıçta, yenidoğanın vücut bölgeleri mikrobiyal olarak nispeten farklılaşmamış olsa da öncü mikroorganizmalar hızla vücut bölgesine bağlı mikrobiyal çeşitliliğin bir zincirini başlatmaktadır. 4-6 hafta içinde, her bölgedeki bakteri toplulukları ayırt edilebilir hale gelmektedir (Chu vd., 2017).

Vajinal yolla doğan bebekler için kolonizasyon, doğum kanalından geçiş sırasında mikroorganizmaların dikey geçişiyle başlar; bu mikroorganizmalar öncelikle anne bağırsak lümeninden gelir. Bu bebeklerde, *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Lactobacillus* ve *Lachnospiraceae* gibi bakteri türleri daha yüksek yoğunluk göstermektedir. Maternal vajinal bakteriler (*Lactobacillus* ve *Prevotella*) yaygındır (Kalbermatter vd., 2021). Bu süreç, evrimsel olarak tasarlanmış, hedefe yönelik bir mikrobiyal "başlangıç kiti" olarak kabul görmektedir.

Sezaryen ile doğan bebekler ise bu hedefe yönelik aşlamayı atlayarak, anne cildi ve hastane ortamındaki mikroorganizmalarla daha fazla temas halindedir. Mikrobiyotaları, azalmış çeşitlilik gösterir; *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* ve *Bacteroides* seviyeleri önemli ölçüde düşüktür, buna karşılık *Staphylococcus*, *Enterococcaceae* ve *Enterobacteriaceae* seviyeleri daha yüksektir (Chu vd., 2017). Bu bebekler genellikle hastanelerde yaygın olan fırsatçı patojenleri barındırmaktadır. Bu başlangıçtaki farklılık, mikrobiyal topluluğun tüm gelişim yörüngesini etkileyen bir "kurucu etkisi" yaratmaktadır.

Sezaryen, diyabet, artrit, çölyak hastalığı ve IBD dahil olmak üzere inflamatuvar hastalıklar için daha yüksek risk ve çocukluk çağı

astımı ve alerjik duyarlılığa karşı daha yüksek yatkınlık ile ilişkilidir (Andersen vd., 2020). Bu durum, düzenleyici T hücre (Treg) seviyelerini azaltabilir ve doğal öldürücü T (iNKT) hücrelerini artırmaktadır. Doğum şekli, neonatal mikrobiyal süksesyon için temel bir "yol ayrımı" görevi görür ve sezaryen sonrası görülen değişken mikrobiyota, bağışıklık düzensizliğine ve kronik hastalıklara yatkınlığı artıran temel bir mikrobiyal topluluğun bozulduğunu düşündürmektedir.

YENİDOĞAN MİKROBİYOTASINI BESLEMEK: BESLENME UYGULAMALARININ ROLÜ

İnfant beslenme yöntemleri, spesifik olarak anne sütü ve formül mama arasındaki karşıtlık, bebeğin gelişen bağırsak mikrobiyomunun kompozisyonunu ve ilişkili sağlık çıktılarını belirleyen temel bir faktördür.

Anne Sütü: Mikrobiyal Gelişim İçin Dinamik Bir Biyolojik Sıvı

Anne sütü, neonatal büyüme için hayati önem taşıyan makro ve mikro besinlerin mükemmel dengesini sağlayan optimal beslenme kaynağı olarak kabul edilir. Ayrıca, patojenlere karşı koruma sağlayan ve bağışıklık sistemi olgunlaşmasını sağlayan biyolojik olarak aktif bileşikler içermektedir. Anne sütünün bileşimi statik değildir; bebeğin ihtiyaçlarına göre dinamik olarak değişir, bu da onu bir gıdadan çok kişiselleştirilmiş bir biyoterapötik sisteme benzetmektedir.

İnsan Sütü Oligosakkaritleri (HMO'lar)

HMO'lar, anne sütünde yüksek miktarlarda bulunan karmaşık, sindirilemeyen glikanlardır. Laktoz ve lipidlerden sonra anne sütünde en fazla bulunan bileşendir. Prebiyotik olarak işlev görürler; yani bağırsak lümenini değişmeden geçerler ve bağırsak mikrobiyotası tarafından fermente edilirler. HMO'lar, *Bifidobacterium* (anne sütüyle beslenen bebeklerde baskın cins) ve *Lactobacillus* gibi faydalı bakterilerin büyümesini seçici olarak teşvik eder (Sela ve Mills, 2010; Triantis vd., 2018). Patojenik bakterileri (*B. Streptococci*, *Salmonella*, *Campylobacter* ve *Listeria*) inhibe ederler ve Nekrotizan Enterokolit (NEC) gibi durumlara karşı koruma sağlamaktadır (Yu vd., 2013). Ayrıca, bağırsak bariyer fonksiyonunu doğrudan destekler ve Treglerin oluşumu dahil olmak üzere bağışıklık hücresi olgunlaşmasını teşvik etmektedir.

Diğer Biyoaktif Bileşikler

Proteinler ve Peptitler: Anne sütü, immün, antimikrobiyal ve büyümeyi teşvik edici özelliklere sahip geniş bir protein yelpazesi (örn. laktoferrin, müsin-1, laktadherin, -laktalbümin, kazein, lizozim, sIgA) içermektedir. Örneğin, laktoferrin antimikrobiyal aktiviteye sahiptir ve NEC'i ve geç başlangıçlı sepsisi önlemeye yardımcı olmaktadır. Salgısal IgA (sIgA), pasif immünizasyon sağlar ve T hücre aracılı reaksiyonları sınırlayarak konak-mikrobiyota homeostazını sürdürmektedir (Kalbermatter vd., 2021).

Sitokinler: Anne sütündeki TGF-, mukozal IgA üretimini uyarır, pro-inflamatuar sitokinleri inhibe eder ve bağışıklık sisteminin olgunlaşmasını teşvik etmektedir. IL-7, timik gelişimle ilişkilidir. Epidermal Büyüme Faktörü (EGF), "sütten kesilme reaksiyonunu" önleyebilir ve bağışıklık gelişim adımlarını zamanında düzenlemektedir (Kalbermatter vd., 2021).

Eksozomlar ve miRNA'lar: Anne sütünden türetilen ve gen ekspresyonu ile immün yanıtları modüle eden protein, lipid ve miRNA'lar içeren eksozomlar, bağırsak epitel hücrelerini oksidatif stres ve inflamasyondan koruyarak hücre ölümünü engeller ve bu sayede NEC gelişimini önler. (Mirza vd., 2019).

Hücreler: Anne sütü, bağışıklık hücreleri (nötrofiller, makrofajlar, lenfositler, ILC'ler, MAIT hücreleri, T hücreleri, MDSC'ler) ve kök hücreler içeren canlı bir sıvıdır. Maternal MDSC'ler, özellikle granülositik MDSC'ler (GR-MDSC'ler), anne sütünde birikir ve neonatal T hücre proliferasyonunu baskılayarak bağışıklık toleransını teşvik etmektedir. Anne sütü makrofajlarının bileşimi, bebek enfeksiyonlarına yanıt olarak değişmektedir (Kalbermatter vd., 2021; Zheng vd., 2020).

İnsan Sütü Mikrobiyomu (ISM)

Anne sütü, bebek için zengin bir mikrobiyota kaynağıdır. Önemli cinsler arasında *Staphylococcus*, *Streptococcus*,

Corynebacterium, *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* bulunmaktadır. ISM, kommensal bakterilerin dikey geçişine katkıda bulunmaktadır.

Bebek Maması: Bileşimi ve Takviyenin Etkisi

Anne sütünle beslenmenin mümkün olmadığı durumlarda, bebek mamaları birincil beslenme kaynağı haline gelmektedir. Besleyici açıdan tam olmalarına rağmen, bebek mamaları anne sütünün sunduğu çok yönlü biyolojik etkileşimi ve programlamayı kopyalamakta yetersiz kalmaktadır.

Makro Besin Farklılıkları

Bebek mamalarındaki (BM) proteinler genellikle sığır sütünden türetilir ve bu süt, insan sütüne göre daha yüksek protein içeriğine (100 mL'de 2-3 g) sahiptir (insan sütünde 100 mL'de 0.8-1.6 g). BM'deki bu fazla protein, erken adipozite ve yetişkinlikte aşırı kilolu olma riskinin artmasıyla ilişkilidir. Sığır sütündeki daha yüksek kazein içeriği de sindirim zorluklarına yol açabilmektedir (Biagioli vd., 2024).

Takviye

İnsan sütünü taklit etmek amacıyla, BM'ler giderek daha fazla biyoaktif bileşenlerle takviye edilmektedir. Bu "fortifikasyon açığı"nı kapatma çabası, beslenme ile biyolojik programlama arasındaki temel farkı vurgulamaktadır.

Probiyotikler: Yeterli miktarlarda uygulandığında sağlığa fayda sağlayan canlı mikroorganizmalardır (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*). Bağırsak florası eksikliklerini gidermeyi, koruyucu etkileri geri kazandırmayı ve bebeğin bağırsak mikrobiyotasını öbiyoza doğru modöle etmeyi hedeflerler (Bezirtzoglou ve Stavropoulou, 2011).

Prebiyotikler: Faydalı mikrobiyal suşların büyümesini veya aktivitesini seçici olarak uyaran sindirilemeyen besin bileşenleridir (galaktooligosakkaritler (GOS) ve fruktooligosakkaritler (FOS)). Mamalara GOS ve FOS takviyesi ile birlikte, çocukluk çağı astımı ve egzamasında azalma gösterilmiştir.

Postbiyotikler: Kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) gibi cansız mikroorganizma preparatları veya bileşenleri, immünomodölatör, anti-inflamatuar ve antimikrobiyal etkiler göstermesinin yanı sıra insülin duyarlılığını ve glikoz toleransını da artırabilmektedir.

OLGUNLAŞMA VE ÇEŞİTLENME: SÜTTEN KESİLME GEÇİŞİ

Katı gıdalara geçiş, bağırsak mikrobiyotasının yapısında önemli değişikliklere yol açmakla birlikte hem mikrobiyal çeşitliliği hem de gelecekteki beslenme alışkanlıklarını uzun vadede etkilemektedir.

Katı Gıdaların Tanıtılması Sırasında Bağırsak Mikrobiyota Bileşimindeki Değişimler

Tamamlayıcı beslenme veya süttten kesilme dönemi, bebeğin bağırsak bakteriyel topluluğu bileşiminde muazzam bir kaymayla çalışmaktadır. Bu dönem, bağışıklık toleransının son olgunlaşma adımı için kritik bir "ikinci aşılama" olayı olarak görülebilir. Süttten kesilmeden önce, bağırsak mikrobiyotası genellikle laktat üreten ve anne süttü oligosakkaritlerini sindiren bakterilerce zenginleşmektedir. Katı gıdaların kademeli olarak tanıtılmasıyla birlikte, daha geniş bir yelpazede karmaşık bitkisel karbonhidratları ve lifleri kullanabilen bakteri sayısı artmaktadır. *Bifidobacteriaceae*'nin bolluğu azalırken, *Bacteroides*, *Ruminococcus* ve *Clostridium* gibi cinsler daha yaygın hale gelir (Kalbermatter vd., 2021). Mikrobiyota, özellikle *Enterococci*, *Enterobacteria* ve *Clostridia*'daki artışlarla daha yüksek çeşitlilikle karakterize edilir. Bu geçişe "süttten kesilme reaksiyonu" denir.

Katı gıda tanıtımının zamanlaması, bebek bağırsak mikrobiyotası çeşitliliğini önemli ölçüde etkilemektedir. Erken tanıtım (üç aydan önce), 12 aylıkken daha yüksek bağırsak mikrobiyomu çeşitliliği ve artan fekal KZYA bileşimi (özellikle bütirat) ile ilişkilendirilmiştir (Notarbartolo vd., 2023). Bebek mikrobiyomunun oluşumu ve gelişimi, tamamlayıcı beslenmeden sonra da devam eder ve genellikle 2.5-4 yaş civarında stabilize olarak yetişkin bağırsak mikrobiyotasına benzemeye başlamaktadır.

Mikrobiyal Çeşitliliğin ve Beslenme Alışkanlıklarının Uzun Vadeli Sağlık Etkileri

Sütten kesilme reaksiyonu, yetişkinlerde immünopatolojilere karşı direnç için hayati öneme sahiptir. Bu dönem, bağışıklık sisteminin çok çeşitli gıda antijenlerine karşı tolerans geliştirmeyi öğrendiği kritik bir penceredir. Diyet liflerinden üretilen KZYA'lar, bu toleransın moleküler aracılardır ve patolojik süreçleri önleyen Treglerin gelişmesini teşvik etmektedir (Kalbermatter vd., 2021). Bu zincirdeki bir bozulma, yani katı gıdaların tanıtımı, mikrobiyota çeşitlenmesi, KZYA üretimi veya Treg gelişimindeki bir aksaklık, toleransın başarısız olmasına ve gıda alerjileri gibi bağışıklık bozukluklarına yol açabilmektedir.

Bu dönemin başarısızlığı hastalıkla ilişkilidir. Üç aylıkken daha düşük mikrobiyota zenginliği, bir yaşında gıda duyarlılığı için bir risk faktörüdür. Mikrobiyota bileşimindeki kaymalar (yüksek *Bifidobacterium breve* ve *Enterococcus*, düşük *Firmicutes* ve *Bifidobacterium longum*), genetik olarak yatkın bireylerde çölyak hastalığı patolojisinden önce gelebilmektedir (Notarbartolo vd., 2023). Bu, sütten kesilme sırasındaki beslenme kılavuzlarının, optimal bağışıklık programlaması için bu kritik dönemi kullanmak üzere dikkatlice zamanlanması ve uyarlanması gerektiğini düşündürmektedir.

MİKROBİYOTA-BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ ÇAPRAZ ETKİLEŞİMİ

Yenidoğan mikrobiyotasının gelişimi ile bağışıklık sistemi arasında kurulan hassas diyalog, mukozal bağışıklığı ve bağışıklık hücrelerinin olgunlaşmasını doğrudan şekillendirmektedir. Bu dengenin bozulmasının (disbiyoz) ise çocukları bağışıklık aracılı hastalıklara karşı nasıl savunmasız bırakabildiği ayrıntılı olarak ele alınmaktadır.

Mukozal Bağışıklık ve Bariyer Fonksiyonu Gelişimi

Gastrointestinal sistemin ilk savunma hattı, mukus tabakası, bağırsak epitel hücre tabakası ve hematopoetik bağışıklık hücrelerini içermektedir. Bu bileşenler, mikrobiyota ve mikrobiyal/diyet kaynaklı metabolitlerle yoğun bir şekilde etkileşime girmektedir (Allaire vd., 2018). Müsinler, konak dokusunu mikrobiyal topluluklardan ayıran fiziksel bir duvar oluşturur, patojen istilasına karşı koruma sağlar ve bakteriyel topluluk bileşimini modüle etmektedir. Mikrobiyota, bu bariyerin işlevini aktif olarak etkilemektedir. Örneğin, *Bifidobacterium breve*, sıkı bağlantı moleküllerini ve mukus üretimini artırarak epitel bariyerini güçlendirebilmektedir. Bakteriyel lif metabolizmasından elde edilen bütirat gibi KZYA'lar, epitelin kapanmasını desteklemektedir (Kalbermatter vd., 2021). Yenidoğanlarda ince bağırsak daha ince bir mukus tabakasına sahiptir ve güvenilir bir tabaka süten kesilme döneminde oluşmaktadır (Arnaud vd., 2020).

Patern Tanıma Reseptörlerinin (PRR'ler) ve Bağışıklık Hücresi Farklaşmasının Rolü

Bağışıklık sisteminin mikrobiyal ortamı algılaması, mukozal hücrelerdeki Patern Tanıma Reseptörleri (PRR'ler) aracılığıyla mikrobiyal moleküler desenlerin (PAMP'ler) tanınmasına dayanır; bu, sistemin mikrobiyotadan sürekli "öğrendiği" temel bir süreçtir. Bağışıklık sisteminin gelişimi zamansal bir farklılık gösterir: doğuştan gelen bağışıklığın temel bileşenleri prenatal dönemde oluşurken, adaptif bağışıklık büyük ölçüde doğum sonrası mikrobiyal kolonizasyona yanıt olarak olgunlaşır, ancak bazı adaptif hücrelerin öncülleri fetüste de bulunur (Kalbermatter vd., 2021). Bu postnatal gelişimde maternal mikrobiyota, aril hidrokarbon reseptörü (AhR) ligandları aracılığıyla bağırsak savunması için kritik olan ILC3 hücrelerini uyararak öncü bir rol oynar. Süregelen bu "eğitim" sürecinde *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* gibi kommensal bakteriler, Th1/Th2 yanıtlarını dengeleyerek alerjik reaksiyonlara karşı koruma sağlar. Dahası, bu etkileşim sadece hücresel düzeyde kalmaz; *Bifidobacterium infantis* tarafından salgılanan indol-3-laktik asit veya lif fermentasyon ürünü bütirat gibi metabolitler, Treg aktivitesini modüle ederek gıda alerjilerini önleyebilir. Dolayısıyla, mikrobiyotanın sağlık üzerindeki faydaları, yalnızca belirli bakteri türlerinin varlığından değil, bu bakterilerin konakçı ile kurduğu karmaşık ve sürekli biyokimyasal "diyalogdan" kaynaklanmaktadır.

Disbiyoz: Bağıışıklık Aracılı Hastalıklara Giden Bir Yol (Alerjiler, IBD, NEC)

Mikrobiyal toplulukta bir dengesizlik olan bağırsak disbiyozu, gıda alerjilerinin (GA) başlangıcından önce gelmektedir. Disbiyoz, artan bağırsak geçirgenliğı, anormal inflamatuvar yanıtlar ve değıışmiş mikrobiyota bileşimi ile ilişkilidir (Notarbartolo vd., 2023). Bu durum, bağıışıklık sisteminin "yanlış eğitildiğı" ve zararsız maddelere (gıda antijenleri gibi) karşı hatalı bir şekilde saldırdığı bir durumu temsil etmektedir.

Hastalıkta Spesifik Mikrobiyal Dengesizlikler

Alerjiler: Bağırsak disbiyozu, azalmış *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* ile ilişkilidir. *Clostridium difficile* ve *Staphylococcus aureus* ile erken kolonizasyon, daha sonraki alerji gelişimiyle bağlantılıdır (Bezirtzoglou ve Stavropoulou, 2011). Gıda duyarlılığı olan bebeklerde daha düşük bağırsak mikrobiyal çeşitliliğı, artmış *Enterobacteriaceae* ve azalmış *Bacteroidaceae* gözlenmektedir.

IBD: Gebelik sırasında maternal antibiyotik maruziyeti, yenidoğanda erken başlangıçlı IBD riskinin artmasıyla ilişkilidir (Kalbermatter vd., 2021).

NEC: Nekrotizan enterokolit, prematüre bebekleri etkileyen ciddi bir gastrointestinal durumdur. HMO'lar ve laktoferrin gibi anne sütü bileşenleri, NEC'e karşı koruma sağlamaktadır.

ÇEVRESEL MODÜLATÖRLER VE TERAPÖTİK YÖNTEMLER

Erken yaşamda antibiyotiklere maruz kalmak gibi dış çevresel faktörlerin, yenidoğan mikrobiyotasını ve buna bağlı bağışıklık gelişimini nasıl etkileyeceği ve bu duruma yönelik geliştirilen tedavi edici yaklaşımlar ele alınmaktadır.

Erken Yaşamda Antibiyotik Maruziyetinin Etkisi

Gebelik veya bebeklik dönemindeki antibiyotik tedavisi, mikrobiyota bileşimini önemli ölçüde etkileyebilmektedir. Bu müdahaleler, sadece geçici bir bozulma yaratmakla kalmaz, aynı zamanda bağışıklık sisteminin gelişiminde uzun süreli bir sinyal eksikliğine yol açmaktadır. Perinatal antibiyotik maruziyeti, yenidoğanların düzenleyici T hücrelerini (Tregler) azaltabilir ve çocuklarda ciddi enfeksiyon riskini artırmaktadır (Kalbermatter vd., 2021).

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde prematüre bebeklerde sıklıkla ampirik olarak kullanılan geniş spektrumlu antibiyotikler, mikrobiyota oluşumunu engelleyebilir ve patolojik kolonizasyon ile geç başlangıçlı sepsise (GBS) zemin hazırlayabilmektedir. Azalmış bakteriyel sinyaller, ILC3 genişlemesini sağlayan epitel TLR2 ve TLR4 gen ekspresyonunu azaltır, bu da ILC3 popülasyonlarının azalmasına ve sepsise karşı artan duyarlılığa yol açmaktadır (Niu vd., 2020). Bu durum, antibiyotiklerin sadece bakterileri öldürmekle kalmayıp, aynı zamanda konağın bağışıklık gelişim mekanizmasının kritik bir

parçasını da söktüğünü ve bebeği ilacın vücuttan atılmasından çok sonra bile savunmasız bıraktığını göstermektedir.

Mikrobiyomu Onarmaya Yönelik Stratejiler: Probiyotikler, Prebiyotikler ve FMT

Mevcut terapötik stratejiler, antibiyotiklerin veya diğer faktörlerin neden olduğu disbiyozu düzeltmeyi amaçlamaktadır.

Probiyotikler: Yeterli miktarlarda uygulandığında sağlığa fayda sağlayan canlı mikroorganizmalardır (Bezirtzoglou ve Stavropoulou, 2011).

Prebiyotikler: Faydalı bakterilerin büyümesini veya aktivitesini seçici olarak uyaran sindirilemeyen besin bileşenleridir. İnsan Sütü Oligosakkaritleri (HMO'lar) doğal prebiyotiklerdir (Triantis vd., 2018).

Sinbiyotikler: Probiyotikler ve prebiyotiklerin kombinasyonudur.

Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu (FMT): Annenin dışkı mikrobiyotasının sezaryen ile doğan yenidoğanlara oral yolla nakli, bağırsak mikrobiyotasını vajinal yolla doğan bir kolonizasyon modeline doğru kaydırmada, sağlıklı *Bacteroides* seviyelerini geri kazandırmada ve fırsatçı patojenleri azaltmada umut vaat etmektedir (Kalbermatter vd., 2021).

Ancak bu genel yaklaşımlar, sağlıklı ve kişiselleştirilmiş bir mikrobiyomun karmaşıklığını tam olarak taklit edemez. Gelecekteki terapötik stratejiler, "hassas mikrobiyom restorasyonu"na odaklanmalıdır. Bu, bir bireyin eksik olan belirli türlerini ve daha da önemlisi fonksiyonlarını belirlemek ve bu ekolojik boşlukları doldurmak için özel olarak tasarlanmış suşlar, prebiyotikler veya postbiyotikler (metabolitler) sağlamak anlamına gelmektedir.

SONUÇ

Yaşamın ilk döneminden süten kesilmeye kadar olan süreç, gelişmekte olan bağışıklık sistemi ve kommensal mikrobiyotanın oluşumu için kritik bir "fırsat penceresini" temsil etmekte ve yaşam boyu sağlığı derinden etkilemektedir (Kalbermatter vd., 2021). Maternal mikrobiyota, doğum şekli, antibiyotikler ve anne sütü alımı gibi erken yaşam kolonizasyon faktörleri, bağışıklık gelişimini ve hastalığa yatkınlığı şekillendirmede anahtar oyuncularındır. Bu ince ayarlı mikrobiyota etkileşimlerindeki tutarsızlıklar, metabolik sendrom, çocukluk çağı astımı ve alerjiler gibi hastalıklara yatkınlık üzerinde uzun vadeli etkilere sahip olabilmektedir.

Bilgi eksikliklerine rağmen, gözlemlenen fenotiplerin altında yatan moleküler mekanizmalar, "fırsat penceresinin" neden kapandığı ve maternal mikrobiyotanın anne sütü bileşimi üzerindeki etkisinin boyutu dahil olmak üzere birçok yönün anlaşılması gerekmektedir. Gelecekteki araştırmaların, maternal ve yenidoğanların diyetleri,

Çevresel toksinler ve ilaçların mikrobiyota ile nasıl etkileşime girdiğini ve bağışıklık olgunlaşmasını nasıl etkilediğini keşfetmesi gerekmektedir.

Bu alanda ortaya çıkan bulgular, yenidoğan sağığına yaklaşımımızda köklü bir değışim gerektirmektedir. Artık hastalık ortaya çıktıktan sonra müdahale eden tepkisel bir model yerine, mikrobiyotayı bilinçli bir şekilde şekillendirmeyi hedefleyen proaktif, kişiyeye özel ve koruyucu bir anlayışa geçilmelidir. Bu doğırultuda, özellikle prematüre bebekler gibi hassas gruplarda ocuk mikrobiyotasını düzenlemeyi amaçlayan yeni beslenme stratejileri ve potansiyel tedavi yöntemlerinin değıerlendirilmesi için daha fazla bilimsel çalışmaya acilen ihtiyaç duyulmaktadır. (Biagioli vd., 2024).

Mikrobiyal dünyanın genişliğı ve biyoeşitliliğı "Tek Beden Herkese Uyar" yaklaşımıyla ele alınamaz. Gelecekteki beslenme yaklaşımlarının nihai hedefi, sağılıklı bir bağırsak mikrobiyotasını geri kazandırmak için mikrobiyota analizine dayalı kişiselleştirilmiş diyetler geliştirmek olmalıdır. Bu, gelecekteki yenidoğan biliminin, yaşamın en erken anlarından itibaren bireysel sağık yörüngelerini optimize etmek için gelişmiş mikrobiyal profillemeye ve uyarlanmış beslenme/mikrobiyal müdahalelere giderek daha fazla güveneceği anlamına gelmektedir. Amaç sadece hastalığı tedavi etmek değıil, aynı zamanda uzun vadeli refahı aktif olarak şekillendirmektir.

KAYNAKÇA

- Allaire, J. M., Crowley, S. M., Law, H. T., Chang, S.-Y., Ko, H.-J., & Vallance, B. A. (2018). The Intestinal Epithelium: Central Coordinator of Mucosal Immunity. *Trends in Immunology*, 39(9), 677–696.
- Andersen, V., Möller, S., Jensen, P. B., Møller, F. T., & Green, A. (2020). Caesarean Delivery and Risk of Chronic Inflammatory Diseases (Inflammatory Bowel Disease, Rheumatoid Arthritis, Coeliac Disease, and Diabetes Mellitus): A Population Based Registry Study of 2,699,479 Births in Denmark During 1973-2016. *Clinical Epidemiology*, 12, 287–293.
- Arnaud, A. P., Rome, V., Richard, M., Formal, M., David-Le Gall, S., & Boudry, G. (2020). Post-Natal Co-Development of the Microbiota and Gut Barrier Function Follows Different Paths in the Small and Large Intestine in Piglets. *FASEB Journal*, 34(S1), 1-1.
- Bezirtzoglou, E., & Stavropoulou, E. (2011). Immunology and probiotic impact of the newborn and young children intestinal microflora. *Anaerobe*, 17(6), 369-374.
- Biagioli, V., Volpedo, G., Riva, A., Mainardi, P., & Striano, P. (2024). From Birth to Weaning: A Window of Opportunity for Microbiota. *Nutrients*, 16(2), 272.
- Chu, D. M., Ma, J., Prince, A. L., Antony, K. M., Seferovic, M. D., & Aagaard, K. M. (2017). Maturation of the infant microbiome

community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. *Nature Medicine*, 23(3), 314–326.

Human Microbiome Project Consortium. (2012). Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*, 486(7402), 207–214.

Kalbermatter, C., Fernandez Trigo, N., Christensen, S., & Ganai-Vonarburg, S. C. (2021). Maternal Microbiota, Early Life Colonization and Breast Milk Drive Immune Development in the Newborn. *Frontiers in Immunology*, 12, 683022.

Martino, C., Dillmore, A. H., Burcham, Z. M., Metcalf, J. L., Jeste, D., & Knight, R. (2022). Microbiota succession throughout life from the cradle to the grave. *Nature Reviews Microbiology*, 20(12), 707–720.

Mirza, A. H., Kaur, S., Nielsen, L. B., Størling, J., Yarani, R., Roursgaard, M., et al. (2019). Breast Milk-Derived Extracellular Vesicles Enriched in Exosomes From Mothers With Type 1 Diabetes Contain Aberrant Levels of Micrnas. *Frontiers in Immunology*, 10, 2543.

Niu, X., Daniel, S., Kumar, D., Ding, E. Y., Savani, R. C., Koh, A. Y., et al. (2020). Transient Neonatal Antibiotic Exposure Increases Susceptibility to Late Onset Sepsis Driven by Microbiota-Dependent Suppression of Type 3 Innate Lymphoid Cells. *Scientific Reports*, 10(1), 12974.

- Notarbartolo, V., Carta, M., Accomando, S., & Giuffrè, M. (2023). The First 1000 Days of Life: How Changes in the Microbiota Can Influence Food Allergy Onset in Children. *Nutrients*, 15(18), 4014.
- Odamaki, T., Kato, K., Sugahara, H., Hashikura, N., Akasaka, D., Iwabuchi, N., et al. (2016). Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study. *BMC Microbiology*, 16(1), 90.
- Schei, K., Elin, S. H., Stølsvik, B., & Västberg, T. R. (2017). Early gut mycobiota and mother-offspring transfer. *Microbiome*, 5(1), 107.
- Sela, D. A., & Mills, D. A. (2010). Nursing our microbiota: molecular linkages between bifidobacteria and milk oligosaccharides. *Trends in Microbiology*, 18(7), 298–307.
- Triantis, V., Bode, L., & van Neerven, R. J. J. (2018). Immunological effects of human milk oligosaccharides. *Frontiers in Pediatrics*, 6, 190.
- Yu, Z.-T., Chen, C., & Newburg, D. S. (2013). Utilization of major fucosylated and sialylated human milk oligosaccharides by isolated human gut microbes. *Glycobiology*, 23(11), 1281–1292.
- Zheng, Y., Corrêa-Silva, S., de Souza, E. C., Rodrigues, R. M., da Fonseca, F. A. M., Gilio, A. E., et al. (2020). Macrophage profile and homing into breast milk in response to ongoing respiratory infections in the nursing infant. *Cytokine*, 129, 155018.

BÖLÜM 4:

EMZİRME ve MİKROBİYOTA

Doç. Dr. Süheyla RAHMAN^{1*}

¹Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi A.D.

Manisa, Türkiye

rahmans35@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-0469-7322

GİRİŞ

Yenidoğanın bağırsak mikrobiyotası bileşimi ve metabolizması, hastalık gelişim riskinde önemli bir rol oynayabilir. Emzirme; hem yenidoğanın süt mikrobiyotasına doğrudan maruz kalmasıyla hem de insan sütü oligosakkaritleri, salgısal IgA ve antimikrobiyal faktörler gibi anne sütü bileşenlerinin bakteriyel büyüme ve metabolizma üzerindeki etkileri aracılığıyla, erken yaşamda bağırsak mikrobiyotasını şekillendirir. Anne sütünün yenidoğanın erken bağırsak mikrobiyotasını düzenleme potansiyeli, hastalıkların önlenmesinde umut verici bir araçtır. Yıllar boyunca insan sütü steril kabul edilmiştir. Ancak son çalışmalar, anne sütünün çocuğun sağlığını etkileyebilecek zengin bir mikroorganizma kaynağı olduğunu ortaya koymuştur. Günümüzde anne sütü mikrobiyotasının iki temel kaynağı olduğu kabul edilmektedir: retrograd akış (geriye doğru akış) ve meme–entero yolu. Retrograd akış, emzirme sırasında bebeğin ağız boşluğundaki mikroorganizmaların meme kanalına aktarılmasıyla gerçekleşir. Meme–entero yolu ise, annenin bağırsak bakterilerinin

bağırsak epitel bariyerinden geçerek lenf dolaşımı aracılığıyla meme bezine ulaşmasıyla oluşur (Lopez-Leyva vd, 2020). İnsan sütü mikrobiyotasının bileşimini etkileyebilecek çeşitli faktörler arasında; emzirme dönemi, annenin vücut kitle indeksi, yaşı ve beslenme alışkanlıkları, doğum sayısı, coğrafi konum, sosyoekonomik durum, gebelik sırasında antibiyotik veya probiyotik kullanımı ile doğum şekli yer almaktadır (Kim ve vd., 2020). Anne sütü, bebeğe kendi mikrobiyotasını aktarmanın yanı sıra, bebekteki kolonizasyon modellerini dolaylı olarak değiştirebilen prebiyotik, immünolojik ve diğer mikrobiyota şekillendirici bileşenleri de sağlar (Enaud vd., 2020). Bu nedenle, mukozal dokuların erken mikrobiyal kolonizasyonu; bağışıklık sisteminin gelişimi, sürdürülmesi ve kontrolü açısından temel öneme sahiptir. Ayrıca bakteri çeşitliliği, sağlıklı bir bağışıklık dengesinin korunmasında kritik rol oynar (Hufnagel vd., 2020). Anne sütü, çocuklarda bağırsak ve solunum yolu mikrobiyotasının bileşimini şekillendirmekten sorumludur. Bununla birlikte bakteriyel büyüme için besin sağlamak ve metabolit üretimini de yönlendirmektedir (Sánchez vd., 2021; Oikonomou vd., 2020). Solunum ve gastrointestinal yolların mikrobiyotası, bağırsak–akciğer eksenini aracılığıyla insan sağlığının korunmasında rol oynar. Bağırsak ve akciğerler arasında, bağırsağın akciğer sağlığını veya hastalığını ve tersini nasıl etkilediğine ilişkin mekanizmalar henüz yalnızca kısmen aydınlatılmış olsa da, konakçının bağışıklık sistemini eğitmek için hayati önem taşıyan bir çapraz diyalog bulunduğu açıktır (Dang ve Marsland, 2019).

Disbiyozis, bağırsaklardaki mikrobiyal dengenin bozulması olarak tanımlanır. Gebelik sırasında ortaya çıkan erken bağırsak mikrobiyal disbiyozisi, yenidoğanın öncü bakteri topluluklarının bileşimini etkileyebilir. Bu durum, ilerleyen dönemde obezite ve astım gibi hastalıkların yanı sıra, özellikle erken doğan bebeklerde yaşamın ilk birkaç ayında görülen nekrotizan enterokolit gibi patolojilerin gelişimi için risk faktörü oluşturabilir (Romano-Keeler vd., 2021; Moossavi vd., 2019; Walker ve Meng, 2020). Son yıllarda, anne sütü mikrobiyotası bileşimini analiz etmek amacıyla, tür tanımlamasında standart morfolojik ve biyokimyasal özelliklere dayalı farklı bakteri kültürü teknikleri kullanılmıştır. Ancak bu yöntemlerin doğruluğu sınırlıdır; çünkü yalnızca laboratuvar koşullarında çoğalabilen bakterileri ortaya çıkarabilmektedirler. Bu nedenle, 16S ribozomal RNA (16S rRNA) dizilemesi, klon kütüphaneleri ve metataksonomi gibi kültürden bağımsız, daha ileri yöntemler geliştirilmiştir. Bu analitik yaklaşımlar, insanlarda sağlıklı veya hastalık durumlarını belirleyebilecek mikrobiyal toplulukların daha doğru bir şekilde tanımlanmasına olanak sağlamıştır (Dang ve Marsland, 2019).

İnsan Sütü Mikrobiyotası

“Mikrobiyota” terimi, insan vücudunda belirli uygun bölgelerde bulunan ve konakçı ile karşılıklı etkileşim içinde olan mikroorganizma popülasyonunu (bakteriler, virüsler, mantarlar, parazitler ve arkeler) ifade eder. “Mikrobiyom” terimi ise bu

mikroorganizmalardan elde edilen genomların toplamını tanımlar (Groer vd., 2020). İnsan anne sütü mikrobiyotası oldukça çeşitlidir; 800'den fazla bakteri türü içerir. En yaygın olanlar fakültatif anaeroplara veya zorunlu aerobik bakteri gruplarıdır (Togo vd., 2019). Genel olarak, anne sütündeki anaerobik mikrobiyotanın varlığının bebeğin sağlığını etkilediği bilinmektedir (Lyons vd., 2020).

İnsan sütü mikrobiyotasında yer alan başlıca bakteri grupları ve baskın cinsler şunlardır:

Actinobacteria: *Actinomyces*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium*

Bacteroidetes: *Prevotella*

Firmicutes: *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Veillonella*, *Gemella*, *Clostridium*, *Haemophilus*

Fusobacteria: *Leptotrichia*

Proteobacteria: *Escherichia*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Ralstonia*, *Sphingomonas*, *Bradyrhizobium*

Anne sütünün çekirdek bakteriyomu; *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Serratia*, *Pseudomonas*, *Corynebacterium*, *Ralstonia*, *Propionibacterium*, *Sphingomonas* ve *Bradyrhizobium* olmak üzere dokuz cinsten oluşur. Bu cinsler, süt mikrobiyal topluluğunun yaklaşık yarısını temsil eder; ancak miktarları süt örnekleri arasında değişiklik gösterebilir (Moubareck, 2021; Demmelmaier vd., 2020). Anne sütü mikrobiyotası, doğum kanalından (vajinal doğum sırasında) sonra bebekler için ikinci önemli mikroorganizma kaynağıdır. Meme bezleri,

periareolar deri ve bebeğin ağız florası bu bileşimi etkileyebilir. Emzirilen bir bebek her gün yaklaşık $1 \times 10^5 - 1 \times 10^7$ arasında bakteri tüketir; bu da bebeğin mikrobiyotasının yaklaşık %30'unun anne sütü yoluyla kazanıldığını göstermektedir (Selma-Royo vd., 2021). Anne sütü mikrobiyotası oluşumunun gerçek mekanizması henüz tam olarak bilinmemekle birlikte, iki ana köken modeli öne sürülmüştür: entero–meme modeli ve retrograd akış hipotezi. Entero–meme modelinde, dendritik hücreler ve makrofajlardan oluşan spesifik bir hücresel sistem, bakterileri annenin mukozal dokularından alarak mukoza ile ilişkili lenfoid dokular aracılığıyla meme bezine taşır. Retrograd akış hipotezi ise, bebeğin ağız boşluğu ile meme arasında mikroorganizma alışverişi gerçekleştiğini ve karşılıklı mikrop paylaşımı olduğunu öne sürmektedir (Groer vd., 2020). Bu durum, bebeklerin ağız boşluğunda (örn. *Veillonella*, *Prevotella*) veya insan vajinasında (örn. *Lactobacillus*) yaygın olarak bulunan bakterilerin anne sütünde de bulunabilmesini açıklamaktadır. Özellikle vajinal doğum sırasında edinilen bakterilerin, geriye doğru akış yoluyla anne sütüne aktarılabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, ilk emzirmeden önce toplanan kolostrumda bakteri topluluklarının varlığı, entero–meme yolunun işlevini ve insan sütünün steril bir sıvı olmadığını göstermektedir. Bazı çalışmalar, doğumdan sonraki ilk 1–6 ay içinde bebeğin ağız mikrobiyotasıyla etkileşimin bir sonucu olarak kolostrum ve geçiş sütündeki bakteri kompozisyonlarının farklılık gösterdiğini bildirmiştir. Ancak, diğer bazı çalışmalar böyle bir farklılık saptamamıştır. Ek olarak, kolostrum öncesinde var olan bakteriler,

bebeğin ağız mikrobiyotasının ilk oluşumunda önemli bir rol oynayabilir (Kordy vd., 2020).

İnsan sütü mikrobiyotasında çeşitli bakteriyel bileşenler bulunur ve bunlar arasında özellikle *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* türlerinin önemli potansiyel probiyotik rollere sahip olduğu bilinmektedir. Anne sütünde üç potansiyel probiyotik *Lactobacillus* suşu tanımlanmıştır: *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus salivarius* ve *Lactobacillus fermentum*. Bu mikroorganizmalar, dışkıda IgA konsantrasyonunu artırarak interlökin-10 (IL-10) üretimini tetiklemektedir (Togo vd., 2019). Rajoka ve arkadaşları, anne sütünden güçlü antioksidan ve kanserden koruyucu aktivitelere sahip olan *Lactobacillus rhamnosus* suşunu izole etmiştir (Rajoka vd., 2017). İnsan sütünden izole edilen ve probiyotik potansiyeli bulunan bir diğer suş ise *Lactobacillus gasseri* MA-4'tür (Lyons vd., 2020). *Bifidobacterium* türleri ise anne sütü mikrobiyotasında bulunan ve diğer insan salgılarında rastlanmayan türlerin büyük bir kısmını temsil etmektedir (Togo vd., 2019). Arboleya ve Solís'in çalışmalarında, insan sütünde *Bifidobacterium breve* ve *Bifidobacterium longum* türleri rapor edilmiştir (Arboleya vd., 2011; Solís vd., 2010). Anne diyeti, annenin bağırsak mikrobiyotasını değiştirerek insan sütündeki mikroorganizma bileşimini ve dolayısıyla bu mikroorganizmaların çocuğa dikey transferini etkileyebilmektedir. Özellikle C vitamini alımı, *Staphylococcus* cinsi bakterilerin sayısında artışa neden olurken; çoklu doymamış yağ asitleri ve linoleik asit tüketimi, *Bifidobacterium* cinsi bakterilerin sayısında artışa yol açmaktadır. Ayrıca B1, B2 ve B9 vitaminlerinin tüketimi de anne sütü

mikrobiyotasının bileşimini etkileyebilmektedir (Selma-Royo vd., 2021). Gebelerde yüksek kalorili diyet tüketiminin, *Firmicutes* filumuna ait mikroorganizmaların sayısında artışa yol açtığı gösterilmiştir. Hamilelik sırasında antibiyotik veya probiyotik kullanımının insan sütü mikrobiyota bileşimi üzerindeki etkisine ilişkin yalnızca birkaç doğrulayıcı çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar, antibiyotik tedavisinin mikroorganizmalar arasındaki dengeyi değiştirebileceğini ve *Bifidobacterium* ile *Lactobacillus* türlerinde azalmaya neden olabileceğini göstermiş olsa da, bu bulgular kesin sonuçlar olarak kabul edilmemektedir. Ancak yine de önemlidir; çünkü erken bebeklik döneminde *Bifidobacterium* türlerindeki azalma, atopi ve obezite riskinde artışla ilişkilendirilebilmektedir (Dinleyici vd., 2021; Moubareck, 2021).

Doğum zamanı ve şekli de süt mikrobiyotasının bileşimini belirlemede önemli bir faktördür. Çalışmalar, emzirme döneminin tüm evrelerinde *Bifidobacterium* düzeylerinin preterm doğum grubunda, term doğum grubuna göre daha düşük olduğunu göstermiştir. Doğumun, bağırsak geçirgenliğini artırarak ve entero–mammarya yolunu kolaylaştırarak anne sütü mikrobiyotasının kompozisyonunu etkilediği öne sürülmektedir. Özellikle sezaryen doğumlarda anne sütü mikrobiyotasında *Proteobacteria*’nın daha yüksek oranda bulunduğu, buna karşılık *Firmicutes*’in (örn. *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus*) azaldığı gözlenmiştir. Ayrıca, acil sezaryen doğumlardan elde edilen süt örneklerinin vajinal doğumlardakine benzer bir mikrobiyal profile sahip olduğu; elektif sezaryenlerden alınan örneklerin ise cilt ve ağız

mikrobiyal topluluklarına benzer profiller sergilediği bildirilmiştir (Kim ve Yi, 2020; Lyons vd., 2020; Selma-Royo vd., 2021).

Bebeğin emzirilme şekli de insan sütü mikrobiyotasının şekillenmesinde önemli rol oynar. Birçok çalışma, anne sütüyle beslenen bebeklerin dışkısında *Bifidobacterium*'ların görece bol olduğunu, mamayla beslenen bebeklerde ise *Enterococcus* ve *Clostridium* cinslerinin baskın olduğunu göstermiştir (Demmelmaier vd., 2020). Özellikle çok sayıda çalışma, doğrudan emzirmenin bebeğin ağızından bakteri edinimini kolaylaştırdığını, dolaylı emzirmenin (sağılan süt ile besleme) ise çevresel bakterilerin edinimini artırdığını doğrulamaktadır (Notarbartolo vd., 2021). Doğrudan anne sütüyle beslenen bebeklerde *Bifidobacterium spp.* prevalansı nispeten yüksek iken, sağılan süt ile beslenen bebeklerde potansiyel patojenler daha fazla bulunmuştur.

Bebeğin cinsiyetinin de insan sütü mikrobiyota bileşiminin belirlenmesinde rol oynadığı bildirilmektedir. Süt mikrobiyotası kısmen bebeğin ağız boşluğundan kaynaklanmakta olup, konak her zaman anne olsa da erkek ve kız bebekler arasında süt mikrobiyotasına katkı bakımından farklılıklar gözlenmiştir (Moossavi vd., 2019).

Bunun yanı sıra, doğum sayısının da insan sütü mikrobiyota kompozisyonunu etkilemedeki rolü göz ardı edilemez. *Staphylococcus* ve *Haemophilus* cinslerinin, çok doğum yapmış annelerin süt örneklerinde ilk doğumunu yapan annelere kıyasla daha yüksek oranda bulunduğu bildirilmiştir. Ayrıca anne psikososyal sıkıntısının

doğumdan sonraki üç ayda anne sütündeki bakteri çeşitliliğinin azalmasıyla ilişkili olduğu ve bu durumun anne psikososyal durumu ile süt mikrobiyotası arasındaki etkileşimi vurguladığı belirtilmiştir (Moubareck, 2021).

Kırsal ve kentsel bölgelerdeki popülasyonlar arasında insan sütü mikrobiyotası bileşiminde farklılık olduğu; kırsal bölgelerden alınan süt örneklerinde daha yüksek bakteri çeşitliliği bulunduğu gösterilmiştir (Stinson vd., 2021). Ayrıca, laktasyonel akut mastitisli kadınlardan alınan süt örneklerinde farklı bir mikrobiyal kompozisyon saptanmıştır (Selma-Royo vd., 2021).

Bakteriyel Hücre Dışı Veziküller

İnsan sütü, birden fazla hücresel kaynaktan köken alabilen ve çeşitli biyoaktif moleküller içeren bol miktarda hücre dışı vezikül barındırır. Bunlar genellikle boyutlarına göre üç alt kategoriye ayrılır: ekzosomlar, mikroveziküller (mikropartiküller olarak da adlandırılır) ve apoptotik cisimcikler (Hermansson vd., 2019). Tüm bakterilerin ekstrasellüler veziküller salgılayabildiği bilinmektedir. Gram pozitif bakteriler tarafından üretilenler sitoplazma zarı vezikülleri, gram negatif bakteriler tarafından üretilenler ise hücre duvarı vezikülleri olarak adlandırılır. İnsan sütünde baskın olarak *Bacteroides*, *Acinetobacter* ve *Lactobacillus* cinslerine ait bakteri kaynaklı ekstrasellüler veziküller bulunur. Bunun yanı sıra *Streptococcus* ve *Staphylococcus* cinslerine ait veziküller de önemli oranda mevcuttur

(Kim ve Yi, 2020). Ek olarak, ekstrasellüler veziküllerin anneden bebeğe kommensal mikrobiyotanın dikey transferine katkıda bulunabileceği ileri sürülmektedir. Ayrıca bu veziküllerin mikroRNA açısından zengin olması, mukozal bağışıklığın düzenlenmesinde rol oynayabileceğini ve çocukların bağırsak mikrobiyom çeşitliliğini artırabileceğini düşündürmektedir (Macia vd., 2019).

Mikrobiyal Disbiyoz

Mikrobiyal disbiyoz: çocuk sağlığı için bir “tetik noktasıdır.” İnsan sütü mikrobiyota bileşimi, çocuğun sağlığını iki temel yolla etkileyebilir: (i) bağırsak bağışıklık homeostazını desteklemek ve (ii) sindirim süreçlerini kolaylaştırmak. Bakteriyel çeşitlilik, bağışıklık dengesinin korunmasında kritik bir rol oynar. Özellikle insan sütü bakterileri, bağırsak bağışıklık sisteminin olgunlaşmasını teşvik eden erken antijenik uyarılar sağlar; aynı zamanda Th1/Th2 dengeli bir yanıtı destekleyerek bağışıklık homeostazına katkıda bulunur (Hufnagl vd., 2020; Selma-Royo vd., 2021). Mikroorganizmalar, insan sütü oligosakkaritlerinin fermentasyonu yoluyla kısa zincirli yağ asitleri (SCFA) üretirler. Bu metabolitler, konak fizyolojisinin çeşitli yönleri üzerindeki immünomodülatör etkileri nedeniyle en kapsamlı şekilde araştırılmış ürünlerdir (Dang ve Marsland, 2019). Ayrıca in vitro çalışmalar, insan sütü mikrobiyotasında yer alan bazı bakteriyel bileşenlerin (*Lactobacillus spp.*) patojenik mikroorganizmaların çoğalmasını engelleyerek aktif bir immünolojik dengeyi

koruyabildiğini göstermektedir (Selma-Royo vd., 2021). Beslenme biçimi, etnik köken, ilaç kullanımı ve coğrafi konum gibi çeşitli faktörler süt mikrobiyotasının çeşitliliğini etkileyebilmekte ve mikrobiyota üzerinde “stres” oluşturabilmektedir. Sağlıklı bir bireyin mikrobiyotası bu tür zorlukların ardından başlangıç seviyesine geri dönebilir (dayanıklılık). Ancak bu toparlanma gerçekleşmediğinde, sistem disbiyoz yönünde sürüklenir ve yeni bir denge oluşur. Dayanıklılık, sağlıklı bir kişinin mikrobiyotasının stres altında değişikliklere direnmesi ve bozulmalardan tamamen kurtulabilmesi nedeniyle sağlıklı bir ekosistemin vekil belirteci olarak değerlendirilmektedir. İnsan sütü mikrobiyotası, çocuklarda gastrointestinal kolonizasyonun şekillenmesine temel bir katkıda bulunduğundan, bağırsak bakterilerinin sağlıklı bir profilinin oluşturulması kritik öneme sahiptir. Böylece disbiyozun önlenmesi veya düzeltilmesi ve çocuk sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerinin en aza indirilmesi mümkün hale gelir (Dogra vd., 2020).

Disbiyoz’un Klinik Sonuçları

Disbiyozun varlığı, patojenler ile komensal organizmalar arasındaki dengeyi bozarak konak üzerinde yaşamı tehdit eden sonuçlara yol açabilir (Groer vd., 2020). Prematüre bebeklerde görülen nekrotizan enterokolit (NEC), bağırsak disbiyozuna karşı gelişen aşırı ve yıkıcı inflamatuvar yanıtın bir sonucu olarak doku hasarı ve bağırsak bariyer bütünlüğünün kaybıyla karakterizedir. Bu bebeklerde, rahim içi

ortamda çok az mikroorganizmayla gelişmiş olan olgunlaşmamış bağırsak, doğumdan sonra trilyonlarca bakterinin kolonizasyonu ile karşılaşmış olduğunda aşırı inflamasyon gelişmekte ve bu da NEC'in ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Nolan vd., 2020). Mikrobiyotadaki disbiyoz, yalnızca yaşamın ilk aylarında değil, ilerleyen çocukluk döneminde de çeşitli hastalıkların gelişimi için tetikleyici bir rol oynayabilir. Özellikle hem gastrointestinal hem de solunum yolu disbiyozunun, astım gibi solunum sistemi hastalıklarının patogeneğinde nedensel bir rol üstlendiği bildirilmektedir (Hufnagl vd., 2020). Son araştırmalar, insanlarda bakteri kaynaklı bileşenlerin ve metabolik bozunma ürünlerinin sistemik dolaşıma katılımından sorumlu bir “bağırsak-akciğer eksenini” bulunduğunu ortaya koymuştur. Bağırsak disbiyozu sırasında mikroplar tarafından üretilip dolaşıma geçen bu biyoaktif bileşikler doğrudan akciğer fonksiyonlarını etkileyebilir; her bir moleküler desen (endotip) belirli bir astım fenotipi ile ilişkilendirilmektedir (Sharma vd., 2019; Dang vd., 2019). Bağırsak mikrobiyotası disbiyozu aynı zamanda çocukluk çağı obezitesinin başlangıcı ile de ilişkilendirilmiştir. Bu durum, bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğinde değişiklikler ve belirli mikrobiyal cinslerin görece artışı ile karakterize edilmektedir. Bozulmuş bağırsak bariyerinden dolaşıma geçen mikrobiyal metabolitler, sistemik metabolik inflamasyona katkıda bulunarak farklı organlarda fonksiyonel bozulmalara yol açabilmektedir. Dolayısıyla, hem nekrotizan enterokolit gibi neonatal dönemde ortaya çıkan patolojiler hem de astım ve obezite gibi çocukluk çağında daha geç başlayan kronik hastalıklar, mikrobiyotanın erken disbiyozunun klinik

yansımaları olarak değerlendirilmektedir (Moossavi vd., 2019; Yuan X, vd., 2021).

Mikrobiyal Disbiyoz ve Nekrotizan Enterokolit

Nekrotizan enterokolit, etiyolojisi tam olarak bilinmeyen, öncelikli olarak prematüre bebekleri etkileyen (%10'a kadar) ve artmış morbidite (ör. kısa bağırsak sendromu, karaciğer yetmezliği) ile mortalite (%40'a kadar) riskiyle ilişkili bir bağırsak hastalığıdır. Ancak, nekrotizan enterokolitisin kesin patogenezi henüz net değildir. Bu durum, bebek bağırsak mikrobiyotasında ortaya çıkan spesifik bir disbiyozdan kaynaklanıyor olabilir. Böyle bir durumda bağırsak bağışıklık sisteminin dengesini bozan inflamatuvar bir süreç gelişir; bunun sonucunda bakteri çeşitliliğinde azalma ve patojen bolluğunda artış meydana gelebilir (Davis vd., 2020; Nolan vd., 2020). Enterosit hasarını tetikleyebilen çeşitli faktörler de nekrotizan enterokolitisin başlangıcına katkıda bulunabilir. Bunlar arasında proton pompası inhibitörleri ile doğum öncesi ve sonrası antibiyotik kullanımı sayılabilir. Bu durumlar, annenin mikrobiyotasında ve sonrasında anne sütü mikrobiyota bileşiminde değişikliklere yol açabilecek potansiyel risk faktörleridir (Granger vd., 2021; Asbury vd., 2020). Prematüre bebeklerin annelerinden elde edilen anne sütü, term bebeklerin annelerinden elde edilen süttten farklıdır. Prematüre sütünde protein, yağ, serbest amino asit ve sodyum seviyelerinin daha yüksek olduğu, ancak zamanla azalma eğiliminde olduğu gösterilmiştir. Ayrıca insan

sütü oligosakkaritleri ve laktoferrin gibi biyoaktif bileşenler prematüre sütünde ve kolostrumda daha yüksek seviyelerde bulunur. *Staphylococcus* türleri, prematüre annelerin süt örneklerinde baskın olarak tespit edilmiştir; bu durumun, söz konusu bakterinin hastane ortamında ve hastaneye yatırılan prematüre bebeklerin cildinde daha fazla bulunmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (Carr vd., 2021; Buffet-Bataillon vd., 2021). Prematüre yenidoğanlar, genellikle plastik kaplarda buzdolabında veya dondurucuda saklanan ve ağız boşluğunu bypass eden bir nazogastrik tüp aracılığıyla verilen sağılmış süt ile dolaylı olarak beslenmektedir. Bu durum, ağız boşluğunda yaygın bakterilerden olan *Streptococcus* türlerinin azalmasına yol açarak anne sütü mikrobiyota bileşimini daha da etkileyebilmektedir. Ayrıca, *Stenotrophomonas* ve *Acinetobacter* türlerinin emzirme döneminin ilerleyen safhalarında yaygın olduğu bilinmektedir (Granger vd., 2021; Asbury vd., 2020). Nekrotizan enterokolit gelişen bebeklerde bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliği ve stabilitesi azalmış, *Proteobacteria* (özellikle *Pseudomonas*) sayısının arttığı, buna karşılık sağlıklı mikrobiyotanın belirteçleri olan zorunlu anaerob türlerin azaldığı gösterilmiştir. Aynı değişikliklerin, nekrotizan enterokolit tanısından hemen önceki günlerde de mevcut olduğu bildirilmiştir (Granger vd., 2021; Asbury vd., 2020). Gopalakrishna ve arkadaşları, yalnızca mama ile beslenen prematüre bebeklerde IgA ile ilişkili bağırsak bakterilerinin çok düşük seviyelerde olduğunu göstermiştir. Ayrıca nekrotizan enterokolitli bebeklerde sağlıklı yaş uyumlu kontrollere kıyasla IgA'ya bağlı olmayan *Enterobacter* türlerinin daha yüksek düzeylerde bulunduğunu saptamışlardır (Gopalakrishna vd., 2019). İnsan sütünün,

komensal bir bebek bağırsak mikrobiyomu geliştirerek nekrotizan enterokolit riskini azaltabileceği düşünülmektedir. Annenin kendi sütündeki mikrobiyal bileşim ile nekrotizan enterokolit riskinin azalması arasındaki ilişki doza bağlıdır (Davis vd., 2020). Son literatüre göre, sağılmış anne sütü ile probiyotik kombinasyonu, prematüre bebeklerde nekrotizan enterokoliti önlemek için en uygun yaklaşımlardan biri olarak görülmektedir. Ayrıca, erken doğum yapan annelerin sütü, bağışıklık aracılı ve anti-inflamatuar faktörler bakımından daha zengindir (Granger vd., 2021). Anne sütü aynı zamanda, annenin bağırsağından taşınarak bebeğe aktarılan ve “öncü” bakteriler olarak adlandırılan *Bifidobacterium infantis* ve *Bacteroides fragilis* gibi türleri de içerir. Bu bakteriler, anti-inflamatuar etkiye sahip metabolitlerin üretimini teşvik eder. İnsan sütüyle etkileşime giren probiyotikler ise, bu öncü bakterilerin söz konusu metabolit üretim sürecini hızlandırabilmektedir (Walker, 2020).

Mikrobiyal Disbiyoz ve Astım

Astım, özellikle beş yaş altı çocuklarda en yaygın görülen kronik solunum yolu hastalıklarından biridir. Hastalığın gelişimi; genetik yatkınlık, çevresel maruziyetler, enfeksiyonlar, beslenme faktörleri ve bağırsak mikrobiyotası dâhil olmak üzere birçok faktörle ilişkilidir. Erken dönemde ortaya çıkan mikrobiyal disbiyozun, çocukluk çağında astım ve alerjik hastalık riskinde artış ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (Alsharairi, 2020; Ferrante vd., 2020). Özellikle

yaşamın ilk birkaç yılında mikrobiyota bileşimi dinamik bir değişim gösterir ve bu dönem, gelecekteki sağlık veya hastalık riskini belirlemek için bir “fırsat penceresi” olarak değerlendirilmektedir. Nitekim yapılan bir çalışmada, astım riski taşıyan çocuklarda yaşamın ilk 100 günü boyunca geçici bağırsak mikrobiyal disbiyozunun görüldüğü; sağlıklı bir mikrobiyom gelişiminin ise büyük ölçüde ilk bakteri kolonizasyonuna bağlı olduğu bildirilmiştir (Barcik vd., 2020; Espírito Santo vd., 2021). Uzun süre akciğerin steril olduğuna inanılmıştır. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar, akciğerin kendi mikrobiyotasını barındırdığını ortaya koymuştur. Bağırsak ve akciğerler anatomik olarak farklı organlar olsalar da, muhtemelen yutak aracılığıyla iletişim hâlindeyler. Mikrobiyotayı içeren bu karmaşık yollar, “bağırsak–akciğer eksenini” kavramını desteklemektedir. Bu eksenin bağışıklık tepkisini şekillendirdiği ve solunum yolu hastalıklarının seyrini etkileyebileceği ileri sürülmektedir; ancak altta yatan mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (Enaud vd., 2020; Hufnagl vd., 2020). Annenin vücut kitle indeksi, atopisi ve stresi; doğum şekli ve antibiyotik maruziyeti, bebek bağırsak mikrobiyotasını değiştiren ve astımın başlamasına katkıda bulunan önemli faktörlerdir. Bu bağlamda annenin beslenmesi de kritik bir risk faktörüdür. Örneğin, gebelik sırasında yüksek yağlı beslenme, bebeklerin bağırsak mikrobiyotasında *Bacteroidetes* filumunun daha düşük seviyeleriyle ilişkilendirilmiştir ve bu durum astım gelişimine yatkınlık yaratabilmektedir (Alsharairi, 2020). Çocuğun yaşamının ilk yıllarında tekrarlayan viral enfeksiyonlar ve astım başlangıcı, disbiyotik nazofaringeal mikrobiyom ile ilişkili olabilir. Buna karşılık, patojenik

olmayan ve çeşitli bir bakteri topluluğu ile erken kolonizasyon, akciğer mikrobiyotası açısından koruyucu etki gösterebilir. Solunum yolu mikroorganizmalarının ağız boşluğundan akciğere ulaşması sürecinde, üst solunum yollarını kaplayan mukozal filmin dalgalanması ve hava akımı; mikrobiyal göç ve eliminasyon arasında bir denge belirlemektedir. Alt solunum yolu kolonizasyonunun temel kaynağının, üst solunum yollarında bulunan mikrobiyom ile birlikte orofaringeal salgıların mikroaspirasyonu veya doğrudan solunum yoluyla taşınması olduğu düşünülmektedir (Hufnagl vd., 2020).

Son dönemde geliştirilen kültürden bağımsız analiz yöntemleri, sağlıklı bireylerin solunum yollarındaki mikrobiyal toplulukların astımlı hastalardakinden farklı olduğunu ortaya koymuştur. Sağlıklı üst solunum yollarında baskın olarak bulunan başlıca filumlar; *Firmicutes* (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Veillonella*), *Proteobacteria* (*Moraxella*, *Haemophilus*), *Actinobacteria* (*Propionibacterium*) ve *Bacteroidetes* (*Prevotella*)'tir. Alt solunum yollarında ise altı baskın bakteri filumu tanımlanmıştır: *Firmicutes*, *Bacteroides* (*Prevotella*), *Proteobacteria*, *Fusobacteria*, *Acidobacteria* ve *Actinobacteria*. Solunum yollarının tamamında viral ve fungal mikroorganizmalar da mevcuttur; ancak bunlar solunum mikrobiyomunun yalnızca küçük bir bölümünü oluşturur (Barcik vd., 2020). *Firmicutes*, *Proteobacteria* ve *Actinobacteria* astımlı bireylerde de bol miktarda bulunmasına rağmen, bu filumlar içinde belirli cinslere doğru kayma görülebilir ve bu da disbiyozis gelişimine katkıda bulunabilir. Dolayısıyla mikrobiyota bileşimi ne olursa olsun, genetik olarak yatkın kişilerde disbiyoz astımı

tetikleyebilmektedir. Yaşamın ilk birkaç yılında görülen bağırsak disbiyozisi ise fırsatçı patojenlerin (*Enterococcus spp.*) kolonizasyonu ile birlikte mikrobiyal çeşitliliğin azalmasıyla karakterizedir. Çocuklardaki solunum yolu enfeksiyonlarının, üst solunum yollarında *Moraxella* cinsinin erken kolonizasyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. 6–17 yaş aralığındaki astımlı çocuklardan alınan burun salgısı örneklerinde özellikle *Moraxella catarrhalis*'in eozinofilleri anlamlı düzeyde aktive ettiği gösterilmiştir. Ayrıca bir aylık bebeklerde *Clostridium difficile* kolonizasyonu, yaşamın ilk altı yılında hışıltı ve astım gelişimiyle ilişkilendirilmiştir (Ballarini vd., 2021; Toivonen vd., 2019; Stinson, 2020). Astım geliştirme riski taşıyan bebeklerde, yaşamın ilk 100 gününde *Lachnospira*, *Veillonella*, *Faecalibacterium* ve *Rothia* cinslerinde genellikle göreceli bir düşüş; yaşamın ilk 3 ayında ise *Clostridium neonatale*'de göreceli bir düşüş (Hufnagl vd., 2020).

Mikrobiyal Disbiyoz ve Obezite

Obezite, dünya genelinde ve pediatrik hastalarda en yaygın görülen bulaşıcı olmayan hastalıklardan biridir. Bu nedenle, yaygınlığı ve ilişkili morbiditeleri azaltmak için potansiyel nedenlerin anlaşılması önemlidir. Bu bağlamda doğum şekli, anne sağlığı, antibiyotik maruziyeti ve emzirme; bebek bağırsak mikrobiyotasını ve dolayısıyla çocuklarda obezite başlangıç olasılığını etkileyen önemli faktörlerdir. Anne sütüyle beslenen bebeklerin, mamayla beslenen bebeklere göre obeziteye yakalanma riskinin ve sıklığının daha düşük olduğu

gösterilmiştir. Bunun, insan sütü mikrobiyotasında bulunan komensal bakterilerin sağladığı immünolojik olgunlaşma ve bağışıklık toleransından kaynaklandığı düşünülmektedir (Stinson, 2020). Yakın zamanda yapılan bir kohort çalışmasında, obez annelerin doğum sonrası 6. ve 12. aylarda normal kilolu annelere göre bebeklerine daha az anne sütü verdikleri gösterilmiştir. Bunun muhtemel nedenleri arasında fiziksel, fizyolojik ve psikolojik engeller yer almaktadır. Daha kısa emzirme süresi, çocukların bağırsak mikrobiyotasında daha düşük çeşitlilikle ilişkilendirilmiş ve bu durum obezite başlangıcı için bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (Haddad vd., 2021). İnsan bağırsak mikrobiyotası; *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* filumlarının yanı sıra *Proteobacteria*, *Fusobacteria*, *Verrucomicrobia* ve *Actinobacteria* varlığıyla karakterize edilmektedir. Kompozisyonel düzeyde obezitenin, *Firmicutes/Bacteroidetes* oranındaki artışla ilişkili olduğu; özellikle *Bacteroidetes*'in göreceli bolluğunun azalması ve *Actinobacteria*'nin daha yüksek oranda bulunmasıyla karakterize olduğu bildirilmiştir (Petraroli vd., 2021; Moszak vd., 2020). Bununla birlikte, özellikle çocukluk çağıyla ilgili veriler hâlen tartışmalıdır ve sağlıklı bir bağırsak mikrobiyotası için hangi bakterilerin gerekli ve/veya yeterli olduğu net değildir (McBurney vd., 2019). Bai ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, yüksek *Bifidobacteria* düzeyleri ile artmış vücut kitle indeksi arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur. Bu çalışma, literatürde sıkça aktarılan aksine, *Bifidobacteria spp.*'nin normal kilolu çocuklarda daha bol olduğunu ortaya koymuştur (Bai vd., 2019). İnsan sütü lipid bileşenlerinden alkilgliserol adı verilen spesifik bir molekül, IL-6/STAT (Sinyal

Transdüseri ve Transkripsiyon Aktivatörü) yolunu kullanarak bej yağ dokusunu (BeAT) korumakta ve bunun beyaz yağ dokusuna dönüşümünü önleyerek kilonun artmasını engelleyebilmektedir. Bej yağ dokusu ile obezite arasında negatif bir korelasyon vardır; alkilgliserol eksikliği, bej yağ dokusunun erken kaybına ve obezite gelişim riskinin artmasına yol açabilir. Alkilgliserolün obeziteyi kontrol etmeye yardımcı olduğu bir diğer mekanizma ise sağlıklı bağırsak mikrobiyotası oluşumunu destekleyerek *Lactobacillus* çoğalmasını artırmasıdır (Yu vd., 2019). Bazı çalışmalar, obezite başlangıcında metabolik aktivitenin, bağırsak mikrobiyotası kompozisyonundan daha önemli olabileceğini göstermektedir (Haddad vd., 2021). Kim ve arkadaşları, obez hastaların zayıf kontrollere kıyasla daha yüksek asetat, propiyonat ve bütirat düzeylerinde kısa zincirli yağ asitlerine (SCFA) sahip olduğunu bildirmiştir (Kim vd., 2019). Artan F/B oranı, obez çocuklarda uzun vadeli metabolik işlev bozukluğuna uyum sağlamaktan kaynaklanan disbiyozun bir sonucu olabilir. Ancak pediatrik hastalar için bu konuda henüz kesin veriler mevcut değildir (Petraroli vd., 2021).

SONUÇ

Anne sütü, yalnızca beslenme açısından değil, aynı zamanda bağışıklık sisteminin olgunlaşması ve sağlıklı bir mikrobiyal ekosistemin şekillenmesi açısından da benzersiz bir kaynaktır. Doğumdan itibaren bebeğe aktarılan bakteriler, immün yanıtın dengelenmesinde ve ilerleyen yaşamda birçok kronik hastalığın önlenmesinde kritik rol oynamaktadır. Bu nedenle anne sütü mikrobiyotası, hem kısa vadeli hem de uzun vadeli sağlık sonuçlarını belirleyen önemli bir biyolojik araçtır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, anne sütündeki bakterilerin çeşitliliğini ve bu çeşitliliğin bebek bağırsak mikrobiyotasına olan yansımalarını ayrıntılı olarak ortaya koymuştur. Özellikle *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* türlerinin baskınlığı, probiyotik potansiyelleriyle dikkat çekmektedir. Bu bakteriler yalnızca gastrointestinal kolonizasyonu desteklemekle kalmamakta, aynı zamanda bağışıklık yanıtlarını yönlendirmekte ve patojen mikroorganizmaların yerleşmesini engellemektedir. Bununla birlikte, doğum şekli, emzirme biçimi, annenin beslenme alışkanlıkları ve çevresel faktörler gibi pek çok değişken, anne sütü mikrobiyotasının bileşimini etkileyebilmekte ve her bebeğin mikrobiyal yolculuğunu kendine özgü kılmaktadır.

Mikrobiyal disbiyozun, yaşamın erken döneminde nekrotizan enterokolit gibi ağır klinik tabloların yanı sıra, çocukluk çağında astım ve obezite gibi kronik hastalıklarla da ilişkili olabileceği gösterilmiştir.

Bu bulgu, anne sütü mikrobiyotasının yalnızca bir başlangıç noktası olmadığını, aynı zamanda gelecekteki sağlık risklerini   killendiren bir faktör olduğunu ortaya koymaktadır. Bu bağlamda anne sütündeki mikrobiyal çeşitliliğin korunması ve desteklenmesi, halk sağlığı açısından önemli bir strateji olarak değerlendirilebilir.

Anne sütünün yavruların erken bağırsak mikrobiyotasını değiştirme potansiyeli, olası hastalıkların önlenmesinde umut verici bir araçtır. Ancak bu faydayı tam olarak kullanabilmek için, yararlı mikrobiyotanın ne olduğunu, bu mikrobiyotanın oluşumunu yönlendiren anne sütü faktörlerinin hangileri olduğunu ve anne sütünün bu faktörlerle nasıl zenginleştirilebileceğini belirlemek önemlidir. Son yıllarda özellikle alerjik hastalıkların   nlenmesine yönelik çalışmalarda önemli ilerlemeler kaydedilmiş, bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğinin korunmasının ve mikrobiyal metabolizmanın bağışıklık açısından kritik rolü vurgulanmıştır.

Bununla birlikte, anne sütü faktörlerinin mikrobiyotayı nasıl modüle ettiği konusundaki bilgi düzeyi hâlâ sınırlıdır. Emziren annelere probiyotik verilmesinin süt mikrobiyotasını değiştirme olasılığı konusunda yapılan çalışmalar tutarsız sonuçlar ortaya koymuştur. Ayrıca, anne sütü oligosakkarit içeriğinin değiştirilebilmesine yönelik bir yöntem henüz bulunmamaktadır. Bu nedenle, anne sütünü prebiyotik ve probiyotiklerle zenginleştirme stratejilerinin, bebek mikrobiyotasını   killendirme ve bağışıklık yanıtını programlama üzerindeki etkilerini değerlendirmek için randomize kontrollü müdahale çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak; anne sütü mikrobiyotası bebek sağlığının şekillenmesinde temel bir yapı taşıdır. Gelecekte yapılacak araştırmalar, yalnızca bakteriyel bileşenleri değil, aynı zamanda viral, fungal ve arkeal toplulukları da kapsayacak şekilde genişletilmeli ve anne sütü faktörlerinin modülasyonuna odaklanmalıdır. Bu alandaki ilerlemeler, hem bebeklik döneminde görülen hastalıkların önlenmesinde hem de ilerleyen yaşlarda ortaya çıkan kronik hastalıkların azaltılmasında yeni ufuklar aacaktır. Anne sütü, mikrobiyal ekolojinin en doğal ve en güçlü düzenleyicisi olmaya devam etmektedir.

KAYNAKÇA

- Alsharairi N. A. (2020). The Infant Gut Microbiota and Risk of Asthma: The Effect of Maternal Nutrition during Pregnancy and Lactation. *Microorganisms*, 8(8), 1119.
<https://doi.org/10.3390/microorganisms8081119>
- Arbolea, S., Ruas-Madiedo, P., Margolles, A., Solís, G., Salminen, S., de Los Reyes-Gavilán, C. G., & Gueimonde, M. (2011). Characterization and in vitro properties of potentially probiotic *Bifidobacterium* strains isolated from breast-milk. *International Journal of Food Microbiology*, 149(1), 28–36.
[doi:10.1016/j.ijfoodmicro.2010.10.036](https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2010.10.036)
- Asbury, M. R., Butcher, J., Copeland, J. K., Unger, S., Bando, N., Comelli, E. M., O'Connor, D. L. (2020). Mothers of preterm infants have individualized breast milk Microbiota that changes temporally based on maternal characteristics. *Cell Host & Microbe*, 28(5), 669-682.e4. [doi:10.1016/j.chom.2020.08.001](https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.08.001).
- Bai, J., Hu, Y., & Bruner, D. W. (2019). Composition of gut microbiota and its association with body mass index and lifestyle factors in a cohort of 7-18 years old children from the American Gut Project. *Pediatric Obesity*, 14(4), e12480. [doi:10.1111/ijpo.12480](https://doi.org/10.1111/ijpo.12480)
- Ballarini, S., Rossi, G. A., Principi, N., & Esposito, S. (2021). Dysbiosis in Pediatrics Is Associated with Respiratory Infections: Is There a Place for Bacterial-Derived Products?. *Microorganisms*, 9(2), 448.
<https://doi.org/10.3390/microorganisms9020448>

- Barcik, W., Boutin, R. C. T., Sokolowska, M., & Finlay, B. B. (2020). The role of lung and gut Microbiota in the pathology of asthma. *Immunity*, 52(2), 241–255. doi:10.1016/j.immuni.2020.01.007
- Buffet-Bataillon, S., Bellanger, A., Boudry, G., Gangneux, J.-P., Yverneau, M., Beuchée, A., Le Huërrou-Luron, I. (2021). New insights into Microbiota modulation-based nutritional interventions for neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *Frontiers in Microbiology*, 12, 676622. doi:10.3389/fmicb.2021.676622
- Carr, L. E., Virmani, M. D., Rosa, F., Munblit, D., Matazel, K. S., Elolimy, A. A., & Yeruva, L. (2021). Role of human milk bioactives on infants' gut and immune health. *Frontiers in Immunology*, 12, 604080. doi:10.3389/fimmu.2021.604080
- Dang, A. T., & Marsland, B. J. (2019). Microbes, metabolites, and the gut-lung axis. *Mucosal Immunology*, 12(4), 843–850. doi:10.1038/s41385-019-0160-6
- Davis JA, Baumgartel K, Morowitz MJ, Giangrasso V, Demirci JR. The role of human milk in decreasing necrotizing enterocolitis through modulation of the infant gut microbiome: a scoping review. *J Hum Lact* 2020;36:647-56.
- Demmelmair, H., Jiménez, E., Collado, M. C., Salminen, S., & McGuire, M. K. (2020). Maternal and perinatal factors associated

with the human milk microbiome. *Current Developments in Nutrition*, 4(4), nzaa027. doi:10.1093/cdn/nzaa027

Dinleyici, M., Pérez-Brocal, V., Arslanoglu, S., Aydemir, O., Sevuk Ozumut, S., Tekin, N., Dinleyici, E. C. (2021). Human milk virome analysis: Changing pattern regarding mode of delivery, birth weight, and lactational stage. *Nutrients*, 13(6), 1779. doi:10.3390/nu13061779

Dogra, S. K., Doré, J., & Damak, S. (2020). Gut Microbiota resilience: Definition, link to health and strategies for intervention. *Frontiers in Microbiology*, 11, 572921. doi:10.3389/fmicb.2020.572921

Enaud, R., Prevel, R., Ciarlo, E., Beaufls, F., Wieërs, G., Guery, B., & Delhaes, L. (2020). The gut-lung axis in health and respiratory diseases: A place for inter-organ and inter-kingdom crosstalks. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10, 9. doi:10.3389/fcimb.2020.00009

Espírito Santo, C., Caseiro, C., Martins, M. J., Monteiro, R., & Brandão, I. (2021). Gut Microbiota, in the halfway between nutrition and lung function. *Nutrients*, 13(5), 1716. doi:10.3390/nu13051716

Ferrante, G., Carta, M., Montante, C., Notarbartolo, V., Corsello, G., & Giuffrè, M. (2020). Current insights on early life nutrition and prevention of allergy. *Frontiers in Pediatrics*, 8, 448. doi:10.3389/fped.2020.00448

- Gopalakrishna, K. P., Macadangdang, B. R., Rogers, M. B., Tometich, J. T., Firek, B. A., Baker, R., ... Hand, T. W. (2019). Maternal IgA protects against the development of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Nature Medicine*, 25(7), 1110–1115. doi:10.1038/s41591-019-0480-9
- Granger, C. L., Embleton, N. D., Palmer, J. M., Lamb, C. A., Berrington, J. E., & Stewart, C. J. (2021). Maternal breastmilk, infant gut microbiome and the impact on preterm infant health. *Acta paediatrica* (Oslo, Norway: 1992), 110(2), 450–457. <https://doi.org/10.1111/apa.15534>
- Groer, M. W., Morgan, K. H., Louis-Jacques, A., & Miller, E. M. (2020). A scoping review of research on the human milk microbiome. *Journal of Human Lactation: Official Journal of International Lactation Consultant Association*, 36(4), 628–643. doi:10.1177/0890334420942768
- Haddad, E. N., Sugino, K. Y., Kerver, J. M., Paneth, N., & Comstock, S. S. (2021). The infant gut microbiota at 12 months of age is associated with human milk exposure but not with maternal pre-pregnancy body mass index or infant BMI-for-age z-scores. *Current Research in Physiology*, 4, 94–102. doi:10.1016/j.crphys.2021.03.004
- Hermansson, H., Kumar, H., Collado, M. C., Salminen, S., Isolauri, E., & Rautava, S. (2019). Breast Milk Microbiota Is Shaped by Mode

of Delivery and Intrapartum Antibiotic Exposure. *Frontiers in nutrition*, 6, 4. <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00004>

Hufnagl, K., Pali-Schöll, I., Roth-Walter, F., & Jensen-Jarolim, E. (2020). Dysbiosis of the gut and lung microbiome has a role in asthma. *Seminars in immunopathology*, 42(1), 75–93. <https://doi.org/10.1007/s00281-019-00775-y>

Kim, K. N., Yao, Y., & Ju, S. Y. (2019). Short Chain Fatty Acids and Fecal Microbiota Abundance in Humans with Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 11(10), 2512. <https://doi.org/10.3390/nu11102512>

Kim, S. Y., & Yi, D. Y. (2020). Analysis of the human breast milk microbiome and bacterial extracellular vesicles in healthy mothers. *Experimental & molecular medicine*, 52(8), 1288–1297. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-0470-5>

Kordy, K., Gaufin, T., Mwangi, M., Li, F., Cerini, C., Lee, D. J., Adisetiyo, H., Woodward, C., Pannaraj, P. S., Tobin, N. H., & Aldrovandi, G. M. (2020). Contributions to human breast milk microbiome and enteromammary transfer of *Bifidobacterium breve*. *PloS one*, 15(1), e0219633. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219633>

Lopez Leyva, L., Brereton, N. J. B., & Koski, K. G. (2020). Emerging frontiers in human milk microbiome research and suggested primers for 16S rRNA gene analysis. *Computational and structural*

biotechnology journal, 19, 121–133.
<https://doi.org/10.1016/j.csbj.2020.11.057>

Lyons, K. E., Ryan, C. A., Dempsey, E. M., Ross, R. P., & Stanton, C. (2020). Breast Milk, a Source of Beneficial Microbes and Associated Benefits for Infant Health. *Nutrients*, 12(4), 1039. <https://doi.org/10.3390/nu12041039>

Macia, L., Nanan, R., Hosseini-Beheshti, E., & Grau, G. E. (2019). Host- and Microbiota-Derived Extracellular Vesicles, Immune Function, and Disease Development. *International journal of molecular sciences*, 21(1), 107. <https://doi.org/10.3390/ijms21010107>

McBurney, M. I., Davis, C., Fraser, C. M., Schneeman, B. O., Huttenhower, C., Verbeke, K., Walter, J., & Latulippe, M. E. (2019). Establishing What Constitutes a Healthy Human Gut Microbiome: State of the Science, Regulatory Considerations, and Future Directions. *The Journal of nutrition*, 149(11), 1882–1895. <https://doi.org/10.1093/jn/nxz154>

Moossavi, S., Sepehri, S., Robertson, B., Bode, L., Goruk, S., Field, C. J., Lix, L. M., de Souza, R. J., Becker, A. B., Mandhane, P. J., Turvey, S. E., Subbarao, P., Moraes, T. J., Lefebvre, D. L., Sears, M. R., Khafipour, E., & Azad, M. B. (2019). Composition and Variation of the Human Milk Microbiota Are Influenced by Maternal and Early-Life Factors. *Cell host & microbe*, 25(2), 324–335.e4. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.01.011>

- Moszak, M., Szulińska, M., & Bogdański, P. (2020). You Are What You Eat-The Relationship between Diet, Microbiota, and Metabolic Disorders-A Review. *Nutrients*, 12(4), 1096. <https://doi.org/10.3390/nu12041096>
- Moubareck C. A. (2021). Human Milk Microbiota and Oligosaccharides: A Glimpse into Benefits, Diversity, and Correlations. *Nutrients*, 13(4), 1123. <https://doi.org/10.3390/nu13041123>
- Nolan, L. S., Rimer, J. M., & Good, M. (2020). The Role of Human Milk Oligosaccharides and Probiotics on the Neonatal Microbiome and Risk of Necrotizing Enterocolitis: A Narrative Review. *Nutrients*, 12(10), 3052. <https://doi.org/10.3390/nu12103052>
- Notarbartolo, V., Giuffrè, M., Montante, C., Corsello, G., & Carta, M. (2022). Composition of human breast milk Microbiota and its role in children's health. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*, 25(3), 194–210. doi:10.5223/pghn.2022.25.3.194
- Oikonomou, G., Addis, M. F., Chassard, C., Nader-Macias, M. E. F., Grant, I., Delbès, C., Bogni, C. I., Le Loir, Y., & Even, S. (2020). Milk Microbiota: What Are We Exactly Talking About?. *Frontiers in microbiology*, 11, 60. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00060>
- Petraroli, M., Castellone, E., Patianna, V., & Esposito, S. (2021). Gut Microbiota and Obesity in Adults and Children: The State of the

Art. Frontiers in pediatrics, 9, 657020.
<https://doi.org/10.3389/fped.2021.657020>

Riaz Rajoka, M. S., Mehwish, H. M., Siddiq, M., Haobin, Z., Zhu, J., Yan, L., ... Shi, J. (2017). Identification, characterization, and probiotic potential of *Lactobacillus rhamnosus* isolated from human milk. *Lebensmittel-Wissenschaft Und Technologie [Food Science and Technology]*, 84, 271–280. doi:10.1016/j.lwt.2017.05.055

Romano-Keeler, J., Zhang, J., & Sun, J. (2021). COVID-19 and the neonatal microbiome: will the pandemic cost infants their microbes?. *Gut microbes*, 13(1), 1–7. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1912562>

Sánchez, C., Franco, L., Regal, P., Lamas, A., Cepeda, A., & Fente, C. (2021). Breast Milk: A Source of Functional Compounds with Potential Application in Nutrition and Therapy. *Nutrients*, 13(3), 1026. <https://doi.org/10.3390/nu13031026>

Selma-Royo, M., Calvo Lerma, J., Cortés-Macías, E., & Collado, M. C. (2021). Human milk microbiome: From actual knowledge to future perspective. *Seminars in perinatology*, 45(6), 151450. <https://doi.org/10.1016/j.semperi.2021.151450>

Sharma, A., Laxman, B., Naureckas, E. T., Hogarth, D. K., Sperling, A. I., Solway, J., Ober, C., Gilbert, J. A., & White, S. R. (2019). Associations between fungal and bacterial microbiota of airways

and asthma endotypes. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 144(5), 1214–1227.e7.

<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.06.025>

Solís, G., de Los Reyes-Gavilan, C. G., Fernández, N., Margolles, A., & Gueimonde, M. (2010). Establishment and development of lactic acid bacteria and bifidobacteria microbiota in breast-milk and the infant gut. *Anaerobe*, 16(3), 307–310.
<https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2010.02.004>

Stinson, L. F., Sindi, A. S. M., Cheema, A. S., Lai, C. T., Mühlhäusler, B. S., Wlodek, M. E., Payne, M. S., & Geddes, D. T. (2021). The human milk microbiome: who, what, when, where, why, and how?. *Nutrition reviews*, 79(5), 529–543.
<https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa029>

Stinson L. F. (2020). Establishment of the early-life microbiome: a DOHaD perspective. *Journal of developmental origins of health and disease*, 11(3), 201–210.
<https://doi.org/10.1017/S2040174419000588>

Togo, A., Dufour, J. C., Lagier, J. C., Dubourg, G., Raoult, D., & Million, M. (2019). Repertoire of human breast and milk microbiota: a systematic review. *Future microbiology*, 14, 623–641. <https://doi.org/10.2217/fmb-2018-0317>

Toivonen, L., Hasegawa, K., Waris, M., Ajami, N. J., Petrosino, J. F., Camargo, C. A., Jr, & Peltola, V. (2019). Early nasal microbiota and acute respiratory infections during the first years of life.

Thorax, 74(6), 592–599. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212629>

Walker, W. A., & Meng, D. (2020). Breast Milk and Microbiota in the Premature Gut: A Method of Preventing Necrotizing Enterocolitis. Nestle Nutrition Institute workshop series, 94, 103–112. <https://doi.org/10.1159/000505337>

Walker W. A. (2020). Summary on Microbiota of Milk and Lactation: Influence on Gut Colonization. Nestle Nutrition Institute workshop series, 94, 113–114. <https://doi.org/10.1159/000505552>

Yu, H., Dilbaz, S., Coßmann, J., Hoang, A. C., Diedrich, V., Herwig, A., Harauma, A., Hoshi, Y., Moriguchi, T., Landgraf, K., Körner, A., Lucas, C., Brodesser, S., Balogh, L., Thuróczy, J., Karemore, G., Kuefner, M. S., Park, E. A., Rapp, C., Travers, J. B., ... Röszer, T. (2019). Breast milk alkylglycerols sustain beige adipocytes through adipose tissue macrophages. *The Journal of clinical investigation*, 129(6), 2485–2499. <https://doi.org/10.1172/JCI125646>

Yuan, X., Chen, R., McCormick, K. L., Zhang, Y., Lin, X., & Yang, X. (2021). The role of the gut microbiota on the metabolic status of obese children. *Microbial Cell Factories*, 20, 53. <https://doi.org/10.1186/s12934-021-01542-y>

BÖLÜM 5:

MİKROBİYOTA ve GÖZ HASTALIKLARI

Sinem Keser^{1*}

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi,
Göz Hastalıkları Kliniği, Elazığ, Türkiye

kesersinem@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-9181-6691

GİRİŞ

İnsan vücudunda genel sağlığı önemli düzeyde etkileyen çok sayıda bakteri bulunmaktadır (Zhuang vd., 2019). Bunlar arasında yer alan bağırsak mikroorganizmaları hayatı derece öneme sahiptir ve bağırsak mikrobiyotasını oluşturur (León ve Francino, 2022). Bu mikroorganizmalar insanlar arasında farklılık gösteren heterojen bir yapıdadır ve değişkendir. Yaşamın erken dönemlerinde oluşmaya başlar beslenme şekli, yaşam tarzı ve çevresel dış faktörlerden etkilenerek yetişkinlikte belli bir düzeye ulaşır (Rinninella vd., 2019). İnsan bağırsak mikrobiyotası, bağırsak bariyerinin korunması, besin metabolizması, bağışıklık sisteminin düzenlenmesi ve patojenlere karşı korumaya kadar birçok işlevle ilişkili 100 trilyondan fazla mikroorganizmadan oluşur (Thursby ve Juge, 2017). Bakteriler, mantarlar, arkeler, virüsler ve diğer mikroorganizmalar bağırsak mikrobiyotasını oluşturur ve bunlar içinde en baskın olanı bakterilerdir (Matijašić vd., 2020). Bunlardan en yaygın olanları ise

Bacteroidetes, *Actinomycetes*, *Firmicutes* ve *Proteobacteria* türleridir (Human Microbiome Project Consortium, 2012). Bu kompleks ekosistemin dengesinin bozulmasıyla (disbiyozis) mikrobiyotanın çeşitliliği ve sayısı değişir bunun sonucunda fizyolojik fonksiyonlarda bozulma başlar, bağışıklık ve sinir sistemi gibi bağırsak dışı organlarda etkilenmeler ortaya çıkar (Jayasudha vd., 2020; Yoo vd., 2020). 21. yüzyılda yapılan en önemli tespitlerden biri ise bağırsak mikrobiyotasının insan sağlığını nasıl etkilediğidir (Peterson vd., 2015). Artık ortalama bir insan vücudunun insan hücreleri kadar çok mikrobiyal türe ev sahipliği yaptığı çalışmalar sonucunda bilinmektedir (Sender vd., 2016). Geleneksel olarak sadece sindirim sistemiyle ilişkilendirilen bağırsak mikrobiyotası, bağışıklık sistemi regülasyonundan nörolojik fonksiyonlara kadar geniş bir yelpazede kritik roller üstlenmektedir (Shreiner vd., 2016). Disbiyozis; obezite, diyabet, enflamatuvar bağırsak hastalıkları ve hatta bazı psikiyatrik bozukluklar gibi çeşitli sistemik rahatsızlıklarla ilişkilendirilmiştir (Rinninella vd., 2019). Ancak, bağırsak-göz eksenini olarak yeni tanımlanan bir kavram aracılığıyla, bu mikrobiyal dünyanın göz sağlığı üzerindeki potansiyel etkileri de bilim dünyasında giderek daha fazla ilgi çekmektedir. Göz, vücudun en özel ve hassas organlarından biridir. Görsel fonksiyonu sağlayan karmaşık yapıları, dış etkenlere karşı korunma mekanizmalarını ve bağışıklık ayrıcalığını barındırır. Gözün iltihabi ve dejeneratif hastalıkları, dünya genelinde önemli bir morbidite ve görme kaybı nedenidir. Glokom, yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD), üveit, diyabetik retinopati ve kuru göz hastalığı gibi yaygın göz hastalıklarının patogeneğinde genetik

yatkınlık, çevresel faktörler ve bağışıklık sistemi disregülasyonu gibi unsurların rol oynadığı bilinmektedir. Ancak son araştırmalar, bağırsak mikrobiyotasının bu hastalıkların başlangıcını veya ilerlemesini etkileyebilecek yeni bir etiyolojik faktör olabileceğini düşündürmektedir (Xue vd., 2021; Zhao vd., 2024). Bağırsak mikrobiyotası ve göz sağlığı arasındaki bu karmaşık ilişkinin anlaşılması, gelecekte göz hastalıkları için yeni tanısal belirteçler ve yenilikçi tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak sağlayabilir.

GÖZ HASTALIKLARI

Oküler Yüzey Hastalıkları

Kuru Göz

Kuru göz, oküler yüzeyde rahatsızlık, görme bozukluğu ve gözyaşı filmi instabilitesi ile karakterize multifaktöriyel bir hastalıktır. Gözyaşı yetersizliği ve buharlaşmaya bağlı eksiklik olarak kategorize edilmektedir. Dünya genelinde milyonlarca insanı etkileyen bu yaygın durumun etiyolojisi oldukça karmaşıktır. Yaş, cinsiyet, çevresel faktörler, sistemik hastalıklar ve kullanılan ilaçlar gibi birçok risk faktörünü içerir (Astafurov vd., 2014). Gözyaşı yetersizliğine bağlı olarak meydana gelen Sjögren sendromu (SS), tükürük ve gözyaşı bezlerini etkileyen kronik bir otoimmün hastalıktır. Bu durum, gözyaşı eksikliği tipi kuru gözün bir alt türü olarak kabul edilir ve sıklıkla kserostomi (ağız kuruluğu) ile birlikte görülür. Primer Sjögren sendromu (pSS), SS'nin daha yaygın formudur. pSS'nin kesin

etiyojisi henüz tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, patogeneğinde genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi önemli rol oynamaktadır (Both vd., 2017; Manfrè vd., 2020). Oküler yüzey, kornea, konjonktiva, meibomian bezleri, lakrimal bezler ve sinir ağı gibi çeşitli bileşenlerden oluşan karmaşık bir yapıdır. Bu sistemin önemli bir parçası da mikrobiyomdur. Bağırsak mikrobiyomu kuru göz hastalarında önemli değişikliklere uğrar. Oküler yüzeyin korunması, birden fazla bağışıklık hücresi tarafından sağlanır. Bu koruyucu mekanizmada, konjonktivayla ilişkili mukozal bağışıklık sistemleri (CALT) ve lakrimal drenaj dokusu ile birlikte oküler yüzeyle ilişkili lenfoid doku (EALT) yer alır. Oküler yüzeyin bağışıklık sistemi, hem doğuştan gelen (innate) hem de adaptif bağışıklık yanıtlarıyla düzenlenir. Bu süreçte T hücreleri ve plazma hücreleri tarafından salgılanan antikorlar kritik rol oynar (Gupta, 2015; Sacca vd., 2014; Zullo vd., 2012). Kuru göz hastalarında, özellikle Sjögren sendromu (SS) tanısı alan bireylerde, bağırsak mikrobiyomu kompozisyonunda belirgin değişiklikler tespit edilmiştir. Cano-Ortiz ve arkadaşlarının (Cano-Ortiz vd., 2020) araştırması, sağlıklı kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında, primer Sjögren sendromu (pSS) hastalarında bağırsak florasının zenginliğinde ve çeşitliliğinde azalma olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada ayrıca Bacteroidetes ve Proteobacteria filumlarında artış, buna karşılık Firmicutes ve Actinobacteria filumlarında ise azalma gözlemlenmiştir. Bu bulgular, son dönemdeki diğer çalışmalarla (Jia vd., 2023) uyumlu bir örüntü sergilemektedir. Ancak, literatürdeki tüm çalışmalar bu konuda tam bir konsensüs sağlamamaktadır. Örneğin, Van der Meulen

ve arkadaşlarının çalışması pSS hastalarında mikrobiyom zenginliğinde azalma bulurken, çeşitlilik açısından anlamlı bir fark saptayamamıştır. Bu durum, çalışılan popülasyonlar arasındaki heterojeniteden kaynaklanabilir (van der Meulen vd., 2019). Benzer şekilde, bazı çalışmalar SS hastalarında *Faecalibacterium prausnitzii* azalmasını ve *Prevotella* artışıını belirtirken, diğerleri *Prevotella*'da azalma bildirmiştir (Mendez vd., 2020; de Paiva vd., 2016). Bağırsak mikrobiyota dengesizliğinin temel bir göstergesi olan *Firmicutes/Bacteroidetes* oranının SS hastalarında sürekli olarak daha düşük olduğu gözlemlenmiştir (Yang vd., 2022; Magne vd., 2020). Bağırsak florasındaki bu bolluk ve çeşitlilik azalması, artan inflamatuvar biyobelirteçler ve bozulmuş bir bağırsak bariyeri ile ilişkilendirilmektedir (de Paiva vd., 2016). Bu durum, potansiyel olarak patojenik bakterilerin çoğalmasını ve sistemik inflamasyonu teşvik ederek bağırsak sağlığı ve genel fizyolojik durum üzerinde kritik etkilere yol açabilir. Bu bulgular, kuru göz hastalığının patogenezinde bağırsak mikrobiyomunun potansiyel rolünü anlamak için önemli bir zemin sunmaktadır.

Şalazyon

Şalazyon, göz kapağındaki meibom bezlerinin tıkanması sonucu oluşan, kronik, steril, lipogranümatöz bir inflamasyondur. Genellikle ağrısız, iyi huylu bir kitle olarak kendini gösterir (Şekil 1). Şalazyonun patogenezinde çeşitli faktörler rol oynar; yapısal atopik ve seboreik dermatit; hormonal dengesizlik; immünolojik faktörler;

irritabl bağırsak hastalığı; iatrojenik enfeksiyonlar (Sklar vd., 2019, Nemet vd., 2011) (özellikle *S. aureus* ve *P. acnes* ile ilişkili); demodikozis (Demodex akar istilas) (Yam vd., 2013) ve dismetabolik faktörlerdir (örn. A vitamini eksikliği ve diyabet) (Burkhart vd., 2018; Bonifazi, 2005). Geleneksel olarak şalazyonun etiyojisinde meibom bezi disfonksiyonu (MBD), akne rozasea ve seboreik dermatit gibi durumlar ön planda tutulsa da, son yıllarda oküler yüzey mikrobiyotasının şalazyon oluşumundaki rolü giderek daha fazla ilgi çekmektedir. Şalazyonun ana nedenlerinden biri olan MBD'de, meibom bezlerinin salgıladığı lipidlerin kompozisyonu ve akışkanlığı değişir. Bu durum, bezlerin tıkanmasına ve inflamatuvar bir reaksiyonun gelişmesine yol açar. Son araştırmalar, MBD'li hastalarda oküler mikrobiyotanın kompozisyonunda belirgin değişiklikler olduğunu göstermektedir (Zhao vd., 2020). Özellikle, bazı bakteri türlerinin aşırı büyümesi veya belirli patojenik suşların varlığı, meibom bezlerinin inflamasyonunu tetikleyebilir veya kötüleştirebilir. Örneğin, *Staphylococcus* türleri, özellikle *S. aureus* ve *S. epidermidis*, oküler yüzeyde sıkça bulunan bakterilerdir. Bu bakterilerin lipaz ve stafilokinaz gibi enzimleri salgılayarak meibom salgılarının lipid bileşenlerini değiştirebileceği ve böylece bezi tıkanmaya daha yatkın hale getirebileceği düşünülmektedir (Watters vd., 2017). Ayrıca, bakteriyel toksinler ve hücre duvarı bileşenleri, inflamatuvar sitokinlerin salınımını uyarak şalazyon gelişimine katkıda bulunabilir. Dahası, yapılan bir çalışmada, şalazyon cerrahisi sonrası alınan örneklerde belirli bakteri türlerinin varlığı incelenmiş ve şalazyon lezyonlarında sağlıklı kontrollere göre farklı mikrobiyota

profilleri saptanmıştır (Yan vd., 2020). Bu bulgular, şalazyonun sadece steril bir inflamasyon olmadığını, aynı zamanda mikrobiyal faktörlerin de süreçte rol oynayabileceğini düşündürmektedir.



Şekil 1. Üst göz kapağında şalazyon

Enfeksiyöz Keratit

Enfeksiyöz keratit, mantarlar, bakteriler, virüsler ve parazitler gibi çeşitli etiyolojik ajanların neden olduğu bir kornea dokusu enfeksiyonudur. Tedavi edilmeyen oküler enfeksiyonlar, körlüğe yol açma potansiyeline sahiptir (Teweldemedhin vd., 2017). Önceki araştırmalar, bağırsak mikrobiyotasını hem fungal hem de bakteriyel keratit ile ilişkilendirmiştir. Kalyana Chakravarthy ve arkadaşları (Chakravarthy vd., 2018), Hindistan kohortunda incelenen fungal keratit (FK) hastalarında, sağlıklı kontrollere kıyasla bağırsak

disbiyozunu ilk kez rapor etmişlerdir. Bu çalışmada, FK hastalarında *Treponema* ve *Bacteroides fragilis* gibi patojenik bakterilerin artışı, sağlıklı bireylerde ise *Clostridium*, *Streptococcus* ve *Spirillum* gibi anti-inflamatuar bakterilerin daha bol miktarda bulunduğu tespit edilmiştir. Bu dengesizlik, FK gelişiminin zararlı bakterilerdeki artış ve faydalı, anti-inflamatuar bakterilerdeki azalma ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bağırsakta bakteriler baskın olmasına rağmen, mantarlar da insan sağlığında önemli bir rol oynamaktadır (Fu vd., 2023). Jayasudha ve arkadaşları, bakteriyel keratit (BK) hastalarında hem bakteriyel hem de fungal çeşitliliğin ve bolluğun sağlıklı kontrollere kıyasla azaldığını gözlemlemişlerdir. Bu bulgu, inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD) olan hastalarda dışkıdaki fungal floranın azaldığını gösteren önceki raporlarla uyumludur (Jayasudha vd., 2018; Sokol vd., 2017). Ayrıca Kalyana Chakravarthy ve arkadaşları, antibiyotik kullanan sağlıklı kontroller, BK hastaları ve antibiyotik kullanmayan BK hastaları arasındaki bakteriyel mikrobiyomda belirgin farklılıklar saptamış; bu durum, antibiyotiklerin bu farklılıklara katkıda bulunmasına rağmen tek belirleyici faktör olmadığını göstermiştir (Kalyana Chakravarthy vd., 2018). Sağlıklı bir bağırsak mikrobiyomu, genel sağlık için kritik öneme sahiptir ve bazı çalışmalar, bunun Swiss Webster farelerinde *Pseudomonas aeruginosa*'nın neden olduğu keratite karşı immün koruma sağlayabileceğini öne sürmektedir (Kugadas vd., 2016). Bu çalışmalar, mikrobiyom araştırmalarının artık sadece bakteriyel popülasyonla sınırlı kalmayıp, fungal ve viral bileşenleri de kapsadığını vurgulamaktır. Ancak, bağırsak mikrobiyotası ile keratit

arasındaki bağlantı hala yeterince araştırılmamış bir alan olup, bu konuda daha fazla bilimsel kanıta ihtiyaç duyulmaktadır.

Bağıışıklık aracılı göz hastalıkları

Üveit

Üveit, iris, retina, vitreus, koroid ve siliyer cisim de dahil olmak üzere gözün çeşitli kısımlarını etkileyebilen ve görme bozukluğuna yol açabilen enflamatuvar bir oküler hastalıktır. Etiyolojik faktörlerine göre enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz olmak üzere iki ana türe ayrılmaktadır (Floyd ve Grant, 2020). Non-enfeksiyöz üveit, esas olarak otoimmün nitelikte olup, gelişmiş ülkelerde görme kaybı ve oküler komplikasyonlara önemli katkıda bulunan bir faktör olarak kabul edilmektedir (Dick vd., 2016). Non-enfeksiyöz üveit, bu hastalığın daha yaygın görülen formudur ve izole bir göz rahatsızlığı olarak veya sarkoidoz, Behçet hastalığı ve Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) hastalığı gibi sistemik inflamatuvar bozuklukların lokal bir tezahürü olarak ortaya çıkabilir (Li vd., 2022). Son yıllardaki araştırmalar, bağırsak mikrobiyomunun üveit üzerindeki etkisine dair önemli bilgiler sunarak hastalığın patogenezindeki potansiyel katkısını ortaya koymuştur. Hindistan'da gerçekleştirilen bir çalışmada, 13 üveitli bireyin (10 idiyopatik, 3 VKH) bağırsak mikrobiyomları, yaş, cinsiyet, diyet ve etnik köken açısından eşleştirilmiş 13 kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır (Kalyana Chakravarthy vd., 2018). Dışkı örnekleri üzerinden yapılan 16S rRNA gen dizilimi, üveit vakalarında kontrollere kıyasla *Faecalibacterium*, *Bacteroides*, *Lachnospira* ve

Ruminococcus (tümü Firmicutes filumundan) gibi anti-inflamatuar cinslerin önemli ölçüde düşük seviyelerde bulunduğunu göstermiştir. Buna karşılık, vakalarda *Bacteroidetes* filumundan pro-inflamatuar bir cins olan *Prevotella* ile *Firmicutes* filumundan patojenik bir cins olan *Streptococcus*'un daha yüksek bollukta olduğu saptanmıştır. Dahası, idiyopatik üveitli bireyler ile Vogt-Koyanagi-Harada hastalarının bağırsak mikrobiyom profillerinin, etiyolojik farklılıklarına rağmen, kontrollere benzer şekilde farklılaştığı gözlenmiştir. Bu bulgu, çeşitli üveit formlarının altında, görünüşteki etiyolojik ayrımlara rağmen, benzer bağırsak mikrobiyomuyla ilişkili mekanizmaların yatabileceğini düşündürmektedir. Mevcut durumda, üveitte antibiyotikler, prebiyotikler, probiyotikler veya fekal mikrobiyota nakli gibi bağırsak mikrobiyomunu modüle etmeye yönelik girişimlerin insan çalışmaları üzerindeki etkileri yeterince araştırılmamıştır. Ancak, bu alandaki araştırmalar hastalığın hayvan modellerinde aktif olarak sürdürülmektedir (Nakamura vd., 2016). Gelecekte yapılacak insan odaklı çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasını hedef alan terapötik yaklaşımların üveit yönetimindeki potansiyelini daha net bir şekilde ortaya koyabilir. Farklı üveit türlerinin etiyolojileri çeşitlilik göstermekle birlikte, enfeksiyonlar, çevresel etkiler ve otoimmün reaksiyonlar gibi faktörlerin tamamı hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır (Forrester vd., 2018). Lu ve arkadaşları, son on yıldaki küresel insidans eğilimlerini inceleyerek bağırsak mikrobiyomunu üveitin patogenezinde kritik bir faktör olarak tanımlamışlardır (Lu vd., 2023). Bu araştırma, üveit hastaları ile sağlıklı bireyler arasındaki bağırsak mikrobiyom kompozisyonunda

belirgin farklılıklar olduğunu ortaya koymuştur. Wang ve arkadaşları), Behçet üveiti ve Vogt-Koyanagi-Harada hastalığı (VKH) olan hastaların bağırsak mikrobiyotasını sağlıklı kontrollerle karşılaştırdıklarında, hem VKH hem de Behçet üveiti hastalarında *Eubacterium hallii*, *Dorea longicatena* ve *Ruminococcus obeum* seviyelerinde düşüşler gözlemlemişlerdir (Wang vd.,2023. Jayasudha ve arkadaşları, Hintli bir kohorttan üveit hastalarındaki bağırsak mikrobiyotasının sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı ölçüde farklılaştığını, anti-inflamatuvar bakterilerde belirgin bir azalma ve *Faecalis*, *Bacteroides* ve *Trichomonas* gibi pro-inflamatuvar ve patojenik bakterilerde artış olduğunu ilk kez göstermişlerdir (Chakravarthy vd.,2018).

Bağırsak mikrobiyotası, dört temel mekanizma aracılığıyla üvetin patogenezinde önemli bir rol oynayabilir:

Retinal Antijenlerin Aktivasyonu: Gözün immünolojik olarak ayrıcalıklı ortamında bulunan retinal antijenler, bağırsak mikrobiyomundaki antijenler tarafından T hücre aktivasyonuna yol açabilir (Horai vd., 2015).

Bağırsak Bariyeri Disfonksiyonu: Bağırsak bariyerinin bozulması, geçirgenliği artırarak mikrobiyal ürünlerin translokasyonuna ve moleküler taklit yoluyla potansiyel olarak oküler enflamasyona neden olabilir (Janowitz vd., 2019).

İmmün Homeostaz Bozukluğu: Bağırsak immün homeostazındaki, özellikle Th17 ve Treg hücreleri arasındaki dengesizlik, sağlıklı bir

bağırsak bu hücreler arasında dinamik bir dengeyi sürdürdüğü için üveit gelişiminde kritik öneme sahiptir (Zhuang vd., 2017).

Faydalı Mikrobiyal Metabolitlerde Azalma: Kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) gibi faydalı mikrobiyal metabolitlerdeki azalma, immün düzenlemeyi ve bağırsak mukozal bütünlüğünü bozarak enflamatuvar hastalıklara zemin hazırlayabilir (Nakamura vd., 2017). Bu kapsamlı bilgiler, bağırsak mikrobiyomunun üveit patogenezindeki karmaşık rolünü ve potansiyel terapötik hedefler olarak değerlendirilme olasılığını vurgulamaktadır.

Retina Hastalıkları

Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD), özellikle makula bölgesini etkileyen kronik bir retina hastalığıdır ve gelişmiş ülkelerde yaşlı bireyler arasında geri dönüşü olmayan görme kaybının önde gelen nedenidir (Friedman vd., 2004). Küresel nüfusun yaşlanmasıyla birlikte, YBMD insidansının artması ve 2040 yılına kadar 288 milyon vakaya ulaşarak önemli bir halk sağlığı sorununu temsil edeceği tahmin edilmektedir (Wong vd., 2014). YBMD, hem çevresel hem de genetik faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkan poligenik bir hastalıktır ve iki ana formda sınıflandırılır: kuru (atrofik) ve yaş (neovasküler). Kuru YBMD'nin yaş forma ilerleme potansiyeli bulunmaktadır. Kuru YBMD tipinde, retinal pigment epiteli (RPE) ve Bruch membranı altında drusen ve hücrel atık birikimi gözlenir (Ambati ve Fowler,

2012; Strauss, 2005). Bu birikintiler, RPE hücrelerine zarar vererek fotoreseptör hücrelerinin dolaylı olarak hasar görmesine neden olabilir. Yaş YBMD ise koroidal neovaskülarizasyon (KNV) ile karakterizedir; bu durum, anormal kan damarlarının oluşumuyla sonuçlanır (Tadayoni vd., 2014). KNV, kanama, lipid eksüdaları ve subretinal/retina içi sıvı birikimine yol açarak RPE dekolmanına ve nihayetinde hücre ölümüne neden olur. Yaş tip YBMD'deki KNV proliferasyonu, artan vasküler ve immün yanıtlarla ilişkilendirilmiştir (Şekil 2). YBMD, çok faktörlü bir hastalıktır; yaş, sigara kullanımı, obezite, beslenme alışkanlıkları ve genetik yatkınlık gibi faktörler hastalığın gelişimine katkıda bulunur (Liu vd., 2023a). Son araştırmalar, bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler ile YBMD gelişimi arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir. Zysset-Burri ve arkadaşları (Zysset-Burri vd., 2020), sağlıklı bireylerde *Bacteroides* cinsi bakterilerin daha bol olduğunu, YBMD hastalarında ise *Firmicutes* cinsinin baskın olduğunu gözlemlemiştir. Lin'de YBMD hastalarında bağırsak mikrobiyotasında disbiyozis olduğunu ve bu durumun *Prevotella*, *Holdemanella* ve *Desulphovibrio* gibi bakterilerin bolluğunda artışa, *Tremillum*, *Blautia* ve *Dorea* gibi bakterilerin ise azalmasına yol açtığını keşfetmiştir (Lin, 2019). Ayrıca, YBMD hastalarında *Anaerobaculum*, *Ruminococcus* ve *Eubacterium* cinslerinin nispeten zenginleştiği, kontrol grubunda ise *Bacteroides*'in daha yaygın olduğu tespit edilmiştir (Zinkernagel vd., 2017). İki örneklemli Mendel randomizasyon (MR) analizi kullanılarak yapılan güncel bir çalışmada, *Anaerotruncus*, *Candidatus Soleaferrea* ve kimliği henüz belirlenmemiş bir cins (2071) YBMD'ye

karşı koruyucu faktörler olarak tanımlanırken; *Eubacterium Oxidoreducens* grubu, *Faecalibacterium* ve *Ruminococcaceae* UCG-011 ise risk faktörleri olarak belirlenmiştir (Mao vd., 2023). MR, bağırsak florası ile göz hastalıkları arasındaki nedensel bağlantıları incelemek için giderek daha fazla kullanılmaktadır (Liu vd., 2023b). Liu ve arkadaşları, MR analizi yoluyla Rhodospirillaceae'nin oküler hastalıklara dahil olduğunu tespit eden ilk araştırmacılar ve bağırsak-retina ekseninde YBMD için bir risk faktörü olarak rolünü doğrulamışlardır (Liu vd., 2023a). Bu çalışma, YBMD'nin önlenmesinde bağırsak mikrobiyotasından faydalanma konusunda yeni bilgiler sunmaktadır.



Şekil 2. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu yaş tip koroid neovasküler membran renkli fundus resmi

Diyabetik Retinopati

Diyabet Mellitus (DM), kan glukoz düzeylerinin kronik olarak yükselmesiyle karakterize bir hastalıktır ve küresel insidansı sürekli bir artış göstermektedir. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun 2017 verilerine göre, 451 milyon olan DM hasta sayısının 2045 yılına kadar 693 milyona ulaşması öngörülmektedir (Cho vd. 2018). DM'nin bir mikrovasküler komplikasyonu olan diyabetik retinopati (DR), dünya genelinde çalışma çağındaki bireylerde körlüğün başlıca nedeni olarak kabul edilmektedir (Şekil 3) (Frudd vd., 2022). Ancak, tüm DM hastalarında DR gelişimi gözlenmez; insidansı tip 1 DM'de yaklaşık %95, tip 2 DM'de ise %60 civarındadır (Klein vd., 2008). DR'nin kesin patogenezi henüz tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte, DM süresi ve ilerlemesi, zayıf glisemik kontrol, oksidatif stres, inflamasyon ve anjiyogenez gibi çeşitli faktörlerin etkileşiminden kaynaklandığı düşünülmektedir (Gucciardo vd., 2018). Son dönemdeki araştırmalar, bağırsak mikrobiyotası bozuklukları ile DR arasında giderek artan bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır. Prasad ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma, bağırsak florasındaki dengesizliğin Akita farelerinde retinal inflamasyona yol açtığını ve bariyer fonksiyonunu bozduğunu göstererek, DR ile mikrovasküler hasar arasındaki bağlantıyı vurgulamıştır (Prasad vd., 2022). Karşılaştırmalı analizler, DR hastalarında *Actinobacteria* ve *Bacteroidetes* gibi faydalı bakteri seviyelerinde azalma, özellikle de *Bifidobacteria* ve *Lactobacillus*'ta benzer düşüşler olduğunu ortaya koymuştur (Jayasudha vd., 2020; Cai ve Kang, 2023). İlginç bir

şekilde, normalde faydalı olarak kabul edilen *Bifidobacteria*, DR ve DM hastalarında yüksek seviyelerde bulunurken, *Escherichia-Shigella*, *Faecalibacterium* ve *Clostridium* türlerinde azalmalar kaydedilmiştir (Huang vd., 2021). Sağlıklı bireyler, DM hastaları ve DR hastaları arasında bağırsak mikrobiyota kompozisyonunda belirgin farklılıklar olduğu gözlemlenmiştir; DR hastalarında *Faecalibacterium* ve *Prevotella* artışı ile *Akkermansia* azalması dikkat çekicidir (Moubayed vd., 2019). Ayrıca, MR çalışmaları *Christensenellaceae* ve *Peptococcaceae*'yi DR'ye karşı koruyucu faktörler olarak tanımlarken, *Eubacterium rectale*, *Adlercreutzia* ve *Ruminococcaceae* UCG-011 türleri artmış DR riski ile ilişkilendirilmiştir (Liu vd., 2022). Bu ilişkilerin tür düzeyinde daha derinlemesine incelenmesi için ileriye dönük araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

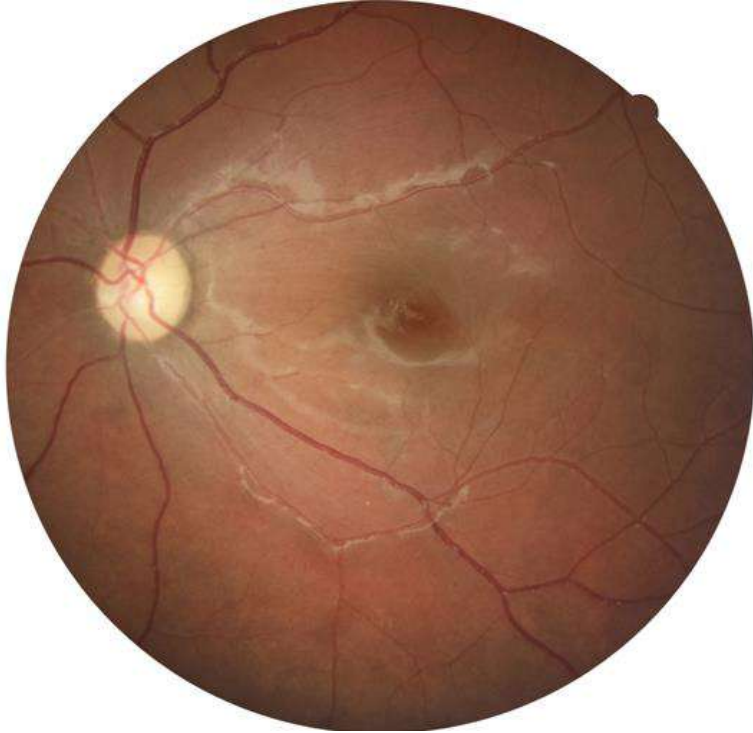


Şekil 3. Proliferatif Diyabetik Retinopatinin renkli fundus resmi

Retinal Arter Oklüzyonu

Retinal Arter Oklüzyonu (RAO), retinal arterdeki kan akışının tıkanması sonucunda meydana gelen iç retinanın iskemik bir durumudur (Şekil 4). RAO'nun patogenezi oldukça karmaşık olup, temelinde ateroskleroz ve tromboz yatmaktadır; emboli ise genellikle büyük arterlerdeki plak oluşumundan kaynaklanır (Hayreh ve Podhajsky, 2009). Son dönemdeki çalışmalar, bağırsak mikrobiyotası ile ateroskleroz arasında yakın bir bağlantı olduğunu göstermiştir. Bağırsak mikroplarının, konak metabolizması ve enflamasyonun düzenlenmesi yoluyla hastalığın ilerlemesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Karlsson vd., 2012). Bu bulgular ışığında, bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin RAO'nun başlangıcıyla da ilişkili olabileceği sonucuna varılmaktadır. Zysset-Burri ve arkadaşları, bağırsak mikrobiyomu ile arteriyel olmayan RAO arasında bir bağlantı tespit etmiştir. RAO hastalarında, kontrol grubuna kıyasla, *Bifidobacterium*, *Actinomyces* ve fekal *Bacteroides* türlerinin zenginleştiği ve aynı zamanda bir bağırsak mikrobiyal metaboliti olan trimetilamin N-oksit (TMAO) konsantrasyonunda önemli bir artış olduğu gözlemlenmiştir (Zysset-Burri vd., 2019). Son araştırmalar, TMAO ile ateroskleroz gelişimine katkıda bulunan hiperkolesterolemi arasında güçlü bir bağlantı kurmuştur (Vourakis vd., 2021). Özellikle iki çalışma, insan aterosklerotik plaklarında, başta *Proteobacteria* ve *Actinobacteria*'dan olmak üzere bakteriyel DNA varlığını doğrulamıştır (Koren vd., 2011; Lindskog Jonsson vd., 2017). Shin ve arkadaşları, *Proteobacteria* prevalansının artmasının bağırsak

mikrobiyota dengesizliğinin erken bir göstergesi olarak hizmet ettiğini ve mikrobiyal değişikliklerin daha erken tespit edilmesine olanak sağladığını bulmuştur (Shin vd., 2015).



Şekil 4. Santral retinal arter tıkanıklığı renkli fundus resmi

Glokom

Glokom dünya çapında 70 milyondan fazla kişiyi etkileyen, kataraktan sonra körlüğün ikinci önde gelen sebeplerindendir. Glokom, göz içi basıncında (GİB) artış ve gözün ön kamarasındaki aköz hümrün drenajında değişiklik ile ilişkili optik nöropatidir. Açık açılı glokomda, açık drenaj yöntemi normal GİB'i korumak için yetersizdir. Ayrıca, çıkış yolları işlevsizdir ve GİB'de artışa neden

olmaktadır. Uzun süreli yüksek basınç artışı sonucunda optik sinirde mekanik basıya bağlı iskemi, oksidatif stres ve enflamasyon oluşur ve optik nöropati meydana gelir (Shiboski vd., 2017). Bu durum lamina cribrosa ve optik sinir başının hücre dışı matriksinin yeniden şekillenmesiyle ilişkilidir (Silverman, 2019; Zhong vd., 2018; Fusco vd., 2023). Yakın zamanda yapılan çalışma sonuçları bağırsak mikrobiyotasının, nörodejeneratif hastalıkların patogeneğinde bunlara glokom da dahil geçirgen bağırsak-kan bariyeri, kronik düşük dereceli inflamasyon, bağışıklık tepkisinde değişiklikler ve nöroinflamasyon gibi mekanizmalar yoluyla önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir (Rolle vd., 2020; Chen vd., 2023). İnflamasyonun yanında, glokomda rol oynayan diğer mekanizmalar arasında glutamat eksitotoksitesi, iskemi, glial hücre aktivasyonu ve oksidatif stres de yer almaktadır (Cattaneo vd., 2017; Ghaisas vd., 2016; Scheperjans vd., 2015). Çalışmalar glokomlu bireylerde kontrollere kıyasla farklı bağırsak mikrobiyom profillerini vurgulamıştır. Çin'de yapılan bir çalışmada, primer açık açılı glokomu olan 30 birey ile cinsiyet ve yaş açısından uyumlu 30 kontrol grubunun dışkı ve açlık kan örnekleri değerlendirilmiştir (Gong vd., 2020). DNA dizilimi, vakalarda kontrole kıyasla *Prevotellaceae* familyası, *Enterobacteriaceae* familyası ve *Escherichia coli* (*Enterobacteriaceae* familyası içindeki bakteri türleri) bolluğunun arttığını *Megamonas* ve *Bacteroides plebeius* (*Bacteroides* cinsi içindeki türler) bolluğunun azaldığını ortaya koymuştur. Glokomda daha bol olduğu belirtilen bakteri türlerinin potansiyel biyolojik önemi vardır. Örneğin, *E. Coli*, toll benzeri reseptör 4'ü aktive eden ve inflamasyon ve kompleman

aktivasyonunu ortaya çıkaran bir bileşik olan lipopolisakkarit üretir (Lamping vd., 1998). Çalışma ayrıca bağırsak mikrobiyal türleri ile hastalık şiddeti arasındaki ilişkileri araştırmıştır. Örneğin, *Streptococcus* ile retinal sinir lifi tabakası kalınlığı arasında pozitif bir korelasyon kaydedilmiştir; bu da bazı bakteri türlerinin retina sağlığı üzerinde olası bir koruyucu rolü olduğunu düşündürmektedir. Az sayıda çalışma bağırsak mikrobiyotası ile glokom arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Özellikle, glokomlu hastalarda mitokondriyal DNA'ya odaklanmışlardır (Schaefer vd., 2022). İki bakteri varyantının PAAG ve bağırsak bakteri florasındaki değişikliklerle özellikle de *Bacteroides* ve *Prevotella*'nın göreceli bolluklarıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Schaefer vd., 2022; Bansal vd., 2015). Ayrıca birçoğu mitokondriyal fonksiyonla ilgili olan çok sayıda nükleer gen PAAG ile ilişkilendirilmiştir (Tavakoli vd., 2022). Örneğin, PAAG lenfoblastları oksidatif fosforilasyon yolunda kompleks I defekti gösterir. Bu da solunum hızının azalmasına yol açarak retinal ganglion hücre hasarına karşı artan bir duyarlılık oluşturabilir (Zhao vd., 2020).

SONUÇ

Göz, anatomik ve immünolojik özellikleriyle spesifik bir organdır ve son yıllarda yapılan araştırmalar, mikrobiyota ile göz sağlığı arasındaki bağlantıyı giderek daha net bir şekilde ortaya koymaktadır. Özellikle kuru göz hastalığı, blefarit, üveit, glokom, YBMD ve diyabetik retinopati gibi önemli göz rahatsızlıklarının gelişiminde disbiyozisin potansiyel rol oynayabileceği vurgulanmıştır (Rowland vd., 2018; Zysset-Burri vd., 2023). Bağırsak mikrobiyotasındaki dengesizliklerin, sistemik inflamasyonu tetiklemesi veya spesifik metabolitler üretmesi sonucunda göz dokularını etkileyebileceği düşünülmektedir. Örneğin, KZYA gibi bağırsak metabolitlerinin, anti-inflamatuvar etkileri aracılığıyla üveit gibi hastalıklarda koruyucu rol oynayabileceği öne sürülmüştür (Schaefer vd., 2022). Benzer şekilde, oküler yüzeydeki mikrobiyomun kompozisyonundaki değişikliklerin kuru göz hastalığı, şalazyon ve keratit gibi enfeksiyonlara yatkınlığı artırabilmektedir (Schlegel vd., 2023). Gelecekte yapılacak araştırmalar, göz-bağırsak aksındaki etkileşimleri daha ayrıntılı bir şekilde ele almak için gereklidir. Mikrobiyota tabanlı terapötik yaklaşımlar, örneğin probiyotik, prebiyotik veya fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT) gibi göz hastalıklarının önlenmesi ve tedavisinde yeni kapılar açabilir (Human Microbiome Project Consortium, 2012). Ancak bu yaklaşımların etkinliğini ve güvenliğini doğrulamak için daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır. Kişiselleştirilmiş tıp çağında, bireyin mikrobiyota profilinin belirlenmesi, göz hastalıkları için risk

değerlendirmesi ve hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde önemli bir araç olabilir. Sonuç olarak, mikrobiyota ve göz sağlığı arasındaki bu dinamik ilişkinin anlaşılması, oftalmolojide yeni teşhis ve tedavi yolları sunarak hastalıkları iyileştirme potansiyeli taşımaktadır.

KAYNAKÇA

- Ambati, J., & Fowler, B. J. (2012). Mechanisms of age-related macular degeneration. *Neuron*, 75(1), 26–39.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.06.018>
- Astafurov, K., Elhawy, E., Ren, L., Dong, C. Q., Igboin, C., Hyman, L., Griffen, A., Mittag, T., & Danias, J. (2014). Oral microbiome link to neurodegeneration in glaucoma. *PloS one*, 9(9), e104416.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104416>
- Bansal, S., Barathi, V. A., Iwata, D., & Agrawal, R. (2015). Experimental autoimmune uveitis and other animal models of uveitis: An update. *Indian journal of ophthalmology*, 63(3), 211–218. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.156914>
- Bonifazi E. Linear chalaziosis. *Eur J Pediatr Dermatol*. 2005.
- Both, T., Dalm, V. A., van Hagen, P. M., & van Daele, P. L. (2017). Reviewing primary Sjögren's syndrome: beyond the dryness - From pathophysiology to diagnosis and treatment. *International journal of medical sciences*, 14(3), 191–200.
<https://doi.org/10.7150/ijms.17718>
- Burkhart, C. G., & Burkhart, C. N. (2008). Similar to acne vulgaris, bacteria may produce the biological glue that causes plugging of the meibomian gland leading to chalazions. *Clinical & experimental ophthalmology*, 36(3), 295–296.
<https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2008.01714.x>
- Cai, Y., & Kang, Y. (2023). Gut microbiota and metabolites in diabetic retinopathy: Insights into pathogenesis for novel therapeutic

strategies. *Biomedicine & pharmacotherapy* = *Biomedecine & pharmacotherapie*, 164, 114994.

<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114994>

Cano-Ortiz, A., Laborda-Illanes, A., Plaza-Andrades, I., Membrillo Del Pozo, A., Villarrubia Cuadrado, A., Rodríguez Calvo de Mora, M., Leiva-Gea, I., Sanchez-Alcoholado, L., & Queipo-Ortuño, M. I. (2020). Connection between the Gut Microbiome, Systemic Inflammation, Gut Permeability and FOXP3 Expression in Patients with Primary Sjögren's Syndrome. *International journal of molecular sciences*, 21(22), 8733. <https://doi.org/10.3390/ijms2122873>

Cattaneo, A., Cattane, N., Galluzzi, S., Provasi, S., Lopizzo, N., Festari, C., Ferrari, C., Guerra, U. P., Paghera, B., Muscio, C., Bianchetti, A., Volta, G. D., Turla, M., Cotelli, M. S., Gennuso, M., Prella, A., Zanetti, O., Lussignoli, G., Mirabile, D., Bellandi, D., ... INDIA-FBP Group (2017). Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly. *Neurobiology of aging*, 49, 60–68. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.08.019>

Chen, J., Chen, D. F., & Cho, K. S. (2023). The Role of Gut Microbiota in Glaucoma Progression and Other Retinal Diseases. *The American journal of pathology*, 193(11), 1662–1668. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2023.06.015>

Cho, N. H., Shaw, J. E., Karuranga, S., Huang, Y., da Rocha Fernandes, J. D., Ohlrogge, A. W., & Malanda, B. (2018). IDF

Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes research and clinical practice*, 138, 271–281.

<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.023>

de Paiva, C. S., Jones, D. B., Stern, M. E., Bian, F., Moore, Q. L., Corbiere, S., Streckfus, C. F., Hutchinson, D. S., Ajami, N. J., Petrosino, J. F., & Pflugfelder, S. C. (2016). Altered Mucosal Microbiome Diversity and Disease Severity in Sjögren Syndrome. *Scientific reports*, 6, 23561.

<https://doi.org/10.1038/srep23561>

Dick, A. D., Tundia, N., Sorg, R., Zhao, C., Chao, J., Joshi, A., & Skup, M. (2016). Risk of Ocular Complications in Patients with Noninfectious Intermediate Uveitis, Posterior Uveitis, or Panuveitis. *Ophthalmology*, 123(3), 655–662.

<https://doi.org/10.1016/j.opththa.2015.10.028> Floyd, J. L., & Grant, M. B. (2020). The Gut-Eye Axis: Lessons Learned from Murine Models. *Ophthalmology and therapy*, 9(3), 499–513.
<https://doi.org/10.1007/s40123-020-00278-2>

Forrester, J. V., Kuffova, L., & Dick, A. D. (2018). Autoimmunity, Autoinflammation, and Infection in Uveitis. *American journal of ophthalmology*, 189, 77–85.
<https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.02.019>

Friedman, D. S., O'Colmain, B. J., Muñoz, B., Tomany, S. C., McCarty, C., de Jong, P. T., Nemesure, B., Mitchell, P., Kempen, J., & Eye Diseases Prevalence Research Group (2004). Prevalence of age-related macular degeneration in the United

- States. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*, 122(4), 564–572. <https://doi.org/10.1001/archopht.122.4.564>
- Frudd, K., Sivaprasad, S., Raman, R., Krishnakumar, S., Revathy, Y. R., & Turowski, P. (2022). Diagnostic circulating biomarkers to detect vision-threatening diabetic retinopathy: Potential screening tool of the future?. *Acta ophthalmologica*, 100(3), e648–e668. <https://doi.org/10.1111/aos.14954>
- Fu, X., Tan, H., Huang, L., Chen, W., Ren, X., & Chen, D. (2023). Gut microbiota and eye diseases: a bibliometric study and visualization analysis. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 13, 1225859. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1225859>
- Fusco, W., Lorenzo, M. B., Cintoni, M., Porcari, S., Rinninella, E., Kaitsas, F., Lener, E., Mele, M. C., Gasbarrini, A., Collado, M. C., Cammarota, G., & Ianiro, G. (2023). Short-Chain Fatty-Acid-Producing Bacteria: Key Components of the Human Gut Microbiota. *Nutrients*, 15(9), 2211. <https://doi.org/10.3390/nu15092211>
- Ghaisas, S., Maher, J., & Kanthasamy, A. (2016). Gut microbiome in health and disease: Linking the microbiome-gut-brain axis and environmental factors in the pathogenesis of systemic and neurodegenerative diseases. *Pharmacology & therapeutics*, 158, 1–14.
- Gong, H., Zhang, S., Li, Q., Zuo, C., Gao, X., Zheng, B., & Lin, M. (2020). Gut microbiota compositional profile and serum metabolic phenotype in patients with primary open-angle

- glaucoma. *Experimental eye research*, 191, 107921.
<https://doi.org/10.1016/j.exer.2020.107921>
- Gucciardo, E., Loukovaara, S., Salven, P., & Lehti, K. (2018). Lymphatic Vascular Structures: A New Aspect in Proliferative Diabetic Retinopathy. *International journal of molecular sciences*, 19(12), 4034. <https://doi.org/10.3390/ijms19124034>
- Gupta A. (2015). Harnessing the microbiome in glaucoma and uveitis. *Medical hypotheses*, 85(5), 699–700.
<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2015.07.015>
- Hayreh, S. S., Podhajsky, P. A., & Zimmerman, M. B. (2009). Retinal artery occlusion: associated systemic and ophthalmic abnormalities. *Ophthalmology*, 116(10), 1928–1936.
<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.03.006>
- Horai, R., Zárate-Bladés, C. R., Dillenburg-Pilla, P., Chen, J., Kielczewski, J. L., Silver, P. B., Jittayasothorn, Y., Chan, C. C., Yamane, H., Honda, K., & Caspi, R. R. (2015). Microbiota-Dependent Activation of an Autoreactive T Cell Receptor Provokes Autoimmunity in an Immunologically Privileged Site. *Immunity*, 43(2), 343–353.
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.07.014>
- Huang, Y., Wang, Z., Ma, H., Ji, S., Chen, Z., Cui, Z., Chen, J., & Tang, S. (2021). Dysbiosis and Implication of the Gut Microbiota in Diabetic Retinopathy. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 11, 646348.
<https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.646348>

- Human Microbiome Project Consortium (2012). Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*, 486(7402), 207–214. <https://doi.org/10.1038/nature11234>
- Janowitz, C., Nakamura, Y. K., Metea, C., Gligor, A., Yu, W., Karstens, L., Rosenbaum, J. T., Asquith, M., & Lin, P. (2019). Disruption of Intestinal Homeostasis and Intestinal Microbiota During Experimental Autoimmune Uveitis. *Investigative ophthalmology & visual science*, 60(1), 420–429. <https://doi.org/10.1167/iovs.18-24813>
- Jayasudha, R., Chakravarthy, S. K., Prashanthi, G. S., Sharma, S., Garg, P., Murthy, S. I., & Shivaji, S. (2018). Alterations in gut bacterial and fungal microbiomes are associated with bacterial Keratitis, an inflammatory disease of the human eye. *Journal of biosciences*, 43(5), 835–856.
- Jayasudha, R., Das, T., Kalyana Chakravarthy, S., Sai Prashanthi, G., Bhargava, A., Tyagi, M., Rani, P. K., Pappuru, R. R., & Shivaji, S. (2020). Gut mycobiomes are altered in people with type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Retinopathy. *PloS one*, 15(12), e0243077. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243077>
- Jia, X. M., Wu, B. X., Chen, B. D., Li, K. T., Liu, Y. D., Xu, Y., Wang, J., & Zhang, X. (2023). Compositional and functional aberrance of the gut microbiota in treatment-naïve patients with primary Sjögren's syndrome. *Journal of autoimmunity*, 141, 103050. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2023.103050>

- Kalyana Chakravarthy, S., Jayasudha, R., Ranjith, K., Dutta, A., Pinna, N. K., Mande, S. S., Sharma, S., Garg, P., Murthy, S. I., & Shivaji, S. (2018). Alterations in the gut bacterial microbiome in fungal Keratitis patients. *PloS one*, 13(6), e0199640. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199640>
- Kalyana Chakravarthy, S., Jayasudha, R., Sai Prashanthi, G., Ali, M. H., Sharma, S., Tyagi, M., & Shivaji, S. (2018). Dysbiosis in the Gut Bacterial Microbiome of Patients with Uveitis, an Inflammatory Disease of the Eye. *Indian journal of microbiology*, 58(4), 457–469. <https://doi.org/10.1007/s12088-018-0746-9>
- Karlsson, F. H., Fåk, F., Nookaew, I., Tremaroli, V., Fagerberg, B., Petranovic, D., Bäckhed, F., & Nielsen, J. (2012). Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nature communications*, 3, 1245. <https://doi.org/10.1038/ncomms2266>
- Klein, R., Knudtson, M. D., Lee, K. E., Gangnon, R., & Klein, B. E. (2008). The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology*, 115(11), 1859–1868. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.08.023>
- Koren, O., Spor, A., Felin, J., Fåk, F., Stombaugh, J., Tremaroli, V., Behre, C. J., Knight, R., Fagerberg, B., Ley, R. E., & Bäckhed, F. (2011). Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*

of the United States of America, 108 Suppl 1(Suppl 1), 4592–4598. <https://doi.org/10.1073/pnas.1011383107>

Kugadas, A., Christiansen, S. H., Sankaranarayanan, S., Surana, N. K., Gauguet, S., Kunz, R., Fichorova, R., Vorup-Jensen, T., & Gadjeva, M. (2016). Impact of Microbiota on Resistance to Ocular *Pseudomonas aeruginosa*-Induced Keratitis. *PLoS pathogens*, 12(9), e1005855.

<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005855>

Lamping, N., Dettmer, R., Schröder, N. W., Pfeil, D., Hallatschek, W., Burger, R., & Schumann, R. R. (1998). LPS-binding protein protects mice from septic shock caused by LPS or gram-negative bacteria. *The Journal of clinical investigation*, 101(10), 2065–2071. <https://doi.org/10.1172/JCI2338>

León, E. D., & Francino, M. P. (2022). Roles of Secretory Immunoglobulin A in Host-Microbiota Interactions in the Gut Ecosystem. *Frontiers in microbiology*, 13, 880484. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.880484>

Li, M., Yang, L., Cao, J., Liu, T., & Liu, X. (2022). Enriched and Decreased Intestinal Microbes in Active VKH Patients. *Investigative ophthalmology & visual science*, 63(2), 21. <https://doi.org/10.1167/iovs.63.2.21>

Lin P. (2019). Importance of the intestinal microbiota in ocular inflammatory diseases: A review. *Clinical & experimental ophthalmology*, 47(3), 418–422. <https://doi.org/10.1111/ceo.13493>

- Lindskog Jonsson, A., Hållenius, F. F., Akrami, R., Johansson, E., Wester, P., Arnerlöv, C., Bäckhed, F., & Bergström, G. (2017). Bacterial profile in human atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis*, 263, 177–183.
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.016>
- Liu, K., Wu, P., Zou, J., Fan, H., Hu, H., Cheng, Y., He, F., Liu, J., & You, Z. (2023). Mendelian randomization analysis reveals causal relationships between gut microbiome and optic neuritis. *Human genetics*, 142(8), 1139–1148. <https://doi.org/10.1007/s00439-022-02514-0>
- Liu, K., Zou, J., Fan, H., Hu, H., & You, Z. (2022). Causal effects of gut microbiota on diabetic retinopathy: A Mendelian randomization study. *Frontiers in immunology*, 13, 930318. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.930318>
- Liu, K., Zou, J., Yuan, R., Fan, H., Hu, H., Cheng, Y., Liu, J., Zou, H., & You, Z. (2023). Exploring the Effect of the Gut Microbiome on the Risk of Age-Related Macular Degeneration From the Perspective of Causality. *Investigative ophthalmology & visual science*, 64(7), 22. <https://doi.org/10.1167/iovs.64.7.22>
- Lu, A., Liu, Z., Su, G., & Yang, P. (2024). Global Research Status Regarding Uveitis in the Last Decade. *Ocular immunology and inflammation*, 32(3), 326–335.
<https://doi.org/10.1080/09273948.2023.2170251>
- Magne, F., Gotteland, M., Gauthier, L., Zazueta, A., Pessoa, S., Navarrete, P., & Balamurugan, R. (2020). The Firmicutes/Bacteroidetes Ratio: A Relevant Marker of Gut

- Dysbiosis in Obese Patients?. *Nutrients*, 12(5), 1474. <https://doi.org/10.3390/nu12051474>
- Manfrè, V., Cafaro, G., Riccucci, I., Zabotti, A., Perricone, C., Bootsma, H., De Vita, S., & Bartoloni, E. (2020). One year in review 2020: comorbidities, diagnosis and treatment of primary Sjögren's syndrome. *Clinical and experimental rheumatology*, 38 Suppl 126(4), 10–22.
- Mao, D., Tao, B., Sheng, S., Jin, H., Chen, W., Gao, H., Deng, J., Li, Z., Chen, F., Chan, S., & Qian, L. (2023). Causal Effects of Gut Microbiota on Age-Related Macular Degeneration: A Mendelian Randomization Study. *Investigative ophthalmology & visual science*, 64(12), 32. <https://doi.org/10.1167/iovs.64.12.32>
- Matijašić, M., Meštrović, T., Paljetak, H. Č., Perić, M., Barešić, A., & Verbanac, D. (2020). Gut Microbiota beyond Bacteria-Mycobiome, Virome, Archaeome, and Eukaryotic Parasites in IBD. *International journal of molecular sciences*, 21(8), 2668. <https://doi.org/10.3390/ijms21082668>
- Mendez, R., Watane, A., Farhangi, M., Cavuoto, K. M., Leith, T., Budree, S., Galor, A., & Banerjee, S. (2020). Gut microbial dysbiosis in individuals with Sjögren's syndrome. *Microbial cell factories*, 19(1), 90. <https://doi.org/10.1186/s12934-020-01348-7>
- Moubayed, N. M., Bhat, R. S., Al Farraj, D., Dihani, N. A., El Ansary, A., & Fahmy, R. M. (2019). Screening and identification of gut anaerobes (Bacteroidetes) from human diabetic stool samples with and without retinopathy in comparison to control

subjects. *Microbial pathogenesis*, 129, 88–92.

<https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.01.025>

- Nakamura, Y. K., Janowitz, C., Metea, C., Asquith, M., Karstens, L., Rosenbaum, J. T., & Lin, P. (2017). Short chain fatty acids ameliorate immune-mediated uveitis partially by altering migration of lymphocytes from the intestine. *Scientific reports*, 7(1), 11745. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12163-3>
- Nakamura, Y. K., Metea, C., Karstens, L., Asquith, M., Gruner, H., Moscibrocki, C., Lee, I., Brislawn, C. J., Jansson, J. K., Rosenbaum, J. T., & Lin, P. (2016). Gut Microbial Alterations Associated With Protection From Autoimmune Uveitis. *Investigative ophthalmology & visual science*, 57(8), 3747–3758. <https://doi.org/10.1167/iovs.16-19733>
- Nemet, A. Y., Vinker, S., & Kaiserman, I. (2011). Associated morbidity of chalazia. *Cornea*, 30(12), 1376–1381. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e31821de36f>
- Peterson, C. T., Sharma, V., Elmén, L., & Peterson, S. N. (2015). Immune homeostasis, dysbiosis and therapeutic modulation of the gut microbiota. *Clinical and experimental immunology*, 179(3), 363–377. <https://doi.org/10.1111/cei.12474>
- Prasad, R., Asare-Bediko, B., Harbour, A., Floyd, J. L., Chakraborty, D., Duan, Y., Lamendella, R., Wright, J., & Grant, M. B. (2022). Microbial Signatures in The Rodent Eyes With Retinal Dysfunction and Diabetic Retinopathy. *Investigative ophthalmology & visual science*, 63(1), 5. <https://doi.org/10.1167/iovs.63.1.5>

- Rinninella, E., Raoul, P., Cintoni, M., Franceschi, F., Miggiaro, G. A. D., Gasbarrini, A., & Mele, M. C. (2019). What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*, 7(1), 14. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014>
- Rolle, T., Ponzetto, A., & Malinverni, L. (2021). The Role of Neuroinflammation in Glaucoma: An Update on Molecular Mechanisms and New Therapeutic Options. *Frontiers in neurology*, 11, 612422. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.612422>
- Rowland, I., et al. (2018). Gut microbiota in health and disease. *Pharmacological Research*, 129, 119–125.
- Saccà, S. C., Vagge, A., Pulliero, A., & Izzotti, A. (2014). *Helicobacter pylori* infection and eye diseases: a systematic review. *Medicine*, 93(28), e216. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000216>
- Schaefer, L., Hernandez, H., Coats, R. A., Yu, Z., Pflugfelder, S. C., Britton, R. A., & de Paiva, C. S. (2022). Gut-derived butyrate suppresses ocular surface inflammation. *Scientific reports*, 12(1), 4512. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-08442-3>
- Schaefer, L., Trujillo-Vargas, C. M., Midani, F. S., Pflugfelder, S. C., Britton, R. A., & de Paiva, C. S. (2022). Gut Microbiota From Sjögren syndrome Patients Causes Decreased T Regulatory Cells in the Lymphoid Organs and Desiccation-Induced Corneal Barrier Disruption in Mice. *Frontiers in medicine*, 9, 852918. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.852918>

- Scheperjans, F., Aho, V., Pereira, P. A., Koskinen, K., Paulin, L., Pekkonen, E., Haapaniemi, E., Kaakkola, S., Eerola-Rautio, J., Pohja, M., Kinnunen, E., Murros, K., & Auvinen, P. (2015). Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Movement disorders :official journal of the Movement Disorder Society*, 30(3), 350–358.
<https://doi.org/10.1002/mds.26069>
- Schlegel, I., De Gouyon Matignon de Pontourade, C. M. F., Lincke, J. B., Keller, I., Zinkernagel, M. S., & Zysset-Burri, D. C. (2023). The Human Ocular Surface Microbiome and Its Associations with the Tear Proteome in Dry Eye Disease. *International journal of molecular sciences*, 24(18), 14091.
<https://doi.org/10.3390/ijms241814091>
- Sender, R., Fuchs, S., & Milo, R. (2016). Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. *Cell*, 164(3), 337–340.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.01.013>
- Shiboski, C. H., Shiboski, S. C., Seror, R., Criswell, L. A., Labetoulle, M., Lietman, T. M., Rasmussen, A., Scofield, H., Vitali, C., Bowman, S. J., Mariette, X., & International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group (2017). 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 69(1), 35–45. <https://doi.org/10.1002/art.39859>

- Shin, N. R., Whon, T. W., & Bae, J. W. (2015). Proteobacteria: microbial signature of dysbiosis in gut microbiota. *Trends in biotechnology*, 33(9), 496–503. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2015.06.011>
- Shreiner, A. B., Kao, J. Y., & Young, V. B. (2015). The gut microbiome in health and in disease. *Current opinion in gastroenterology*, 31(1), 69–75. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000139>
- Silverman G. J. (2019). The microbiome in SLE pathogenesis. *Nature reviews. Rheumatology*, 15(2), 72–74. <https://doi.org/10.1038/s41584-018-0152-z>
- Sklar, B. A., Gervasio, K. A., Leng, S., Ghosh, A., Chari, A., & Wu, A. Y. (2019). Management and outcomes of proteasome inhibitor associated chalazia and blepharitis: a case series. *BMC ophthalmology*, 19(1), 110. <https://doi.org/10.1186/s12886-019-1118-x>
- Sokol, H., Leducq, V., Aschard, H., Pham, H. P., Jegou, S., Landman, C., Cohen, D., Liguori, G., Bourrier, A., Nion-Larmurier, I., Cosnes, J., Seksik, P., Langella, P., Skurnik, D., Richard, M. L., & Beaugerie, L. (2017). Fungal microbiota dysbiosis in IBD. *Gut*, 66(6), 1039–1048. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310746>
- Strauss O. (2005). The retinal pigment epithelium in visual function. *Physiological reviews*, 85(3), 845–881. <https://doi.org/10.1152/physrev.00021.2004>

- Tadayoni R. (2014). Choroidal Neovascularization Induces Retinal Edema and its Treatment Addresses this Problem. *Journal of ophthalmic & vision research*, 9(4), 405–406. <https://doi.org/10.4103/2008-322X.150799>
- Tavakoli, A., Markoulli, M., Papas, E., & Flanagan, J. (2022). The Impact of Probiotics and Prebiotics on Dry Eye Disease Signs and Symptoms. *Journal of clinical medicine*, 11(16), 4889. <https://doi.org/10.3390/jcm11164889>
- Teweldemedhin, M., Gebreyesus, H., Atsbaha, A. H., Asgedom, S. W., & Saravanan, M. (2017). Bacterial profile of ocular infections: a systematic review. *BMC ophthalmology*, 17(1), 212. <https://doi.org/10.1186/s12886-017-0612-2>
- Thursby, E., & Juge, N. (2017). Introduction to the human gut microbiota. *The Biochemical journal*, 474(11), 1823–1836. <https://doi.org/10.1042/BCJ20160510>
- Unger, M. M., Spiegel, J., Dillmann, K. U., Grundmann, D., Philippeit, H., Bürmann, J., Faßbender, K., Schwiertz, A., & Schäfer, K. H. (2016). Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls. *Parkinsonism & related disorders*, 32, 66–72. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.08.019>
- van der Meulen, T. A., Harmsen, H. J. M., Vila, A. V., Kurilshikov, A., Liefers, S. C., Zhernakova, A., Fu, J., Wijmenga, C., Weersma, R. K., de Leeuw, K., Bootsma, H., Spijkervet, F. K. L., Vissink, A., & Kroese, F. G. M. (2019). Shared gut, but distinct oral microbiota composition in primary Sjögren's syndrome and

- systemic lupus erythematosus. *Journal of autoimmunity*, 97, 77–87. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.10.009>.
- Vourakis, M., Mayer, G., & Rousseau, G. (2021). The Role of Gut Microbiota on Cholesterol Metabolism in Atherosclerosis. *International journal of molecular sciences*, 22(15), 8074. <https://doi.org/10.3390/ijms22158074>
- Wang, Q., Wu, S., Ye, X., Tan, S., Huang, F., Su, G., Kijlstra, A., & Yang, P. (2023). Gut microbial signatures and their functions in Behcet's uveitis and Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Journal of autoimmunity*, 137, 103055. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2023.103055>
- Watters, G. A., Turnbull, P. R., Swift, S., Petty, A., & Craig, J. P. (2017). Ocular surface microbiome in meibomian gland dysfunction. *Clinical & experimental ophthalmology*, 45(2), 105–111. <https://doi.org/10.1111/ceo.12810>
- Wong, W. L., Su, X., Li, X., Cheung, C. M., Klein, R., Cheng, C. Y., & Wong, T. Y. (2014). Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Global health*, 2(2), e106–e116. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70145-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70145-1)
- Xue, W., Li, J. J., Zou, Y., Zou, B., & Wei, L. (2021). Microbiota and Ocular Diseases. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 11, 759333. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.759333>

- Yam, J. C., Tang, B. S., Chan, T. M., & Cheng, A. C. (2014). Ocular demodicidosis as a risk factor of adult recurrent chalazion. *European journal of ophthalmology*, 24(2), 159–163. <https://doi.org/10.5301/ejo.5000341>
- Yan, D., Wang, X., & Liu, X. (2020). Analysis of the Microbiota in Chalazion Lesions. *Translational Vision Science & Technology*, 9(13), 2.
- Yang, L., Xiang, Z., Zou, J., Zhang, Y., Ni, Y., & Yang, J. (2022). Comprehensive Analysis of the Relationships Between the Gut Microbiota and Fecal Metabolome in Individuals With Primary Sjogren's Syndrome by 16S rRNA Sequencing and LC-MS-Based Metabolomics. *Frontiers in immunology*, 13, 874021. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.874021>
- Yoo, J. Y., Groer, M., Dutra, S. V. O., Sarkar, A., & McSkimming, D. I. (2020). Gut Microbiota and Immune System Interactions. *Microorganisms*, 8(10), 1587. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8101587>
- Zhao, F., Zhang, D., Ge, C., Zhang, L., Reinach, P. S., Tian, X., Tao, C., Zhao, Z., Zhao, C., Fu, W., Zeng, C., & Chen, W. (2020). Metagenomic Profiling of Ocular Surface Microbiome Changes in Meibomian Gland Dysfunction. *Investigative ophthalmology & visual science*, 61(8), 22. <https://doi.org/10.1167/iovs.61.8.22>
- Zhao, H. L., Chen, S. Z., Xu, H. M., Zhou, Y. L., He, J., Huang, H. L., Xu, J., & Nie, Y. Q. (2020). Efficacy and safety of fecal microbiota transplantation for treating patients with ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of*

- digestive diseases*, 21(10), 534–548. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12933>
- Zhao, Y., Qiu, P., & Shen, T. (2024). Gut microbiota and eye diseases: A review. *Medicine*, 103(39), e39866. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000039866>
- Zhong, D., Wu, C., Zeng, X., & Wang, Q. (2018). The role of gut microbiota in the pathogenesis of rheumatic diseases. *Clinical rheumatology*, 37(1), 25–34. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3821-4>
- Zhuang, L., Chen, H., Zhang, S., Zhuang, J., Li, Q., & Feng, Z. (2019). Intestinal Microbiota in Early Life and Its Implications on Childhood Health. *Genomics, proteomics & bioinformatics*, 17(1), 13–25. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2018.10.002>
- Zhuang, Z., Wang, Y., Zhu, G., Gu, Y., Mao, L., Hong, M., Li, Y., & Zheng, M. (2017). Imbalance of Th17/Treg cells in pathogenesis of patients with human leukocyte antigen B27 associated acute anterior uveitis. *Scientific reports*, 7, 40414. <https://doi.org/10.1038/srep40414>
- Zinkernagel, M. S., Zysset-Burri, D. C., Keller, I., Berger, L. E., Leichtle, A. B., Largiadèr, C. R., Fiedler, G. M., & Wolf, S. (2017). Association of the Intestinal Microbiome with the Development of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Scientific reports*, 7, 40826. <https://doi.org/10.1038/srep40826>

- Zullo, A., Ridola, L., Hassan, C., Bruzzese, V., Papini, F., & Vaira, D. (2012). Glaucoma and *Helicobacter pylori*: eyes wide shut?. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 44(8), 627–628.
<https://doi.org/10.1016/j.dld.2012.03.011>
- Zysset-Burri, D. C., Keller, I., Berger, L. E., Largiadèr, C. R., Wittwer, M., Wolf, S., & Zinkernagel, M. S. (2020). Associations of the intestinal microbiome with the complement system in neovascular age-related macular degeneration. *NPJ genomic medicine*, 5, 34.
<https://doi.org/10.1038/s41525-020-00141-0>
- Zysset-Burri, D. C., Keller, I., Berger, L. E., Neyer, P. J., Steuer, C., Wolf, S., & Zinkernagel, M. S. (2019). Retinal artery occlusion is associated with compositional and functional shifts in the gut microbiome and altered trimethylamine-N-oxide levels. *Scientific reports*, 9(1), 15303. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51698-5>
- Zysset-Burri, D. C., Morandi, S., Herzog, E. L., Berger, L. E., & Zinkernagel, M. S. (2023). The role of the gut microbiome in eye diseases. *Progress in retinal and eye research*, 92, 101117.
<https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2022.101117>

BÖLÜM 6:

AKCİĞER HOMEOSTAZI ve MİKROBİYOTA İLİŞKİSİ

Prof. Dr. Yasemin ÜSTÜNDAĞ^{1*}, Kadir Ziya KARADAĞ^{2*},
Doç. Dr. Mutlu KULUÖZTÜRK^{3*}, Gülsüm BAYTAŞ^{4*}

¹Elazığ Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji
A.D., Elazığ, Türkiye,
ybulut@firat.edu.tr

ORCID ID: 0000-0002-0002-5510

²Elazığ Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji
A.D., Elazığ, Türkiye,
kadirziyaa@gmail.com

ORCID ID: 0009-0009-2238-8839

³Elazığ Fırat Üniversitesi Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği,
Elazığ, Türkiye,
mkuluozturk@firat.edu.tr

ORCID ID: 0000-0003-2749-9166

⁴Elazığ Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji
A.D., Elazığ, Türkiye,
gulsumoksuzoglu@gmail.com

ORCID ID: 0009-0007-9897-7424

GİRİŞ

Akciğerler, gaz alışverişinin gerçekleştiği bir yerdir. Mikroplar ve alerjenler gibi çevresel uyaranların etkisi altındadır. 16S rRNA dizilimi gibi kültürden bağımsız mikrobiyolojik analiz tekniğinin geliştirilmesiyle çeşitli mikrobiyota toplulukları tarafından kolonize bulunmuştur. Bağırsak mikrobiyotasının mukozal homeostaz ve savunmayı düzenlemedeki işlevi kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Fakat akciğer mikrobiyotasının homeostazı ve bağışıklık

düzenlemedeki potansiyel işlevi yeni yeni başlamaktadır. Yapılan son çalışmalar, mikrobiyotanın akciğer homeostazı ve hastalıklarıyla ilişkisini göstermektedir.

Mikrobiyota; dış dünyaya maruz kalan vücut yüzeylerinde kolonileşen bakteriler, virüsler, parazitler ve mantarlar dahil olmak üzere karmaşık mikroorganizma topluluklarını içermektedir. Mikrobiyotanın çeşitliliği ve bileşimi, konak genetiği, çevresel faktörler ve konak bağışıklığı dahil olmak üzere birçok faktör tarafından belirlenmektedir. Sağlıkta, mikrobiyota metabolizma, bağışıklık sisteminin gelişimi ve patojenlere karşı korunma için faydalıdır ve buna karşılık bağışıklık sistemi de mikrobiyotanın bileşimini etkilemektedir (Honda ve Littman, 2016).

İnsan bağırsak sistemi, fizyolojiye, metabolizmaya, beslenmeye ve bağışıklık fonksiyonlarına katkıda bulunan 100 trilyondan fazla mikrobiyal hücreye ev sahipliği yapmaktadır (Glenwright vd., 2017). Bağırsak mikrobiyotasının disbiyozu, inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD) ve obezite gibi gastrointestinal hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Bağırsak mikrobiyotasının beyin, karaciğer ve akciğer gibi diğer organları da etkilediği bulunmuştur ve bu durumun bağırsak-akciğer eksenini kavramının ortaya çıkmasına neden olmuştur (Young ve ark., 2016).

Bağırsak mikrobiyotasının işlevleri yaygın olarak incelenmiş ve kabul görmüştür. Ancak vücudun diğer bölgelerindeki mikrobiyotanın işlevleri hakkındaki anlayışımız henüz emekleme aşamasındadır. Cilt, üst solunum yolu ve genitoüriner sistem de çeşitli mikrobiyota topluluklarının yanı sıra bariyer fonksiyonunu ve lokal

bağıklık homeostazını korumada rol oynayan bölgeye özgü bağıklık ağlarına ev sahipliği yapmaktadır (Belkaid ve Tamoutounour, 2016). İnsanlarda, akciğer mikrobiyotası sağlıklı donörlerde ve kronik akciğer hastalığı olan hastalarda tanımlanmıştır ve akciğer mikrobiyotasının bileşimi üst solunum yollarındaki mikrobiyotaya benzerdir. Ama sayısı daha düşüktür ve ayırt edilemeyen yapıya sahip bağımsız topluluklardan ziyade geçici girişlerden kaynaklanmaktadır (Charlson vd., 2011).

SOLUNUM SİSTEMİNİN FİZYOLOJİK FONKSİYONU ve HOMEOSTAZININ SÜRDÜRÜLMESİ

Solunum sistemi, oksijen alıp karbondioksiti dışarı atmaktan sorumlu bir dizi organdan oluşmaktadır. Kolay anlaşılması için solunum sistemi, işlevsel olarak iki bölüme ayrılmıştır. Bu iki bölüm üst ve alt solunum yoludur. Üst solunum yolu; burun delikleri, burun boşlukları, yutak, epiglotis ve gırtlak bölümlerini kapsar. Alt solunum yolu ise trakea, bronşlar, bronşiyoller ve akciğerlerden oluşmaktadır. Akciğerlerin temel işlevi, oksijeni havadan kana aktarmak ve karbondioksiti kandan havaya salmaktır. Lefrancais ve arkadaşları, akciğerlerin terminal trombosit üretiminin birincil merkezi olduğunu ve farelerde toplam trombosit üretiminin yaklaşık %50'sini oluşturduğunu keşfetmişlerdir. Bu durum akciğerlerin önemli bir hematopoietik potansiyele sahip bir organ olduğu anlamına gelmektedir (Lefrancais vd., 2017). Akciğerin nefes alma fonksiyonu, dış ortamlara açılan yapısını belirler ve bu da akciğerlerin yabancı maddelerden kaynaklanan sürekli zorluklarla karşı karşıya kalmasına

neden olmaktadır. Fakat akciğerlerin geniş yüzey alanları ve günlük olarak solunan büyük hacimli hava göz önüne alındığında, akciğerlerde inflamatuvar yanıtın nadiren meydana gelmesi şaşırtıcı bir durumdur (Wissinger vd., 2009).

Bağışıklık tepkisi, yalnızca bir patojen belirli bir bağışıklık tepkisi eşiğini aşacak kadar tehlikeli olduğunda başlamaktadır. Bağışıklık tepkisinin eşiği, çevresel faktörler, genetik, beslenme, stres, yaş ve hatta öncesindeki iltihaplı olaylar dahil olmak üzere birçok faktör tarafından belirlenmektedir. Bundan dolayı, eşik farklı bireyler arasında ve hatta aynı bireyin farklı bölgelerinde değişiklik göstermektedir. (Snelgrove vd., 2011). Akciğerlerin durumu, aşırı ve aşırı iltihaplı tepkiyi önlemek için bağışıklık tepkisi eşiğinin daha yüksek olmasını gerektirmektedir. Bu amaca ulaşmak için akciğerler, iltihabı engellemek maksadıyla bölgeye özgü birden fazla bağışıklık düzenleyici strateji uygular. Örnek olarak, vücudun diğer bölgelerindeki makrofajlarla karşılaştırıldığında, hava yollarında baskın olan (>%95) alveoler makrofajlar, daha düşük seviyelerde MHC Sınıf II ve kostimülatör moleküller ifade eder ve interlökin-10 (IL-10) ve dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- β) salgılayarak baskılayıcı bir fenotip sergiler (Thepen vd., 1994). Hava yolu epitel hücreleri, DC yanıtını ve alveoler makrofaj aktivasyonunu sınırlamak için yüksek seviyelerde TGF- β , IL-10 ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) salgılar. Desen tanıma reseptörleri, özellikle Toll benzeri reseptörler, doğuştan gelen bağışıklık tepkisini ve sonraki adaptif bağışıklık tepkisini aktive etmede kritik bir rol oynamaktadır. Çalışmalarla, TLR4 moleküllerinin insan alveolar ve bronşiyal epitel

hücrelerinde yapısal olarak ifade edilmesine rağmen, esas olarak hücre yüzeyinden ziyade hücre içinde ifade edildiği bulunmuştur (Guillot vd., 2004).

Son dönemde, mikrobiyolojik analizlerde kültürden bağımsız tekniklerin gelişmesiyle birlikte, birçok çalışma üst solunum yolunun yanı sıra akciğerler gibi alt solunum yolunun da çeşitli mikrobiyota topluluklarıyla kolonize olduğunu göstermiştir (Man vd., 2017). Bağırsak mikrobiyotası üzerine yapılan çalışmalar, mikrobiyotanın bağışıklık homeostazını düzenleyerek konakçıya temel sağlık yararları sağlayabileceğini tespit etmiştir (Chung ve Kasper, 2010).

AKCİĞERLERDEKİ MİKROBİYOTANIN KÖKENİ ve BİLEŞİMİ

Tarih boyunca geleneksel kültür yöntemleri ve klasik öğretim, sağlıklı akciğerlerin bakteri içermediği görüşünü desteklemiş ve bu anlayış günümüz tıbbında da geçerliliğini korumuştur (Dickson ve ark., 2016). Ancak son yirmi yılda, çevresel mikroorganizmalar ve insan mikrobiyotası üzerinde yapılan çalışmalar, 16S-rRNA'nın doğrudan amplifikasyonu ve analizine dayanan çeşitli kültürden bağımsız tekniklerin geliştirilmesiyle yeni bir boyut kazanmıştır. Bu tekniklerin kullanılması, akciğerlerin steril olmadığını ve aslında farklı mikrobiyota toplulukları tarafından kolonize edildiğini göstermiştir. İnsan vücudundaki mikrobiyotalar ise temel olarak *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* ve *Siyanobakteriler* olmak üzere altı ana filumu içermektedir. Üst solunum yolu çok sayıda anaerob ve on kat daha fazla aerobik bakteri

tarafından kolonize edilmiştir (Bassis vd., 2015). Akciğerlerdeki en yaygın bakteri filumları, sağlıklı bir yetiştikten alınan bronkoalveolar lavajdaki (BAL) bakterilerin kültürden bağımsız tekniklerle analiz edilmesinden sonra *Bacteroidetes*, *Firmicutes* ve *Proteobacteria*'dır. Akciğerlerdeki baskın cinsler arasında *Prevotella*, *Veillonella*, *Pseudomonas*, *Fusobacteria* ve *Streptococcus* vardır (Beck vd., 2012).

RNA ve DNA dizilemesi veya mikrodizilere dayalı kültürden bağımsız yöntemler kullanılarak, akciğer mikrobiyotası kompozisyonunun araştırılması, ayrı ayrı mikropların kültürünü gerektirmez. Ancak düşük biyokütleli akciğer mikrobiyotası göz önüne alındığında, akciğerlerden mikrobiyota dizilemesi için örnek alınması teknik bir zorluktur ve akciğer mikrobiyotasının bronkoskopi ile örneklenmesi hem ağızdan hem de burundan teorik olarak kontaminasyon riski doğurmaktadır (O'Dwyer vd., 2016).

Charlson ve arkadaşları, glottise kadar örnek toplamak için iki bronkoskop kullanmışlar, ardından seri bronkoalveolar lavaj ve alt solunum yolu korumalı fırçalama işlemini uygulayarak kontaminasyon riskini sınırlamışlardır. Ağız yıkama sıvısı, bronkoalveolar lavaj sıvısı (BALF), burun sürüntüsü ve gastrik aspirat örneklerindeki mikrobiyotanın bileşimini analiz ederek, solunum yolunun, üst solunum yolundan alt solunum yoluna doğru biyokütlesi azalan homojen bir mikrobiyota barındırdığını ve akciğer mikrobiyotasının ağız ve burun mikrobiyotasına daha çok benzediğini (Charlson vd., 2011) bulmuşlardır. Bu durumun akciğer mikrobiyotasının üst solunum yolundan nefes yoluyla kaynaklanabileceği anlamına gelmektedir. Ayrıca akciğer

mikrobiyotasının bileşimi ve çeşitliliği esas olarak üç faktörden etkilenmektedir. Bunlar; akciğerlere göç eden mikropların türü ve sayısı, mikropların akciğerlerden atılma yarışı ve mikrobun akciğerlerde üreme oranlarıdır (Bassis vd., 2015).

AKCİĞER HOMEOSTAZINDA MİKROBİYOTA

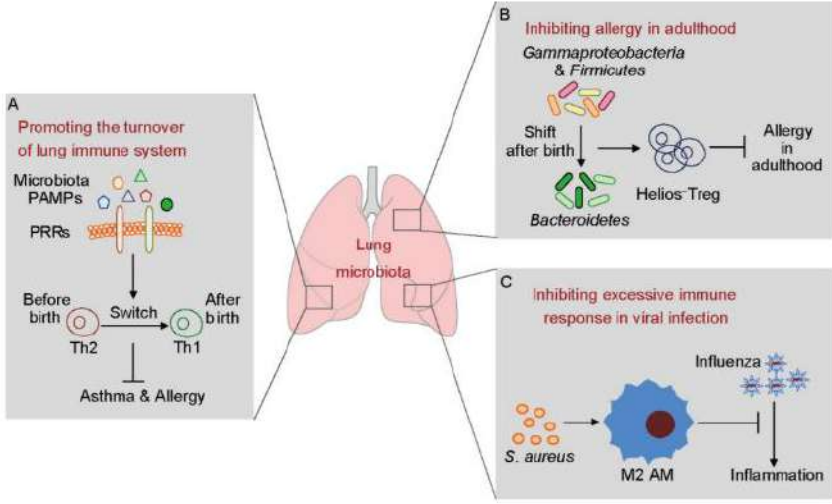
Akciğer Bağışıklık Sisteminin Yenilenmesi

Bağırsak mikrobiyotası üzerine yapılan çalışmalar, mikrobiyotanın mukozal yapıyı ve işlevi iyileştirerek hem doğuştan gelen hem de edinilmiş bağışıklık sistemlerini şekillendirerek ve zararlı patojen enfeksiyonlarına karşı koruma sağlayarak konakçıya fayda sağladığını göstermiştir (Zhang ve Liang, 2016). Peyer plakları, izole lenfoid foliküller ve mezenterik lenf düğümleri gibi bağırsakla ilişkili lenfoid dokular, germsiz farelerde tam olarak gelişmemiştir. Ancak akciğer mikrobiyotasının pulmoner mukozayla ilişkili lenfoid dokunun gelişimi üzerinde benzer etkilere sahip olduğunu gösteren hiçbir bulgu yoktur (Gallacher ve Kotecha, 2016). Bağırsak sisteminin homeostazını korumak için, desen tanıma reseptörleri (PRR'ler) mikrobiyal bileşikler algılar ve düzenleyici T hücrelerinin (Treg) ve Th17 hücrelerinin farklılaşmasını sağlamaktadır. Benzer şekilde, akciğerlerdeki PRR'ler de akciğer mikrobiyotasındaki mikrobiyal bileşikler algılayabilir ve T hücrelerini Th1 hücrelerine kaydırabilirken, Th2 hücrelerini kaydıramaz. Doğumdan önce, bağışıklık sisteminin sağlıklı örüntüsüne Th2 hücreleri hakimdir. Doğumdan sonra, akciğerlerdeki T hücrelerinin polarizasyonu Th2 fenotipinden Th1 fenotipine geçer ve bu ise yenidoğan astımına ve

alerjik hastalıklara karşı koruma sağlar (Lloyd ve Hessel, 2010) (Şekil 1A).

Akut Enfeksiyonlarda Aşırı Bağışıklık Tepkisinin Engellenmesi

Bağırsak sisteminin homeostazını korumak ve aşırı inflamatuvar yanıtı engellemek için bağırsak mikrobiyotası, Treg hücrelerinin farklılaşmasını artırır ve sürdürür. Akciğerlerde, doğumdan sonraki ilk iki hafta boyunca bakteri yükü artar ve bakteri filumu *Gammaproteobacteria* ve *Firmicutes*'ten *Bacteroidetes*'e doğru kayar. Mikrobiyotadaki değişiklikler, akciğerlerde Helios negatif Treg hücrelerinin PD-L1'e bağlı bir şekilde gelişmesiyle ilişkilendirilmiştir. Mikrobiyotanın yokluğu veya PD-L1'in blokajı, yetişkinliğe kadar alerjenlere karşı abartılı inflamatuvar yanıtı neden olmuştur (Gollwitzer vd., 2014) (Şekil 1B). SPF farelerini TLR2-ligand+ ile aşılama, insanlarda üst solunum yollarında yaygın olarak bulunan *S. aureus*, immünosüpresif fonksiyona sahip M2 makrofajlarının farklılaşmasını desteklemiş ve bu da akciğerlerdeki influenza aracılı inflamasyon yanıtını önemli ölçüde azaltmıştır (Wang vd., 2013) (Şekil 1C).



Şekil 1. Akciğer mikrobiyotası

AKCİĞER HASTALIKLARINDA MİKROBİYOTA

Mikrobiyotanın bağırsak sağlığı ve hastalıkları üzerindeki etkisi geniş çapta kanıtlanmıştır. Bağırsak mikrobiyotasındaki dengesizlikler (disbiyoz), kronik inflamatuvar bağırsak hastalıkları (IBD), ülseratif kolit (UK) ve Crohn hastalığı (CH) gibi kronik bağırsak hastalıklarının gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Son dönem çalışmalarda ise akciğer mikrobiyotasının da akciğer hastalıklarının oluşumunda etkili olduğu ve mikrobiyotadaki değişimlerin hastalık riski, tedaviye yanıt ve klinik sonuçlar üzerinde belirleyici olabileceği ileri sürülmüştür (Lynch, 2016). Akciğer mikrobiyotasını etkileyebilen ve kronik akciğer hastalıklarının ortaya çıkmasına zemin hazırlayan anatomik hasarlar, patolojik süreçler, fizyolojik değişiklikler ve bağışıklık sistemi bozuklukları gibi çeşitli faktörler mevcuttur. Kronik akciğer hastalıkları arasında ise astım,

kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), kistik fibrozis (KF) ve idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) başı çekmektedir (Marsland ve Gollwitzer, 2014).

Astım

Astım, kronik ve çok faktörlü bir hastalık olup, genetik ve çevresel etkenlerin, özellikle hava kirliliği ve alerjenlerin bir araya gelmesiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Astım, gelişmiş ülkelerde daha sık görülmektedir; bunun sebebi ise yaşam koşullarının, akciğerlerdeki mikrobiyota çeşitliliği ve bileşimini etkileyerek hastalığın oluşumunda önemli bir rol oynamasıdır. Ege ve arkadaşları, geleneksel çiftliklerde büyüyen çocukların daha geniş bir çevresel mikrop yelpazesine maruz kaldığını ve referans grubundaki çocuklara kıyasla astım riskinin düşük olduğunu bildirmişlerdir (Ege vd., 2011). Astım hastalarında *Proteobacteria* daha sık, *Bacteroidetes* ise daha az sıklıkta bulunur ve bu durumun hastalığın doğru bir göstergesi olduğu düşünülmektedir. Bu yüzden, akciğer mikrobiyotasının yapısı ve mikrobiyota ile konak arasındaki karşılıklı etkileşim, astımın nedenleri ve ilerleyişi açısından büyük bir öneme sahiptir.

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA)

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, uzun süreli zayıf hava akışıyla karakterize bir obstrüktif akciğer hastalığı türüdür. Akciğer mikrobiyotası ile KOA arasındaki ilişki üzerine yapılan birçok çalışma, hafif ve orta şiddette KOA'lı hastalardaki akciğer mikrobiyotasının sağlıklı kontrollerdeki akciğer mikrobiyotasına

benzer olduğunu (Sze vd., 2014) ortaya koymuştur. Bu durum, hafif hastalıkta bile akciğer mikrobiyotasında belirgin bir değişiklik olan astım hastalarından farklıdır. Akciğer mikrobiyotasındaki değişiklik yalnızca ileri evre KOAH'lı hastalarda görülebilir (Dickson vd., 2016). İleri evre KOAH hastalarında *Proteobacteria* veya *Firmicutes* daha sık, *Bacteroidetes* ise daha az sıklıkta bulunmaktadır (Garcia-Nunez vd., 2014).

Kistik Fibroz

Kistik fibroz, öncelikle akciğerleri hedef alan genetik kökenli bir hastalıktır. Akciğerlerdeki Kistik fibroz sendromu, bronşektazi ve obstrüktif akciğer hastalığının ilerleyici bir gelişimini göstermektedir. Akciğer mikrobiyotası ile Kistik fibroz patogenezi arasındaki ilişki hala tartışmalıdır. *S. aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi spesifik solunum yolu patojenleri hem klinik stabilizasyon hem de alevlenmeler sırasında neredeyse tüm genç Kistik fibroz hastalarının balgamında artmış olarak tespit edilebilir. Bundan dolayı Kistik fibroz alevlenmelerinin uzun zamandır bakteriyel enfeksiyonun bir sonucu olduğu düşünülmektedir (Ramsey, 1996).

İdiyopatik Pulmoner Fibroz (IPF)

İdiyopatik Pulmoner Fibroz; akciğer fonksiyonlarında ilerleyici bir düşüşle karakterize, kronik ve ölümcül bir yeniden şekillenme akciğer hastalığıdır. IPF'nin etiyolojisi ve ilerlemesinin akciğer mikrobiyotasındaki değişiklik ve bakteriyel enfeksiyonla ilişkili olduğunu destekleyen kanıtlar bulunmaktadır (Molyneaux vd.,

2014). IPF hastalarının BALF'sinde kontrollere kıyasla artmış bir bakteri yükü tespit edilmiş, insan ve fare modellerinde nispeten daha fazla *Streptococcus*, *Pneumococcus* veya *Staphylococcus* taksonomik grubu bulunmuştur. Konak savunma mekanizmaları ve doğuştan gelen bağışıklık sisteminin, IPF hastalığının ilerleyişinde etkili olduğu ortaya konmuştur (O'Dwyer vd., 2013).

BAĞIRSAK ve AKCİĞER EKSENİ KAVRAMI

Mikrobiyota, kolonize organ veya dokuların homeostazının korunmasında kritik bir rol oynamaktadır. Ama yapılan çalışmalarla, yerel mikrobiyota değişikliklerinin, özellikle bağırsak yolu ile solunum yolu arasındaki etkileşim olmak üzere distal dokulardaki bağışıklığı etkileyebileceği ortaya çıkarılmıştır. Astım, KOAH ve KF gibi kronik akciğer rahatsızlıklarının tümü, bağırsak hastalığı belirtisinin bir bileşenini gösterir ve solunum yolu viral enfeksiyonlarına bağırsak semptomları eşlik eder. Bu da bağırsaklar ve akciğerler arasında bağırsak-akciğer eksenini olarak adlandırılan bir immünolojik bağlantının varlığını ima etmektedir (Keely vd., 2012).

Bağırsak Mikrobiyotasının Akciğer Bağışıklığını Etkilemesi

Bağırsak mikrobiyotası ile konak bağışıklık sistemi arasındaki karmaşık etkileşimler yalnızca bağırsak sağlığı için değil, aynı zamanda diğer organ ve dokuların fonksiyonları için de büyük önem taşımaktadır. Bağırsak mikrobiyotasındaki dengesizlik (disbiyoz), astım gibi kronik akciğer hastalıklarının oluşumu ve ilerleyişi ile yakından ilişkilidir. Özellikle yaşamın erken dönemlerinde bağırsak

mikrobiyotasının bozulması, astım gelişme riskini artırabilir; buna karşılık, probiyotik tedavisi ile bağırsak mikrobiyotasının dengelenmesi bu riski azaltma potansiyeline sahiptir (Kozakova ve ark., 2016).

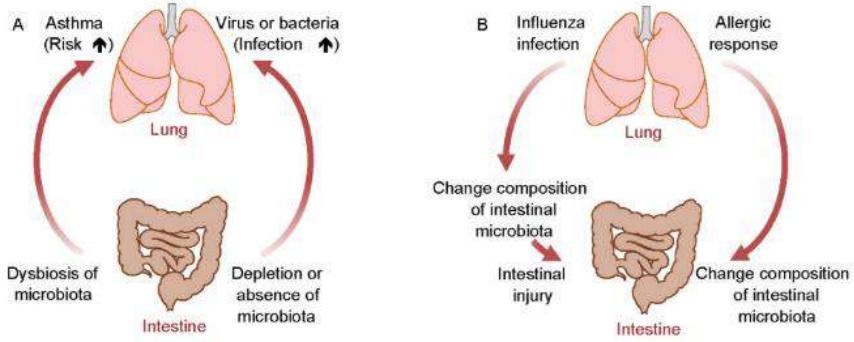
Bağırsak mikrobiyotası solunum yolu enfeksiyonlarına karşı da genel olarak koruyucudur. Bağırsak mikrobiyotasının azalması veya yokluğu, viral veya bakteriyel solunum yolu enfeksiyonunun ardından bağışıklık tepkilerinin bozulmasına yol açabilmektedir. Chen ve arkadaşları, antibiyotik tedavisiyle bağırsak mikrobiyotasının azalmasının, solunum yolu *Escherichia coli* enfeksiyonunun ardından farelerin kan ve akciğerlerindeki bakteri sayısını ve ölüm oranını artıracığını bulmuşlardır (Chen vd., 2011) (Şekil 2A).

Akciğer İltihabının Bağırsak Mikrobiyotasını Etkilemesi

Mikrobiyota alanındaki çalışmalar, bağırsak ve akciğer ekseninin karşılıklı etkileşim içinde olduğunu ve iki yönlü bir döngü gibi işlediğini ortaya koymaktadır. Akciğer mikrobiyotasının bağırsak mikrobiyotası ve bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri henüz tam olarak anlaşılamamış olsa da, bazı araştırmalar akciğer kaynaklı iltihabın bağırsak mikrobiyotasını değiştirerek hastalık gelişimine katkıda bulunabileceğini göstermiştir.

Araştırmalar, intranazal yolla gerçekleşen viral enfeksiyon sonrasında influenza virüsünün bağırsaklarda tespit edilmediğini göstermiştir. Bu durum, influenza virüsünün bağırsakta doğrudan enfeksiyon yaparak bağışıklık sistemine zarar verme olasılığını ortadan kaldırmaktadır. Ayrıca, CCL25 ve CCR9 ekseninin, akciğer kaynaklı CCR9+ CD4+ T

hücrelerinin bağırsak sistemine yönlendirilmesini sağladığı ve bunun bağırsak mikrobiyotasının bileşiminde değişikliklere yol açarak bağırsak bağışıklığında hasar oluşturduğu ortaya konmuştur (Wang ve ark., 2014). Başka bir çalışmada ise lokal olarak tetiklenen pulmoner alerjik yanıtın bağırsak mikrobiyotasının yapısını etkileyebileceği ve değişen bağırsak mikrobiyotasının da akciğerlerdeki inflamasyonu artırdığı tespit edilmiştir (Vital ve ark., 2015) (Şekil 2B).



Şekil 2. Bağırsak ve akciğer ekseninde mikrobiyota

SONUÇ

Kültürden bağımsız tekniklerin ortaya çıkması ve gelişmesiyle birlikte mikrobiyota akciğerlerde bulunmuştur. Bu durum ise akciğerlerin steril bir organ olduğu yönündeki eski düşüncenin aksinedir.

Bağırsak mikrobiyotası üzerine yapılan çalışmalarla, mikrobiyotanın lokal ve hatta sistemik bağışıklık sisteminin gelişiminde kritik bir rol oynadığı tespit edilmiştir. Fakat akciğer mikrobiyotasının benzer bir işlevi olduğunu destekleyen hiçbir kanıt bulunmamaktadır. Akciğer mikrobiyotasının disbiyozu, kronik akciğer hastalığıyla bağlantılıdır ancak disbiyozun bağışıklık düzensizliğinin ve hastalığın başlamasının veya ilerlemesinin bir nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu kesin olarak bilinmemektedir.

Gelecekte akciğer mikrobiyotasının karmaşıklığını, genetik ve metabolik potansiyelini daha iyi anlamak ve hatta kronik akciğer hastalığını tedavi etmek için potansiyel bir tedavi yöntemi olarak akciğer mikrobiyotasını manipüle etmek amacıyla sağlıklı bir akciğer mikrobiyotası topluluğu meydana getirilebilir.

KAYNAKÇA

- Bassis, C. M., Erb-Downward, J. R., Dickson, R. P., Freeman, C. M., Schmidt, T. M., Young, V. B., Beck, J. M., Curtis, J. L., & Huffnagle, G. B. (2015). Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals. *mBio*, 6(2), e00037. <https://doi.org/10.1128/mBio.00037-15>
- Beck, J. M., Young, V. B., & Huffnagle, G. B. (2012). The microbiome of the lung. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine*, 160(4), 258–266. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2012.02.005>
- Belkaid, Y., & Tamoutounour, S. (2016). The influence of skin microorganisms on cutaneous immunity. *Nature reviews. Immunology*, 16(6), 353–366. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.48>
- Charlson, E. S., Bittinger, K., Haas, A. R., Fitzgerald, A. S., Frank, I., Yadav, A., Bushman, F. D., & Collman, R. G. (2011). Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 184(8), 957–963. <https://doi.org/10.1164/rccm.201104-0655OC>
- Chen, L. W., Chen, P. H., & Hsu, C. M. (2011). Commensal microflora contribute to host defense against *Escherichia coli* pneumonia through Toll-like receptors. *Shock (Augusta, Ga.)*, 36(1), 67–75. <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e3182184ee7>

- Chung, H., & Kasper, D. L. (2010). Microbiota-stimulated immune mechanisms to maintain gut homeostasis. *Current opinion in immunology*, 22(4), 455–460.
<https://doi.org/10.1016/j.coi.2010.06.008>
- Dickson, R. P., Erb-Downward, J. R., Martinez, F. J., & Huffnagle, G. B. (2016). The Microbiome and the Respiratory Tract. *Annual review of physiology*, 78, 481–504.
<https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-105238>
- Ege, M. J., Mayer, M., Normand, A. C., Genuneit, J., Cookson, W. O., Braun-Fahrlander, C., Heederik, D., Piarroux, R., von Mutius, E., & GABRIELA Transregio 22 Study Group (2011). Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *The New England journal of medicine*, 364(8), 701–709.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007302>
- Gallacher, D. J., & Kotecha, S. (2016). Respiratory Microbiome of New-Born Infants. *Frontiers in pediatrics*, 4, 10.
<https://doi.org/10.3389/fped.2016.00010>
- Garcia-Nuñez, M., Millares, L., Pomares, X., Ferrari, R., Pérez-Brocal, V., Gallego, M., Espasa, M., Moya, A., & Monsó, E. (2014). Severity-related changes of bronchial microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of clinical microbiology*, 52(12), 4217–4223.
<https://doi.org/10.1128/JCM.01967-14>
- Glenwright, A. J., Pothula, K. R., Bhamidimarri, S. P., Chorev, D. S., Baslé, A., Firbank, S. J., Zheng, H., Robinson, C. V., Winterhalter, M., Kleinekathöfer, U., Bolam, D. N., & van den Berg, B. (2017).

- Structural basis for nutrient acquisition by dominant members of the human gut microbiota. *Nature*, 541(7637), 407–411. <https://doi.org/10.1038/nature20828>
- Gollwitzer, E. S., Saglani, S., Trompette, A., Yadava, K., Sherburn, R., McCoy, K. D., Nicod, L. P., Lloyd, C. M., & Marsland, B. J. (2014). Lung microbiota promotes tolerance to allergens in neonates via PD-L1. *Nature medicine*, 20(6), 642–647. <https://doi.org/10.1038/nm.3568>
- Guillot, L., Medjane, S., Le-Barillec, K., Balloy, V., Danel, C., Chignard, M., & Si-Tahar, M. (2004). Response of human pulmonary epithelial cells to lipopolysaccharide involves Toll-like receptor 4 (TLR4)-dependent signaling pathways: evidence for an intracellular compartmentalization of TLR4. *The Journal of biological chemistry*, 279(4), 2712–2718. <https://doi.org/10.1074/jbc.M305790200>
- Honda, K., & Littman, D. R. (2016). The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. *Nature*, 535(7610), 75–84. <https://doi.org/10.1038/nature18848>
- Keely, S., Talley, N. J., & Hansbro, P. M. (2012). Pulmonary-intestinal cross-talk in mucosal inflammatory disease. *Mucosal immunology*, 5(1), 7–18. <https://doi.org/10.1038/mi.2011.55>
- Kozakova, H., Schwarzer, M., Tuckova, L., Srutkova, D., Czarnowska, E., Rosiak, I., Hudcovic, T., Schabussova, I., Hermanova, P., Zakostelska, Z., Aleksandrak-Piekarczyk, T., Koryszewska-Baginska, A., Tlaskalova-Hogenova, H., & Cukrowska, B. (2016). Colonization of germ-free mice with a

mixture of three lactobacillus strains enhances the integrity of gut mucosa and ameliorates allergic sensitization. *Cellular & molecular immunology*, 13(2), 251–262. <https://doi.org/10.1038/cmi.2015.09>

- Lefrançois, E., Ortiz-Muñoz, G., Caudrillier, A., Mallavia, B., Liu, F., Sayah, D. M., Thornton, E. E., Headley, M. B., David, T., Coughlin, S. R., Krummel, M. F., Leavitt, A. D., Passegué, E., & Looney, M. R. (2017). The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors. *Nature*, 544(7648), 105–109. <https://doi.org/10.1038/nature21706>
- Lloyd, C. M., & Hessel, E. M. (2010). Functions of T cells in asthma: more than just T(H)2 cells. *Nature reviews. Immunology*, 10(12), 838–848. <https://doi.org/10.1038/nri2870>
- Lynch S. V. (2016). The Lung Microbiome and Airway Disease. *Annals of the American Thoracic Society*, 13 Suppl 2(Suppl 5), S462–S465. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201605-356AW>
- Man, W. H., de Steenhuijsen Piters, W. A., & Bogaert, D. (2017). The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. *Nature reviews. Microbiology*, 15(5), 259–270. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.14>
- Marsland, B. J., & Gollwitzer, E. S. (2014). Host-microorganism interactions in lung diseases. *Nature reviews. Immunology*, 14(12), 827–835. <https://doi.org/10.1038/nri3769>
- Molyneaux, P. L., Cox, M. J., Willis-Owen, S. A., Mallia, P., Russell, K. E., Russell, A. M., Murphy, E., Johnston, S. L., Schwartz, D.

- A., Wells, A. U., Cookson, W. O., Maher, T. M., & Moffatt, M. F. (2014). The role of bacteria in the pathogenesis and progression of idiopathic pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 190(8), 906–913. <https://doi.org/10.1164/rccm.201403-0541OC>
- O'Dwyer, D. N., Armstrong, M. E., Trujillo, G., Cooke, G., Keane, M. P., Fallon, P. G., Simpson, A. J., Millar, A. B., McGrath, E. E., Whyte, M. K., Hirani, N., Hogaboam, C. M., & Donnelly, S. C. (2013). The Toll-like receptor 3 L412F polymorphism and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 188(12), 1442–1450. <https://doi.org/10.1164/rccm.201304-0760OC>
- O'Dwyer, D. N., Dickson, R. P., & Moore, B. B. (2016). The Lung Microbiome, Immunity, and the Pathogenesis of Chronic Lung Disease. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 196(12), 4839–4847. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1600279>
- Ramsey B. W. (1996). Management of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis. *The New England journal of medicine*, 335(3), 179–188. <https://doi.org/10.1056/NEJM199607183350307>
- Snelgrove, R. J., Godlee, A., & Hussell, T. (2011). Airway immune homeostasis and implications for influenza-induced inflammation. *Trends in immunology*, 32(7), 328–334. <https://doi.org/10.1016/j.it.2011.04.006>

- Sze, M. A., Abbasi, M., Hogg, J. C., & Sin, D. D. (2014). A comparison between droplet digital and quantitative PCR in the analysis of bacterial 16S load in lung tissue samples from control and COPD GOLD 2. *PloS one*, 9(10), e110351. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110351>
- Thepen, T., Kraal, G., & Holt, P. G. (1994). The role of alveolar macrophages in regulation of lung inflammation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 725, 200–206. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1994.tb39802.x>
- Vital, M., Harkema, J. R., Rizzo, M., Tiedje, J., & Brandenberger, C. (2015). Alterations of the Murine Gut Microbiome with Age and Allergic Airway Disease. *Journal of immunology research*, 2015, 892568. <https://doi.org/10.1155/2015/892568>
- Wang, J., Li, F., Sun, R., Gao, X., Wei, H., Li, L. J., & Tian, Z. (2013). Bacterial colonization dampens influenza-mediated acute lung injury via induction of M2 alveolar macrophages. *Nature communications*, 4, 2106. <https://doi.org/10.1038/ncomms3106>
- Wang, J., Li, F., Wei, H., Lian, Z. X., Sun, R., & Tian, Z. (2014). Respiratory influenza virus infection induces intestinal immune injury via microbiota-mediated Th17 cell-dependent inflammation. *The Journal of experimental medicine*, 211(12), 2397–2410. <https://doi.org/10.1084/jem.20140625>
- Wissinger, E., Goulding, J., & Hussell, T. (2009). Immune homeostasis in the respiratory tract and its impact on heterologous infection. *Seminars in immunology*, 21(3), 147–155. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2009.01.005>

- Young, R. P., Hopkins, R. J., & Marsland, B. (2016). The Gut-Liver-Lung Axis. Modulation of the Innate Immune Response and Its Possible Role in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 54(2), 161–169. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2015-0250PS>
- Zhang, Y., & Liang, C. (2016). Innate recognition of microbial-derived signals in immunity and inflammation. *Science China. Life sciences*, 59(12), 1210–1217. <https://doi.org/10.1007/s11427-016-0325-6>

BÖLÜM 7:

MIKROBİYOTA ve İNSAN SAĞLIĞI: BEYİN-BAĞIRSAK İLİŞKİSİ

Doğukan Faik BAYTAŞ^{1*}, Prof. Dr. Yasemin ÜSTÜNDAĞ^{2*},
Doç. Dr. Mehmet Fatih ÜSTÜNDAĞ^{3*}

¹Elazığ Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji A.D., Elazığ, Türkiye
dogukanbaytas@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-2988-4458

²Elazığ Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji A.D., Elazığ, Türkiye
ybulut@firat.edu.tr

ORCID NO: 0000-0002-0002-5510

³T.C. Sağlık Bakanlığı Battalgazi Devlet Hastanesi, Ruh
Sağlığı ve Hastalıkları, Malatya, Türkiye
mfustundag@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-0897-6000

GİRİŞ

Bağırsak-beyin eksen, bağırsak mikrobiyotası ile merkezi sinir sistemi (MSS) arasındaki karmaşık ve çift yönlü iletişimi ifade etmektedir. Bu eksen, ruh hali, stres yönetimi, bilişsel fonksiyonlar ve nörodejeneratif hastalıklar gibi çeşitli bedensel süreçler üzerinde derin etkilere sahiptir. Son yıllardaki araştırmalar, mikrobiyotanın biyolojisi ve beyin hastalıklarının patofizyolojisindeki temel rolü hakkındaki anlayışımızda devrim yaratmıştır. İnsan vücudunun "ikinci genomu" olarak kabul edilen bağırsak mikrobiyotası, bağırsakta kolonize olan yaklaşık 3.8 x 10¹³ mikroorganizmayı içerir. Çeşitli faktörler; çevre, ilaç alımı, yaşam tarzı ve stres gibi dış etkenler mikrobiyotanın bolluğunu, çeşitliliğini ve işlevini bozabilmektedir (Chaudhry vd., 2023).

İletişim Yolları: Bağırsak ve Beyin Arasındaki Köprüler

Bağırsak mikrobiyotası ile beyin arasındaki iletişim, metabolik, immünolojik ve nöral yollar aracılığıyla gerçekleşmektedir. Bu yollar, bağırsak sağlığı ile beyin fonksiyonları arasındaki karmaşık etkileşimi sağlamaktadır.

Vagus Siniri: Vagus siniri, merkezi sinir sistemi ile enterik sinir sistemi arasında yüksek hızlı, çift yönlü bir iletişim yolu görevi görmektedir ve bağırsak bakterileri, sinyalleri doğrudan vagus siniri aracılığıyla beyne iletebilmektedir. Örneğin, *Lactobacillus johnsonii*'nin mide vagus siniri aktivitesini artırdığı rapor edilmiştir. Ayrıca, *Lactobacillus rhamnosus JBI*'in, vagus sinirine bağımlı bir yol aracılığıyla beyindeki GABA reseptör ekspresyonunu modüle ederek depresyon ve anksiyeteyi iyileştirdiği bildirilmiştir. *Lactobacillus reuteri*'nin ise, otizm spektrum bozukluğu (ASD) farelerinde sosyal eksiklikleri vagus sinirine bağımlı bir şekilde iyileştirdiği gösterilmiştir (Han vd., 2022).

İmmün Sistem (Sitokinler): Gastrointestinal sistem, vücudun en büyük immünolojik organıdır ve sağlığın korunmasında hayati bir rol oynamaktadır. Bağırsak mikrobiyotasındaki dengesizlik (disbiyozis), sistemik hastalıklara yatkınlığa yol açan lokal ve sistemik inflamasyona neden olabilir (Widhiati vd., 2021).

İnterlökin-6 (IL-6): Obstrüktif uyku apnesi (OSA) ve primer insomni hastalarında IL-6 seviyelerinin arttığı gözlemlenmiştir. Uykusuz kalan insanlardan alınan bağırsak bakterilerinin germ-free (GF) farelere nakli, serum IL-6 seviyelerini artırmıştır. IL-6 uygulamasının farelerde NREM uykusunu uzattığı ve toplam mikrobiyom çeşitliliğinin IL-6 ve toplam uyku süresiyle pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir (Fujisaka vd., 2023).

Lipopolisakkarit (LPS): Gram-negatif bakterilerin hücre zarfında bol bulunan bir glikolipid sınıfı olan LPS, farelerde NREM uykusunu artırmış ve bu etkinin kısmen IL-6 aracılığıyla gerçekleştiği bildirilmiştir (Breese vd., 2008).

Servikovajinal Mikrobiyota (CVM): Bağırsak immünolojisinin aksine, CVM ile bağışıklık sistemi arasındaki etkileşim, Pattern Tanıma Reseptörleri (PRR'ler) aracılığıyla gerçekleşir. Toll-like reseptörler (TLR'ler) ve Nod-like reseptörler (NLR'ler) gibi PRR'ler serviksin mukozasında bulunur. Bakteriyel vajinoz (BV) ve ilişkili patojenler (*Prevotella*, *Gardnerella*) ile TLR'ler ve NLR'ler arasında, özellikle TLR2/4 ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. BV ilişkili bakteriler, TLR2/4 ile aktive olan sinyal yolları aracılığıyla servikal hücrelerin immün yanıtını indükleyebilir. BV ilişkili bakterilerin çoğu, IL-1 α ve IL-1 β seviyelerini artırırken, *L. crispatus* gibi *Lactobacillus* türleri proinflatuar veya inflammatuar yanıtı inhibe eder ve M2 makrofaj polarizasyonunu teşvik eder (Yoo vd., 2020).

Bağırsak Mikroplarının Ürettiği Nörotransmitterler

Bağırsak mikrobiyotası, beynin işlevini etkileyen nörotransmitterlerin üretiminde önemli bir rol oynamaktadır.

Serotonin (5-HT): Ruh hali, uyku, beslenme, öğrenme ve hafıza düzenlemesinde kritik rol oynayan serotonin, vücuttaki 5-HT'nin %90'ından fazlasının gastrointestinal sistemde, enterochromaffin hücreleri tarafından sentezlenerek bulunduğu bir nörotransmitterdir. *Clostridiaceae* ve *Turicibacteraceae* gibi bazı bakteri suşları 5-HT salgılayabilir. *L. rhamnosus*'un kronik öngörülemez hafif stres fare modelinde frontal korteks ve hipokampüsteki 5-HT seviyesini artırdığı gösterilmiştir (Chen vd., 2021).

GABA (Gama-aminobütirik asit): Uykuya teşvik etme, anksiyeteyi ve stresi önleme ve ruh halini dengeleme yeteneğiyle bilinen bir aminoasittir. *Bifidobacterium adolescentis*'in GABA üretebildiği ve *Limosilactobacillus reuteri* PBS072 ile *Bifidobacterium breve* BB077'nin stresli öğrencilerde uyku kalitesini artırabildiği belirtilmiştir (Chen vd., 2021).

Kısa Zincirli Yağ Asitleri (SCFAs): Diyet liflerinin bağırsak mikrobiyotası tarafından fermentasyonu sonucu üretilen SCFAlar (bütirat, propiyonat, asetat gibi), bağırsak epitelyal bariyerinin bütünlüğüne katkıda bulunur ve anti-inflamatuar ve immünomodülatör etkilere sahiptir (Xiong vd., 2022).

Uyku Üzerindeki Etkileri

Propiyonat seviyeleri, insomni semptomları olan yaşlı yetişkinlerde düşük uyku verimliliği ile ilişkili bulunmuştur. Bütiratın bir öncüsü olan tributyrin, farelerde NREM uykusunu artırmıştır. Ayrıca, genç bireylerde iyi uyku kalitesi, bütirat üreten cinslerin daha yüksek bolluğu ile pozitif ilişkili bulunmuştur (Xiong vd., 2022).

İmmün Yanıt Üzerindeki Etkileri

SCFAlar, TLR2 ve TLR7'yi artırabilir ve IL-8 ve TNF- α salgılanmasını indükleyebilir. Bağırsak sisteminde, SCFAlar (özellikle bütirat) inflamatuvar koşullarda bağırsak bariyer fonksiyonunu restore eder ve sıkı bağlantı proteinlerinin ekspresyonunu indükler. Atopik dermatit hastalarının dışkı örneklerinde SCFA seviyelerinin düşük olduğu rapor edilmiştir (Xiong vd., 2022).

Ruh Hali ve Zihinsel Sağlık Üzerindeki Etkiler

Bağırsak mikrobiyotası, başta depresyon, Alzheimer hastalığı (AD) ve Parkinson hastalığı (PD) olmak üzere çeşitli nöropsikiyatrik bozuklukların gelişiminde rol oynamaktadır (Ashique vd., 2024).

Depresyon: Uzun süreli uyku yoksunluğu, depresyon benzeri davranışlara ve bağırsak florasında değişikliklere yol açabilmektedir. Majör depresif bozukluk (MDD) hastalarında uyku bozuklukları ile bağırsak mikrobiyotası kompozisyonu arasında belirgin ilişkiler bulunmuştur; *Blautia*, *Coprococcus*, *Dorea* ve *Intestinibacter* cinsleri

uyku kalitesiyle negatif, *Acidaminococcus* ise pozitif korelasyon göstermiştir (Ashique vd., 2024).

Anksiyete: *Lactobacillus rhamnosus JB1*'in, vagus sinirine bağımlı bir yolla beyindeki GABA reseptör ekspresyonunu modüle ederek anksiyeteyi iyileştirdiği bildirilmiştir (Ashique vd., 2024).

Bipolar Bozukluk ve Şizofreni: Mevcut kaynaklarda doğrudan bipolar bozukluk ve şizofreni ile bağırsak-beyin eksenindeki spesifik ilişkiler hakkında detaylı bilgi bulunmamaktadır (Ashique vd., 2024).

Stres Yanıtı ve Mikrobiyota

Bağırsak mikrobiyotası, stres hormonu seviyelerini ve stresle başa çıkma mekanizmalarını etkileyebilir. Stres, bağırsak bariyeri geçirgenliğini artırabilir ve bağırsak mikrobiyotası ile etkileşime girerek inflamasyona neden olabilir. Kronik stres altındaki öğrencilerde, *Lactobacillus gasseri* CP2305 gibi postbiyotiklerin uyku bozukluklarını önemli ölçüde iyileştirdiği bulunmuştur. Hayvan modellerinde ise, diyet prebiyotiklerinin stres kaynaklı depresyon modellerinde uyku kalitesini artırdığı gösterilmiştir (Ashique vd., 2024).

Bilişsel Fonksiyonlar ve Mikrobiyota

Erken yaşam dönemi, mikrobiyomun yerleşimi ve bilişsel ile fizyolojik fonksiyonların gelişimi için kritik öneme sahiptir.

Öğrenme ve Hafıza: Bağırsak mikrobiyotasındaki dengenin bozulması olarak bilinen disbiyozis, bilişsel işlevler üzerinde olumsuz etkilere yol açabilir.

Bozulmanın Etkileri: Mikrobiyota bozulması, yetişkinlikte davranışsal bozukluklara ve özellikle öğrenme ve hafızayla yakından ilişkili olan hipokampal plastisitede azalmaya neden olabilir (Papalini vd., 2019).

İletişim Yolları: Bağırsak mikrobiyotası, beynin işlevini etkileyen nörotransmitterlerin üretiminde önemli bir rol oynar. Örneğin, ruh hali, öğrenme ve hafıza düzenlemesinde kritik rol oynayan Serotonin (5-HT), vücuttaki 5-HT'nin %90'ından fazlasının bulunduğu gastrointestinal sistemde, enterochromaffin hücreleri tarafından sentezlenir (Stefano vd., 2018).

Dikkat, Çalışma Hafızası ve Uyku

Sağlıklı bir mikrobiyota kompozisyonu, bilişsel performansın farklı yönleriyle pozitif ilişkiler gösterir.

Mikrobiyal Çeşitlilik: Sağlıklı genç yetişkinler üzerinde yapılan çalışma, mikrobiyal çeşitliliğin; uyku kalitesi, çalışma hafızası ve dikkat ile ilişkilerini düzenleyen işlevsel bağlantılar olduğunu ortaya koymuştur (O'Riordan vd.,2025).

Uyku Yoksunluğunun Bilişsel Etkisi: Bilişsel bozuklukların en bilinen nedenlerinden biri olan uyku yoksunluğunun neden olduğu bilişsel bozukluğun da bağırsak mikrobiyotası tarafından aracılık edildiği gösterilmiştir. İnsanlarda 40 saatlik uyku yoksunluğu, bağırsak mikrobiyotasının alfa ve beta çeşitliliğinde azalmaya yol açmıştır (Onen vd., 2001).

Erken Yaşamda Dikkat: Perinatal dönemde antibiyotiklere maruz kalmak, term bebeklerde EEG delta gücünü artırabilir ve ilerleyen dönemde artan dikkat sorunlarına katkıda bulunabilir (Njotto vd., 2023).

Nörodejeneratif Hastalıklarda Rolü

Mikrobiyota kaynaklı SCFA'ların, nörodejeneratif bir hastalık olan Alzheimer Hastalığı'nın (AD) gelişiminde rol oynadığı belirtilmiştir. Bu yağ asitlerinin, beyindeki bağışıklık hücreleri olan mikrogliaları modüle ettiği ve alfa ve beta plak birikimini teşvik ettiği bulunmuştur (Strandwitz vd.,2018).

Nörodejeneratif Hastalıklar ve Bilişsel Etkiler

Mikrobiyotadaki değişiklikler, nörodejeneratif hastalıkların patogeneğinde potansiyel bir rol oynamaktadır. Bu hastalıkların birçoğu bilişsel işlevlerde bozulma ile seyreder.

Parkinson Hastalığı (PD)

İdiyopatik REM uykusu davranış bozukluğu (iRBD) olan Parkinson hastalarında, bilişsel fonksiyonları etkileyebilen bakterilerin arttığı gözlemlenmiştir (Dolar vd., 2025).

Otizm Spektrum Bozuklukları (ASD)

ASD, genellikle bilişsel ve sosyal iletişim eksiklikleriyle karakterize edilir. Uyku bozukluğu olan ASD'li çocuklarda artan ACE, Chao ve Sobs çeşitlilik indeksleri ile *Faecalibacterium* ve *Agathobacter* türlerinde azalma görülmüştür. Bu alandaki umut verici müdahalelerden olan Fekal Mikrobiyota Nakli (FMT) uygulaması, ASD hastalarında irritabilite, hiperaktivite ve letarji gibi otizmle ilişkili semptomları iyileştirmiştir (Hua vd., 2020).

Bağırsak Bariyeri ve Geçirgenliği ("Leaky Gut"): Sağlığın Temeli

Sağlıklı bir bağırsak bariyeri, iç organlarımızı dış çevreden koruyan bir fiziksel bariyer olarak hayati öneme sahiptir. Bu bariyerin bozulması, "geçirgen bağırsak" sendromu olarak bilinir ve çeşitli sağlık sorunlarına yol açabilir.

Disbiyozis ve Bariyer Bozukluğu: Bağırsak mikrobiyotasındaki dengesizlik (disbiyozis), epitel hücrelerindeki sıkı bağlantıların bütünlüğünü etkileyerek inflamasyona ve geçirgenliğin artmasına neden olabilir. Bu durum, bağırsak lümenindeki bakteriyel organizmaların, toksinlerin ve metabolitlerin sistemik dolaşıma girmesine izin verir (Macura vd., 2024).

Servikovajinal Epitelyal Bariyer: Vajinal floranın disbiyozu, servikal epitelyal bariyerin bozulmasıyla ilişkilidir. Bu, sitoskeleton değişiklikleri, hücre ölümü belirteçleri olan laktat dehidrogenaz (LDH) A/B'de artış, proinflamatuvar sitokinler ve proteolitik aktivite ile kendini gösterebilir. Ayrıca, immünoglobulinlerde azalma ve mukus değişiklikleri de gözlemlenir (Ansari vd., 2023).

Doğrudan Etkiler: Disbiyotik mikrobiyom, oksidatif stres, miRNA değişikliği, hücre döngüsü duraksaması, apoptoz ve nekrozu indükleyerek epitelyal bariyer bozulmasına doğrudan neden olabilir. Örneğin, *Gardnerella vaginalis* ve *Lactobacillus iners* süpernatantları, ektoservikal ve endoservikal hücre geçirgenliğini artırabilir (Zhao vd., 2023).

Dolaylı Etkiler: Zararlı metabolitlerin salgılanması ve immün bozuklukların neden olduğu dolaylı etkiler de bariyer bozukluğuna katkıda bulunur (Macura vd., 2024).

Koruyucu Rol: *Lactobacillus* türleri tarafından üretilen laktik asit, servikovajinal epitelyal bariyerin bütünlüğünü sıkı bağlantı proteinlerinin ekspresyonunu teşvik ederek artırır. BV ilişkili bakteriler, patojenleri yakalama ve uzaklaştırma yeteneğini azaltan mükün üretimini uyarır ve yüksek glikozilasyonlu proteinleri degrade eder (Ansari vd., 2023).

Erken Yaşam Mikrobiyotası: Temellerin Atılması

Erken yaşam, mikrobiyomun yerleşmesi ve bilişsel ile fizyolojik fonksiyonların gelişimi için kritik bir dönemdir.

Doğum Şekli: Normal doğumla doğan çocuklar, vajinal bakterileri (*Lactobacillus*, *C. albicans*) doğum sırasında doğrudan alırken, sezaryenle doğan çocuklar cilt mikroplarını (*Staphylococcus*, *Streptococcus*) alır (Inchingolo vd., 2024).

Beslenme ve Erken Yaşam Deneyimleri: Perinatal antibiyotik maruziyeti, term döneminde EEG delta gücünü artırabilir ve antibiyotik maruziyeti olan bebeklerde artan dikkat sorunlarına katkıda bulunabilir. Erken yaşlardaki bağırsak mikrobiyal değişiklikleri, yetişkinlikte davranışsal bozukluklara yol açmıştır. Okul öncesi çağıdaki çocuklarda uyku süresi, bağırsak mikrobiyotası çeşitliliği ile ilişkili bulunmuştur; gece uykusu süresi uzun olan çocuklarda *Bifidobacterium*'un göreceli bolluğu daha yüksek olarak gözlemlenmiştir (Lopez-Santamarina vd., 2023).

Hastalık Gelişimi: Erken yaşamda azalmış bağırsak mikrobiyotası çeşitliliğinin, daha sonra egzama ve atopik dermatit gelişimiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yüksek riskli bebek bekleyen annelere probiyotik verilmesi, atopik dermatit insidansını önemli ölçüde azaltmıştır (Colquitt vd ., 2022).

Mikrobiyota Hedefli Müdahaleler: Geleceğin Tedavileri

Bağırsak mikrobiyotasına yönelik hedeflenen müdahaleler, çeşitli durumlar ve hastalıklar için umut vadeden terapötik yaklaşımlar sunmaktadır.

Probiyotikler: Mikrobiyota hedefli müdahaleler arasında en sık kullanılan ve en çok araştırılan yöntemlerden biri probiyotiklerdir. Probiyotikler, yeterli miktarlarda uygulandığında ev sahibinin sağlığına fayda sağlayacak şekilde yaşayan mikroorganizmalardır. Bu canlı takviyeler, özellikle bağırsak-beyin eksenini üzerindeki etkileri nedeniyle, hem sindirim sistemi hem de nöropsikiyatrik bozukluklar için umut vadeden terapötik yaklaşımlar sunmaktadır.

Probiyotiklerin Etki Mekanizmaları ve Genel Faydaları

Probiyotikler, doğrudan ve dolaylı yollarla konak sağlığını destekler.

Bağırsak Bariyeri Bütünlüğünü Koruma: Bazı *Lactobacillus* türleri tarafından üretilen laktik asit, sıkı bağlantı proteinlerinin ekspresyonunu teşvik ederek servikovajinal epitelyal bariyerin bütünlüğünü artırır. Bu mekanizmanın bağırsak bariyeri için de geçerli olduğu düşünülmektedir (Delgado-Diaz vd., 2020).

İnflamasyonun İnhibisyonu: Bazı *Lactobacillus* türleri, proinflamatuvar veya inflamatuvar yanıtı inhibe eder ve M2 makrofaj polarizasyonunu teşvik edebilir (Anton vd., 2022).

Nörotransmitter Düzeylerinin Modülasyonu: Bazı probiyotikler, beynin işlevini etkileyen nörotransmitterlerin üretiminde önemli bir rol oynayabilir:

Serotonin (5-HT): *L. rhamnosus*'un, kronik öngörülemez hafif stres fare modelinde frontal korteks ve hipokampüsteki 5-HT seviyesini artırdığı gösterilmiştir (Işık vd., 2025).

GABA: *Bifidobacterium adolescentis*'in GABA üretebildiği ve GABA'nın uykuya teşvik etme, anksiyeteyi ve stresi önleme yeteneği olduğu belirtilmiştir (Altaib vd., 2022).

Spesifik Uygulama Alanları

Probiyotiklerin faydaları, bağırsak sağlığının ötesine geçerek geniş bir yelpazede klinik uygulamalara sahiptir:

Nörolojik ve Psikiyatrik Uygulamalar

Anksiyete ve Depresyon: *Lactobacillus rhamnosus* JB1'in, vagus sinirine bağımlı bir yol aracılığıyla beyindeki GABA reseptör ekspresyonunu modüle ederek depresyon ve anksiyeteyi iyileştirdiği bildirilmiştir (Perez-Burgos vd., 2013).

Uyku Bozuklukları: *Lactobacillus fermentum* suşunun farelerde uyku bozukluğunu iyileştirdiği gösterilmiştir (Yu vd., 2020). *Limosilactobacillus reuteri* PBS072 ve *Bifidobacterium breve* BB077'nin uyku kalitesini artırabildiği belirtilmiştir (Scuto vd., 2024).

Dermatolojik Uygulamalar

Probiyotikler, deri sağlığı ve çeşitli cilt rahatsızlıklarının tedavisinde umut vaat eden sonuçlar göstermiştir.

Atopik Dermatit (AD): Pediatrik hastalarda SCORAD (Atopik Dermatit Skoru) skorunu azaltmıştır. Ayrıca, yüksek riskli bebek bekleyen annelere probiyotik verilmesi, atopik dermatit insidansını önemli ölçüde azaltmıştır (Lin vd., 2015).

Akne Vulgaris: Akne vulgarisi olan bireylerde inflamatuvar lezyonları düşürmüştür (Bowe vd., 2011).

Sedef Hastalığı (Psoriasis): Psoriatik alan ve hastalığın şiddetini azaltmada fayda sağlamıştır (Buhaş vd., 2023).

Yara İyileşmesi: Yara iyileşmesi sürecinde faydalar gösterdiği rapor edilmiştir (Togo vd., 2021).

Rozasea: Oral probiyotiklerin, özellikle *Escherichia coli* Nissle 1917, *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus salivarius* suşlarının, Rozasea hastalarında klinik seyri iyileştirdiği gözlemlenmiştir (Sánchez-Pellicer vd., 2024).

Vajinal Sağlık

Vajinal Disbiyozis: *Lactobacillus* probiyotikleri, asemptomatik kadınlarda vajinal disbiyozisi iyileştirmeye yardımcı olabilir (Ansari vd., 2023).

Bu geniş uygulama yelpazesi, probiyotiklerin mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini üzerindeki düzenleyici gücünü ve gelecekteki terapötik potansiyelini açıkça göstermektedir.

SONUÇ

Bağırsak-beyin eksenini ve mikrobiyotanın ruh hali, stres, bilişsel fonksiyonlar ve nörodejeneratif hastalıklar üzerindeki derin etkileri, karmaşık bir bilimsel alanı temsil etmektedir. İnsan ve hayvan çalışmaları, bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin uyku bozuklukları, nöropsikiyatrik rahatsızlıklarla birlikte seyreden uyku bozuklukları ve çeşitli cilt hastalıkları gibi farklı durumlarla ilişkili olduğunu açıkça göstermiştir (Uceda vd., 2023).

Bağırsak mikrobiyotası, bakteriyel metabolitler, endokrin sinyalizasyon, nöronal sinyalizasyon ve immün yanıtlar aracılığıyla uyku-uyanıklık davranışını düzenlemektedir. Uyku kaybı, bağırsak mikrobiyotası disbiyozuna neden olmakta ve uyku bozuklukları, bağırsak mikrobiyomu kompozisyonunda güvenilir değişikliklerle ilişkilidir. Deneysel çalışmalar, uyku bozukluklarını bağırsak mikrobiyotasını hedefleyerek tedavi etmek için yeni yollar keşfetmiştir (Tian vd., 2022).

Ancak, bu alanda hala büyük zorluklar bulunmaktadır. Mikrobiyota çalışmalarında küçük örneklem boyutları ve farklı metodolojiler nedeniyle çelişkili sonuçlar sıkça görülmektedir. Gelecekteki çalışmalar, "sağlıklı" bir mikrobiyomun ne olduğunu tanımlamak, FMT gibi tedaviler için uygun donör-alıcı eşleşmelerini belirlemek ve mikrobiyomun coğrafi farklılıklarını anlamak gibi konularda daha büyük, uluslararası işbirliğine dayalı çalışmalara ihtiyaç duymaktadır (Wynn vd., 2023).

Uyku, NREM uyku ve REM uyku'yu teşvik edebilecek spesifik mikrobiyotanın belirlenmesi ve bağırsak mikroplarının uyku düzenlemesinde yer alan mekanik yollarının aydınlatılması gerekmektedir. Optogenetik gibi yeni teknikler, mikrobiyal gen ekspresyonunu hassas bir şekilde kontrol etme ve böylece uyku/uyanıklık düzenlemesindeki spesifik mikrobiyal türleri keşfetme potansiyeline sahiptir. Genetik manipülasyon yoluyla arzu edilen metabolitleri üreten mühendislik ürünü simbiyotik bakterilerin inşası, uyku bozukluklarının tedavisinde umut vaat etmektedir (Yu vd., 2023).

Uyku tıbbı, mikrobiyoloji, transkriptomik, metabolomik ve diğer disiplinler arasında çok disiplinli işbirliği, mikrobiyota-bağırsak-beyin ekseninin kesin mekanizmalarını aydınlatmak için hayati önem taşımaktadır. Bu alandaki sürekli araştırmalar, uyku bozuklukları ve diğer nöropsikiyatrik hastalıklar için etkili terapötik seçenekler sunma potansiyeline sahiptirler (Yu vd., 2023)

KAYNAKÇA

- Altaib H, Kozakai T, Badr Y, et al. Cell factory for γ -aminobutyric acid (GABA) production using *Bifidobacterium adolescentis*. *Microb Cell Fact.* 2022;21(1):33. Published 2022 Mar 7. doi:10.1186/s12934-021-01729-6
- Ansari A, Son D, Hur YM, et al. Lactobacillus Probiotics Improve Vaginal Dysbiosis in Asymptomatic Women. *Nutrients.* 2023;15(8):1862. Published 2023 Apr 13. doi:10.3390/nu15081862
- Anton L., Ferguson B., Friedman ES, Gerson KD, Brown AG, Elovitz MA (2022). *Gardnerella vaginalis*, mikrop-spesifik bağışıklık tepkileri yoluyla servikovajinal epitel hücre fonksiyonunu değiştirir. *Mikrobiyom* 10, 119. doi: 10.1186/s40168-022-01317-9
- Ashique S, Mohanto S, Ahmed MG, et al. Gut-brain axis: A cutting-edge approach to target neurological disorders and potential synbiotic application. *Heliyon.* 2024;10(13):e34092. Published 2024 Jul 4. doi:10.1016/j.heliyon.2024.e34092
- Bowe WP, Logan AC. Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis - back to the future?. *Gut Pathog.* 2011;3(1):1. Published 2011 Jan 31. doi:10.1186/1757-4749-3-1
- Buhaş MC, Candrea R, Gavrilăş LI, et al. Transforming Psoriasis Care: Probiotics and Prebiotics as Novel Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci.* 2023;24(13):11225. Published 2023 Jul 7. doi:10.3390/ijms241311225

- Breese GR, Knapp DJ, Overstreet DH, Navarro M, Wills TA, Angel RA. Repeated lipopolysaccharide (LPS) or cytokine treatments sensitize ethanol withdrawal-induced anxiety-like behavior [published correction appears in Neuropsychopharmacology. 2008 Jun;33(7):1777]. Neuropsychopharmacology. 2008;33(4):867-876. doi:10.1038/sj.npp.1301468
- Chaudhry TS, Senapati SG, Gadam S, et al. The Impact of Microbiota on the Gut-Brain Axis: Examining the Complex Interplay and Implications. J Clin Med. 2023;12(16):5231. Published 2023 Aug 11. doi:10.3390/jcm12165231
- Chen Y, Xu J, Chen Y. Regulation of Neurotransmitters by the Gut Microbiota and Effects on Cognition in Neurological Disorders. Nutrients. 2021;13(6):2099. Published 2021 Jun 19. doi:10.3390/nu13062099
- Colquitt AS, Miles EA, Calder PC. Do Probiotics in Pregnancy Reduce Allergies and Asthma in Infancy and Childhood? A Systematic Review. Nutrients. 2022;14(9):1852. Published 2022 Apr 28. doi:10.3390/nu14091852
- Delgado-Diaz DJ, Jesaveluk B., Hayward JA, Tyssen D., Alisoltani A., Potgieter M. ve diğ erleri (2022). Vajinal mikrobiyotadan elde edilen laktik asit, sıkı bağlantı protein ekspresyonunu destekleyerek servikovajinal epitel bariyer bütünlüğünü artırır. Mikrobiyom 10, 141. doi: 10.1186/s40168-022-01337-5

- Dolar, G., amcı, G., Karabuğa Yakar, H., Oğuz, S. (2025). Parkinson Hastalığı ve Mikrobiyota. Black Sea Journal of Health Science, 8(1), 42-47. <https://doi.org/10.19127/bshealthscience.1539735>
- Fujisaka S, Watanabe Y, Tobe K. The gut microbiome: a core regulator of metabolism. J Endocrinol. 2023;256(3):e220111. Published 2023 Jan 19. doi:10.1530/JOE-22-0111
- Han Y, Wang B, Gao H, et al. Vagus Nerve and Underlying Impact on the Gut Microbiota-Brain Axis in Behavior and Neurodegenerative Diseases. J Inflamm Res. 2022;15:6213-6230. Published 2022 Nov 9. doi:10.2147/JIR.S384949
- Hua X., Zhu J., Yang T., Guo M., Li Q., Chen J., Li T. Otizm Spektrum Bozukluğu Olan ocuklarda Uyku Bozukluğunda Bağırsak Mikrobiyotası ve İlgili Metabolitler Değişmektedir. Front. Psikiyatri. 2020;11:855. doi: 10.3389/fpsyt.2020.00855.
- Inchingolo F, Inchingolo AD, Palumbo I, et al. The Impact of Cesarean Section Delivery on Intestinal Microbiota: Mechanisms, Consequences, and Perspectives-A Systematic Review. Int J Mol Sci. 2024;25(2):1055. Published 2024 Jan 15. doi:10.3390/ijms25021055
- Işık, M., Kse, F., zbayer, C. ve diğerleri. *Umut Vadeden Antidepresan Potansiyeli: Lactobacillus rhamnosus GG'nin Ruh Sağlığı ve Stres Tepkisindeki Rolü* . *Probiyotikler ve Antimikrobiyaller*. (2025). doi.org/10.1007/s12602-025-10470-0

- Lin RJ, Qiu LH, Guan RZ, Hu SJ, Liu YY, Wang GJ. İnfantil egzama tedavisinde probiyotiklerin koruyucu etkisi. *Exp Ther Med*. 2015;9:1593–1596. doi: 10.3892/etm.2015.2299.
- Liu B, Fan L, Wang Y, et al. Gut microbiota regulates host melatonin production through epithelial cell MyD88. *Gut Microbes*. 2024;16(1):2313769. doi:10.1080/19490976.2024.2313769
- Lopez-Santamarina A, Mondragon ADC, Cardelle-Cobas A, et al. Effects of Unconventional Work and Shift Work on the Human Gut Microbiota and the Potential of Probiotics to Restore Dysbiosis. *Nutrients*. 2023;15(13):3070. Published 2023 Jul 7. doi:10.3390/nu15133070
- Macura B, Kiecka A, Szczepanik M. Intestinal permeability disturbances: causes, diseases and therapy. *Clin Exp Med*. 2024;24(1):232. Published 2024 Sep 28. doi:10.1007/s10238-024-01496-9
- Musumeci ML, Nasca MR, Boscaglia S, Micali G. The role of lifestyle and nutrition in psoriasis: Current status of knowledge and interventions. *Dermatol Ther*. 2022;35(9):e15685. doi:10.1111/dth.15685
- Njotto LL, Simin J, Fornes R, et al. Maternal and Early-Life Exposure to Antibiotics and the Risk of Autism and Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Childhood: a Swedish Population-Based Cohort Study. *Drug Saf*. 2023;46(5):467-478. doi:10.1007/s40264-023-01297-1

- O'Riordan KJ, Moloney GM, Keane L, Clarke G, Cryan JF. The gut microbiota-immune-brain axis: Therapeutic implications. *Cell Rep Med*. 2025;6(3):101982. doi:10.1016/j.xcrm.2025.101982
- Onen SH, Alloui A, Gross A, Eschallier A, Dubray C. The effects of total sleep deprivation, selective sleep interruption and sleep recovery on pain tolerance thresholds in healthy subjects. *J Sleep Res*. 2001;10(1):35-42. doi:10.1046/j.1365-2869.2001.00240.x
- Papalini S, Michels F, Kohn N, et al. Stress matters: Randomized controlled trial on the effect of probiotics on neurocognition. *Neurobiol Stress*. 2018;10:100141. Published 2018 Dec 10. doi:10.1016/j.ynstr.2018.100141
- Sestito S, D'Auria E, Baldassarre ME, et al. The Role of Prebiotics and Probiotics in Prevention of Allergic Diseases in Infants. *Front Pediatr*. 2020;8:583946. Published 2020 Dec 22. doi:10.3389/fped.2020.583946
- Perez-Burgos A, Wang B, Mao YK, et al. Psychoactive bacteria *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) elicits rapid frequency facilitation in vagal afferents. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2013;304(2):G211-G220. doi:10.1152/ajpgi.00128.2012
- Sánchez-Pellicer P, Eguren-Michelena C, García-Gavín J, et al. Rosacea, microbiome and probiotics: the gut-skin axis. *Front Microbiol*. 2024;14:1323644. Published 2024 Jan 8. doi:10.3389/fmicb.2023.1323644

- Scuto M, Rampulla F, Reali GM, Spanò SM, Trovato Salinaro A, Calabrese V. Hormetic Nutrition and Redox Regulation in Gut-Brain Axis Disorders. *Antioxidants (Basel)*. 2024;13(4):484. Published 2024 Apr 18. doi:10.3390/antiox13040484
- Stefano G.B., Pilonis N., Ptacek R., Raboch J., Vnukova M., Kream R.M. Gut, Microbiome, and Brain Regulatory Axis: Relevance to Neurodegenerative and Psychiatric Disorders. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2018;38:1197–1206. doi: 10.1007/s10571-018-0589-2.
- Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res.* 2018;1693(Pt B):128-133. doi:10.1016/j.brainres.2018.03.015
- Tian Y, Yang W, Chen G, et al. An important link between the gut microbiota and the circadian rhythm: imply for treatments of circadian rhythm sleep disorder. *Food Sci Biotechnol.* 2022;31(2):155-164. Published 2022 Jan 18. doi:10.1007/s10068-021-01015-6
- Togo C, Zidorio AP, Gonçalves V, Botelho P, de Carvalho K, Dutra E. Does Probiotic Consumption Enhance Wound Healing? A Systematic Review. *Nutrients*. 2021;14(1):111. Published 2021 Dec 27. doi:10.3390/nu14010111
- Uceda S, Echeverry-Alzate V, Reiriz-Rojas M, et al. Gut Microbial Metabolome and Dysbiosis in Neurodegenerative Diseases: Psychobiotics and Fecal Microbiota Transplantation as a Therapeutic Approach-A Comprehensive Narrative Review. *Int J*

Mol Sci. 2023;24(17):13294. Published 2023 Aug 27.
doi:10.3390/ijms241713294

Vinderola G, Sanders ME, Cunningham M, Hill C. Frequently asked questions about the ISAPP postbiotic definition. *Front Microbiol.* 2024;14:1324565. Published 2024 Jan 10.
doi:10.3389/fmicb.2023.1324565

Widhiati S, Purnomosari D, Wibawa T, Soebono H. The role of gut microbiome in inflammatory skin disorders: A systematic review. *Dermatol Reports.* 2021;14(1):9188. Published 2021 Dec 28.
doi:10.4081/dr.2022.9188

Wynn AB, Beyer G, Richards M, Ennis LA. Procedure, Screening, and Cost of Fecal Microbiota Transplantation. *Cureus.* 2023;15(2):e35116. Published 2023 Feb 17.
doi:10.7759/cureus.35116

Xiong RG, Zhou DD, Wu SX, et al. Health Benefits and Side Effects of Short-Chain Fatty Acids. *Foods.* 2022;11(18):2863. Published 2022 Sep 15. doi:10.3390/foods11182863

Yoo JY, Groer M, Dutra SVO, Sarkar A, McSkimming DI. Gut Microbiota and Immune System Interactions [published correction appears in *Microorganisms.* 2020 Dec 21;8(12):E2046. doi: 10.3390/microorganisms8122046.]. *Microorganisms.* 2020;8(10):1587. Published 2020 Oct 15.
doi:10.3390/microorganisms8101587

- Yu L, Han X, Cen S, et al. Beneficial effect of GABA-rich fermented milk on insomnia involving regulation of gut microbiota. *Microbiol Res.* 2020;233:126409. doi:10.1016/j.micres.2020.126409
- Yu Z, Chen J, Liu Y, et al. The role of potential probiotic strains *Lactobacillus reuteri* in various intestinal diseases: New roles for an old player. *Front Microbiol.* 2023;14:1095555. Published 2023 Feb 2. doi:10.3389/fmicb.2023.1095555
- Zhao LY, Mei JX, Yu G, et al. Role of the gut microbiota in anticancer therapy: from molecular mechanisms to clinical applications. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8(1):201. Published 2023 May 13. doi:10.1038/s41392-023-01406-7

BÖLÜM 8:

MİKROBİYOTA ve İNSAN SAĞLIĞI: CİLT-BAĞIRSAK İLİŞKİSİ

Doğukan Faik BAYTAŞ^{1*}, Prof. Dr. Zülal AŞÇI TORAMAN^{2*},
Prof. Dr. Gülhan BORA^{3*}

¹Elazığ Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji
A.D., Elazığ, Türkiye
dogukanbaytas@gmail.com
ORCID ID:0000-0002-2988-4458

²Elazığ Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji
A.D., Elazığ, Türkiye,
zulalasci@gmail.com
ORCID NO: 0000-0001-5202-8564

³Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik
Mikrobiyoloji A.D., Van, Türkiye
gulhanarvas@gmail.com
ORCID NO:0000-0002-5451-5793

GİRİŞ

Mikrobiyota, insanlar da dâhil olmak üzere belirli bir ortamda yaşayan tüm mikroorganizma topluluğunu ifade eder. Mikrobiyom ise bu mikroorganizmaların tamamını ve yaşadıkları ortamı kapsar. İnsan vücudunda, bağırsak, cilt, KBB (kulak, burun, boğaz), akciğer, üriner sistem ve vajina gibi birçok farklı bölgede kendine özgü mikrobiyotik topluluklar bulunur. Bu mikroorganizmalar, insan sağlığı, homeostazis (denge) ve bağışıklık sisteminin gelişimi ile düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. Binlerce mikrobiyotanın yalnızca birkaç yüzü patojenik (hastalık yapıcı) olup, çoğu komensal yani konakçıya faydalı veya zararsız mikroorganizmalardır. Mikrobiyota ve konakçı arasındaki

iletişimin bozulması, yani disbiyozis, immün sistemin dengesini bozarak çeşitli hastalıkların ortaya çıkmasına katkıda bulunabilir (Sinha vd., 2021).

Cilt Mikrobiyotası: Vücudun En Geniş Savunma Hattı

Cilt, insan vücudundaki en geniş organ olup yaklaşık 2 m²'lik bir yüzey alanına sahiptir. İç organlarımızı dış çevreden koruyan ve savunma mekanizmamızın ilk hattını oluşturan üç aşamalı bir bariyer görevi görür: Fiziksel Bir Bariyer: İç organlarımızı dış çevreden korur. Kimyasal Bir Bariyer: Tuz ve asitli bileşenler açısından zengin yapısıyla birçok mikroorganizma için düşman bir ortam oluşturur. Bağışıklık Bariyeri: Hastalıklara yol açan mikropların bulaşmasını ve kolonileşmesini engelleyen savunma hücreleri sayesinde immün bir savunma sağlar. Bu koruyucu özelliklerine rağmen, cildimiz bakterileri (*Cutibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis* gibi), mantarları (*Malassezia* gibi), virüsleri (papillomavirus gibi) ve parazitleri (*Demodex* gibi kurtçuklar dâhil) kapsayan, tamamen kendine özgü, karakteristik bir floraya ev sahipliği yapar. Bu mikroorganizmalar birbiriyle uyum içinde yaşar ve hep birlikte cilt floramızı oluşturur (Fournière vd., 2020).

Cilt mikrobiyotası, vücut bölgelerine göre önemli farklılıklar gösterir: Kuru Bölgeler: Kolun ön kısmı ve avuç içleri daha kurudur ve genellikle *Streptococcus* türlerini barındırır. Yağlı Bölgeler: Yüz, göğüs ve sırt gibi bölgeler daha yağlıdır ve buralarda *Cutibacterium* (eski adıyla *Propionibacterium*) ve *Corynebacterium* gibi anaerobik gram-pozitif basiller yaygındır. Nemli Bölgeler: Koltuk altları, dirseklerin iç

yüzleri, burun delikleri, dizlerin arka kısımları ve kasıklar daha nemlidir. Bu bölgelerde *Corynebacterium* ve *Staphylococcus* gibi türler bulunabilir. Ayrıca, cilt yüzeyindeki farklılıklara ek olarak, cildin katmanlarına bağlı olarak da varyasyonlar mevcuttur. Alt deriye inildikçe mikroorganizma sayısı azalırken, bu organizmalar insandan insana daha fazla benzerlik gösterir.

Cilt mikrobiyotası zaman içinde nispeten stabil olsa da, yaşamın ana aşamalarında önemli değişiklikler gösterir. Doğum: Normal doğumla doğan çocuklar vajinal bakterileri (*Lactobacillus*, *C. albicans*) alırken, sezaryenle doğan çocuklar cilt mikroplarını (*Staphylococcus*, *Streptococcus*) alır (Inchingolo vd., 2024). Ergenlik: Büyüme hormonlarının salgılanmasıyla cilt yağlı hale gelir ve yetişkinlik dönemi boyunca sürekli yaşayabilen iyi adapte olmuş mikroorganizmalar seçilir. Yaşlılık: Cilt yaşlandıkça kademeli olarak değişir; bağışıklık sistemi zayıflar, hücre yenilenme oranı azalır, terleme ve sebum üretimi farklılaşır. Bu fizyolojik değişiklikler cilt ortamını ve mikrobiyal dengeyi, bakteriyel grupların daha baskın ve çeşitli olduğu bir hale getirir.

Cilt mikrobiyotası, konakçıya sağladığı gıda ve barınma imkanına karşılık olarak, onu birçok şekilde korur.

Patojenlere Karşı Koruma: Fiziksel varlığı, antibakteriyel moleküller ve asitler salgılayarak hastalık yapıcı mikropların (patojenler) bulaşmasını ve kolonizasyonunu engeller.

Bağışıklık Modülasyonu: Cilt floramız, üst derinin ve bir bütün olarak tüm vücudun bağışıklık savunma mekanizmalarını tetikleyerek önemli bir rol oynar ve gereken yerlerde iltihaplanmayı azaltır.

Kolonizasyon Engeli: Yerleşik bakteriler, patojenik veya yerleşik olmayan bakterilerin yayılmasını, yerleşmeleri için uygun alanları işgal ederek engeller.

Hijyen Hipotezi: Mikrobiyotaya maruziyetin sınırlanmasının enfeksiyonları ve atopik hastalıkları artırdığına dair "hijyen hipotezi" bu duruma örnek teşkil eder (Rusu vd., 2019).

Dengesiz Cilt Mikrobiyotası ve İlişkili Hastalıklar (Disbiyozis)

Cilt mikrobiyotasının nitelikleri, konakçının kişisel ve fiziksel özelliklerinden (yaş, cinsiyet, genler, bağışıklık sistemi durumu, beslenme, stres) ve çevresel faktörlerden (yaşam tarzı, hijyen, coğrafi bölge, güneşe maruziyet) doğrudan etkilenir. Stres, yaşam tarzı değişiklikleri, ilaçlar (antibiyotikler gibi) veya kişisel hijyen ürünleri, cilt florasının dengesini bozabilir (disbiyozis). Bu durumda, normalde faydalı olan bakteriler kontrolü ele alıp patojenik hale gelebilirler (De Pessemier vd., 2021).

Birçok bilinen cilt hastalığı, cilt florasındaki değişikliklerle ilişkilidir.

Akne (Sivilce): Sıklıkla disbiyoz ile ilişkilidir. Özellikle *Cutibacterium acnes* gibi türlerin belirli filotipleri patojenik hale gelebilir.

Atopik Dermatit: Cilt ve bağırsakta mikrobiyal disbiyozis, bağışıklık düzensizliği ve cilt bariyeri bozukluğu ile karakterize kronik inflamatuvar bir cilt hastalığıdır.

Sedef Hastalığı: Cilt florasında değişiklikler ve bağırsak disbiyozisi ile ilişkilendirilir.

Seboreik Dermatit: *Malassezia* kolonizasyonu ve artan lipid salgılanmasına bağlı immün yanıt ile ilişkilidir.

Gül Hastalığı (Rosacea): Cilt florasındaki değişiklikler ve bağırsak-cilt eksenini ile güçlü bir ilişkisi vardır.

Cilt Kanseri: Disbiyozis ile ilişkilendirilir.

Hassas Cilt, Rahatsızlık veya Tahriş Hissi: Patojenik olmayan durumlar olsa da cilt florasındaki değişikliklerle gözlenebilir.

Pişik (Bez Dermatit): Disbiyozis ile ilişkilidir.

Yara İyileşmesi: Cilt florası yara iyileşmesinde önemli bir rol oynar ve disbiyozis yara iyileşmesini bozabilir.

Vücut Kokusu: Cilt florası vücut kokusunda da rol oynar.

Bağırsak-cilt eksenini (GSA), bağırsağın immünolojik ve metabolik özellikler yoluyla cilt sağlığını nasıl etkilediğini tanımlayan bir ilişkidir. Bağırsak mikrobiyomu, ev sahibi sağlığında, homeostazisinde ve bağışıklık sistemi gelişiminde ve düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Bağışıklık sisteminin yaklaşık %70'i bağırsakla ilişkili lenfoid dokuda (GALT) bulunur ve bağırsak komensal bakterileri bağışıklık toleransı süreçlerinde düzenleyici olarak işlev görür (Mahmud vd., 2022).

GSA'nın tam mekanizması henüz tam olarak aydınlatılmamış olsa da, ana tema, bağırsakta veya ciltte meydana gelen inflamasyonun, bağırsak disbiyozisi tarafından tetiklenebileceğidir. Bu durum, GSA'nın cildi olumsuz etkilemesinin başlangıç noktasıdır. Bağırsaktaki komensal bakterilerin anormal seviyeleri dengesizliğe yol açarak sistemik inflamasyonu tetikleyebilir ve bu da kutanöz homeostazisi bozabilir. Önerilen mekanizma, bağırsaktaki dengesizliğin T-hücresi

aktivasyonuna yol açması, aynı zamanda immünosüpresif sitokinlerin ve mikrobiyotaya toleransı sürdürmekten sorumlu düzenleyici T hücrelerinin (Treg) bozulmasıdır. Bunun sonucunda, bağırsakta ve ciltte kronik inflamasyon deseni oluşur ve bu durum normal immün yanıtla kendi kendine düzenlenemez (De Pessemier vd., 2021).

Başka bir teori, artan bağırsak geçirgenliği ve bakterilerin bağırsaktan dolaşıma ve diğer organlara doğrudan göçünü içerir. Kronik cilt rahatsızlığı olan hastalarda kan dolaşımında artan bağırsak bakteriyel DNA'sının bulunması, inflamatuvar yanıtı daha da artırabilir. Benzer şekilde, bağırsak bakterilerinin metabolik yan ürünleri de dolaşıma girerek ciltte birikebilir, bu da keratin sentezini azaltabilir ve eş zamanlı olarak epidermal farklılaşmayı etkileyebilir. Bu, immün sistemi doğrudan etkilemese de, cilt bariyerini zayıflatabilir ve inflamasyona karşı daha duyarlı hale getirebilir (De Francesco vd., 2022).

İlişkili Cilt Hastalıkları

Birçok cilt hastalığı, sindirim sistemi bozuklukları ile ilişkilidir. **Akne Vulgaris:** Yüksek glisemik diyetlerin insülin benzeri büyüme faktörü 1'i (IGF-1) uyatabileceği düşünülür, bu da lipit açısından zengin sebumu ve akne gelişimini artırabilir (Reynolds vd., 2010).

Atopik Dermatit: Bağırsak mikrobiyota değişiklikleri, özellikle bebeklik döneminde, atopik dermatitin gelişiminden önce ortaya çıkabilir. Bağırsak epitel bariyerinin bütünlüğüne katkıda bulunan ve anti-inflamatuvar etkileri olan kısa zincirli yağ asitlerinin (SCFAs)

azalmış seviyeleri atopik dermatit hastalarında bildirilmiştir (Sun vd., 2014).

Sedef Hastalığı: Sedef hastalığı olan hastalarda bağırsak mikrobiyota çeşitliliğinde genel bir azalma gözlemlenirken, bazı filumların oranları sağlıklı bireylere göre yüksek kalır. İnflamatuvar bağırsak hastalığına benzer disbiyozis paterni sergiler (De Francesco vd., 2022).

Gül Hastalığı (Rosacea): Bu hastalığın patofizyolojisinde bağırsak ve cilt arasındaki ilişkiyi destekleyen, rosacea ile gastrointestinal rahatsızlıkların bir arada bulunması belgelenmiştir (Yang vd., 2018).

Servikovaginal Mikrobiyota: Üreme Sağlığının Koruyucusu

Servikovaginal mikrobiyota (CVM), kadın üreme sisteminin alt kısmında yüzlerce bakteri türünü barındıran ve çok sayıda metabolit üreten bir mikrobiyal topluluktur. Rahim ağzı (serviks), kadın genital sisteminin üst ve alt kısımları arasında yer alır. Spermin ve doğumun geçişini sağlarken, mikroorganizmaların nispeten steril olan rahime doğru yukarı hareketini engeller (Gholiof vd., 2022).

Sağlıklı CVM ve ilişkili metabolitlerin oluşturduğu asidik ortam, servikal epitel bariyerinin bütünlüğünü korur ve mukozal immün sistemi modüle eder. Çoğu sağlıklı kadında, vajinal mikrobiyota *Lactobacillus* türleri (*L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners*, *L. jensenii*) tarafından baskın olarak kolonize edilir. Bu *Lactobacillus* türleri, glikojen gibi şekerleri fermente ederek laktik asit üretir, bu da vajinal ortamı asidik (pH < 4.5) tutar. Bu asidik ortam, patojenik bakteri büyümesini engeller (De Pessemier vd., 2021).

Ancak, mikrobiyota bileşimindeki bozulmalar, yani disbiyozis, genellikle *Lactobacillus* türlerinin önemli ölçüde azalması veya yok olması ve bunların yerini patojenik bakterilerin almasıyla karakterizedir. Bu durum, mikrobiyal metabolitlerde değişikliklere yol açarak yerel inflamasyonu tetikler, servikal epitel ve immün bariyerine zarar verir ve cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlara (STI) ve ilgili hastalıkların ilerlemesine karşı duyarlılığı artırır (De Pessemier vd., 2021).

CVM disbiyozisi, klamidyä (*Chlamydia trachomatis* - CT), insan papilloma virüsü (HPV) ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) gibi birçok STI ile ilişkilidir (Amabebe vd.,2018). Düşük *Lactobacillus* mikrobiyotası, CT enfeksiyonu ile pozitif bir ilişki eğilimi gösterir. *L. crispatus* hakimiyetindeki CVM, CT enfeksiyonuna karşı koruyucu bir rol oynayabilirken, *L. iners* hakimiyetindeki CVM ise bağımsız bir risk faktörüdür. *Lactobacillus* türleri, CT'nin epitel hücrelerine yapışmasını ve enfeksiyonunu inhibe edebilir. Özellikle D-laktat üreten *Lactobacillus* türleri, konakçı hücre proliferasyonunu inhibe ederek ve DNA onarımını artırarak CT enfeksiyonuna karşı koruma sağlar. Buna karşılık, *Prevotella* gibi bazı bakteriler, IFN-g varlığında indol üreterek CT enfeksiyonunu teşvik edebilir (Amabebe vd.,2018).

HPV Enfeksiyonu: Vajinal enfeksiyonların HPV edinimi, kalıcılığı ve servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) ilerlemesi ile pozitif bir ilişkisi olduğu desteklenmektedir. Düşük *Lactobacillus* hakimiyetindeki CVM ve yüksek mikrobiyota çeşitliliği, HPV enfeksiyonu ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. BV ile ilişkili bakteriler (*Gardnerella*, *Prevotella*, *Atopobium*, *Sneathia*, *Mycoplasma*) HPV enfeksiyonu ve ilgili

hastalıkların seyrini olumsuz etkileyebilir. *Lactobacillus* türleri, IFN-g seviyelerini indükleyerek antiviral bağışıklık yanıtını modüle edebilir (Amabebe vd.,2018).

HIV Enfeksiyonu: BV ve düşük *Lactobacillus* CVM, HIV edinimi ve bulaşma riskinin artmasıyla ilişkilidir. BV ile ilişkili mikrobiyota, epitelyal bariyerin bozulmasına ve HIV hedef hücrelerinin toplanmasına işaret eden inflamatuvar sitokinlerin artışına neden olabilir. Ayrıca, CVM, önleyici tedavi (PrEP) ilaçlarının farmakokinetiğini de etkileyebilir. *Lactobacillus* türleri ve laktik asit gibi metabolitleri, HIV'e karşı anti-HIV aktivite gösterebilir (Amabebe vd.,2018).

CVM'nin Mukus ve Servikal Yeniden Yapılanma Üzerindeki Etkisi

Mukus ve müsiller, mukozal yüzeyleri koruyarak, epiteli temastan uzak tutarak ve istilacıları hapsederek uzaklaştırarak önemli bir rol oynar. Vajinal *Lactobacillus* türleri müesine bağlanma yeteneği gösterir. Ancak, BV ile ilişkili bakteriler (BVAB), müsin üretimini uyararak ve yüksek glikosile proteinleri parçalayarak servikal mukusu değiştirebilir. Bu durum, patojenleri yakalama ve çıkarma yeteneğini azaltabilir. BVAB'ler ayrıca kollajen, jelatin ve kazeini parçalayabilir, bu da servikal biyomekanik özellikleri değiştirerek hızlı servikal yeniden yapılanmaya ve gebelik üzerinde olumsuz etkilere yol açabilir (Amabebe vd.,2018).

Cilt Hastalıklarında Mikrobiyota ve Tedavi Yaklaşımları

Akne Vulgaris Akne, sebum salgısının aşırı olması, foliküler keratinizasyon anormallikleri, *C. acnes*'in rolü ve kutanöz mikrobiyomun pro-inflamatuar aktivitesi ile karakterize kronik bir inflammatuar hastalıktır. Akne hastalarında bağırsak disbiyozisi de gözlemlenmiştir; *Bacteroidetes*'in *Firmicutes*'e oranında artış ve Actinobacteria ile Proteobacteria seviyelerinde genel bir azalma bildirilmiştir (Reynolds vd., 2010).

Tedavi Yaklaşımları: Oral Antibiyotikler: Tetrasiklinler, makrolidler ve trimetoprim-sülfametoksazol gibi oral antibiyotikler, orta ila şiddetli akneyi azaltmada ve *C. acnes* seviyelerini düşürmede etkilidir.

Topikal Antibiyotikler: Eritromisin ve klindamisin gibi topikal antibiyotikler de yaygın olarak kullanılır, ancak *C. acnes*'in antibiyotik dirençli türlerinin artmasıyla etkinlikleri azalmaktadır.

Probiyotikler: *Lactobacillus* türleri içeren probiyotik takviyelerinin, inflammatuar akne lezyonlarını %30 ila %67 oranında azalttığı ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir.

Topikal Probiyotikler: *Nitrosomonas eutropha* adlı amonyak oksitleyen bir bakterinin topikal spreya olarak uygulanması, terden nitrit ve nitrik oksit salgılayarak anti-inflamatuar ve antibakteriyel (özellikle *C. acnes*'e karşı) etkiler gösterir. Faz 2 klinik deneylerinde akne şiddetinde azalma gözlemlenmiştir.

Atopik Dermatit (AD): AD, immün düzensizlik, cilt bariyeri disfonksiyonu ve cilt ile bağırsakta mikrobiyal disbiyozis ile karakterize kronik bir inflammatuar cilt hastalığıdır. AD'li hastaların

cildinde mikrobiyal çeşitliliğin azaldığı, özellikle *Staphylococcus aureus* oranının arttığı ve komensal *Staphylococcus epidermidis*'in azaldığı bildirilmiştir. Bağırsak mikrobiyotasında ise *Bifidobacterium*'un azaldığı ve *Enterobacteriaceae* ile *Clostridia*'nın arttığı gözlemlenmiştir. (Sun vd., 2014)

Tedavi Yaklaşımları

Oral Probiyotikler: *Lactobacillus* ve/veya *Bifidobacterium* türleri içeren oral probiyotiklerin çocuklarda AD semptomlarını (SCORAD skoru) azalttığı gösterilmiştir. Gebelikte yüksek riskli annelere *Lactobacillus rhamnosus* takviyesi verilmesi, çocuklarda AD insidansını önemli ölçüde azaltmıştır.

Oral Prebiyotikler: Galakto- ve fruktooligosakkaritler gibi prebiyotiklerin bebeklerde egzama riskini azalttığı gösterilmiştir.

Topikal Probiyotikler: *Vitreoscilla filiformis* içeren ürünlerin kullanımı, cilt semptomlarını iyileştirmiş ve cilt bariyeri işlevini optimize etmiştir.

Dışkı Mikrobiyota Nakli (FMT): FMT, sedef artriti gibi otoimmün hastalıkları hafifletme potansiyeline sahip yeni bir strateji olarak düşünülmektedir.

Patofizyolojide Mikrobiyota Rolü

Demodex Mite'ları: *Demodex folliculorum* ve *Demodex brevis* gibi mite'ların yüksek yoğunluğu rosacea ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Bu mite'lar, Toll-like reseptör 2 (TLR-2) aktivasyonunu tetikleyen patojen ilişkili moleküler paternler (PAMP'ler) salgılayabilir (Forton vd., 2020).

***Bacillus oleronius*:** *D. folliculorum* mite'ından izole edilen bu gram-negatif bakterinin antijenleri, rosacea hastalarında periferik kan mononükleer hücrelerinin proliferasyonunu önemli ölçüde uyarır (Zhu vd., 2023).

***Corynebacterium kroppenstedtii*:** *D. folliculorum* ile mutualistik simbiyoz içinde yaşar ve rosacea hastalarında, özellikle eritematotelanjiektazik ve papülopüstüler rosacea (ETR ve PPR) kombinasyonu olanlarda daha yaygındır (Tauch vd.,2015).

***Staphylococcus epidermidis*:** Normalde faydalı olan bu bakteri, rosacea hastalarının püstüler lezyonlarında izole edilmiş ve hastalıklı cilt koşullarında virülans faktörleri üretebileceği düşünülmüştür(Otto vd., 2009).

Bağırsak Mikrobiyotası:

Rosacea hastalarında bağırsak mikrobiyotasında belirgin farklılıklar bulunmuştur. *Acidaminococcus*, *Megasphaera* ve *Bacteroides* gibi türlerde artış; *Lactobacillus*, *Prevotella* ve *Sutterella* gibi türlerde ise azalma gözlemlenmiştir. SIBO'nun tedavisi rosacea semptomlarında klinik remisyona yol açabilir (Martin vd., 2019).

SONUÇ

Cilt ve bağırsak mikrobiyotasının, insan sağlığında ve hastalıkların patofizyolojisinde oynadığı karmaşık rol, son yıllardaki araştırmalarla giderek daha iyi anlaşılmaktadır. Disbiyozisin cilt hastalıkları ve uyku bozuklukları üzerindeki etkileri, mikrobiyomun bu koşulların teşhis ve tedavisinde yeni hedefler sunabileceğini göstermektedir (De Pessemier vd., 2021).

Gelecekteki çalışmalar, mikrobiyota ve metabolitlerinin STI enfeksiyonlarını nasıl etkilediğine dair mekanistik anlayışı derinleştirmelidir. Biyoaktif metabolitlerin bakteri, STI patojenleri ve konakçı epitel ve immün hücrelerle nasıl etkileşime girdiğine dair daha fazla araştırma gereklidir. Mikrobiyom araştırmalarında karşılaşılan zorluklar arasında küçük örneklem boyutları, popülasyonlar arası çeşitlilik, örnekleme yöntemlerindeki farklılıklar ve laboratuvar protokollerindeki değişkenlikler yer almaktadır (De Pessemier vd., 2021).

Uygun *in vitro* ve hayvan modellerinin eksikliği, mikrobiyota-konakçı etkileşimlerinin derinlemesine incelenmesini zorlaştırmaktadır. Metagenomik, metatranskriptomik ve metabolomik gibi gelişmiş araçlar, işlevsel mikrobiyomlar ve metabolitlerin özelliklerine, konakçı hücrelerle bağlantı kurmak için kullanılan potansiyel mekanizmalara ve sağlık ve hastalıkta etkileşim ağlarının oluşturulmasına yönelik bilgiler sağlayacaktır (Sarkar vd., 2023).

Mikrobiyom tabanlı tedavilerin geliştirilmesi için iyi üretim uygulamaları (GMP) tesislerinin maliyeti ve karmaşıklığı büyük bir zorluktur. Ayrıca, "sağlıklı" bir mikrobiyomun ne olduğu ve dışkı

mikrobiyota nakli (FMT) için seçme kriterlerinin ne olması gerektiği gibi sorular hala yanıt beklemektedir. Gelecekte, uyku-uyanıklık, NREM uykusu ve REM uykusunu teşvik edebilecek spesifik mikrobiyota türlerinin tanımlanması gerekmektedir. Hassas mikrobiyom düzenlemesi yapabilecek yeni tekniklerin geliştirilmesi ve genetik olarak tasarlanmış simbiyotik bakterilerin kullanımı, uyku bozuklukları gibi birçok hastalığın tedavisinde umut vaat etmektedir (Wang vd., 2022).

Sonuç olarak, mikrobiyota araştırmaları, cilt sağlığı ve uyku bozukluklarının tedavisinde çığır açan yeni yaklaşımlar sunma potansiyeline sahiptir. Multidisipliner işbirliği ve ileri teknoloji kullanımıyla, mikrobiyota-bağırsak-cilt ve mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenlerinin karmaşık mekanizmalarını daha iyi anlayarak, insan sağlığı için daha etkili tanı ve tedavi stratejileri geliştirmek mümkün olacaktır.

KAYNAKÇA

- Amabebe E, Anumba DOC. The Vaginal Microenvironment: The Physiologic Role of *Lactobacilli*. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:181. Published 2018 Jun 13. doi:10.3389/fmed.2018.00181
- Andrews C, McLean MH, Durum SK. Cytokine Tuning of Intestinal Epithelial Function. *Front Immunol*. 2018;9:1270. Published 2018 Jun 5. doi:10.3389/fimmu.2018.01270
- De Francesco MA, Caruso A. The Gut Microbiome in Psoriasis and Crohn's Disease: Is Its Perturbation a Common Denominator for Their Pathogenesis?. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(2):244. Published 2022 Feb 5. doi:10.3390/vaccines10020244
- De Pessemier B, Grine L, Debaere M, Maes A, Paetzold B, Callewaert C. Gut-Skin Axis: Current Knowledge of the Interrelationship between Microbial Dysbiosis and Skin Conditions. *Microorganisms*. 2021;9(2):353. Published 2021 Feb 11. doi:10.3390/microorganisms9020353
- Forton FMN. The Pathogenic Role of Demodex Mites in Rosacea: A Potential Therapeutic Target Already in Erythematotelangiectatic Rosacea?. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020;10(6):1229-1253. doi:10.1007/s13555-020-00458-9
- Fournière M, Latire T, Souak D, Feuilloley MGJ, Bedoux G. *Staphylococcus epidermidis* and *Cutibacterium acnes*: Two Major Sentinels of Skin Microbiota and the Influence of Cosmetics. *Microorganisms*. 2020;8(11):1752. Published 2020 Nov 7. doi:10.3390/microorganisms8111752

- Fusco W, Lorenzo MB, Cintoni M, et al. Short-Chain Fatty-Acid-Producing Bacteria: Key Components of the Human Gut Microbiota. *Nutrients*. 2023;15(9):2211. Published 2023 May 6. doi:10.3390/nu15092211
- Gholiof M, Adamson-De Luca E, Wessels JM. The female reproductive tract microbiotas, inflammation, and gynecological conditions. *Front Reprod Health*. 2022;4:963752. Published 2022 Aug 9. doi:10.3389/frph.2022.963752
- Han Y, Wang B, Gao H, et al. Vagus Nerve and Underlying Impact on the Gut Microbiota-Brain Axis in Behavior and Neurodegenerative Diseases. *J Inflamm Res*. 2022;15:6213-6230. Published 2022 Nov 9. doi:10.2147/JIR.S384949
- Inchingolo F, Inchingolo AD, Palumbo I, et al. The Impact of Cesarean Section Delivery on Intestinal Microbiota: Mechanisms, Consequences, and Perspectives-A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2024;25(2):1055. Published 2024 Jan 15. doi:10.3390/ijms25021055
- Mahmud MR, Akter S, Tamanna SK, et al. Impact of gut microbiome on skin health: gut-skin axis observed through the lenses of therapeutics and skin diseases. *Gut Microbes*. 2022;14(1):2096995. doi:10.1080/19490976.2022.2096995
- Manfredini M, Barbieri M, Milandri M, Longo C. Probiotics and Diet in Rosacea: Current Evidence and Future Perspectives. *Biomolecules*. 2025;15(3):411. Published 2025 Mar 13. doi:10.3390/biom15030411

- Martin AM, Sun EW, Rogers GB, Keating DJ. The Influence of the Gut Microbiome on Host Metabolism Through the Regulation of Gut Hormone Release. *Front Physiol.* 2019;10:428. Published 2019 Apr 16. doi:10.3389/fphys.2019.00428
- Otto M. Staphylococcus epidermidis--the 'accidental' pathogen. *Nat Rev Microbiol.* 2009;7(8):555-567. doi:10.1038/nrmicro2182
- Reynolds RC, Lee S, Choi JY, et al. Effect of the glycemic index of carbohydrates on Acne vulgaris. *Nutrients.* 2010;2(10):1060-1072. doi:10.3390/nu2101060
- Rusu E, Enache G, Cursaru R, et al. Prebiotics and probiotics in atopic dermatitis. *Exp Ther Med.* 2019;18(2):926-931. doi:10.3892/etm.2019.7678
- Sarkar A, McInroy CJA, Harty S, et al. Microbial transmission in the social microbiome and host health and disease. *Cell.* 2024;187(1):17-43. doi:10.1016/j.cell.2023.12.014
- Sinha S, Lin G, Ferenczi K. The skin microbiome and the gut-skin axis. *Clin Dermatol.* 2021;39(5):829-839. doi:10.1016/j.clindermatol.2021.08.021
- Sun J, Fang D, Wang Z, Liu Y. Sleep Deprivation and Gut Microbiota Dysbiosis: Current Understandings and Implications. *Int J Mol Sci.* 2023;24(11):9603. Published 2023 May 31. doi:10.3390/ijms24119603
- Sun N, Ogulur I, Mitamura Y, et al. The epithelial barrier theory and its associated diseases. *Allergy.* 2024;79(12):3192-3237. doi:10.1111/all.16318

- Tauch A, Fernández-Natal I, Soriano F. A microbiological and clinical review on *Corynebacterium kroppenstedtii*. *Int J Infect Dis*. 2016;48:33-39. doi:10.1016/j.ijid.2016.04.023
- Tian Y, Yang W, Chen G, et al. An important link between the gut microbiota and the circadian rhythm: imply for treatments of circadian rhythm sleep disorder. *Food Sci Biotechnol*. 2022;31(2):155-164. Published 2022 Jan 18. doi:10.1007/s10068-021-01015-6
- Wang Z, Wang Z, Lu T, et al. The microbiota-gut-brain axis in sleep disorders. *Sleep Med Rev*. 2022;65:101691. doi:10.1016/j.smrv.2022.101691
- Xiao W, Chen M, Wang B, et al. Efficacy and safety of antibiotic agents in the treatment of rosacea: a systemic network meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2023;14:1169916. Published 2023 May 11. doi:10.3389/fphar.2023.1169916
- Yang X. Relationship between *Helicobacter pylori* and Rosacea: review and discussion. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):318. Published 2018 Jul 11. doi:10.1186/s12879-018-3232-4
- Zhu W, Hamblin MR, Wen X. Role of the skin microbiota and intestinal microbiome in rosacea. *Front Microbiol*. 2023;14:1108661. Published 2023 Feb 10. doi:10.3389/fmicb.2023.1108661

BÖLÜM 9:

BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI ve EPIGENETİK KALITIM

Prof. Dr. Yasemin ÜSTÜNDAĞ^{1*}, Furkan MERAL^{2*}, Dr. Öğr.
Üyesi Berrak YILDIRIM AKSAKAL^{3*}, Prof. Dr. Zülal AŞÇI
TORAMAN^{4*}

¹Elazığ Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji
A.D., Elazığ, Türkiye,
ybulut@firat.edu.tr

ORCID ID: 0000-0002-0002-5510

²Elazığ Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji
A.D., Elazığ, Türkiye,
fmeral@firat.edu.tr

ORCID ID: 0009-0001-3809-8336

³Elazığ Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi, A.D.,
Elazığ, Türkiye,
byaksakal@firat.edu.tr

ORCID ID: 0000-0002-5064-3587

⁴Elazığ Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji
A.D., Elazığ, Türkiye,
zulalasci@firat.edu.tr

ORCID ID: 0000-0001-5202-8564

GİRİŞ

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (IBH), Crohn Hastalığı (KH) ve Ülseratif Kolit (ÜK) gibi durumları kapsayan ve dünya genelinde önemli küresel sağlık sorunları olarak kabul edilen bir hastalıklardan biridir. Son yıllarda yapılan çalışmalar ile çevresel ve beslenme faktörlerinin bağırsak mikrobiyotasını modüle ettiğini ve mikrobiyotanın da konakçı bağışıklık tepkilerini düzenlediği ortaya

çıkıştır. Bu etkileşimler, IBH patogeneğine etki eden karmaşık metabolik süreçleri kapsamaktadır (Guo ve ark., 2025).

Genomik ve metabolomik alanlardaki bilgilerle, mikrobiyal etkileyiciler ile konakçı epigenetiğı arasındaki karmaşık ve iç içe geçmiş ilişkiyi aydınlatılmıştır. Bağırsak mikrobiyotası ve onun türev metabolitlerinin dinamikleri, epigenetik düzenlemede kilit rol oynayan DNA metilasyonu, histon metilasyonu, laktilasyon, glikozilasyon ve kodlamayan RNA'lar (ncRNA'lar) ile sıkı bir uyum içerisinde (Guo ve ark., 2025).

İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIĞININ TANIMI ve KÜRESEL EPİDEMİYOLOJİSİ

İnflamatuar Bağırsak Hastalığı; karın ağrısı, ishal, hematochezia (kanlı dışkılama), anemi ve kilo kaybı gibi kronik klinik belirtilerle karakterize edilen bir hastalıktır. 21. yüzyılın başlarından itibaren, IBH prevalansı Batı ülkelerinde yüksek seyretmiş olsa da Asya, Afrika ve Güney Amerika gibi yeni sanayileşen bölgelerde insidansında hızlı bir artış görülerek, hastalığın önemli bir küresel halk sağlığı sorunu haline geldiğı bildirilmiştir. İngiltere'deki son bulgular, IBH prevalansının 2015'ten 2020'ye belirgin bir artış gösterdiğini ve 2027 yılına kadar daha da yükseleceğı öngörmektedir (Wang ve ark., 2024).

MİKROBİYOTA ve IBH PATOGENEZİ

Son yıllardaki bazı araştırmalar; mikrobiyotanın normal bağırsak gelişimi, sindirim, besin alımı, metabolizma ve bağışıklık sisteminin sürdürülmesindeki kritik rolüne değinmişlerdir (Glassner ve ark., 2020; Zhang ve ark., 2024). Bağırsak mikrobiyotasının bileşimindeki değişiklikler, IBH'nin ilerlemesi ve prognozuyla yakından ilişkilidir. İntestinal epitel hücreleri (BEH'ler), yerleşik mikroorganizmalara ve onların metabolitlerine tepki vermekte olup, mikrobiyal sinyalleşme, doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık hücrelerinin gelişimi için merkezi bir öneme sahiptir. Mikrobiyota, sadece lokal bağırsak hücrelerini düzenlemekle kalmaz ayrıca bileşenlerinin ve metabolitlerinin sistemik dolaşım yoluyla periferik dokuları etkilemesiyle geniş bir etki alanına da sahiptir (Cai ve ark., 2022).

Bağırsak mikrobiyotasının IBH patogeneze katılımı üç temel yol üzerinden gerçekleşir. Bunlar; konakçı mukozal bariyerinin değiştirilmesi, konakçı hücresel bağışıklık fonksiyonunun etkilenmesi ve diyet faktörleri ile konakçı kaynaklı ürünlerin metabolize edilmesidir. Metagenomik ve metabolomik teknolojiler, probiyotiklerin etkilerini spesifik genlerle ilişkilendirirse de bu kontrol mekanizmalarının kesin ayrıntıları henüz tam olarak anlaşılamamıştır (Lee ve Chang, 2021).

GENETİKTEN EPİGENETİĞE GEÇİŞ

Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), IBH'ye yatkınlıkla ilişkili 163 lokus tespit etmiştir. Fakat bu genetik lokuslar, hastalık değişkenliğinin yalnızca küçük bir bölümünü açıklamaktadır. Monoizigot ikiz çalışmalarında bile IBH konkordans oranının %50'nin altında kalması, çevresel faktörlerin hastalığın başlangıcı ve ilerlemesi üzerindeki baskın etkisine işaret etmektedir (Graham ve Xavier, 2020).

Epigenetik, DNA dizisini değiştirmeden gen işlevinde kalıtsal değişikliklere yol açan ve memeli hücrelerinin transkripsiyon programlarını çevrelerine göre uyarlamasını sağlayan mekanizmadır (Lo ve ark., 2022). Bu bağlamda epigenetik modifikasyonlar, çevresel sinyalleri (diyet, stres ve mikrobiyota) alıp, kronik inflamasyon gibi stabil fenotipik sonuçlara dönüştüren araç rolünü üstlenir. Bu durum, bağırsak mikrobiyotası ve onun türev metabolitlerinin, konakçı kromatin durumunu ve işlevini manipüle etmek için konakçı epigenetik modifikasyonlarıyla etkileşime girebileceği hipotezini güçlendirmektedir (Srouf ve ark., 2022).

EPİGENETİK ve BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI

Epigenetik mekanizmalar; DNA metilasyonu (DNAm), histon modifikasyonları, ncRNA düzenlemesi ve kromatin yeniden modellenmesi dahil olmak üzere bir dizi dinamik düzenleyici süreçten oluşmaktadır. GWAS, DNA Metiltransferaz 3a (DNMT3a) ve DNMT3b gibi enzimleri IBH ile ilişkili temel epigenetik düzenleyiciler olarak tanımlamıştır (Franke ve ark., 2010).

EPIGENETİĞİN TEMEL MEKANİZMALARI

DNA Metilasyonu (DNAm)

DNAm, DNMT'ler aracılığıyla DNA'nın sitozin bazına metil gruplarının eklenmesiyle gen ifadesini düzenleyen bir modifikasyondur. Bu süreç, S-adenosilmetiyonin (SAM) donöründen bir metil grubunun sitozinin C-5 pozisyonuna transfer edilmesiyle 5-metilsitozin oluşumunu içermektedir (Zamudio ve ark., 2015). DNAm genellikle genleri sustururken, bu süreç TET dioksijenaz ailesi enzimleri tarafından geri döndürülebilir (DNA demetilasyonu). Kolon, folat gibi bakteriyel biyosentez ürünlerine sürekli maruz kaldığı için DNAm açısından önemli bir organdır. IBH hastalarında, hastalık ilerlemesiyle yakından ilişkili olan periferik kan veya kolon dokusunda önemli DNAm değişiklikleri saptanmıştır (Lin ve ark., 2012).

Histon Modifikasyonları (PTM'ler)

Histon post-translasyonel modifikasyonları (PTM'ler), histon yapıları üzerindeki "kuyruklarda" meydana gelir ve konakçı kromatininin düzenlenmesinde rol oynarlar. Klasik PTM'ler arasında asetilasyon, metilasyon, ubikuitinasyon ve glikozilasyon bulunurken; laktilasyon, krotonilasyon ve süksinilasyon gibi yeni modifikasyonlar da tespit edilmiştir. Bu modifikasyonlar, histon asetilazlar, deasetilazlar, metilazlar ve demetilazlar gibi zıt etkili enzim sınıfları tarafından dinamik olarak kontrol edilir ve mikrobiyal metabolitler ile çevresel faktörlerden etkilenir (Suganuma ve Workman, 2011).

Kodlamayan RNA'lar (ncRNA'lar)

Protein kodlamayan RNA molekülleri olan ncRNA'lar (lncRNA'lar, miRNA'lar, rRNA'lar ve tRNA'lar), gen ifadesinin transkripsiyonel ve post-transkripsiyonel düzeylerde düzenlenmesinde ve epigenetik modifikasyonlarda kilit rol oynarlar (Zhang ve ark., 2019).

Kromatin Yeniden Modellemesi

Kromatin yeniden modellemesi, transkripsiyon faktörleri ve ATP'ye bağımlı yeniden modelleme kompleksleri aracılığıyla kromatin yapısını düzenleyen bir süreçtir. Nükleozom yoğunluğunu ve DNA-histon etkileşimlerini değiştirerek, DNA erişilebilirliğini ve hücrel transkripsiyon programlarını etkiler (Yan ve Chen, 2020).

MİKROBİYOTA ve EPİGENETİK ETKİLEŞİM

MEKANİZMALARI

Mikroorganizmaların konakçı fizyolojisini epigenetik olarak etkilemesi, üç ana mekanizma üzerinden gerçekleşebilir. Bunlar; DNA veya histon modifiye edici donörleri etkileyerek mikrobiyal metabolizmayı değiştirme, epigenetik modifiye edici enzimlerin aktivitesini modüle etme veya epigenetik yolları yönlendiren konakçı-hücre süreçlerini başlatma (Aoyama ve ark., 2010).

Epigenetik enzimlerin aktivitesi, S-adenosilmetiyonin (SAM) gibi ara metabolitlerin, vitaminlerin ve minerallerin yeterli mevcudiyetine bağlıdır. Bu moleküllerin substrat veya kofaktör olarak işlevi, hücrel metabolik durumun kromatin düzenlemesine

bağlanmasını sağlar. Bağırsak mikrobiyotası, Kısa Zincirli Yağ Asitleri (KZYA/SCFA'lar) ve poliaminler gibi metabolitler aracılığıyla DNMT aktivitesini modüle ederek DNAm'yi etkileyen başlıca mikrobiyoma duyarlı epigenetik modifikasyonları kontrol eder (Sun ve ark., 2022).

Epigenomik araştırmaların klinik odak noktası genellikle kanser üzerinedir. Bu nedenle, IBH'de gözlemlenen mikrobiyoma duyarlı epigenetik modifikasyonların derinlemesine incelenmesi, IBH hastalarında artan kolorektal kanser (KRK) riski düşünüldüğünde, hastalık ilerlemesindeki ortak yolları veya potansiyel biyobelirteçleri belirlemek açısından büyük önem taşımaktadır. Mikrobiyota disbiyozisinin, DNMT/HDAC aktivitesini etkileyen metabolitler aracılığıyla, konakçı hücrelerin gen ifadesini düzenleme kapasitesini ciddi şekilde tehlikeye atması, epigenetik değişikliklerin kronik inflamasyonun stabilize edici uygulayıcısı olduğunu göstermektedir (Arrowsmith ve ark., 2012).

ÇEVRESEL FAKTÖRLERİN BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI ve METABOLİTLERİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Çevresel faktörler (sigara, antibiyotikler, stres, diyet) IBH patogenezinde kritik bir rol oynar (Vieujean ve ark., 2022).

Sigara ve Mikrobiyota Değişiklikleri

Sigara, bağırsak mikrobiyotasının bileşimini modüle edebilir. Sigara bırakıldıktan sonra mikrobiyal çeşitliliğin arttığı, Firmicutes ve Actinobacteria oranlarının yükseldiği, buna karşın Bacteroidetes ve

Proteobacteria oranlarının azaldığı gözlemlenmiştir. Hayvan modellerinde, sigara dumanı maruziyetinin *Lactobacillus* spp.'de azalmaya, safra asitleri metabolitlerinde (taurodeoksikolik asit) artışa, karsinogenik MAPK/ERK sinyal yolunun güçlenmesine ve bağırsak bariyeri fonksiyonunun bozulmasına yol açtığı belirlenmiştir (Bai ve ark., 2022).

Diyetin İki Yönlü Etkisi

Diyet, IBH için hem bir risk faktörü hem de bir terapötik yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Kısa süreli (beş günlük) diyet değişiklikleri bile mikrobiyal bileşimi ve gen aktivitesini hızla yeniden şekillendirmeye yetmektedir (David ve ark., 2014).

Anti-inflamatuar özelliklere sahip doymamış yağ asitleri ve lif açısından zengin olan Akdeniz, Hint, Japon ve Güneydoğu Asya diyetleri faydalıdır. Buna karşılık, doymuş yağ asitleri açısından zengin, lif ve şeker açısından yetersiz olan Batı tipi, yüksek yağlı diyetler, bağırsak mikrobiyomu üzerinde olumsuz düzenlemeler yaparak *Bifidobacterium* ve *Akkermansia muciniphila* gibi bariyer onarımını destekleyen mikroorganizmaların bolluğunu azaltır. Bu tür diyetler, innate bağışıklık reseptörlerini aktive ederek inflamasyonu şiddetlendirebilir (Hashash ve ark., 2024).

KH şiddeti ile omega-6 (ω -6) PUFA'lar, sakkaroz ve fast food diyetleri arasında pozitif bir korelasyon mevcuttur. Anne sütü ve diyet lifi tüketimi ise koruyucu etkiler sunar. IBH'deki ilerleme, çevresel risk faktörlerinin (sigara, yüksek yağlı diyet) tetiklediği pro-inflamatuar epigenetik sinyaller ile sağlıklı diyetlerin (lif, ω -3

PUFA'lar) desteklediği anti-inflamatuar epigenetik modifikasyonlar arasındaki dinamik bir denge savaşı olarak görülmelidir (de Castro ve ark., 2021).

Nutrisyonel Epigenetik

Yüksek lifli gıdalardaki karmaşık fitokimyasallar, bağırsak mikrobiyotası tarafından KZYA'lara ve polifenolik bileşiklere metabolize edilir. Bu metabolitler, epigenetik modifikasyonlar yoluyla gen ifadesini modüle ederek BEH'ler ile etkileşime girer (Bolte ve ark., 2021). Özellikle ω -3 PUFA'lar ve polifenoller, KZYA üreticilerinin bolluğunu artırmak için kullanılabilir. Çevresel risk faktörleri, epigenetik düzenlemeyi (DNMT/HDAC aktivitesi) bozacak ve inflamasyonu tetikleyecek metabolitleri artırırken, sağlıklı diyetler, düzenleyici T hücrelerinin gelişimini destekleyen anti-inflamatuar epigenetik modifikasyonları desteklemektedir (Arifuzzaman ve ark., 2022).

EPIGENETİKTE BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI METABOLİTLERİ

Mikrobiyal metabolit profili, diyet, modifiye edilmiş insan kaynaklı metabolitler ve mikrobiyal türevli bileşikler tarafından şekillendirilir ve konakçı-mikrop etkileşimlerini belirler. Bu metabolitler, temel konakçı epigenetik enzimleri için substrat veya kofaktör görevi görerek IBH'de epigenetik değişikliklere aracılık eder (Franzosa ve ark., 2019).

Kısa Zincirli Yağ Asitleri (KZYA/SCFA)

Kısa Zincirli Yağ Asitleri (asetat, bütirat, propiyonat), kolondaki anaerobların fermente edilmemiş karbonhidratları fermente etmesiyle üretilen en iyi bilinen metabolitlerdir. IBH hastalarında, *Faecalibacterium prausnitzii* gibi KZYA üreten bakterilerin sayısında azalma (disbiyozis) yaygındır. KZYA'lardaki düşüş, mukus üretimini ve bariyer bütünlüğünü bozarak bağışıklık sistemi bozukluklarına yol açar (Furusawa ve ark., 2013).

Kısa Zincirli Yağ Asitleri, özellikle bütirat, Histon Deasetilazları (HDAC'ler) inhibe ederek koruyucu etkiler gösterir. Bu durum, histon asetilasyonunu artırır ve IBH ilerlemesini modüle eder. Bütirat, Foxp3 bölgesinde UDAC aktivasyonunu inhibe ederek düzenleyici T hücrelerinin (Treg) gelişimini ve ifadesini teşvik eder. KZYA'lar, histon asetilasyonunu artırarak kromatini açar ve genel olarak gen transkripsiyonunu teşvik eden bir epigenetik etkiye sahiptir (Mathewson ve ark., 2016).

Mikro Besinler ve Tek Karbon Metabolizması

Folat (B vitamini), DNA sentezi ve DNA metilasyonu (DNAm) için temel bir donördür. *Lactobacilli* ve *Bifidobacteria* gibi kommensal bakteriler folat sentezleyerek bağırsakta DNAm'yi artırır (Crider ve ark., 2012). Folat, tek karbon metabolik yolunu başlatmak için metiyonin döngüsüne katılarak DNMT kompleksi için bir metil donörü olan S-adenosilmetiyonin (SAM) üretimini teşvik eder. Bu metil donörlerinin bağırsak mikrobiyotası tarafından sağlanması,

konakçı hücrelerinin gen ifadesini düzenleme kapasitesi üzerinde kritik bir metabolik etkiye sahiptir (Horniblow ve ark., 2022).

Polifenoller ve Enzimatik İnhibisyon

Polifenolik bileşikler, bağırsak mikrobiyotası tarafından KZYA türevlerine metabolize edilerek IBH'yi hafifletmeye yardımcı olur. Polifenoller, hücre içi SAM konsantrasyonlarını azaltarak veya DNMT'ye bağlanma yarıklarına girerek rekabetçi veya rekabetçi olmayan inhibisyon oluşturarak DNMT aktivitesini ve DNAm'yi inhibe eder (Kawabata ve ark., 2019). Örnek olarak, Kurkumin, DNMT1'i kovalent olarak bloke ederek oksidatif stresi azaltır. Epigallokateşin-3-gallat (EGCG) ise, DNMT inhibitörü olarak görev yapmanın yanı sıra histon asetilasyonunu, özellikle H3K9/14ac ve H3ac bölgelerinde artırır (Crider ve ark., 2012).

Safra Asitleri ve Histon Düzenlemesi

Safra asitleri (BA'lar) ve mikrobiyota arasında çift yönlü bir ilişki mevcuttur. Aktif IBH hastalarında konjuge BA seviyeleri yükselirken, sekonder BA seviyeleri (LCA, DCA) azalmıştır; bu durum, *Ruminococcaceae* bolluğundaki azalmayla ilişkilidir (Duboc ve ark., 2013).

Epigenetik Mekanizma: Birincil safra asitlerinden anaerob bakterilerce dönüştürülen sekonder safra asitlerinin (DCA, LCA), Histon Deasetilazları (HDAC'leri) aktive ettiği ve histon hipoasetilasyonuna yol açtığı gözlemlenmiştir. Ursodeoksikolik asit (UDCA) de histon hipoasetilasyonunu indükleyerek kromatini

düzenler (Sinha ve ark., 2020). Bu mekanizma, KZYA'ların HDAC'leri inhibe etme etkisinin tam tersidir. Sekonder safra asitleri gibi konakçı-mikrobiyal modifiye metabolitlerin HDAC aktivasyonu yoluyla gen susturmayı (hipoasetilasyon) teşvik etmesi, bağırsak homeostazı için hassas bir kontrol mekanizması sağlar ve KZYA'ların asetilasyonu teşvik eden rolüyle bir denge oluşturur (Akare ve ark., 2006).

BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI ve METABOLİTLERİNİN IBH İLERLEMESİNİ EPİGENETİK MEKANİZMALAR YOLUYLA ETKİLEMESİ

DNA METİLASYONU YOLUYLA İLERLEME

Mikrobiyota, kolondaki BEH'lerdeki düşük metilasyonlu bölgelerde düzenleyici elementlerde derin epigenetik değişiklikler indükleyerek intestinal homeostazın sürdürülmesinde kritik bir rol oynar. Mikrobiyota maruziyetinin neden olduğu bu epigenetik yeniden modelleme, BEH'lerin fonksiyonel gen ifade programlarını etkilemek için gereklidir (Lucafò ve ark., 2021).

DNA_m, aynı zamanda IBH ve KRK arasındaki karmaşık ilişkiye aracılık eder. IBH ile ilişkili KRK'ler, sporadik KRK'lerden farklı DNA_m profillerine sahiptir ve DNA_m, KRK ilerlemesinde rol oynayan genlerin transkripsiyonunu modüle eder (Pekow ve ark., 2019).

Mikrobiyota, metil donörlerinin (Folat, Metiyonin → SAM) üretimine katkıda bulunarak DNA_m sürecini doğrudan destekler. DNMT3a'daki genetik varyasyon, IBH ile ilişkilendirilmiş ve

DNMT3a işlev bozukluğunun, intestinal bariyer fonksiyonu için hayati olan global DNA hipometilasyonuna yol açtığı rapor edilmiştir. Mikrobiyota, *Uhrf1* ifadesini artırarak Treg'lerdeki DNAm'yi de düzenler; *Uhrf1*'in T hücrelerine özgü silinmesi spontan kolite neden olur (Obata ve ark., 2014).

HİSTON MODİFİKASYONLARI YOLUYLA İLERLEME

Histon Metilasyonu ve Asetilasyonu

Histon H3 lizin 4 metilasyonu (H3K4me1–3), aktif gen ifadesiyle güçlü ilişkisi nedeniyle IBH'de epigenetik hedef olarak incelenmektedir. Mikrobiyota kolonizasyonunun, konakçı dokularda H4 asetilasyon ve H3K27 metilasyon seviyelerini artırarak kromatin düzenlemesinde önemli bir etki gösterdiği tespit edilmiştir (Yang ve ark., 2023).

Bütirat, HDAC'leri inhibe ederek histon asetilasyonunu teşvik eder. Özellikle *F. prausnitzii* tarafından üretilen bütirat, HDAC1'i inhibe ederek Treg'leri düzenler ve pro-inflamatuar IL-6/STAT3/IL-17 sinyal yolunu baskılayarak deneysel enteriti hafifletir. Ayrıca bütirat, HDAC3 ve HDAC6'yı inhibe ederek p65 asetilasyonunu artırır, bu da makrofaj farklılaşmasını ve inflammatuar gen promotörlerine NF-κB'nin toplanmasını etkiler. HDAC3'ün, intestinal homeostazı sürdürmek için kommensal mikrobiyal sinyalleri koordine ettiği bilinmektedir (Sarkar ve ark., 2023).

Histon Laktilasyonu ve Açılması

Histon laktilasyonu, yeni keşfedilen bir PTM olup, metabolizma sırasında biriken laktik asidin histon lizin modifikasyonunu teşvik etmesiyle gen transkripsiyonunu düzenler. Laktat, makrofajların pro-inflamatuar durumdan onarıcı duruma geçişini kolaylaştırarak inflamasyonu modüle etme potansiyeline sahiptir (Chang ve ark., 2014).

Histon açılması (asetilasyon, krotonilasyon), KZYA'lar gibi metabolitlere karşı in vivo olarak hassastır. Bütirat, HDAC2 inhibitörü olarak hareket ederek bütiril-KoA ve krotonil-KoA üretimini artırır ve kolonda histon krotonilasyonunu kolaylaştırarak bağırsak homeostazını sürdürür. Bu, SCFA'ların hem asetilasyon hem de krotonilasyon yoluyla kromatin yapısını ve metabolizma ile ilişkili genlerin ifadesini etkilediğini göstermektedir (Wu ve ark., 2020).

Histon Ubikuitinasyonu ve Glikozilasyonu

Ubikuitinasyon, inflammatuar yanıtta önemli bir PTM'dir. Deubikuitinaz enzimler (DUB'ler), ubikuitin sinyal yolunu düzenleyerek IBH'de rol oynar. OTUD4 ve OTUD6A gibi DUB'ler, sırasıyla MyD88 ve NLRP3'ün poliubikuitinasyonunu inhibe ederek intestinal inflamasyonu ve antimikrobiyal immün yanıtı modüle eder (Das ve ark., 2019).

Glikozilasyon, BEH'lerin yüzeyinde meydana gelir ve mikrobiyotaya ile BEH'ler arasındaki etkileşimde yer alır. Epitel glikozilasyonundaki değişiklikler (müsin-tipi O-glikanlar dahil), IBH'de ekolojik disbiyotaya yol açar. Glikozilasyon değişikliklerinin

inflamasyondan önce bile meydana geldiği ve genetik yatkınlığın ötesinde, IBH'nin erken yaşam mikrobiyotası tarafından programlanmış epigenetik güvenlik açıklarıyla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (Liu ve ark., 2023).

KODLAMAYAN RNA'LAR (NCRNA) YOLUYLA İLERLEME

Uzun Kodlamayan RNA (lncRNA)

lncRNA'lar, IBH'de epitelyal hücre apoptozunu ve mukozal bariyer geçirgenliğini etkiler. H19 lncRNA'sı, IL22 tarafından indüklenen bir inflamatuvar lncRNA olup, BEH proliferasyonunun negatif düzenleyicilerini antagonize ederek mukozal yenilenmeyi teşvik eder. Mikrobiyota, Snhg9 lncRNA'sının ifadesini baskılayarak ince bağırsak lipid metabolizmasını değiştirebilir (Wang ve ark., 2023).

MikroRNA (miRNA)

MikroRNA'lar, mRNA'lara bağlanarak protein çevirisini düzenler. miR-31 ifadesi IBH şiddetiyle pozitif korelasyon gösterir ve miR-31'in bağırsak epiteline özgü silinmesi koliti şiddetlendirir; miR-31, inflamatuvar faktör reseptörlerini baskılayarak epitel onarımını hızlandırır. Ek olarak fekal let-7b ve miR-21 gibi miRNA'ların bağırsak mikrobiyotasını değiştirerek kronik inflamasyonu tetiklediği gösterilmiştir (Casado-Bedmar ve ark., 2024).

Kromatin Yeniden Modellemesi

Mikrobiyal kaynaklı asetat, enteroendokrin hücreler içinde Tip60 histon asetiltransferaz kompleksi aracılığıyla kromatin yeniden modellemesini indükleyebilir. Smarcd1 adlı kromatin yeniden modelleme faktörünün bağırsak epitelinde hedeflenmiş silinmesi, kolit direncine ve kromatin erişilebilirliğinde değişikliklere yol açar, bu da antimikrobiyal savunmadaki rolünü gösterir (Kazakevych ve ark., 2020).

SONUÇ

IBH patogenezi, çevresel tetikleyicilerle etkileşen genetik yatkınlıkların ve sonuç olarak ortaya çıkan bağırsak mikrobiyotası disbiyozisinin karmaşık bir sonucudur. Epigenetik modifikasyonlar, IBH'de genotipin fenotipe dönüşümünü açıklayarak ve konakçı-mikrop/metabolit ilişkilerine aracılık ederek merkezi bir rol oynamaktadır (Benfey ve Mitchell-Olds, 2008).

Konakçı DNA metilasyonu ve gen ifadesi, bağırsak mikrobiyotasından daha belirgin bir inflamatuvar gradyan gösterdiğinden, epigenetik mekanizmaların konakçı gen ifadesi ile mikrobiyota arasındaki etkileşime aracılık ettiği kesindir. Bu bulgu, epigenetik durumun, dalgalanan mikrobiyal kompozisyonundan daha kararlı bir hastalık ilerlemesi kaydı sunduğunu göstermektedir. Bu nedenle, DNMT3A metilasyon düzeyleri veya H3K4me3 profilleri gibi epigenetik biyobelirteçleri izlemek, hastanın gerçek inflamatuvar yükünü ve tedavi yanıtını değerlendirmede klinik olarak daha stabil ölçümler sağlayabilir (Lamb ve ark., 2022).

Epigenetik modifikasyonların birbirine bağımlı doğası, kapsamlı bir anlayış için çoklu-omik analizlerinin (genomik, proteomik, metabolomik, mikrobiyomik ve epigenetik verilerinin entegrasyonu) zorunlu olduğunu göstermektedir. Bu entegre yaklaşımlar, IBH'nin moleküler atlasını oluşturmak ve gelecekteki hassas tıp stratejileri için temel oluşturmak amacıyla eşi görülmemiş fırsatlar sunmaktadır (Zhang ve ark., 2022).

Mevcut araştırmalar genellikle izole bir şekilde yürütülmüştür. DNAm kapsamlı bir şekilde incelenmişken, laktilasyon ve

glikozilasyon gibi diğerk PTM'ler hala hayvan modelleri ve hücre kültürü çalışmalarıyla sınırlıdır. Bu sınırlamalar, gelecekteki araştırmaların odağını, birden fazla histon modifiye edici enzimi veya yolunu hedefleyen kombinasyon tedavilerine kaydırması gerektiğini düşündürmektedir. IBH için daha spesifik ve hedeflenmiş inhibitörlerin geliştirilmesi ve ilgili biyobelirteçlerin belirlenmesi, hassas tıp yaklaşımlarının klinik çevirisi için kritik öneme sahiptir (Ryan ve ark., 2020).

KAYNAKÇA

- Akare, S., Jean-Louis, S., Chen, W., Wood, D. J., Powell, A. A., & Martinez, J. D. (2006). Ursodeoxycholic acid modulates histone acetylation and induces differentiation and senescence. *International journal of cancer*, 119(12), 2958–2969. <https://doi.org/10.1002/ijc.22231>
- Aoyama, M., Kotani, J., & Usami, M. (2010). Butyrate and propionate induced activated or non-activated neutrophil apoptosis via HDAC inhibitor activity but without activating GPR-41/GPR-43 pathways. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 26(6), 653–661. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2009.07.006>
- Arifuzzaman, M., Won, T. H., Li, T. T., Yano, H., Digumarthi, S., Heras, A. F., Zhang, W., Parkhurst, C. N., Kashyap, S., Jin, W. B., Putzel, G. G., Tsou, A. M., Chu, C., Wei, Q., Grier, A., JRI IBD Live Cell Bank Consortium, Worgall, S., Guo, C. J., Schroeder, F. C., & Artis, D. (2022). Inulin fibre promotes microbiota-derived bile acids and type 2 inflammation. *Nature*, 611(7936), 578–584. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05380-y>
- Arrowsmith, C. H., Bountra, C., Fish, P. V., Lee, K., & Schapira, M. (2012). Epigenetic protein families: a new frontier for drug discovery. *Nature reviews. Drug discovery*, 11(5), 384–400. <https://doi.org/10.1038/nrd3674>
- Bai, X., Wei, H., Liu, W., Coker, O. O., Gou, H., Liu, C., Zhao, L., Li, C., Zhou, Y., Wang, G., Kang, W., Ng, E. K., & Yu, J. (2022). Cigarette smoke promotes colorectal cancer through modulation

- of gut microbiota and related metabolites. *Gut*, 71(12), 2439–2450. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-325021>
- Benfey, P. N., & Mitchell-Olds, T. (2008). From genotype to phenotype: systems biology meets natural variation. *Science (New York, N.Y.)*, 320(5875), 495–497. <https://doi.org/10.1126/science.1153716>
- Bolte, L. A., Vich Vila, A., Imhann, F., Collij, V., Gacesa, R., Peters, V., Wijmenga, C., Kurilshikov, A., Campmans-Kuijpers, M. J. E., Fu, J., Dijkstra, G., Zhernakova, A., & Weersma, R. K. (2021). Long-term dietary patterns are associated with pro-inflammatory and anti-inflammatory features of the gut microbiome. *Gut*, 70(7), 1287–1298. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322670>
- Cai, J., Sun, L., & Gonzalez, F. J. (2022). Gut microbiota-derived bile acids in intestinal immunity, inflammation, and tumorigenesis. *Cell host & microbe*, 30(3), 289–300. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2022.02.004>
- Casado-Bedmar, M., Roy, M., Berthet, L., Hugot, J. P., Yang, C., Manceau, H., Peoc'h, K., Chassaing, B., Merlin, D., & Viennois, E. (2024). Fecal let-7b and miR-21 directly modulate the intestinal microbiota, driving chronic inflammation. *Gut microbes*, 16(1), 2394249. <https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2394249>
- Chang, P. V., Hao, L., Offermanns, S., & Medzhitov, R. (2014). The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of*

America, 111(6), 2247–2252.

<https://doi.org/10.1073/pnas.1322269111>

Crider, K. S., Yang, T. P., Berry, R. J., & Bailey, L. B. (2012). Folate and DNA methylation: a review of molecular mechanisms and the evidence for folate's role. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 3(1), 21–38. <https://doi.org/10.3945/an.111.000992>

Crider, K. S., Yang, T. P., Berry, R. J., & Bailey, L. B. (2012). Folate and DNA methylation: a review of molecular mechanisms and the evidence for folate's role. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 3(1), 21–38. <https://doi.org/10.3945/an.111.000992>

Das, R., Schwintzer, L., Vinopal, S., Aguado Roca, E., Sylvester, M., Oprisoreanu, A. M., Schoch, S., Bradke, F., & Broemer, M. (2019). New roles for the de-ubiquitylating enzyme OTUD4 in an RNA-protein network and RNA granules. *Journal of cell science*, 132(12), jcs229252. <https://doi.org/10.1242/jcs.229252>

David, L. A., Maurice, C. F., Carmody, R. N., Gootenberg, D. B., Button, J. E., Wolfe, B. E., Ling, A. V., Devlin, A. S., Varma, Y., Fischbach, M. A., Biddinger, S. B., Dutton, R. J., & Turnbaugh, P. J. (2014). Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, 505(7484), 559–563. <https://doi.org/10.1038/nature12820>

de Castro, M. M., Pascoal, L. B., Steigleder, K. M., Siqueira, B. P., Corona, L. P., Ayrizono, M. L. S., Milanski, M., & Leal, R. F. (2021). Role of diet and nutrition in inflammatory bowel disease. *World journal of experimental medicine*, 11(1), 1–16. <https://doi.org/10.5493/wjem.v11.i1.1>

- Duboc, H., Rajca, S., Rainteau, D., Benarous, D., Maubert, M. A., Quervain, E., Thomas, G., Barbu, V., Humbert, L., Despras, G., Bridonneau, C., Dumetz, F., Grill, J. P., Masliah, J., Beaugerie, L., Cosnes, J., Chazouillères, O., Poupon, R., Wolf, C., Mallet, J. M., ... Seksik, P. (2013). Connecting dysbiosis, bile-acid dysmetabolism and gut inflammation in inflammatory bowel diseases. *Gut*, 62(4), 531–539. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302578>
- Franke, A., McGovern, D. P., Barrett, J. C., Wang, K., Radford-Smith, G. L., Ahmad, T., Lees, C. W., Balschun, T., Lee, J., Roberts, R., Anderson, C. A., Bis, J. C., Bumpstead, S., Ellinghaus, D., Festen, E. M., Georges, M., Green, T., Haritunians, T., Jostins, L., Latiano, A., ... Parkes, M. (2010). Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nature genetics*, 42(12), 1118–1125. <https://doi.org/10.1038/ng.717>
- Franzosa, E. A., Sirota-Madi, A., Avila-Pacheco, J., Fornelos, N., Haiser, H. J., Reinker, S., Vatanen, T., Hall, A. B., Mallick, H., McIver, L. J., Sauk, J. S., Wilson, R. G., Stevens, B. W., Scott, J. M., Pierce, K., Deik, A. A., Bullock, K., Imhann, F., Porter, J. A., Zhernakova, A., ... Xavier, R. J. (2019). Gut microbiome structure and metabolic activity in inflammatory bowel disease. *Nature microbiology*, 4(2), 293–305. <https://doi.org/10.1038/s41564-018-0306-4>
- Furusawa, Y., Obata, Y., Fukuda, S., Endo, T. A., Nakato, G., Takahashi, D., Nakanishi, Y., Uetake, C., Kato, K., Kato, T.,

- Takahashi, M., Fukuda, N. N., Murakami, S., Miyauchi, E., Hino, S., Atarashi, K., Onawa, S., Fujimura, Y., Lockett, T., Clarke, J. M., ... Ohno, H. (2013). Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature*, 504(7480), 446–450.
<https://doi.org/10.1038/nature12721>
- Glassner, K. L., Abraham, B. P., & Quigley, E. M. M. (2020). The microbiome and inflammatory bowel disease. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 145(1), 16–27.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.11.003>
- Graham, D. B., & Xavier, R. J. (2020). Pathway paradigms revealed from the genetics of inflammatory bowel disease. *Nature*, 578(7796), 527–539.
<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2025-2>
- Guo, X., Li, J., Xu, J., Zhang, L., Huang, C., Nie, Y., & Zhou, Y. (2025). Gut microbiota and epigenetic inheritance: implications for the development of IBD. *Gut microbes*, 17(1), 2490207.
<https://doi.org/10.1080/19490976.2025.2490207>
- Hashash, J. G., Elkins, J., Lewis, J. D., & Binion, D. G. (2024). AGA Clinical Practice Update on Diet and Nutritional Therapies in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Expert Review. *Gastroenterology*, 166(3), 521–532.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2023.11.303>
- Horniblow, R. D., Pathak, P., Balacco, D. L., Acharjee, A., Lles, E., Gkoutos, G., Beggs, A. D., & Tselepis, C. (2022). Iron-mediated epigenetic activation of NRF2 targets. *The Journal of nutritional*

biochemistry, 101, 108929.

<https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2021.108929>

Kawabata, K., Yoshioka, Y., & Terao, J. (2019). Role of Intestinal Microbiota in the Bioavailability and Physiological Functions of Dietary Polyphenols. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 24(2), 370. <https://doi.org/10.3390/molecules24020370>

Kazakevych, J., Denizot, J., Liebert, A., Portovedo, M., Mosavie, M., Jain, P., Stellato, C., Fraser, C., Corrêa, R. O., Célestine, M., Mattiuz, R., Okkenhaug, H., Miller, J. R., Vinolo, M. A. R., Veldhoen, M., & Varga-Weisz, P. (2020). Smarcad1 mediates microbiota-induced inflammation in mouse and coordinates gene expression in the intestinal epithelium. *Genome biology*, 21(1), 64. <https://doi.org/10.1186/s13059-020-01976-7>

Lamb, C. A., Saifuddin, A., Powell, N., & Rieder, F. (2022). The Future of Precision Medicine to Predict Outcomes and Control Tissue Remodeling in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*, 162(5), 1525–1542. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.09.077>

Lee, M., & Chang, E. B. (2021). Inflammatory Bowel Diseases (IBD) and the Microbiome-Searching the Crime Scene for Clues. *Gastroenterology*, 160(2), 524–537. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.09.056>

Lin, Z., Hegarty, J. P., Yu, W., Cappel, J. A., Chen, X., Faber, P. W., Wang, Y., Poritz, L. S., Fan, J. B., & Koltun, W. A. (2012). Identification of disease-associated DNA methylation in B cells from Crohn's disease and ulcerative colitis patients. *Digestive*

diseases and sciences, 57(12), 3145–3153.
<https://doi.org/10.1007/s10620-012-2288-z>

- Liu, X., Fang, Y., Lv, X., Hu, C., Chen, G., Zhang, L., Jin, B., Huang, L., Luo, W., Liang, G., & Wang, Y. (2023). Deubiquitinase OTUD6A in macrophages promotes intestinal inflammation and colitis via deubiquitination of NLRP3. *Cell death and differentiation*, 30(6), 1457–1471. <https://doi.org/10.1038/s41418-023-01148-7>
- Lo, C. H., Khandpur, N., Rossato, S. L., Lochhead, P., Lopes, E. W., Burke, K. E., Richter, J. M., Song, M., Ardisson Korat, A. V., Sun, Q., Fung, T. T., Khalili, H., Chan, A. T., & Ananthakrishnan, A. N. (2022). Ultra-processed Foods and Risk of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: A Prospective Cohort Study. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 20(6), e1323–e1337. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.08.031>
- Lucafò, M., Curci, D., Franzin, M., Decorti, G., & Stocco, G. (2021). Inflammatory Bowel Disease and Risk of Colorectal Cancer: An Overview From Pathophysiology to Pharmacological Prevention. *Frontiers in pharmacology*, 12, 772101. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.772101>
- Mathewson, N. D., Jenq, R., Mathew, A. V., Koenigsknecht, M., Hanash, A., Toubai, T., Oravec-Wilson, K., Wu, S. R., Sun, Y., Rossi, C., Fujiwara, H., Byun, J., Shono, Y., Lindemans, C., Calafiore, M., Schmidt, T. M., Honda, K., Young, V. B., Pennathur, S., van den Brink, M., ... Reddy, P. (2016). Gut

- microbiome-derived metabolites modulate intestinal epithelial cell damage and mitigate graft-versus-host disease. *Nature immunology*, 17(5), 505–513. <https://doi.org/10.1038/ni.3400>
- Obata, Y., Furusawa, Y., Endo, T. A., Sharif, J., Takahashi, D., Atarashi, K., Nakayama, M., Onawa, S., Fujimura, Y., Takahashi, M., Ikawa, T., Otsubo, T., Kawamura, Y. I., Dohi, T., Tajima, S., Masumoto, H., Ohara, O., Honda, K., Hori, S., Ohno, H., ... Hase, K. (2014). The epigenetic regulator Uhrf1 facilitates the proliferation and maturation of colonic regulatory T cells. *Nature immunology*, 15(6), 571–579. <https://doi.org/10.1038/ni.2886>
- Pekow, J., Hernandez, K., Meckel, K., Deng, Z., Haider, H. I., Khalil, A., Zhang, C., Talisila, N., Siva, S., Jasmine, F., Li, Y. C., Rubin, D. T., Hyman, N., Bissonnette, M., Weber, C., & Kibriya, M. G. (2019). IBD-associated Colon Cancers Differ in DNA Methylation and Gene Expression Profiles Compared With Sporadic Colon Cancers. *Journal of Crohn's & colitis*, 13(7), 884–893. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz014>
- Ryan, F. J., Ahern, A. M., Fitzgerald, R. S., Laserna-Mendieta, E. J., Power, E. M., Clooney, A. G., O'Donoghue, K. W., McMurdie, P. J., Iwai, S., Crits-Christoph, A., Sheehan, D., Moran, C., Flemer, B., Zomer, A. L., Fanning, A., O'Callaghan, J., Walton, J., Temko, A., Stack, W., Jackson, L., ... Claesson, M. J. (2020). Colonic microbiota is associated with inflammation and host epigenomic alterations in inflammatory bowel disease. *Nature communications*, 11(1), 1512. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15342-5>

- Sarkar, A., Mitra, P., Lahiri, A., Das, T., Sarkar, J., Paul, S., & Chakrabarti, P. (2023). Butyrate limits inflammatory macrophage niche in NASH. *Cell death & disease*, 14(5), 332. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05853-6>
- Sinha, S. R., Haileselassie, Y., Nguyen, L. P., Tropini, C., Wang, M., Becker, L. S., Sim, D., Jarr, K., Spear, E. T., Singh, G., Namkoong, H., Bittinger, K., Fischbach, M. A., Sonnenburg, J. L., & Habtezion, A. (2020). Dysbiosis-Induced Secondary Bile Acid Deficiency Promotes Intestinal Inflammation. *Cell host & microbe*, 27(4), 659–670.e5. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.01.021>
- Srour, B., Kordahi, M. C., Bonazzi, E., Deschasaux-Tanguy, M., Touvier, M., & Chassaing, B. (2022). Ultra-processed foods and human health: from epidemiological evidence to mechanistic insights. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*, 7(12), 1128–1140. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00169-8](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00169-8)
- Suganuma, T., & Workman, J. L. (2011). Signals and combinatorial functions of histone modifications. *Annual review of biochemistry*, 80, 473–499. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-061809-175347>
- Sun, L., Zhang, H., & Gao, P. (2022). Metabolic reprogramming and epigenetic modifications on the path to cancer. *Protein & cell*, 13(12), 877–919. <https://doi.org/10.1007/s13238-021-00846-7>
- Vieujean, S., Caron, B., Haghnejad, V., Jouzeau, J. Y., Netter, P., Heba, A. C., Ndiaye, N. C., Moulin, D., Barreto, G., Danese, S., &

- Peyrin-Biroulet, L. (2022). Impact of the Exposome on the Epigenome in Inflammatory Bowel Disease Patients and Animal Models. *International journal of molecular sciences*, 23(14), 7611. <https://doi.org/10.3390/ijms23147611>
- Wang, S., Dong, Z., & Wan, X. (2024). Global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease and its associated anemia, 1990 to 2019 and predictions to 2050: An analysis of the global burden of disease study 2019. *Autoimmunity reviews*, 23(3), 103498. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103498>
- Wang, Y., Wang, M., Chen, J., Li, Y., Kuang, Z., Dende, C., Raj, P., Quinn, G., Hu, Z., Srinivasan, T., Hassell, B., Ruhn, K. A., Behrendt, C. L., Liang, T., Dou, X., Song, Z., & Hooper, L. V. (2023). The gut microbiota reprograms intestinal lipid metabolism through long noncoding RNA *Snhg9*. *Science (New York, N.Y.)*, 381(6660), 851–857. <https://doi.org/10.1126/science.ade0522>
- Wu, S. E., Hashimoto-Hill, S., Woo, V., Eshleman, E. M., Whitt, J., Engleman, L., Karns, R., Denson, L. A., Haslam, D. B., & Alenghat, T. (2020). Microbiota-derived metabolite promotes HDAC3 activity in the gut. *Nature*, 586(7827), 108–112. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2604-2>
- Yan, L., & Chen, Z. (2020). A Unifying Mechanism of DNA Translocation Underlying Chromatin Remodeling. *Trends in biochemical sciences*, 45(3), 217–227. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2019.09.002>

- Yang, W. L., Qiu, W., Zhang, T., Xu, K., Gu, Z. J., Zhou, Y., Xu, H. J., Yang, Z. Z., Shen, B., Zhao, Y. L., Zhou, Q., Yang, Y., Li, W., Yang, P. Y., & Yang, Y. G. (2023). Nsun2 coupling with RoRyt shapes the fate of Th17 cells and promotes colitis. *Nature communications*, 14(1), 863. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-36595-w>
- Zamudio, N., Barau, J., Teissandier, A., Walter, M., Borsos, M., Servant, N., & Bourc'his, D. (2015). DNA methylation restrains transposons from adopting a chromatin signature permissive for meiotic recombination. *Genes & development*, 29(12), 1256–1270. <https://doi.org/10.1101/gad.257840.114>
- Zhang, D., Tang, Z., Huang, H., Zhou, G., Cui, C., Weng, Y., Liu, W., Kim, S., Lee, S., Perez-Neut, M., Ding, J., Czyz, D., Hu, R., Ye, Z., He, M., Zheng, Y. G., Shuman, H. A., Dai, L., Ren, B., Roeder, R. G., ... Zhao, Y. (2019). Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation. *Nature*, 574(7779), 575–580. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1678-1>
- Zhang, L., Agrawal, M., Ng, S. C., & Jess, T. (2024). Early-life exposures and the microbiome: implications for IBD prevention. *Gut*, 73(3), 541–549. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2023-330002>
- Zhang, Y., Bhosle, A., Bae, S., McIver, L. J., Pishchany, G., Accorsi, E. K., Thompson, K. N., Arze, C., Wang, Y., Subramanian, A., Kearney, S. M., Pawluk, A., Plichta, D. R., Rahnavard, A., Shafquat, A., Xavier, R. J., Vlamakis, H., Garrett, W. S., Krueger, A., Huttenhower, C., ... Franzosa, E. A. (2022). Discovery of

bioactive microbial gene products in inflammatory bowel disease. *Nature*, 606(7915), 754–760.

<https://doi.org/10.1038/s41586-022-04648-7>

BÖLÜM 10:

KANSER ve MİKROBİYOTA ETKİLEŞİMİ

Erdem KÖROĞLU^{1*}, Prof. Dr. Yasemin ÜSTÜNDAĞ^{2*}, Prof.
Dr. Zülal AŞÇI TORAMAN^{3*}, Kadir Ziya KARADAĞ^{4*}

¹Elazığ Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji
A.D., Elazığ, Türkiye,
erdem.koroglu@firat.edu.tr

ORCID ID: 0000-0001-6710-7804

²Elazığ Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji
A.D., Elazığ, Türkiye,
ybulut@firat.edu.tr

ORCID ID: 0000-0002-0002-5510

³Elazığ Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji
A.D., Elazığ, Türkiye,
zulalasci@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-5202-8564

⁴Elazığ Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji
A.D., Elazığ, Türkiye,
kadirziyaa@gmail.com

ORCID ID: 0009-0009-2238-8839

GİRİŞ

İnsan vücudu, fizyolojik süreçleri ve hastalık yatkınlıklarını karmaşık bir şekilde düzenleyen, çok odaklı bir yapıda olan mikrobiyom (tüm mikroplar, genomları ve metabolitleri) ile simbiyotik bir ilişki içindedir. Son on yılda, mikrobiyotanın, kanser gelişimi, ilerlemesi, metastaz oluşumu ve çeşitli kanser tiplerinde tedaviye yanıt üzerindeki modülatör etkisi bilimsel ilgi odağı haline gelmiştir (Buchta Rosean vd., 2019).

Kanser, genellikle kişinin genetiği ve çevresel faktörlerin bir hastalığı olarak kabul edilse de, insan malignitelerinin yaklaşık %20'sinde mikroorganizmaların rolü bulunmaktadır. Mukozal yüzeylerde (örneğin gastrointestinal sistem, orofarenks) bulunan mikrobiyota, tümör mikroçevresinin (TMÇ) ayrılmaz bir parçası haline gelebilir ve tümör içi mikroplar, kanser büyümesini ve yayılımını çeşitli şekillerde etkileyebilir. Mikrobiyota ve kanser arasındaki bu karmaşık ilişki, onkobiyo (mikrobiyomun kanserle ilişkisi) olarak adlandırılır ve kanser sürecini; kanser hücreleriyle doğrudan etkileşimler, TMÇ'deki değişiklikler veya bağışıklık yanıtının modülasyonu yoluyla etkileyebilmektedir (Garrett, 2015).

Karsinogeneze Mikrobiyal Katkı Mekanizmaları

Mikrobiyota ve kişisel mikrobiyal floranın karsinogeneze katkısı, konak riskini artırıcı veya azaltıcı yönde olabilir. Bu etkileşimler üç geniş kategori altında incelenmektedir.

Hücre Proliferasyonu ve Ölüm Dengesi Üzerindeki Etkiler

Mikroplar, konak hücrelerinde transformasyon olaylarını tetikleyerek veya genomik stabiliteyi etkileyerek karsinogenezi doğrudan yönlendirebilir.

Onkomikroplar ve Genotoksinler: Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından karsinojenik olarak belirlenen 11 organizma (yedi virüs, üç helmint ve bir bakteri olan *Helicobacter pylori*) bulunmaktadır. Bunların ötesinde, bir takım bakteriler genotoksik etkileriyle kansere katkıda bulunur:

Kolibaktin Üreten *Escherichia coli* (*E. coli*): *pks* patojenite adacığı tarafından kodlanan kolibaktin, ökaryotik epitel hücrelerinde çift sarmal DNA kırıkları ve sarmallar arası çapraz bağlanmalar (interstrand crosslinks) indükleyebilen bir genotoksindir. Bu durum, kolorektal kanser (KRK) gelişiminde kilit rol oynayan mutasyonel olaylara yol açar.

Enterotoksijenik *Bacteroides fragilis* (ETBF): Kolit ve kolon tümör oluşumuyla ilişkilidir. Salgıladığı metaloproteaz olan *B. fragilis* Toksini (BFT), intestinal hücre sıkı bağlantılarını hedef alarak ve E-kadherini parçalayarak kronik inflamasyon ve doku hasarı oluşturur. Bu süreç, Wnt/ β -katenin ve NF- κ B sinyal yollarını aktive ederek tümör oluşumuna katkıda bulunur.

Cytolethal Distending Toxin (CDT): Çeşitli *e-* ve *y-proteobakteriler* tarafından üretilir ve DNA hasarı yoluyla mutasyonel olaylara katkıda bulunur.

Genomik İnstabilite: Bazı onkovirüsler (örn. İnsan Papilloma Virüsleri - HPV) onkoproteinler (E6 ve E7 gibi) eksprese ederek karsinogenezi sürdürür ve viral entegrasyon, kanserde rolü kanıtlanmış konak genlerinin amplifikasyonunu tetikleyebilir (Garrett, 2015).

İmmün Sistem Fonksiyonunun Yönlendirilmesi

Mikrobiyota, hem lokal tümör mikroçevresinde hem de sistemik olarak bağışıklık yanıtını düzenleyerek kanser gelişimi veya baskılanmasında merkezi bir rol oynar.

Kronik İnflamasyon: Mikrobiyal bir dengesizlik olan disbiyoz, kronik inflamasyona yol açabilir. İnflamasyon, hücresel mikroçevreyi değiştirir ve tümör oluşumunu destekleyen genetik ve epigenetik değişikliklerin birikmesine katkıda bulunur. Örneğin, *H. pylori* kolonizasyonu, kronik inflamasyon ve gastrik kanser gelişiminde önemli bir faktördür (Herrera-Quintana vd., 2024).

Doğal ve Adaptif İmmünite: Kommensal veya patojenlerden kaynaklanan mikrop ilişkili moleküler paternler (MAMP'ler) (lipopolisakkaritler gibi), Toll benzeri reseptörler (TLR) veya NOD benzeri reseptörler gibi örüntü tanıma reseptörleri (PRR'ler) aracılığıyla sistemik olarak algılanabilir. Bu, anti-tümör veya karsinogenik doğal bağışıklık yanıtlarını tetikleyebilir. Bağırsak mikrobiyomu, tümörlere karşı antitumoral etki gösteren CD8+ T hücrelerinin aktivasyonunu yönlendirebilmektedir (Zheng vd., 2020).

Metabolizma ve Biyoaktif Ürünler Üzerindeki Etkiler

Mikroplar: Konak tarafından üretilen faktörlerin, alınan besinlerin ve farmasötiklerin metabolizmasını etkileyerek kanser riskini ve tedavi etkinliğini belirler.

Kısa Zincirli Yağ Asitleri (KZYA): Mikrobiyal nişastanın sindiriminin ana metabolitleri olan asetat, propiyonat ve bütirat, konak metabolizması ve immünite üzerinde güçlü etkilere sahiptir.

Çift Yönlü Bütirat Etkisi: Sağlıklı kolonositler için birincil enerji kaynağı olan bütirat, tümör baskılayıcı yolları aktive ederek ve apoptozu indükleyerek neoplastik hücrelerde birikebilir. Ancak, *Apc* ve *Msh2* gibi genlerde mutasyonlar mevcut olduğunda, bütirat hücre çoğalmasını artırarak tümör oluşumunu hızlandırabilir.

Safra Asitleri (sA): Mikrobiyal kaynaklı sinyaller, hepatoselüler karsinom TMÇ'sinde hepatik NKT hücrelerini modüle ederek tümör ilerlemesini kontrol edebilir.

İlaç Metabolizması (Farmakomikrobiyom): Bağırsak mikrobiyotası, kemoterapi ilaçlarının etkinliğini ve toksisitesini (örn. irinotekan, gemsitabin) metabolik olarak etkileyebilir (Garrett, 2015).

Spesifik Kanser Tiplerinde Mikrobiyom Profilleri

Mikrobiyom profili, dokuya ve kanser tipine özgüdür ve hem lokal doku mikrobiyomu hem de sistemik bağırsak mikrobiyomu kanser gelişimini etkileyebilmektedir (Kandalai vd., 2023).

Kolorektal Kanser (KRK): KRK, mikrobiyota ilişkisinin en kapsamlı incelendiği kanser tipidir.

Disbiyoz Profili: KKK hastalarında, sağlıklı bireylere göre mikrobiyal çeşitlilikte azalma (*disbiyoz*) ve *Fusobacterium*, *Porphyrromonas* ve *Peptostreptococcus* gibi potansiyel patojenlerin zenginleşmesi görülmektedir.

Anahtar Patojenler

Fusobacterium nucleatum (Fn): KKK dokularında bol miktarda bulunur ve tümör büyümesini hızlandırır. TMÇ’de immünosüpresif bir ortam yaratarak T hücre aracılı bağışıklığı inhibe edebilir. Ayrıca, ağız boşluğundan sindirim sistemi yoluyla veya kan dolaşımıyla göç ederek kalın bağırsakta kolonize olduğu öne sürülmektedir.

Enterotoksijenik *Bacteroides fragilis* ve Kolibaktin *Escherichia coli*: Daha önce belirtilen genotoksinleri yoluyla KKK patogenezinde rol oynarlar (Kang vd., 2025).

Mide Kanseri

Helicobacter pylori (H. pylori): Mide kanserinin gelişimi için bilinen en önemli risk faktörüdür. Kronik gastrit, atrofi ve intestinal metaplaziye yol açarak karsinogenez sürecini başlatır.

H. pylori enfeksiyonunun varlığında bile, mide mikrobiyotasında *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* gibi türlerin azalması, *Candida albicans* gibi türlerin artması kanser riskini etkileyebilmektedir (Verma vd., 2024).

Akciğer, Baş-Boyun ve Pankreas Kanserleri

Akciğer Kanseri: Akciğerler daha önce steril kabul edilirken, artık düşük biyokütleli mikrobiyal popülasyonlar barındırdığı bilinmektedir. Akciğer kanseri hastalarının balgamındaki bakteri çeşitliliğine göre, üç mikrop kategorisi vardır: (I) akciğer tümörü mikropları (örneğin, *Capnocytophaga* ve *Haemophile*), (II) akciğer kanseri hastalarının balgam mikropları (örneğin, *Veillonella*, *Streptococcus* ve *H. pylori*) ve (III) değişimleri tümör dokularındakilerle korele olan bakteri cinsleri (örneğin, *Acidovorax* ve *Capnocytophaga*). Tüm bu mikroorganizmaların varlığı, hem kanser tedavisini hem de kanser sürecini olumsuz etkileyebilir ve bu durum akciğer disbiyozuyla bağlantılı görünmektedir (Leng vd., 2021). Ayrıca Solunum yollarının mikrobiyomundaki değişiklikler (örneğin *Pseudomonas aeruginosa* ve *Staphylococcus aureus*), akciğer kanseri hastalarında tedavi sonrası pnömoni riskini ve immünoterapiye yanıtı etkileyebilmektedir (Zhao vd., 2024).

Baş ve Boyun Skuamöz Hücreli Karsinomu (BBSHK): Oral ve faringeal mikrobiyomdaki disbiyoz, BBSHK gelişimiyle ilişkilidir. HPV'nin neden olduğu BBSHK alt tipleri de mikrobiyota tarafından farklı şekillerde modifiye edilebilmektedir (Frank vd., 2022).

Pankreas Duktal Adenokarsinomu (PDAC): Hem tümör dokusunda hem de feçeste oral mikrobiyom üyeleri (örn. *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*) zenginleşir. Tümördeki bakterilerin, kemorezistansı artırabildiği ve immünosüpresif TMÇ'ye katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Tabrizi vd., 2024)

Meme ve Ürogenital Kanserler

Meme Kanseri: Meme dokusu artık steril kabul edilmemektedir. Meme dokusunda *Methylobacterium* ve *Sphingomonas* gibi türler tespit edilmiştir. Ayrıca, *Fusobacterium nucleatum* kolonizasyonu gibi bazı mikrobiyal etkenler meme kanserinde tümör büyümesini ve metastatik ilerlemeyi hızlandırabilmektedir (Laborda-Illanes vd., 2020). Bunun dışında bağırsak mikrobiyotası, östrojen metabolizmasını düzenleyen östrobolom üzerindeki etkisi nedeniyle meme kanseri riskiyle ilişkili olabilmektedir (Mahno vd., 2024).

Serviks Kanseri: HPV enfeksiyonu serviks kanserinin birincil nedenidir. Vajinal mikrobiyomdaki disbiyoz, özellikle *Lactobacillus* hakimiyetinin azalması ve diğer anaerobik türlerin artması, enfeksiyonun kalıcılığı ve karsinogenez için risk faktörüdür (Shen vd., 2024).

Prostat Kanseri: Son çalışmalar, mikrobiyom bileşimindeki değişikliklerin (disbiyozis) prostat kanserinin oluşumunda, gelişiminde ve prognozunda kritik bir işlevi olabileceğini düşündürmektedir (Kustrimovic vd., 2023). İnsan dışkı örneklerinin analizi ile genel bağırsak mikrobiyomu çeşitliliği prostat kanseri hastaları ve sağlıklı kontroller arasında önemli ölçüde farklılık göstermese de, belirli bakteri türlerinin prostat kanseri varlığıyla ilişkili olduğunu göstermektedir. Prostat kanseri hücrelerinin gelişimi, yerel dokuların mikrobiyomu ve idrarla doğrudan temastan etkilenmektedir. Bu bağlamda, çeşitli mikrobiyomlar ve prostat arasındaki, potansiyel olarak prostat kanseriyle ilişkili etkileşimler, büyük ölçüde iki farklı yola ayrılabilir:

dolaylı ve doğrudan yollar. Dolaylı yollar, ağız ve dışkı mikrobiyomu da dahil olmak üzere gastrointestinal sistemi kapsarken, doğrudan yollar prostat ve idrar mikrobiyomlarını içerir. İdrar mikrobiyomunda sıklıkla gözlenen bakteriler arasında *Propionibacterium acnes*, prostat kanseri hastalarında özellikle dikkat çekmiştir. Ayrıca, *Escherichia coli*, *Streptococcus anginosus* ve *Propionibacterium acnes* gibi proinflatuar bakterilerin hem akut hem de kronik prostatitte rol oynadığı ve prostat kanseri gelişme riskinin artmasına yol açabileceği düşünülmektedir (Rizzo vd., 2022).

Mikrobiyom ve Kanser Tedavisine Yanıtın Modülasyonu

Mikrobiyom; kemoterapi, radyoterapi ve özellikle İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri (ICI'ler) gibi modern immünoterapötik yaklaşımların etkinliğini ve toksisitesini önemli ölçüde etkilemektedir.

Kemoterapi Etkinliği Üzerindeki Etkiler:

Siklofosfamid (CTX): Bağırsak mikrobiyotası, CTX'in anti-tümör etkilerini kolaylaştırır. CTX, ince bağırsak bariyerinin bozulmasına yol açabilir. Bu bariyer bozulması, bakteriyel translokasyonla sonuçlanır ve bu da anti-tümör T yardımcı hücre 1 (TH1) ve TH17 yanıtlarını güçlendirir.

Oksaliplatin: Bağırsak mikrobiyotası, immün hücreleri reaktif oksijen türleri (ROS) üretmeye teşvik edebilir. ROS, oksaliplatinin neden olduğu DNA hasarını artırarak hücre ölümüne neden olur.

Gemsitabin: Pankreas kanserlerinde kullanılan gemsitabinin inaktivasyonuna yol açarak tedavi direncine neden olan intratümöral bakteriler (örn. *Gammaproteobacteria*) tanımlanmıştır (Garrett, 2015).

İmmün Kontrol Noktası İnhibitörlerine (ICI) Yanıt:

ICI'ler (anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA-4), tümörün bağışıklık sisteminden kaçınmak için kullandığı fren mekanizmalarını bloke ederek güçlü anti-tümör bağışıklık yanıtlarını sağlamaktadır. Mikrobiyota, bu terapilerin etkinliğini tahmin etmede ve modüle etmede kritik öneme sahiptir:

Olumlu Yanıt ile İlişkili Türler

***Bifidobacterium spp.*:** PD-L1 blokajının anti-tümör etkinliğini artırabildiği gösterilmiştir.

Akkermansia muciniphila, *Faecalibacterium* ve *Clostridiales* türleri de PD-1/L1 hedefli tedavilerin anti-tümör etkinliği ile ilişkilendirilmiştir.

CTLA-4 İnhibitörleri: *Bacteroides thetaiotaomicron* ve *B. fragilis*'in, CTLA-4 inhibitörlerinin etkinliğini artırdığı bulunmuştur.

Metabolik Düzenleme: KZYA'lar (asetat, propiyonat veya bütirat), anti-PD-1 tipi ICI'ler ile tedavi edilen kanser hastalarında progresyonsuz sağkalımı sınıflamada kullanılabilecek önemli metabolitler olarak gözlemlenmektedir (Cullin vd., 2021).

Araştırma Yöntemleri ve Tanısal Perspektifler

Mikrobiyom Karakterizasyonu

Yeni Nesil Dizileme (NGS)

16S rRNA Gen Dizileme: Yüksek verimli ve uygun maliyetli bir platformdur, ancak amplifikasyon yanlılıkları ve düşük çözünürlük sorunları içerir.

Shotgun Metagenom Dizileme: Taksonomik bileşimi haritalamanın yanı sıra, metabolik yolları kodlayan genleri değerlendirerek kommensal mikrobiyal toplulukların genomik fonksiyonel potansiyelini karakterize eder. Tür ve hatta suş düzeyinde tanıma sağlayabilir.

Düşük Biyokütleli Tümör Mikrobiyomu Değerlendirmesi: Akciğer, pankreas, meme gibi düşük biyokütleli tümörlerdeki mikrobiyomu doğru bir şekilde karakterize etmek, arka plandaki karmaşıklık ve kontaminasyonlar nedeniyle teknik ve analitik zorluklar içerir; bu nedenle sıkı protokoller ve biyoinformatik dekontaminasyon algoritmaları gereklidir (Jovel vd., 2016).

Metabolomik ve Proteomik: Metabolomik, mikroplar tarafından üretilen veya modüle edilen biyoaktif metabolitleri karakterize eder (örn. KZYA'lar). Metaproteomik, mikrobiyom konfigürasyonlarıyla ilişkili proteinleri karakterize etse de, kanser araştırmalarındaki potansiyeli henüz tam olarak belirlenememiştir (Peters vd., 2019).

Gelecekteki Terapötik Yaklaşımlar ve Klinikte Potansiyel Kullanım

Mikrobiyom üzerindeki bilgi birikimi, kanserle mücadelede yeni ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak sağlamaktadır.

Mikrobiyota Modülasyonu

Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu (FMT): Kemoterapi toksisitesini azaltmak veya ICI direncini tersine çevirmek amacıyla FMT kullanımı, en umut verici klinik yaklaşımlardan biridir. Başarılı FMT'ler, ICI tedavisine yanıt vermeyen hastalarda anti-tümör bağışıklığı ve ICI etkinliğini geri kazanabilir (Xu vd., 2022).

Pro-, Pre- ve Sinbiyotikler: Spesifik bakteri takviyeleri (*Lactobacillus reuteri*'nin *H. pylori* yükünü azaltması gibi) kanser önleme veya tedavide adjuvan olarak etki edebilmektedir (Scott vd., 2018).

Sentetik Biyoloji ve Mühendislik Harikası Mikroplar:

Mühendislik Harikası Bakteriler: Bakterilerin tümör mikroçevresine sızma ve orada kolonize olma yetenekleri ile kullanılmalarını sağlamaktadır.

E. coli'nin tümörlerde birikerek IFN γ üretmesi, anti-tümör yanıtı artırabilen bir immünoterapötik ajan olarak umut verici sonuçlar göstermektedir.

Salmonella suşları, tümör dokusunda birikerek NLRP3 inflamazomunu ve proinflamatuvar yolakları aktive edebilir, bu da tümör vaskülaritesinde bozulmaya yol açmaktadır (Zhou vd., 2023).

Faj Terapisi: Bakterileri hedef alan virüsler (fajlar), kemoterapiye yanıtı artırmak için KRK fare modellerinde bağırsak mikrobiyotasını modüle etmekte kullanılmaktadır (Zheng vd., 2019).

SONUÇ

İnsan mikrobiyomu; kanserin etiyolojisi, ilerlemesi ve tedavisine verilen yanıt üzerinde belirleyici, çift yönlü etkileri olan karmaşık ve dinamik bir faktördür. Onkobiyozun; kanser hücreleriyle doğrudan etkileşimler, immün sistemin yönlendirilmesi ve metabolik yolların modülasyonu gibi temel mekanizmalarla karsinogeneze katkısı açıkça ortadadır.

Karsinogenezdeki Kilit Roller: Mikrobiyal etkenlerin, genotoksin üretimi (örn. kolibaktin) yoluyla genomik instabiliteyi indüklemesi ve kronik inflamatuvar süreçleri (örn. *H. pylori*, ETBF) sürdürmesi, malign dönüşümün öncülüğünü yapmaktadır. Özellikle kolorektal kanserde (*F. nucleatum*'un bağışıklık kaçışını kolaylaştırması) ve gastrik kanserde (*H. pylori*'nin kaskad etkisi) gözlemlenen türe özgü patojenik mekanizmalar, mikrobiyom tabanlı risk değerlendirmelerinin klinik potansiyelini güçlendirmektedir.

Tedaviye Yanıtın Merkezi Modülasyonu: Mikrobiyomun en çarpıcı etkisi, modern onkolojinin temel taşı olan İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri (ICI' ler) ve kemoterapi ajanlarının etkinliğinin modülasyonudur. Bağırsak mikrobiyotasının, CD8+ T hücrelerinin aktivasyonu ve matürasyonu üzerindeki rolü, ICI' lere klinik yanıtı öngören ve yönlendiren temel bir faktör olarak ortaya çıkmıştır. Spesifik kommensal türlerin (*Bifidobacterium*, *Akkermansia*) varlığı, terapötik etkinliğin artırılmasıyla korelasyon gösterirken, disbiyotik durumlar tedavi direncini kolaylaştırabilmektedir. Bu bulgular, mikrobiyom profilini değerlendirmenin, kanser hastalarında

kişiselleştirilmiş tedavi seçimini ve prognozu iyileştirmede vazgeçilmez bir tanı aracı haline gelebileceğini işaret etmektedir.

Geleceğe Yönelik Kritik Zorluklar: Bu heyecan verici alandaki ilerlemeye rağmen, hala aşılması gereken önemli zorluklar bulunmaktadır. Birincil olarak, birçok mikrobiyal imzanın kanserle olan ilişkisi bir korelasyon içindedir; dolayısıyla, spesifik mikropların bir onkogeneze sürecinde sürücü mü yoksa kanser tarafından yaratılan TMC değişikliklerinin bir yolcusu mu olduğunu kesin olarak ayırmak için fonksiyonel ve nedensel çalışmaların artırılması gerekmektedir. İkincil olarak, farklı coğrafi ve genetik popülasyonlarda mikrobiyom kompozisyonundaki yüksek değişkenlik, keşfedilen biyobelirteçlerin ve terapötik stratejilerin küresel geçerliliğini sağlamayı gerektirmektedir.

Terapötik Perspektiflerin Geliştirilmesi: Mikrobiyomun modülasyonu, kanser tedavisine yanıt vermeyen (primer dirençli) veya direnç geliştiren (sekonder dirençli) hastalar için umut verici bir adjuvan strateji olarak konumlanmaktadır.

Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu (FMT), ICI direncinin üstesinden gelmede ve kemoterapi toksisitesini hafifletmede klinik olarak uygulanabilir bir yol sunmaktadır.

Mühendislik Harikası Bakterilerin geliştirilmesi, sentetik biyolojinin gücünü onkolojiye taşımaktadır. Tümöre hedefli immüno-modülatör moleküller (örn. IFN γ) salgılayabilen veya tümörün besin

metabolizmasını bozabilen bu biyolojik taşıyıcılar, konvansiyonel tedavilerin sınırlamalarını aşma potansiyeli taşımaktadır.

Gelecekte, hastanın mikrobiyal profilini (metagenomik, metabolomik analizlerle) temel alan, hastaya özgü sinbiyotik (prebiyotik ve probiyotik kombinasyonu) protokollerin tasarlanması, onkolojik tedavinin standart bir bileşeni haline gelebilir.

Sonuç olarak; kanser tedavisinde mikrobiyomun entegrasyonu, onkoloji alanında devrim niteliğinde bir değişimin habercisidir. Biyoaktif mikrobiyal metabolitlerin ve immünomodülatör mekanizmaların moleküler düzeyde aydınlatılması, önümüzdeki yıllarda bu bilgiyi güvenilir tanı araçlarına ve hedefe yönelik, kişiselleştirilmiş kanser tedavilerine dönüştürme potansiyeli sunmaktadır. Bu disiplinler arası çabanın başarısı, kanser sağ kalım oranlarını ve hasta yaşam kalitesini önemli ölçüde artıracaktır (Garrett, 2015; Herrera-Quintana vd., 2024; Cullin vd., 2021).

KAYNAKÇA

- Buchta Rosean C, Feng TY, Azar FN, Rutkowski MR. Impact of the microbiome on cancer progression and response to anti-cancer therapies. *Adv Cancer Res.* 2019;143:255-294. doi:10.1016/bs.acr.2019.03.005
- Cullin N, Azevedo Antunes C, Straussman R, Stein-Thoeringer CK, Elinav E. Microbiome and cancer. *Cancer Cell.* 2021;39(10):1317-1341. doi:10.1016/j.ccell.2021.08.006
- Frank DN, Qiu Y, Cao Y, et al. A dysbiotic microbiome promotes head and neck squamous cell carcinoma. *Oncogene.* 2022;41(9):1269-1280. doi:10.1038/s41388-021-02137-1
- Garrett WS. Cancer and the microbiota. *Science.* 2015;348(6230):80-86. doi:10.1126/science.aaa4972
- Herrera-Quintana L, Vázquez-Lorente H, Lopez-Garzon M, Cortés-Martín A, Plaza-Díaz J. Cancer and the Microbiome of the Human Body. *Nutrients.* 2024;16(16):2790. Published 2024 Aug 21. doi:10.3390/nu16162790
- Jovel J, Patterson J, Wang W, et al. Characterization of the Gut Microbiome Using 16S or Shotgun Metagenomics. *Front Microbiol.* 2016;7:459. Published 2016 Apr 20. doi:10.3389/fmicb.2016.00459
- Kandalai S, Li H, Zhang N, Peng H, Zheng Q. The human microbiome and cancer: a diagnostic and therapeutic perspective. *Cancer Biol Ther.* 2023;24(1):2240084. doi:10.1080/15384047.2023.2240084

- Kang Z, Jiang S, Fang JY, Chen H. Intestinal dysbiosis and colorectal cancer. *Chin Med J (Engl)*. 2025;138(11):1266-1287. doi:10.1097/CM9.0000000000003617
- Kustrimovic N, Bombelli R, Baci D, Mortara L. Microbiome and Prostate Cancer: A Novel Target for Prevention and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2):1511. Published 2023 Jan 12. doi:10.3390/ijms24021511
- Laborda-Illanes A, Sanchez-Alcoholado L, Dominguez-Recio ME, et al. Breast and Gut Microbiota Action Mechanisms in Breast Cancer Pathogenesis and Treatment. *Cancers (Basel)*. 2020;12(9):2465. Published 2020 Aug 31. doi:10.3390/cancers12092465
- Leng Q, Holden VK, Deepak J, Todd NW, Jiang F. Microbiota Biomarkers for Lung Cancer. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(3):407. Published 2021 Feb 27. doi:10.3390/diagnostics11030407
- Mahno NE, Tay DD, Khalid NS, et al. The Relationship Between Gut Microbiome Estrobolome and Breast Cancer: A Systematic Review of Current Evidences. *Indian J Microbiol*. 2024;64(1):1-19. doi:10.1007/s12088-023-01135-z
- Peters DL, Wang W, Zhang X, Ning Z, Mayne J, Figeys D. Metaproteomic and Metabolomic Approaches for Characterizing the Gut Microbiome. *Proteomics*. 2019;19(16):e1800363. doi:10.1002/pmic.201800363

- Rizzo A, Santoni M, Mollica V, Fiorentino M, Brandi G, Massari F. Microbiota and prostate cancer. *Semin Cancer Biol.* 2022;86(Pt 3):1058-1065. doi:10.1016/j.semcancer.2021.09.007
- Scott AJ, Merrifield CA, Younes JA, Pekelharing EP. Pre-, pro- and synbiotics in cancer prevention and treatment-a review of basic and clinical research. *Ecancermedicalscience.* 2018;12:869. Published 2018 Sep 5. doi:10.3332/ecancer.2018.869
- Shen J, Sun H, Chu J, Gong X, Liu X. Cervicovaginal microbiota: a promising direction for prevention and treatment in cervical cancer. *Infect Agent Cancer.* 2024;19(1):13. Published 2024 Apr 19. doi:10.1186/s13027-024-00573-8
- Tabrizi E, Pourteymour Fard Tabrizi F, Mahmoud Khaled G, Sestito MP, Jamie S, Boone BA. Unraveling the gut microbiome's contribution to pancreatic ductal adenocarcinoma: mechanistic insights and therapeutic perspectives. *Front Immunol.* 2024;15:1434771. Published 2024 Jul 9. doi:10.3389/fimmu.2024.1434771
- Verma J, Anwar MT, Linz B, Backert S, Pachathundikandi SK. The Influence of Gastric Microbiota and Probiotics in *Helicobacter pylori* Infection and Associated Diseases. *Biomedicines.* 2024;13(1):61. Published 2024 Dec 30. doi:10.3390/biomedicines13010061
- Xu H, Cao C, Ren Y, et al. Antitumor effects of fecal microbiota transplantation: Implications for microbiome modulation in cancer

treatment. *Front Immunol.* 2022;13:949490. Published 2022 Sep 13. doi:10.3389/fimmu.2022.949490

Zhao M, Hou W, Pu D, et al. Impact of Pulmonary microbiota on lung cancer treatment-related pneumonia. *J Cancer.* 2024;15(14):4503-4512. Published 2024 Jun 17. doi:10.7150/jca.93818

Zheng DW, Dong X, Pan P, et al. Phage-guided modulation of the gut microbiota of mouse models of colorectal cancer augments their responses to chemotherapy. *Nat Biomed Eng.* 2019;3(9):717-728. doi:10.1038/s41551-019-0423-2

Zheng, D., Liwinski, T. & Elinav, E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res* 30, 492–506 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0332-7>

Zhou M, Tang Y, Xu W, et al. Bacteria-based immunotherapy for cancer: a systematic review of preclinical studies. *Front Immunol.* 2023;14:1140463. Published 2023 Aug 3. doi:10.3389/fimmu.2023.1140463

BÖLÜM 11:

MİKROBİYOTANIN SOLİD ORGAN NAKLİ ÜZERİNE ETKİSİ

Op. Dr. Şeyma KURTOĞLU ÖZER^{1*}, Prof. Dr. Yasemin
ÜSTÜNDAĞ^{2*}, Prof. Dr. Zülal AŞÇI TORAMAN^{3*}, Öğr. Gör. Gül
UÇAR^{4*},

¹Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği,
Elazığ, Türkiye,
sey_ma_31@hotmail.com

ORCID ID: 0000-0002-8746-120X

²Elazığ Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji
A.D., Elazığ, Türkiye,
ybulut@firat.edu.tr

ORCID ID: 0000-0002-0002-5510

³Elazığ Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji
A.D., Elazığ, Türkiye,
zulalasci@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-5202-8564

⁴İstanbul Rumeli Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek
Yüksekokulu, İstanbul, Türkiye,
gul.ucar@rumeli.edu.tr

ORCID ID: 0000-0003-4185-1162

GİRİŞ

Solid organ nakli, son dönem organ yetmezliği için yaygın bir tedavi şekli olsa da nakil alıcılarının çoğunun, donör organın bağışıklık aracılı akut reddini önlemek için ömür boyu immünosüpresyonda kalması gerekir. Bu durum ise onları enfeksiyonlara, malignitelere ve ilaç toksisitesine duyarlı bırakır (McIntosh vd., 2018). İmmünosüpresyon yokluğunda, T hücresine

bağlı bir şekilde nakledilen dokunun akut reddedilmesine yol açar. Greft reddinin kinetiği çoğunlukla donör ve alıcı arasındaki genetik eşitsizliklerin kapsamına bağlıdır, çünkü alel farklılıkları alloreaktif konakçı T hücreleri tarafından tanınan protein polimorfizmlerine neden olabilir (Lei vd., 2016).

Literatürde patojenik enfeksiyonlar, egzersiz, diyet ve mikrobiyota gibi çevresel faktörlerin de greft reddinin kinetiğini modüle edebileceği gösterilmektedir. Ancak bu faktörlerin alloresponse yoğunluğunu modüle edip etmediği belli değildir (Pirozzolo vd., 2021).

ETKİ MEKANİZMASI: MİKROBİYOTA VE DİSBIYOZİS

Transplant öncesi ve sonrası hastaların mikrobiyal profillerinin bileşimindeki değişiklikler analiz edildiğinde böbrek ve kalp nakli alıcılarındaki tükürük mikrobiyomu, normal ağız florasına kıyasla bozulur (Diaz vd., 2013). Bu tür değişikliklere "disbiyoz" denir. Transplantasyon öncesi ve sonrası böbrek nakli hastalarının kan, oral, idrar ve rektal mikrobiyomları üzerine yapılan kapsamlı bir çalışma, nakil sonrası 1 ay boyunca bileşimde büyük değişiklikler ve daha sonra göreceli stabilite göstermektedir. Mikrobiyomdaki bu değişiklikler, cerrahi öncesi antibiyotik kullanımı ve immünoşüpresif rejimlere bağlı meydana gelebilir (Fricke vd., 2014).

Yapılan bir çalışmada bağırsak ve hepatik iskemi-reperfüzyon yaralanmaları, mikrobiyal disbiyozis ve *Enterobacteriaceae*'nin patolojik baskınlığı ile ilişkilendirilmiştir. Böylece Bağırsak mikrobiyotasının hem lokal hem de distal etkiler uygulayabileceği ve

organ nakillerinin de sonucunu potansiyel olarak modüle edebileceği düşünülmektedir (Wang vd., 2012).

ETKİ MEKANİZMASI: MİKROBİYOTA VE ALLOİMMÜNİTE

Çeşitli vücut bölgelerindeki mikrobiyota, perioperatif ve profilaktik anti-mikrobiyallerin kullanımıyla ilişkili olarak transplantasyondan sonra değişir. Ayrıca yapılan insan çalışmalarında mikrobiyomdaki taksonomik değişiklikler akut veya kronik reddedilme ile ilişkilendirilmiştir. Örneğin bir çalışmada *Lactobacillales* : *Enterobacteriales* oranının bağırsak nakli alıcılarında ret durumu ile negatif korelasyon olduğu bildirilmiştir (Oh vd., 2012).

Mikrobiyota ve transplantasyon toleransı arasındaki ilişkiler de araştırılmıştır. Bir araştırmada immünosüpresyon geri çekilmesini sağlayan spontan transplantasyon toleransı geliştiren böbrek nakli alıcılarının bir alt kümesi, stabil greftli immünosüsfresyon baskılanmış hastalarla karşılaştırıldığında tolerans ile idrar *Janthinobacterium*, *Clostridia*, *Bacilli* ve *Lactobacillales* varlığı arasında bir korelasyon tanımladı. Buna benzer birçok çalışma olmakla birlikte bildirilen raporlara göre ortak tutarlı bir mikrobiyal biyobelirteç tanımlanamamıştır. Bunun yerine, birey temelli uzunlamasına mikrobiyom analizi, nakil alıcılarındaki klinik olayları daha iyi yansıtabilir (Colas vd., 2020).

İnsanlarda nedenselliği kanıtlamak zor olduğundan, mikrobiyotanın alloimmüniteyi ve greft sonucunu nedensel olarak modüle edip etmediğini belirlemek için birçok hayvan deneyi

yapılmıştır. İlk olarak germ-free (GF) fareleri kullanan bir çalışmada; GF farelerinin kontrol kolonize farelerden dışkı mikrobiyom transferi (FMT) ile gelenekselleştirilmesi, ancak antibiyotikle tedavi edilmiş farelerden değil, GF fareleri tarafından küçük uyumsuzluk cilt greftlerinin reddini hızlandırmıştır. Bu, mikrobiyotanın nakil reddini hızlandırmada yeterliliğini ve farklı mikrobiyal topluluk yapılarının nakil sonucunu farklı şekilde etkileyebileceğini göstermiştir. Aksine Guo ve arkadaşları yaptığı çalışma kronik akciğer nakli reddinden korunma ile antibiyotığe duyarlı bakterileri ilişkilendirmiştir. Belirli bir tesisten elde edilen ve akciğer kronik allograft reddi gelişmeyen hayvanlar, farklı mikrobiyota barındıran ve reddedilen diğer tesislerden elde edilen genetik olarak benzer farelere göre daha yüksek akciğer CD4⁺Foxp3⁺ düzenleyici T hücresi (Tregs) yüzdesi sergilediğini bulmuşlardır. Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi, regülatör T hücrelerinin (Treg) sayısını azaltarak, normalde tolerans geliştirmiş farelerde nakil reddini yeniden başlattığını tespit etmişlerdir (Guo vd., 2019).

Elde edilen veriler, bazı mikrobiyal topluluk yapılarına ait bileşenlerin alloimmün yanıtı güçlendirerek nakil reddini hızlandırabileceğini, bazı toplulukların ise (özellikle antibiyotik tedavisi sonrası geride kalanları) nötr bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, nakil reddini azaltma potansiyeline sahip mikrobiyal topluluklara işaret eden çeşitli çalışmalar da bulunmaktadır. Bu gözlemler, mikrobiyotanın nakil sonuçlarını iyileştirmeye yönelik tamamlayıcı bir tedavi hedefi olarak değerlendirilmesini desteklemektedir.

ETKİ MEKANİZMASI: MİKROBİYOTA VE BAĞIŞIKLIK

Allotransplantasyon sonrası mikrobiyota, adaptif immün yanıtların şekillenmesinde lokal mikrobiyotanın sistemik bağışıklık yanıtlarını modüle etmedeki işlevine dair güncel literatüre göre değerlendirilmelidir. T hücresi yanıtları, yüzey belirteçlerine ve sitokin salgı paternlerine göre sınıflandırılır. Th1 yanıtları interferon-gamma (IFN- γ) üretimini içerirken, Th2 hücreleri IL-4 ve IL-5 salgılar. Antimikrobiyal ve proinflamatuvar Th17 yanıtları ise IL-17, IL-21 ve IL-23 salınımı ile karakterizedir. Düzenleyici T hücreleri (Treg'ler) IL-10 sekrete eder. Treg alt grupları arasında, kendine özgü antijenleri tanıyan T hücre reseptörlerine (TCR) sahip timus kaynaklı doğal Treg'ler ve dolaşımdaki CD4⁺ T hücrelerinden türeyen, antijen, TGF- β ve retinoik asit varlığında aktive olarak farklılaşan indüklenmiş Treg'ler (iTreg'ler) yer alır (Nellore ve Fishman, 2016).

Bazı bakteriyel komponentler, mukozal ve sistemik T lenfositlerinin olgunlaşmasına aracılık eder. Örneğin, *Bacteroides fragilis*'ten türeyen polisakkarit A (PSA), Th1/Th2 dengesini ve kolonik lamina propriada invariant doğal öldürücü T (NKT) hücrelerinin gelişimini germ-free fare modellerinde modüle etmektedir (An vd., 2014). Aynı zamanda, PSA'nın murin kolitini hafiflettiği de gösterilmiştir. Öte yandan, gnotobiyotik farelerde *Clostridium* türleri, "*Candidatus Arthromitus*" ve Gram-pozitif segmentli filamentöz bakteriler (SFB), ince bağırsak lamina propriasında proinflamatuvar Th1 ve Th17 efektör hücrelerinin gelişimini uyarır. Bu efektör hücreler, gastrointestinal patojenlere karşı konak savunmasında görev alır; nötrofiller, makrofajlar ve dendritik

hücrelerin alımı yoluyla antimikrobiyal peptidlerin ve proinflamatuvar kemokin ve sitokinlerin üretimini uyarırlar. Bununla birlikte, tolerojenik iTreg'lerin yokluğunda, bu hücreler allogreft reddi süreçlerine de katkı sağlayabilirler (Ivanov vd., 2009).

Lamina propria'daki indüklenmiş düzenleyici T hücrelerin (iTreg'lerin) T hücre reseptörleri (TCR'ler), bağırsak mikrobiyotasına ait antijenlere özgüdür (Lathrop vd., 2011). Fizyolojik koşullarda iTreg'ler, komensal bakterilere karşı gelişen mukozal Th2 tepkilerini ve patojen bakterilere karşı oluşan Th1 ve Th17 yanıtlarını sınırlandırarak, aşırı inflamasyona bağlı doku hasarının önüne geçer. iTregs'in gelişimi, *B. fragilis*'in kapsüler antijenleri ve spor oluşturan *Clostridia* türleri de dahil olmak üzere belirli organizmalar tarafından uyarılır (Atarashi vd., 2011).

iTreg'ler ve Th17 hücreleri, retinoik asit aracılığıyla etkili olan TGF- β sinyal yoluna da benzer gelişimsel etkiler gösterir. Öte yandan, IL-1 β ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin bulunduğu ortamlarda, genellikle patojen kaynaklı mikrobiyal antijenlerin etkisiyle retinoik asidin immün toleransı destekleyici etkisi baskılanır. Bu durum iTreg farklılaşmasını engellerken, mevcut Treg'lerin IFN- γ ya da IL-17 üreten efektör T hücrelerine dönüşmesine yol açabilir (Mucida vd., 2007). Bu bağlamda, allotransplantasyon sırasında sıkça görülen disbiyozis, iTreg profili üzerinde olumsuz etkiler yaratarak inflamatuvar adaptif bağışıklık yanıtlarını teşvik edebilir. Özellikle T hücresi tükenmesine dayalı indüksiyon terapilerinden sonra, bu durum alloantijene duyarlı bellek T hücrelerinin gelişimini kolaylaştırabilir (Peck ve Mellins, 2010).

ETKİ MEKANİZMASI: MİKROBİYAL METABOLİTLER

Mikroorganizmalar tarafından salınan mikrobiyal ilişkili moleküler paternlerin (MAMP'lerin) dolaşımında yaygın olarak bulunduğu gösterilmiştir. Bu durum, komensal kökenli metabolitlerin bağışıklık sistemini ve greft sonucunu etkileyebileceğini desteklemektedir (Rooks ve Garrett, 2016). Örneğin, deri greftlerinin uzun süreli yaşamasıyla ilişkilendirilen komensal bakteri *Alistipes* tarafından üretilebilen bir metabolit olan sulfobacin B'nin makrofajlar tarafından TNF üretimini azalttığı bildirilmiştir. Fakat *Alistipes*'in greft sağkalımını bu mekanizma üzerinden iyileştirip iyileştirmediği henüz bilinmemektedir. Diğer araştırmalarda ise *B. pseudolongum*'dan türeyen inosinin, anti-CTLA4 immün kontrol noktası blokajına maruz kalan kolorektal kanserli fare modellerinde IFN γ + T hücre yanıtlarını güçlendirdiği bulunmuştur. (Mager vd., 2020). Kısa zincirli yağ asitlerinden (SCFA) biri olan bütirat, Treg indükleyici özellikleri sayesinde transplantasyon sonuçlarını iyileştirme potansiyeline sahiptir. Yakın zamanda Wu ve arkadaşları, SCFA asetat uygulamasının, böbrek nakli modelinde greft sağkalımını uzattığını ve bunun Treg ile GPR43'e bağımlı şekilde gerçekleştiğini göstermiştir. Bu ve benzeri çalışmalar mikrobiyota kökenli metabolitlerin allobağışıklık ve transplantasyon sonuçları üzerindeki etkilerini anlamak, greft toleransını artıracak yeni terapötik stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlayabilir (Wu vd., 2020).

Transplantasyon hastalarında görülen kronik red ve bu sürecin mikrobiyota ya da mikrobiyal metabolitlerle potansiyel olarak nasıl modüle edilebileceği konusu henüz yeterince ele alınmamıştır.

Kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde yürütülen yansız (unbiased) metabolomik profillemeye çalışmaları, hastalık gelişimi ile komensal bakterilerden türeyen metabolitler arasında anlamlı ilişkiler ortaya koymuştur. Kronik red sürecinin yaygın bir özelliği olan vaskülopati göz önünde bulundurulduğunda, bu tür metabolitlerin transplantasyon hastaları açısından da önem taşıyabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmalar, bağırsak komensallerinin metabolomik potansiyeli aracılığıyla mikrobiyotanın uzun vadede greft reddi üzerinde etkili olabileceğini öne sürmekte; ancak bu olasılığın daha kapsamlı ve derinlemesine araştırılması gerekmektedir (Li vd., 2018).

Belirli komensal bakteri toplulukları ve bunlara ait metabolitlerin, allogreft sonucunu ve sağkalımını iyileştirmek amacıyla kullanılması önemli bir zorluktur. Rasyonel olarak tasarlanmış komensal konsorsiyumlar, Treg gibi özgül hücre tiplerinin indüklenmesini güçlendirmek amacıyla kullanılmıştır. Bu tür mikrobiyal kombinasyonların kullanımı, potansiyel olarak allogreft toleransını kolaylaştırabilir. Ancak, bu mikrobiyal türevli metabolitlerin sinyal yolları ile etkileşimde bulunduğu hücresel hedeflerin tanımlanması ve bu mekanizmaların anlaşılması noktasında hâlâ ciddi bilgi eksiklikleri ve teknik güçlükler bulunmaktadır (Atarashi vd., 2013).

MİKROBİYOTA, İMMÜNOSÜPRESYON ve ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ

Bağırsak mikrobiyotası, transplantasyon sonuçlarını çok boyutlu olarak etkileyen önemli bir faktördür. Mikrobiyota, immünosüpresif ilaçların biyoyararlanımını ve etkinliğini değiştirebilir; bazı mikroorganizmalar immünosüpresif ilaçları daha az güçlü metabolitlere dönüştürerek bağışıklık baskısını azaltabilirken, bazıları ise toksisiteye yol açabilecek metabolitlerin oluşmasına neden olabilir (Zhang vd., 2018). Örneğin, *Faecalibacterium prausnitzii* gibi bazı *Clostridiales* türlerinin, takrolimus bağışıklık baskılayıcı etkisi orijinal molekülden 15 kat daha düşük bir türevine dönüştürdüğü gösterilmiştir. Bu durum, bu tür bakterileri yüksek oranda taşıyan hastalarda daha yüksek dozlarda takrolimus ihtiyacını açıklamaktadır (Guo vd., 2019).

Aynı zamanda, immünosüpresif ilaçların kendileri de mikrobiyotayı önemli ölçüde değiştirebilir. Mikofenolat mofetil gibi ilaçların, ilaca bağlı kolit, kilo kaybı ve toksisite ile ilişkilendirilen disbiyotik mikrobiyomlara yol açtığı gözlenmiştir (Flannigan vd., 2018). Sirolimus veya takrolimus verilen bireylerde de ameliyat öncesinde diyabetik olmamalarına rağmen sıklıkla hiperglisemi gelişmekte, bu durum ise probiyotik tedavilerle ya da oral bütirat desteğiyle kısmen tersine çevrilebilmektedir. Bu bulgular, bütirat üreten bakterilerin kaybının klinik yansımaları olabileceğini göstermektedir (Bhat vd., 2017).

Antibiyotik kullanımı da mikrobiyal dengeyi bozarak transplantasyon sürecine olumlu ya da olumsuz katkılarda

bulunabilir. Ameliyat öncesi verilen geniş spektrumlu antibiyotiklerin, cilt, kalp, akciğer ve karaciğer allograft sağkalımını artırabildiği bildirilmiştir. Öte yandan, postoperatif antibiyotikler, disbiyozisi tetikleyerek greft reddi riskini artırabilir (Nakamura vd., 2019). Bu etki, antibiyotiklerin immünosupresif ilaçların metabolizmasında görevli faydalı mikrobiyal toplulukları ortadan kaldırmasından kaynaklanabilir. Nitekim böbrek nakli sonrası antibiyotik verilen hastalarda, takrolimus doz ayarlarının sık değişmesi gerektiği ve bağışıklık yanıtlarında belirgin dalgalanmalar yaşandığı rapor edilmiştir (Zheng vd., 2019). Ayrıca postoperatif antibiyotikler Treg hücrelerini azaltarak toleransı olumsuz etkileyebilir ve fırsatçı enfeksiyonlara duyarlılığı artırabilir.

Bu bulgular ışığında, mikrobiyota, antibiyotikler ve immünosupresif ilaçlar arasındaki üçlü etkileşim, allograft sonuçlarının iyileştirilmesinde dikkate alınması gereken karmaşık ancak kritik bir alanı temsil etmektedir. Özellikle bağışıklık baskısının bireye özgü olarak düzenlenebilmesi için mikrobiyal profillemenin klinik karar süreçlerine entegre edilmesi, gelecekte transplantasyon başarısını artıracak önemli bir strateji olabilir.

SONUÇ

Mikrobiyotanın transplantasyon üzerindeki etkisi, son yıllarda daha fazla önem kazanmaya başlamış olup, bağışıklık sistemi ile allogreft arasındaki etkileşimlerde önemli bir düzenleyici rol oynadığı anlaşılmaktadır. Hem solid organ hem de hematopoietik kök hücre nakli alıcılarında, transplantasyon öncesi mikrobiyomun bozulması ya da postoperatif dönemde mikrobiyotada meydana gelen değişikliklerin, zayıf klinik sonuçlara yol açtığına dair giderek artan kanıtlar bulunmaktadır. Bununla birlikte, mikrobiyotanın alloimmüniteyi nasıl modüle ettiğine ilişkin mekanizmalar, bu süreçte görev alan özgül mikrobiyal türler veya topluluk yapıları ile sağlıklı mikrobiyota tanımının netleştirilmesi, hâlen kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyan alanlardır.

Gelecekte mikrobiyotanın tedavi amaçlı olarak düzenlenmesi, nakil sonrası enfeksiyonların önlenmesi, greft reddinin erken tanısı ve tedaviye yanıtın iyileştirilmesi açısından umut vadeden bir yöntem olabilir. İnsan mikrobiyomunu hedef alan stratejilerin, transplantasyon başarısını artıracak yeni yaklaşımların geliştirilmesinde önemli bir rol oynaması beklenmektedir.

KAYNAKÇA

- An, D., Oh, S. F., Olszak, T., Neves, J. F., Avci, F. Y., Erturk-Hasdemir, D., Lu, X., Zeissig, S., Blumberg, R. S., & Kasper, D. L. (2014). Sphingolipids from a symbiotic microbe regulate homeostasis of host intestinal natural killer T cells. *Cell*, 156(1-2), 123–133. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.11.042>
- Atarashi, K., Tanoue, T., Oshima, K., Suda, W., Nagano, Y., Nishikawa, H., Fukuda, S., Saito, T., Narushima, S., Hase, K., Kim, S., Fritz, J. V., Wilmes, P., Ueha, S., Matsushima, K., Ohno, H., Olle, B., Sakaguchi, S., Taniguchi, T., Morita, H., ... Honda, K. (2013). Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature*, 500(7461), 232–236. <https://doi.org/10.1038/nature12331>
- Atarashi, K., Tanoue, T., Shima, T., Imaoka, A., Kuwahara, T., Momose, Y., Cheng, G., Yamasaki, S., Saito, T., Ohba, Y., Taniguchi, T., Takeda, K., Hori, S., Ivanov, I. I., Umesaki, Y., Itoh, K., & Honda, K. (2011). Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species. *Science (New York, N.Y.)*, 331(6015), 337–341. <https://doi.org/10.1126/science.1198469>
- Bhat, M., Pasini, E., Copeland, J., Angeli, M., Husain, S., Kumar, D., Renner, E., Teterina, A., Allard, J., Guttman, D. S., & Humar, A. (2017). Impact of Immunosuppression on the Metagenomic Composition of the Intestinal Microbiome: a Systems Biology Approach to Post-Transplant Diabetes. *Scientific reports*, 7(1), 10277. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10471-2>

- Colas, L., Mongodin, E. F., Montassier, E., Chesneau, M., Guerif, P., Hittle, L., Giral, M., Bromberg, J. S., Brouard, S., & DIVAT Consortium (2020). Unique and specific Proteobacteria diversity in urinary microbiota of tolerant kidney transplanted recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 20(1), 145–158. <https://doi.org/10.1111/ajt.15549>
- Diaz, P. I., Hong, B. Y., Frias-Lopez, J., Dupuy, A. K., Angeloni, M., Abusleme, L., Terzi, E., Ioannidou, E., Strausbaugh, L. D., & Dongari-Bagtzoglou, A. (2013). Transplantation-associated long-term immunosuppression promotes oral colonization by potentially opportunistic pathogens without impacting other members of the salivary bacteriome. *Clinical and vaccine immunology : CVI*, 20(6), 920–930. <https://doi.org/10.1128/CVI.00734-12>
- Flannigan, K. L., Taylor, M. R., Pereira, S. K., Rodriguez-Arguello, J., Moffat, A. W., Alston, L., Wang, X., Poon, K. K., Beck, P. L., Rioux, K. P., Jonnalagadda, M., Chelikani, P. K., Galipeau, H. J., Lewis, I. A., Workentine, M. L., Greenway, S. C., & Hirota, S. A. (2018). An intact microbiota is required for the gastrointestinal toxicity of the immunosuppressant mycophenolate mofetil. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*, 37(9), 1047–1059. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2018.05.002>

- Fricke, W. F., Maddox, C., Song, Y., & Bromberg, J. S. (2014). Human microbiota characterization in the course of renal transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 14(2), 416–427. <https://doi.org/10.1111/ajt.12588>
- Guo, Y., Crnkovic, C. M., Won, K. J., Yang, X., Lee, J. R., Orjala, J., Lee, H., & Jeong, H. (2019). Commensal Gut Bacteria Convert the Immunosuppressant Tacrolimus to Less Potent Metabolites. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*, 47(3), 194–202. <https://doi.org/10.1124/dmd.118.084772>
- Guo, Y., Wang, Q., Li, D., Onyema, O. O., Mei, Z., Manafi, A., Banerjee, A., Mahgoub, B., Stoler, M. H., Barker, T. H., Wilkes, D. S., Gelman, A. E., Kreisel, D., & Krupnick, A. S. (2019). Vendor-specific microbiome controls both acute and chronic murine lung allograft rejection by altering CD4⁺ Foxp3⁺ regulatory T cell levels. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 19(10), 2705–2718. <https://doi.org/10.1111/ajt.15523>
- Ivanov, I. I., Atarashi, K., Manel, N., Brodie, E. L., Shima, T., Karaoz, U., Wei, D., Goldfarb, K. C., Santee, C. A., Lynch, S. V., Tanoue, T., Imaoka, A., Itoh, K., Takeda, K., Umesaki, Y., Honda, K., & Littman, D. R. (2009). Induction of intestinal Th17 cells by

- segmented filamentous bacteria. *Cell*, 139(3), 485–498.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.09.033>
- Lathrop, S. K., Bloom, S. M., Rao, S. M., Nutsch, K., Lio, C. W., Santacruz, N., Peterson, D. A., Stappenbeck, T. S., & Hsieh, C. S. (2011). Peripheral education of the immune system by colonic commensal microbiota. *Nature*, 478(7368), 250–254.
<https://doi.org/10.1038/nature10434>
- Lei, Y. M., Chen, L., Wang, Y., Stefka, A. T., Molinero, L. L., Theriault, B., Aquino-Michaels, K., Sivan, A. S., Nagler, C. R., Gajewski, T. F., Chong, A. S., Bartman, C., & Alegre, M. L. (2016). The composition of the microbiota modulates allograft rejection. *The Journal of clinical investigation*, 126(7), 2736–2744. <https://doi.org/10.1172/JCI85295>
- Li, X. S., Wang, Z., Cajka, T., Buffa, J. A., Nemet, I., Hurd, A. G., Gu, X., Skye, S. M., Roberts, A. B., Wu, Y., Li, L., Shahen, C. J., Wagner, M. A., Hartiala, J. A., Kerby, R. L., Romano, K. A., Han, Y., Obeid, S., Lüscher, T. F., Allayee, H., ... Hazen, S. L. (2018). Untargeted metabolomics identifies trimethyllysine, a TMAO-producing nutrient precursor, as a predictor of incident cardiovascular disease risk. *JCI insight*, 3(6), e99096.
<https://doi.org/10.1172/jci.insight.99096>
- Mager, L. F., Burkhard, R., Pett, N., Cooke, N. C. A., Brown, K., Ramay, H., Paik, S., Stagg, J., Groves, R. A., Gallo, M., Lewis, I. A., Geuking, M. B., & McCoy, K. D. (2020). Microbiome-derived inosine modulates response to checkpoint inhibitor

- immunotherapy. *Science (New York, N.Y.)*, 369(6510), 1481–1489. <https://doi.org/10.1126/science.abc3421>
- McIntosh, C. M., Chen, L., Shaiber, A., Eren, A. M., & Alegre, M. L. (2018). Gut microbes contribute to variation in solid organ transplant outcomes in mice. *Microbiome*, 6(1), 96. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0474-8>
- Mucida, D., Park, Y., Kim, G., Turovskaya, O., Scott, I., Kronenberg, M., & Cheroutre, H. (2007). Reciprocal TH17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid. *Science (New York, N.Y.)*, 317(5835), 256–260. <https://doi.org/10.1126/science.1145697>
- Nakamura, K., Kageyama, S., Ito, T., Hirao, H., Kadono, K., Aziz, A., Dery, K. J., Everly, M. J., Taura, K., Uemoto, S., Farmer, D. G., Kaldas, F. M., Busuttil, R. W., & Kupiec-Weglinski, J. W. (2019). Antibiotic pretreatment alleviates liver transplant damage in mice and humans. *The Journal of clinical investigation*, 129(8), 3420–3434. <https://doi.org/10.1172/JCI127550>
- Nellore, A., & Fishman, J. A. (2016). The Microbiome, Systemic Immune Function, and Allotransplantation. *Clinical microbiology reviews*, 29(1), 191–199. <https://doi.org/10.1128/CMR.00063-15>
- Oh, P. L., Martínez, I., Sun, Y., Walter, J., Peterson, D. A., & Mercer, D. F. (2012). Characterization of the ileal microbiota in rejecting and nonrejecting recipients of small bowel transplants. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 12(3), 753–762.

<https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03860.x>

- Peck, A., & Mellins, E. D. (2010). Plasticity of T-cell phenotype and function: the T helper type 17 example. *Immunology*, 129(2), 147–153. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2009.03189.x>
- Pirozzolo, I., Li, Z., Sepulveda, M., & Alegre, M. L. (2021). Influence of the microbiome on solid organ transplant survival. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*, 40(8), 745–753. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2021.04.004>
- Rooks, M. G., & Garrett, W. S. (2016). Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nature reviews. Immunology*, 16(6), 341–352. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.42>
- Wang, F., Li, Q., Wang, C., Tang, C., & Li, J. (2012). Dynamic alteration of the colonic microbiota in intestinal ischemia-reperfusion injury. *PloS one*, 7(7), e42027. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042027>
- Wu, H., Singer, J., Kwan, T. K., Loh, Y. W., Wang, C., Tan, J., Li, Y. J., Lai, S. W. C., Macia, L., Alexander, S. I., & Chadban, S. J. (2020). Gut Microbial Metabolites Induce Donor-Specific Tolerance of Kidney Allografts through Induction of T Regulatory Cells by Short-Chain Fatty Acids. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 31(7), 1445–1461. <https://doi.org/10.1681/ASN.2019080852>
- Zhang, Z., Liu, L., Tang, H., Jiao, W., Zeng, S., Xu, Y., Zhang, Q., Sun, Z., Mukherjee, A., Zhang, X., & Hu, X. (2018). Immunosuppressive effect of the gut microbiome altered by high-

dose tacrolimus in mice. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 18(7), 1646–1656.
<https://doi.org/10.1111/ajt.14661>

Zheng, Y., Masand, A., Wagner, M., Kapur, S., Dadhania, D., Lubetzky, M., & Lee, J. R. (2019). Identification of Antibiotic Administration as a Potentially Novel Factor Associated With Tacrolimus Trough Variability in Kidney Transplant Recipients: A Preliminary Study. *Transplantation direct*, 5(9), e485.
<https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000000930>

BÖLÜM 12:

BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI ve MUKOZAL BARİYER DİSFONKSİYONUNUN OTOİMMÜN HASTALIKLARIN PATOGENEZİNDEKİ ROLÜ

Erdem KÖROĞLU^{1*}, Prof. Dr. Yasemin ÜSTÜNDAĞ^{2*},
Kadir Ziya KARADAĞ^{3*}, Doç. Dr. İlknur ÇALIK^{4*}

¹Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji A.D.,
Elazığ, Türkiye,
erdem.koroglu@firat.edu.tr

ORCID ID: 0000-0001-6710-7804

²Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji A.D.,
Elazığ, Türkiye,
ybulut@firat.edu.tr

ORCID ID: 0000-0002-0002-5510

³Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji A.D.,
Elazığ, Türkiye,
kadirziyaa@gmail.com

ORCID ID: 0009-0009-2238-8839

⁴Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji A.D., Elazığ,
Türkiye,
icalik@firat.edu.tr

ORCID ID: 0000-0003-2160-7453

GİRİŞ

Otoimmün hastalıkların (OH) küresel prevalansı, son birkaç on yılda hızlı ve belirgin bir artış göstermiştir. Romatoid Artrit (RA), Sistemik Lupus Eritematosus (SLE), Multipl Skleroz (MS) ve Tip 1 Diyabet (T1D) gibi bu kronik inflamatuvar hastalıklar, genetik polimorfizmlerin yanı sıra çevresel tetikleyicilerin de katkıda

bulunduğu karmaşık bir etiyolojiye sahiptir. Geleneksel risk faktörlerinin ötesinde, son dönem araştırmalar, bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonundaki ve işlevindeki değışikliklerin (disbiyoz) ve bağırsak mukozal bariyerinin bütünlüğünün bozulmasının, ekstra-intestinal OH'ların patogeneğinde kritik bir rol oynadığını güçlü bir şekilde ortaya koymaktadır (Zhang vd, 2023). Bu bölüm, bağırsak-immün sistem eksenindeki dinamik etkileşimleri ve bunların otoimmüniteyi nasıl yönlendirdiğini, potansiyel tanısal biyobelirteçler ve yenilikçi tedavi hedefleri bağlamında detaylıca incelemektedir.

Bağırsak Mukozal Bariyeri: Disfonksiyon ve Otoimmüniteye Geçiş

Bağırsak mukozası, potansiyel patobiyontlar, yabancı antijenler ve konağın bağışıklık sistemi arasında seçici bir geçirgenlik bariyeri işlevi görür. Bu bariyerin temel bileşenleri şunlardır:

Fiziksel Bariyer: Epitel hücreleri tabakası ve hücrelerarası boşluğu sızdırmaz hale getiren sıkı bağlantılar (Tight junction'lar).

Kimyasal Bariyer: Mukus tabakası, antimikrobiyal peptitler (AMP'ler) ve IgA sekresyonu.

İmmünolojik Bariyer: Mukozayla ilişkili lenfoid doku (MALT) ve lamina propria'daki dendritik hücreler ve T lenfositleri.

Artmış Bağırsak Geçirgenliği ("Leaky Gut") Mekanizması

Çevresel faktörler (diyet, stres, enfeksiyonlar ve ilaç kullanımı) ve mikrobiyota ürünlerindeki dengesizlikler, epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantıların yapısını ve işlevini bozabilir. Bu bozulma, artmış bağırsak geçirgenliği veya "geçirgen bağırsak" (leaky gut) olarak bilinen duruma yol açar (Di Vincenzo vd., 2024).

Zonulin Yolu: Sıkı bağlantıların(Tight junction) düzenleyicisi olarak bilinen Zonulin, bilinen tek fizyolojik regülatördür. Bariyer bütünlüğünün bozulduğu durumlarda Zonulin seviyelerinin artması, otoimmün antijenlerin ve mikrobiyal moleküllerin (örneğin, Gram-negatif bakterilerin dış zarından salınan Lipopolisakkarit - LPS) lamina propriaya sızmasına olanak tanır. Bu sızıntı, lamina propriadaki immün hücreler tarafından tanınır ve Toll-Benzeri Reseptörler (TLR'ler) aracılığıyla sistemik inflamasyonu tetikler. Kronikleşen bu durum, immün toleransın kaybına ve sonuçta otoimmün tepkinin başlamasına veya şiddetlenmesine neden olur (Fasano, 2012).

Bağırsak Mikrobiyotası ve Otoimmün Disbiyoz

Sağlıklı bir bağırsak mikrobiyotası, konak immün sisteminin uygun şekilde gelişmesi ve eğitilmesi için hayati önem taşır. Ancak OH hastalarında yapılan kapsamlı Yeni Nesil Dizileme (NGS) çalışmaları, sağlıklı kontrollere kıyasla mikrobiyal toplulukta belirgin disbiyoz profilleri olduğunu göstermektedir. Bu, bakteri çeşitliliğinde azalma,

faydalı kommensal türlerde eksiklik ve pro-inflamatuar patobiyot türlerinde artış anlamına gelebilir (Sorboni vd., 2022).

Bağırsak Mikrobiyotasının İmmün Modülasyonu: Mikrobiyota, metabolitler ve hücre duvarı bileşenleri aracılığıyla immün sistemi iki temel mekanizma ile modüle eder.

Kısa Zincirli Yağ Asitleri (KZYA) Aracılı Regülasyon

Bakteriyel fermentasyonun ana ürünleri olan Kısa Zincirli Yağ Asitleri (KZYA), özellikle bütirat, asetat ve propiyonat, bağırsak sağlığı ve sistemik immünite için kritiktir.

Enerji Kaynağı: Bütirat, kolonositler için birincil enerji kaynağıdır ve epitel bütünlüğünü korumaya yardımcı olur.

Epigenetik Düzenleme: KZYA'lar, immün hücrelerde histon deasetilaz (HDAC) inhibitörleri olarak işlev görür. Bu mekanizma ile, düzenleyici T hücrelerinin (Treg) farklılaşmasını ve fonksiyonunu artırarak immün toleransı teşvik edebilmektedirler. Aynı zamanda, pro-inflamatuar sitokinlerin (örneğin IL-17 ve IFN- γ) üretimini baskılayabilirler.

KZYA Üreticilerindeki Azalma: OH hastalarında, özellikle bütirat üreten Clostridiales ve Faecalibacterium prausnitzii gibi türlerin azalması, toleransta bozulmaya yol açan önemli bir disbiyoz göstergesidir (Liu vd., 2023).

Moleküler Taklit ve Çapraz Reaksiyon

Disbiyoz, mikrobiyal antijenlerin konakçı proteinlerle yapısal benzerlik gösterdiği bir mekanizma olan moleküler taklit olasılığını artırmaktadır. Bağırsakta artan geçirgenlik, mikrobiyal antijenlerin sistemik dolaşıma sızmasına ve konakçının bağışıklık sistemi tarafından tanınmasına yol açmaktadır. Bu tanıma, çapraz reaktif bir otoimmün tepkiyi tetiklemektedir. Örneğin, bazı mikrobiyal epitoplar, miyelin veya pankreatik otoantijenlere yapısal benzerlik göstererek MS ve T1D gibi hastalıklarda otoimmün reaksiyonları başlatabilmekte veya şiddetlendirebilmektedir (Mousa vd., 2022).

Ekstra-İntestinal Otoimmün Hastalıklarda Spesifik Disbiyoz Profilleri

Multipl Skleroz (MS) ve Nöroinflamasyon

MS hastaları, sağlıklı bireylere kıyasla mikrobiyota kompozisyonunda belirgin farklılıklar gösterir. Bağırsak-Beyin Eksenini aracılığıyla, disbiyoz nöroinflamasyonu etkiler.

Gözlemlenen Değişiklikler: KZYA üreten kommensal türlerden *Prevotella* ve *Parabacteroides* türlerinde azalma gözlemlenmiştir. Buna karşılık, bazı çalışmalarda müsin parçalayıcı olan *Akkermansia muciniphila* ve *Methanobrevibacter smithii* gibi türlerde artış bildirilmiştir (Ordoñez-Rodriguez vd., 2023).

İmmün Etki: Bu değişiklikler, Treg hücrelerinin indüksiyonunu azaltıp, T Yardımcı 17 (TH17) hücreleri gibi pro-inflamatuar T hücrelerinin farklılaşmasını teşvik ederek, Treg/TH17 dengesini TH17 lehine kaydırır. Bu durum, MS'in patolojik sürecini hızlandıran otoimmün tepkiyi artırır (Tabarkiewicz vd., 2015).

Romatoid Artrit (RA) ve Artrit Patogenezi

RA hastalarında, özellikle hastalığın erken evrelerinde, mikrobiyomda spesifik değişiklikler belirlenmiştir.

Gözlemlenen Değişiklikler: Yeni başlangıçlı RA (NORA) hastalarında, pro-inflamatuar olduğu düşünülen *Prevotella copri* türünün sıklığında önemli bir artış rapor edilmektedir. Bazı çalışmalarda ise *Bacteroides* türlerinde azalma olduğu görülmektedir.

Patolojik İlişki: *P. copri*'nin artışı, bağırsak geçirgenliğini artırarak inflammatuar sitokinlerin ve otoantijenlerin sistemik dolaşıma sızmasına ve sinovyal dokuda inflammatuar hücrelerin birikimine yol açtığı hipotezi mevcuttur (Romero-Figueroa vd., 2023).

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)

SLE'nin belirgin disbiyozu, mikrobiyal topluluğun genel yapısında dramatik değişikliklerle karakterizedir.

Gözlemlenen Değişiklikler: SLE hastalarında, özellikle *Firmicutes/Bacteroidetes* (F/B) oranında düşüş yaygındır. Ayrıca, bazı *Lactobacillus* suşlarının otoimmüniteyi şiddetlendirdiği, buna karşılık

Lactobacillus rhamnosus gibi bazı türlerin inflamasyonu baskıladığı gösterilmiştir (Pan vd., 2021).

MikroRNA Düzenlemesi: *Lactobacillus delbrueckii* ve *Lactobacillus rhamnosus* gibi türlerin, otoimmüniteyi destekleyen miR-155 ve miR-181a gibi mikroRNA'ların aktivitesini azaltarak potansiyel terapötik faydalar sağladığı belirtilmiştir (Davoodvandi vd., 2021).

Diğer Otoimmün Hastalıklar

Tip 1 Diyabet (T1D): T1D'nin gelişiminde, erken yaşam mikrobiyotası kompozisyonunun önemine dikkat çekilmektedir. Otoimmünitenin başlamasına karşı koruyucu olan antimikrobiyal peptitlerin, bağırsak mikrobiyotası tarafından regüle edildiği çalışmalarla desteklenmektedir (Gülden E vd, 2015).

Psoriasis ve Psoriatik Artrit (PsA): Bu inflamatuvar deri ve eklem hastalıklarında da bağırsak mikrobiyota çeşitliliğinde azalma ve IBD'ye benzer disbiyoz profilleri tespit edilmiştir, bu da deri-bağırsak eksenindeki bağlantıyı göstermektedir (Scher vd., 2015).

Terapötik Potansiyel ve Mikrobiyota Müdahalesi

Bağırsak mikrobiyotası, OH tedavisinde ve önlenmesinde potansiyel olarak değiştirilebilir bir hedef sunmaktadır. Bu alandaki araştırmalar, kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının temelini oluşturmaktadır.

Probiotikler: *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* gibi seçilmiş probiyotik suşlarının, Treg hücrelerinin indüksiyonunu artırarak, pro-inflamatuvar sitokinleri azaltarak ve epitel hücrelerindeki Zonulin-1, Occludin ve Claudin-3 gibi sıkı bağlantı proteinlerinin ekspresyonunu artırarak bağırsak bariyeri bütünlüğünü güçlendirdiği gösterilmiştir.

Postbiyotikler: Mikrobiyal metabolitlerin (örneğin, Propiyonat gibi KZYA'lar) doğrudan uygulanması, MS hastalarının tedavisinde immün modülatör etkiler gösteren umut verici bir strateji olarak öne çıkmaktadır (Teng vd., 2023).

Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu (FMT)

OH hayvan modellerinde mikrobiyota değişimlerinin otoimmün yanıtları etkilediği hipotezi, FMT'nin klinik olarak araştırılmasını teşvik etmektedir. FMT, disbiyozu tersine çevirerek ve daha çeşitli, sağlıklı bir mikrobiyota profili oluşturarak ekstra-intestinal OH hastalarında potansiyel bir önleyici veya tedavi edici yaklaşım olarak değerlendirilmeye devam edilmektedir (Seida vd., 2024).

Diyet ve Yaşam Tarzı Müdahaleleri

Diyet bileşenleri, mikrobiyota kompozisyonunu ve KZYA üretimini güçlü bir şekilde modüle eder. Lif ve fermente gıdalar açısından zengin diyetler, faydalı kommensalleri teşvik ederken, işlenmiş gıdalar ve yüksek yağlı diyetler disbiyozaya yol açabilir. Beslenme müdahaleleri, immün toleransı geri kazanmada adjuvan tedavi olarak önemli bir potansiyele sahiptir (Yang vd., 2020).

İmmünmodülatör İlaçların Mikrobiyotaya Etkisi

OH tedavisinde kullanılan bazı immünmodülatör ilaçların (örneğin MS tedavisinde kullanılanlar), hastaların mikrobiyota kompozisyonunu olumlu yönde (sağlıklı kontrollere benzer şekilde) etkilediği gözlemlenmiştir. Bu, mikrobiyomun farmakolojik müdahaleler için bir sinerji noktası olabileceğini düşündürmektedir (Cohen vd., 2021).

SONUÇ

Bağırsak mikrobiyotası, bağırsak bariyeri ve konak immün sistemi arasındaki karmaşık etkileşimler, ekstra-intestinal otoimmün hastalıkların patogenezinin anlaşılmasında merkezi bir paradigma oluşturmaktadır. Disbiyoz ve buna bağlı artmış bağırsak geçirgenliği, otoimmün toleransın bozulmasına yol açan temel basamaklardır. Bu mekanizmaların moleküler düzeyde aydınlatılması, kişiselleştirilmiş tıp ve mikrobiyota tabanlı terapötikler (KZYA analogları, yeni nesil probiyotikler ve FMT) aracılığıyla otoimmün hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için yeni, hedef odaklı stratejilerin geliştirilmesine olanak tanımaktadır (de Oliveira vd., 2017).

Bağırsak mikrobiyotası ve bağırsak mukozal bariyeri disfonksiyonunun, ekstra-intestinal otoimmün hastalıkların (OH) patogenezinde kritik ve merkezi bir role sahip olduğu aşikar bir durum olarak ortaya çıkmaktadır. Disbiyoz ile karakterize edilen mikrobiyal dengesizlikler ve artan bağırsak geçirgenliği, immün homeostazinin bozulmasına ve sistemik otoimmün tepkilerin başlamasına yol açan birincil mekanizmalar olarak işlev görmektedir (Zhao vd., 2023).

Bu kompleks etkileşimlerin moleküler mekanizmaları, gelecekteki tanı ve tedavi stratejileri için hayati önem taşımaktadır:

Tanısal Biyobelirteç Olarak Mikrobiyota Profilleri: MS, RA, SLE ve T1D gibi OH'ların her birinde gözlemlenen, KZYA üreten kommensal türlerin (örn. *Faecalibacterium prausnitzii*, *Clostridiales*) azalması ve bazı patobiontların (örn. *Prevotella copri*, *Akkermansia*

muciniphila) artması gibi spesifik disbiyoz profilleri, hastalığın erken teşhisi veya alevlenme riskinin öngörülmesi için potansiyel biyobelirteçler sunmaktadır. Gaitadaki mikrobiyal dizileme analizleri veya Zonulin gibi bariyer bütünlüğü belirteçlerinin serum/gaita düzeylerinin ölçümü, klinik pratiğe entegre edilebilir prediktif araçlar olarak araştırılmaya devam edilmelidir (Miyauchi vd., 2023),

Kişiselleştirilmiş Tıbbı Geçiş: Bağırsak mikrobiyomu, bir bireyin genetik yatkınlığı ile çevresel faktörler arasındaki etkileşimin benzersiz bir izdüşümünü temsil eder. Bu nedenle, mikrobiyota kompozisyonunun ve fonksiyonunun detaylı haritalanması, her hastanın spesifik disbiyozuna ve inflamatuvar profiline göre uyarlanmış kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımlarını mümkün kılacaktır (Miyauchi vd., 2023).

Mikrobiyota Tabanlı Terapötiklerin Geliştirilmesi: Otoimmün toleransı geri kazanmayı veya bağırsak bariyeri bütünlüğünü onarmayı amaçlayan müdahaleler, geleneksel immünosupresif tedavilere güçlü bir destek sağlayacaktır.

Yeni Nesil Probiyotikler (Next-Generation Probiotics): Sadece tür düzeyinde değil, suş düzeyinde seçilmiş, immün düzenleyici yetenekleri yüksek olan (örn. Treg indüksiyonu) probiyotiklerin geliştirilmesi, farmasötik düzeyde etkili olmaları için kritik öneme sahiptir.

Postbiyotikler ve Sentetik Biyotikler: Tıbbi alanda saflaştırılmış KZYA analoglarının veya diğer faydalı metabolitlerin (örn. triptofan metabolitleri) doğrudan oral yolla veya hedeflenmiş salım sistemleriyle uygulanması, mikrobiyal kolonizasyona ihtiyaç duymadan hızlı ve öngörülebilir bir immünmodülatör etki sağlayabilir (Fatima vd., 2025).

Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu (FMT): Güvenlik ve etkililik standartları üzerine yapılan devam eden çalışmalar, FMT'nin özellikle geleneksel tedavilere dirençli OH alt gruplarında standart bir tedavi seçeneği olarak potansiyelini değerlendirecektir (Seida vd., 2024).

Sonuç olarak, bağırsak mikrobiyotası ve mukozal bariyer, artık OH patogenezinin pasif gözlemcileri değil, aktif regülatörleri olarak kabul edilmektedir. Bu eksenin derinlemesine anlaşılması, sadece hastalığın nedenlerini anlamamıza yardımcı olmakla kalmayacak, aynı zamanda artan OH yüküyle mücadele etmek için önleyici müdahaleler ve hedef odaklı, yan etkisi düşük tedaviler geliştirme yolunda bilimsel ilerlemeyi hızlandıracaktır. Gelecekteki araştırmalar, spesifik mikrobiyal suşların konakçı-immün sistemi ile olan kesin moleküler etkileşimlerini (örneğin reseptör düzeyinde) aydınlatmaya ve bu bilgiyi güçlü klinik uygulamalara dönüştürmeye odaklanmalıdır.

KAYNAKÇA

- Cohen I, Ruff WE, Longbrake EE. Influence of immunomodulatory drugs on the gut microbiota. *Transl Res.* 2021;233:144-161. doi:10.1016/j.trsl.2021.01.009
- Davoodvandi A, Marzban H, Goleij P, et al. Effects of therapeutic probiotics on modulation of microRNAs. *Cell Commun Signal.* 2021;19(1):4. Published 2021 Jan 11. doi:10.1186/s12964-020-00668-w
- de Oliveira GLV, Leite AZ, Higuchi BS, Gonzaga MI, Mariano VS. Intestinal dysbiosis and probiotic applications in autoimmune diseases. *Immunology.* 2017;152(1):1-12. doi:10.1111/imm.12765
- Di Vincenzo F, Del Gaudio A, Petito V, Lopetuso LR, Scaldaferri F. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. *Intern Emerg Med.* 2024;19(2):275-293. doi:10.1007/s11739-023-03374-w
- Fasano A. Zonulin, regulation of tight junctions, and autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1258(1):25-33. doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06538.x
- Fatima SN, Arif F, Khalid R, Khan M, Naseem K. Immunomodulatory role of gut microbiota in autoimmune disorders and the advancement of gut microbiota based therapeutic strategies. *Microb Pathog.* 2025;207:107882. doi:10.1016/j.micpath.2025.107882

- Gülden E, Wong FS, Wen L. The gut microbiota and Type 1 Diabetes. *Clin Immunol.* 2015;159(2):143-153. doi:10.1016/j.clim.2015.05.013
- Liu XF, Shao JH, Liao YT, et al. Regulation of short-chain fatty acids in the immune system. *Front Immunol.* 2023;14:1186892. Published 2023 May 5. doi:10.3389/fimmu.2023.1186892
- Miyauchi E, Shimokawa C, Steimle A, Desai MS, Ohno H. The impact of the gut microbiome on extra-intestinal autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol.* 2023;23(1):9-23. doi:10.1038/s41577-022-00727-y
- Mousa WK, Chehadeh F, Husband S. Microbial dysbiosis in the gut drives systemic autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2022;13:906258. Published 2022 Oct 20. doi:10.3389/fimmu.2022.906258
- Ordoñez-Rodríguez A, Roman P, Rueda-Ruzafa L, Campos-Rios A, Cardona D. Changes in Gut Microbiota and Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(5):4624. Published 2023 Mar 6. doi:10.3390/ijerph20054624
- Pan Q, Guo F, Huang Y, et al. Gut Microbiota Dysbiosis in Systemic Lupus Erythematosus: Novel Insights into Mechanisms and Promising Therapeutic Strategies. *Front Immunol.* 2021;12:799788. Published 2021 Dec 3. doi:10.3389/fimmu.2021.799788

Romero-Figueroa MDS, Ramírez-Durán N, Montiel-Jarquín AJ, Horta-Baas G. Gut-joint axis: Gut dysbiosis can contribute to the onset of rheumatoid arthritis via multiple pathways. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13:1092118. Published 2023 Jan 27. doi:10.3389/fcimb.2023.1092118

Scher JU, Ubeda C, Artacho A, et al. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(1):128-139. doi:10.1002/art.38892

Seida I, Al Shawaf M, Mahroum N. Fecal microbiota transplantation in autoimmune diseases - An extensive paper on a pathogenetic therapy. *Autoimmun Rev.* 2024;23(7-8):103541. doi:10.1016/j.autrev.2024.103541

Sorboni SG, Moghaddam HS, Jafarzadeh-Esfehani R, Soleimanpour S. A Comprehensive Review on the Role of the Gut Microbiome in Human Neurological Disorders. *Clin Microbiol Rev.* 2022;35(1):e0033820. doi:10.1128/CMR.00338-20

Tabarkiewicz J., Pogoda, K., Karczmarczyk, A. *et al.* The Role of IL-17 and Th17 Lymphocytes in Autoimmune Diseases. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* **63**, 435–449 (2015). <https://doi.org/10.1007/s00005-015-0344-z>

Teng Ma, Xin Shen, Xuan Shi, Hafiz Arbab Sakandar, Keyu Quan, Yalin Li, Hao Jin, Lai-Yu Kwok, Heping Zhang, Zhihong Sun,

Targeting gut microbiota and metabolism as the major probiotic mechanism - An evidence-based review, *Trends in Food Science & Technology*, Volume 138, 2023, Pages 178-198, ISSN 0924-2244, <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2023.06.013>.

Yang Q, Liang Q, Balakrishnan B, Belobrajdic DP, Feng QJ, Zhang W. Role of Dietary Nutrients in the Modulation of Gut Microbiota: A Narrative Review. *Nutrients*. 2020;12(2):381. Published 2020 Jan 31. doi:10.3390/nu12020381

Zhang, Y., Peng, Y. & Xia, X. Autoimmune diseases and gut microbiota: a bibliometric and visual analysis from 2004 to 2022. *Clin Exp Med* **23**, 2813–2827 (2023). <https://doi.org/10.1007/s10238-023-01028-x>

Zhao M, Chu J, Feng S, et al. Immunological mechanisms of inflammatory diseases caused by gut microbiota dysbiosis: A review. *Biomed Pharmacother*. 2023;164:114985. doi:10.1016/j.biopha.2023.114985

BÖLÜM 13:

ROTAVİRÜS ve NOROVİRÜS ENFEKSİYONLARINDA KONAK GLİKOBİYOLOJİSİNİN BAĞIRSAK MİKROBİYOTASINA ETKİSİ

Kadir Ziya KARADAĞ^{1*}, Prof. Dr. Yasemin ÜSTÜNDAĞ^{2*},

Prof. Dr. Zülal AŞÇI TORAMAN^{3*}, Fatma ADIYAMAN^{4*}

¹Elazığ Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji

A.D., Elazığ, Türkiye,

kadirziyaa@gmail.com

ORCID ID: 0009-0009-2238-8839

²Elazığ Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji

A.D., Elazığ, Türkiye,

ybulut@firat.edu.tr

ORCID ID: 0000-0002-0002-5510

³Elazığ Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji

A.D., Elazığ, Türkiye,

zulalasci@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-5202-8564

⁴Elazığ Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji

A.D., Elazığ, Türkiye,

ttekinemre@gmail.com

ORCID ID: 0009-0009-7776-6024

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) raporuna göre ishalli hastalıklar, 2016 yılında küresel çapta ilk 10 ölüm nedeninden biri olup, düşük gelirli ülkelerde ikinci en yaygın nedeni olarak kabul edilmektedir. Viral enfeksiyonların neden olduğu akut gastroenterit (AGE), en yaygın ishalli hastalık türüdür. İnsan norovirüsleri (NoV'ler) ve rotavirüsleri (RV'ler) gibi enterik virüsler, AGE'nin en

önemli nedenlerinden biridir ve diğer semptomların yanı sıra ishal, dehidratasyon veya kusmaya neden olarak en kötü vakalarda hastaların ölümüne yol açtığı bilinmektedir. Bu enfeksiyonlar, kirlenmiş yiyecek veya su tüketimi, doğrudan temas yoluyla kişiden kişiye bulaşma, aerosollere maruz kalma veya fekal-oral yolla ilişkilendirilmiştir (Donaldson vd., 2008).

Rotavirüsler, 2000 yıllarda dünya çapında beş yaşın altındaki ortalama 528.000 çocuğun ölümüne neden olmuştur. Bu sayı, aşıların tanıtılmasıyla 2013 yılında yaklaşık olarak 215.000'e düşürülmüştür. Olumlu aşılama sonuçları ile Ekim 2018 itibarıyla 98 ülke bu aşıları, aşılama programlarına dahil etmiştir (Tate vd., 2016). Şu anda dört farklı anti-RV aşısı bulunmaktadır. Bunlar; Rotarix, Rotateq, Rotasiil ve Rotavac'tır. Düşük gelirli ülkelerde daha düşük etkililiklerine rağmen, AGE ve ilgili ölümlerin mutlak sayılarında daha büyük bir azalmanın RV aşılmasıyla bağlantılı olduğu bildirilmiştir (Cárcamo-Calvo vd., 2021).

Rotavirüs, *Reoviridae* ailesinin bir üyesidir ve genomu 11 çift sarmallı RNA segmentine parçalanmıştır. Her segmenti bir protein kodlarken 11. segmenti iki protein kodlamaktadır. Genomu altı yapısal protein (viral proteinlerden VP'ler) ve altı yapısal olmayan protein (NSP'ler) kodlamaktadır. Virion, VP2'den oluşan bir çekirdek katman, VP6'dan oluşan bir ara katman, nötralizasyon antikorlarını uyaran glikoprotein VP7 ve proteaz duyarlı protein VP4'ten var olan bir dış kabuktan oluşmaktadır (Ramani vd., 2016). RV'ler, VP6 proteininin genetik çeşitliliğine göre on türe (A-J) sınıflandırılır. A, B ve C grupları, insanlar da dahil olmak üzere hayvanları enfekte eden en

yaygın türler olup, en bilineni A grubudur. Bu grup, sırasıyla dış kapsid proteinleri VP4 ve VP7'yi kodlayan genlerin değişkenliğine bağlı olarak G ve P genotiplerine ayrılır. Dünya çapında en sık bildirilen suşlar G1P8, G2P4, G3P8, G9P8, G4P8 ve G12P8 olup, en yaygın olanı G1P8'dir (Dóro vd., 2014).

Rotavirüs aşılmasını uygulayan ülkelerde RV enfeksiyonları ve bulaşma oranlarında önemli düşüşler yaşandığından, NoV şu anda viral AGE'nin önde gelen patojen etkeni olmuştur. CDC (Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi)'ye göre, NoV, ABD'de her yıl ishal ve kusmaya yol açan, 50.000 çocuğun ölümüne neden olan her beş AGE vakasından birinden sorumludur. RV'nin aksine, bazı aşılar geliştirilme aşamasında olsa da mevcut NoV aşısı bulunmamaktadır (Vinjé, 2015).

Norovirüsler, *Caliciviridae* ailesine aittir. 7.7 kb'lık tek sarmallı ve pozitif yönlü RNA genomu üç açık okuma çerçevesi (ORF) içerirler. ORF1, viral replikasyon için gerekli olan yedi yapısal olmayan olgun proteine (NS1 ila NS7) ayrılan bir poliprotein kodlamaktadır. ORF2, majör yapısal kapsid proteini VP1'i ve ORF3, minör kapsid yapısal proteini VP2'yi kodlar. VP1 proteini, çıkıntılı (P) ve kabuk (S) alanları olmak üzere iki alana ayrılır. P alanı daha sonra P1 ve P2 alanlarına ayrılır, ikincisi oldukça değişken bir diziye sahiptir. Kapsidin yüzeyinde de yer aldığı için P2 alanının konak bağışıklık ve reseptör etkileşimi için kritik olduğuna inanılmaktadır. Aynı zamanda S alanı RNA için bir iskele görevi görmektedir (Doerflinger vd., 2017).

Norovirüsler, VP1 amino asit dizisine göre 10 farklı genogruba (GI-GX) ayrılır [14]. GI, GII ve GIV, insanları enfekte edebilen

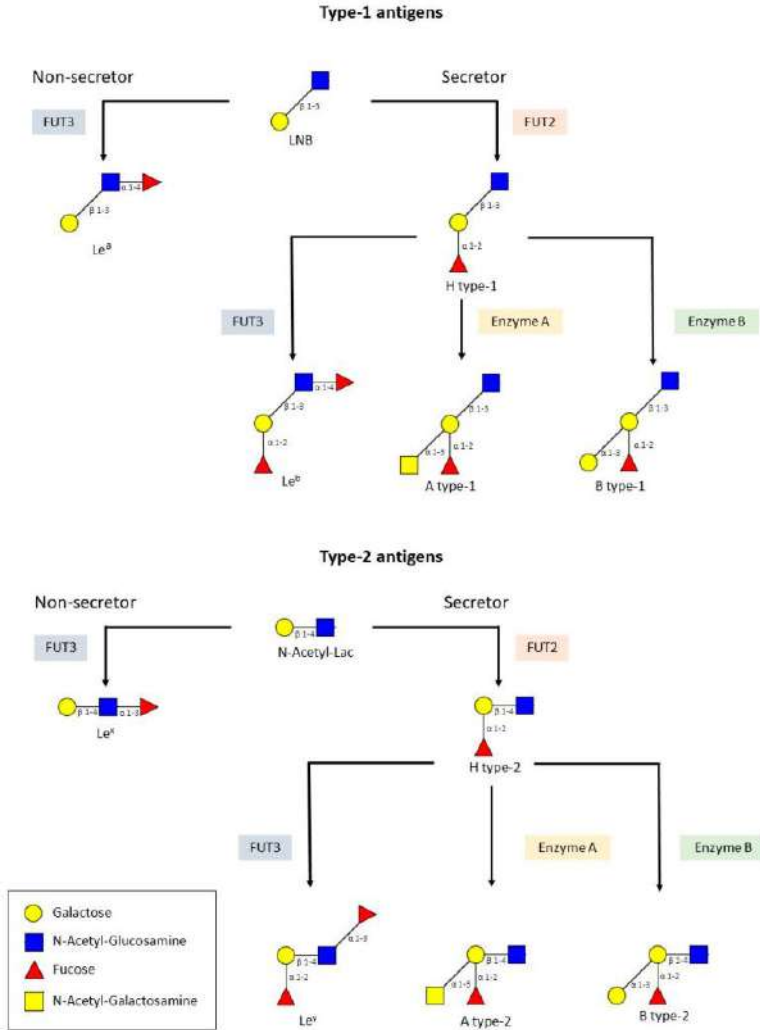
genogrupsu olup, vakaların çoğundan GI ve GII sorumludur. Genogrupsu ayrıca genotiplere ayrılır ve GII.4, NoV salgınlarının en sık görülen nedenidir (Vinjé, 2015).

GLİKOBİYOLOJİNİN ENTERİK VİRÜS ve KONAK ETKİLEŞİMLERİNİ DÜZENLEMESİ

Karbonhidrat bağlanması, birçok virüs ve diğer mikroorganizmanın konak hücrelerine bağlanmak için kullandığı yaygın bir yöntemdir. RV ve NoV'de olduğu gibi, çeşitli çalışmalar histo-kan grubu antijenlerinin (HBGA'lar) reseptörleri olarak hareket ettiğini göstermektedir (Jiang vd., 2017). Bu kompleks karbonhidratlar, kırmızı kan hücrelerinin ve solunum, genitoüriner ve sindirim yollarının mukozal epitellerinin yüzeyindeki proteinlere veya lipitlere veya tükürük gibi biyolojik sıvılarda serbest oligosakkaritler olarak bağlanır. HBGA'lar, üç ana HBGA gen ailesi (sekretör, Lewis ve ABO) tarafından kodlanan bir dizi glikoziltransferaz tarafından katalize edilen, öncüllerden monosakkaritlerin kademeli olarak eklenmesiyle sentezlenir. Sekretör gen, α -1.2 fukoziltransferaz (FUT2) kodlar, Lewis geni α -1.3 veya α -1.4 fukoziltransferaz (FUT3) kodlar, ABO ailesi ise iki glikoziltransferaz (A ve B enzimleri) kodlar (Tan ve Jiang, 2014).

Tip-1 (galaktoz- β -1 $\rightarrow$ 3-N-asetil-glukozamin, lakto-N-biyoz) ve tip-2 (galaktoz- β -1 $\rightarrow$ 4-N-asetil-glukozamin, N-asetil-laktozamin) öncülleri, galaktoz grubuna α -1 $\rightarrow$ 2'deki fukoza ekleyen fukoziltransferaz-2 (FUT2) ve N-asetil-glukozamine α -1 $\rightarrow$ 3/4'teki fukoza ekleyerek sırasıyla H ve Lewis antijenleri üreten

füköziltransferaz-3 (FUT3) tarafından daha da uzatılır. Benzer şekilde A ve B enzimleri, galaktoz grubuna α -1 $\rightarrow$ 3'teki bir N-asetil-galaktozamin veya galaktoz ekleyerek şeker zincirlerini uzatır ve sırasıyla A ve B kan gruplarını oluşturur (Marionneau vd., 2001).



Şekil 1. Tip-1 ve Tip-2 HBGA'lar için biyosentez yolu
(Marionneau vd., 2001)

FUT2 veya FUT3 genlerindeki çeşitli mutasyonlar, ilgili fukoziltransferazların tamamen yokluğuna veya işlevlerinin azalmasına yol açar. Mukoza yüzeylerinde ve salgılarında α -1 $\rightarrow$ 2-veya α -1 $\rightarrow$ 3/4-fukozile antijenlerin yokluğu, sırasıyla salgılayıcı olmayan ve Lewis negatif fenotipi belirler. Bu nedenle, bu genetik polimorfizmler belirli HBGA'ların varlığını ve yokluğunu düzenler ve bu da HBGA'ları bağlayıcı moleküller olarak tanıyan patojenlerle etkileşimi, duyarlılığı veya direnci etkiler (Marionneau, 2002).

HBGA'lar ve RV'ler

Son birkaç yılda konak hücreye bağlanma için RV mekanizmaları üzerine önemli miktarda araştırma yapılmış olmasına rağmen, süreç hala anlaşılmaktan uzaktır. VP4 spike proteininin (viral P genotipini belirleyen) sürece katıldığı ve hayvan kökenli bazı P genotipleriyle yapılan erken çalışmaların siyalik asitle etkileşimini ortaya koyduğu, diğer hayvan ve insan RV'lerinin ise siyalik asitten bağımsız olduğunu ve HBGA'larla etkileşime girdiği bilinmektedir (Böhm vd., 2015). RV'den gelen VP4, translasyon sonrası VP8* (glikan bağlama alanı) ve VP5* polipeptitlerine ayrılır. VP8* kısmı, hücreye bağlanma ve girişin yanı sıra HBGA bağlanmasından da sorumludur. Dolayısıyla P genotiplerinin, genetik duyarlılık modelini belirlediği açıktır. P4, P6, P8, P11, P14 ve P19 genotiplerinden VP8*, salgılayıcı HBGA'ları tanır. P4 ve P8 genotipleriyle ilgili olarak, bazıları bunların Leb ve H tipi-1'e bağlandığını belirlediğinden, diğerleri ise bu genotipler için Leb bağlanması olmadığını bildirdiğinden tartışmalı çalışmalar bulunmaktadır (Xu vd., 2021; Fix

vd., 2020; Liu vd., 2017). Bu tartışmalı çalışmalar, VP8* ve HBGA'lar arasındaki etkileşimleri belirlemek için kullanılan klasik tekniklerin (örneğin, ELISA benzeri formatta glikan bağlanma testleri) her zaman güvenilir sonuçlar vermediğine dair kanıt sağlamaktadır. Bu nedenle, bu iki viral genotipin, farklı konak HBGA polimorfizmlerine adaptasyonu yansıtabilecek iki glikan bağlanma bölgesi bulunmaktadır.

Birkaç gözlemsel çalışma, salgılayıcı durumu ile RV enfeksiyonuna in vivo duyarlılık arasındaki ilişkiyi araştırmıştır (Pérez-Ortín vd., 2019; Farahmand vd., 2021). Bazı tutarsızlıklar bulunmuş olsa da çoğu rapor pozitif salgılayıcı durumunun P8 ve P4 genotiplerine duyarlılıkla güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir (Nordgren vd., 2014). Serolojik çalışmalara gelince, salgılayıcılarda salgılayıcı olmayanlara kıyasla serumda daha yüksek RV-spesifik immünoglobulin G (IgG) titreleri ve tükürükte immünoglobulin A (IgA) titreleri bildirilmiştir (Rodríguez-Díaz vd., 2017). Daha yüksek anti-RV antikor titreleri, daha fazla sayıda önceki enfeksiyonu yansıtır ve bu da onu dolaylı bir duyarlılık belirteci yapar.

Rotavirüslerin hücrelere tutunmasının ve hücreye girişinin ilk adımları, protein-protein etkileşimlerinin yanı sıra VP4'ün VP5* kısmı tarafından aracılık edilen zarların füzyonunu da içerir. RV girişinin adımlarının ve tetiklenen sinyal yollarının kapsamlı bir revizyonu yakın zamanda yayınlanmıştır (Arias ve López, 2021).

HBGA'lar ve NoV

Norovirüslerin, VP1 proteininin P-domaininde bulunan P2 alt domaini HBGA'larla etkileşime girer. NoV'lerin tanıma örüntüsünü açıklamak için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bazıları, dimerizasyon (P dimeri) ve HBGA bağlama fonksiyonunu koruyan P parçacıklarının oluşumuyla sonuçlanan in vitro P-domain ekspresyonuna dayanırken, diğerleri virüs benzeri parçacıklar (VLP'ler) kullanmıştır. Bu çalışmalarda HBGA kaynakları olarak tükürük, insan sütü, kırmızı kan hücreleri veya sentetik oligosakkaritler kullanan ELISA veya hemagglütinasyon tabanlı analizler yapılmıştır. Prototip Norwalk virüsü (GI.1) A ve H tipi salgılayıcıları tanır. Ancak B tipi salgılayıcılar ve salgılamayanlarla etkileşime girmez. GII.4, A, B ve O salgılayıcılarına bağlanır. GII.5 ve GII.12, A ve B salgılayıcılarına bağlanır. GII.9, Lewis pozitif salgılayıcıları ve salgılayıcı olmayanları (Lex ve Ley) tanır (Huang vd., 2005). GII.4 suşlarından bazıları ise HBGA'yı tanımadığı gösterilmiştir. Fakat bu suşlar heparan sülfat veya sitratı tanıyabilir. Çünkü hepsi insan NoV'sine bağlanabilme yeteneğine sahiptir ve potansiyel olarak hücrel reseptörler ve ko-faktörler olarak NoV patogeneğinde rol oynayabilir. GI.3 NoV VLP'leri, kan grubu A tükürük HBGA'larına güçlü bağlanma, kan grubu O tükürük HBGA'larına biraz daha düşük bağlanma ve kan grubu B ve AB tükürük HBGA'larına zayıf bağlanma veya hiç bağlanmayabilir (Zheng vd., 2020).

Ancak salgılayıcı durumunun NoV enfeksiyonuna karşı direnci aracılık edip etmediği henüz çözülmemiştir. 1980'lere doğru, Parrino ve ark. bazı bireylerin Norwalk virüsü (GI.1) enfeksiyonuna tekrar

tekrar duyarlı olduğunu, ikinci bir grubun ise tekrar tekrar dirençli olduğunu gözlemlediler. Enfeksiyona duyarlılıktan genetik bir faktörün sorumlu olabileceğini varsaydılar (Parrino vd., 1977). Çoğu çalışma salgılayıcı olmayanların GII.4 enfeksiyonu ve hastalığına karşı korunduğunu gösterse de salgılayıcı olmayanlar arasında hem asemptomatik hem de semptomatik enfeksiyonlara dair bazı kanıtlar bulunduğu istisnalar bulunmuştur (Nordgren vd., 2013). Bunun nedenleri bilinmemektedir. Fakat HBGA ifade eden bakterileri de içerecek olan mikrobiyota çeşitliliği, GII.4 varyantları arasındaki farklılıklar, genel sağlık durumu, zayıf salgılayıcı fenotipi veya diğer tanımlanmamış konak faktörleri dahil olmak üzere çeşitli nedenlerle ilişkili olabilirler. Ayrıca Lin ve ark. salgılayıcı hastaların, salgılayıcı olmayanlara göre daha uzun süreli ishal, daha sık kusma, daha şiddetli hastalık ve daha fazla enfeksiyon bulaştırma yeteneği yaşadıklarını çalışmalarında göstermişlerdir (Lin vd., 2021).

RV ve NOV ENFEKSİYONUNDA BAKTERİLERİN ROLÜ: KÜLTÜR HÜCRELERİ ve HAYVAN MODELLERİ İLE İLGİLİ ÇALIŞMALAR

Bakteriler, virüsler, mantarlar ve parazitlerden oluşan geniş ve çeşitli bir komensal mikrop popülasyonu gastrointestinal sistemde yaşamaktadır. Enterik patojenler olan NoV ve RV, bunlarla etkileşime girerek konakçı için faydalı veya zararlı sonuçlar doğurmaktadır (Desselberger, 2021). Kommensal mikrobiyotanın ve konakçılarının birlikte evrimi, konakçının mikrobiyotanın sağladığı fizyolojik,

metabolik ve immünolojik düzenlemelerden faydalanmasını sağlamaktadır. Komensal mikrobiyotanın ise besin alımı ve yayılma alanları için tamamen konak ya bağımlı olduğu karşılıklı olarak faydalı bir durumla sonuçlanmıştır. Viral enfeksiyonun düzenlenmesinde, komensal mikrobiyota çeşitli mekanizmalar aracılığıyla inhibe edici etkiler veya viral enfektiviteyi teşvik edebilir (Valdes., 2018).

Enterik Viral Enfeksiyonlara Karşı Bakteriler

Çeşitli  alışmalar, probiyotik bakterilerin enterik virüs enfeksiyonlarına ve diğer birçok hastalığa karşı faydalı etkisini göstermektedir (Hao vd., 2011). Probiyotikler, bağırsak mikrobiyotası kompozisyonunu düzenleyerek, bağırsak bariyer fonksiyonunu güçlendirerek ve mukozal bağışıklığı destekleyerek konak yı viral enfeksiyondan korur. Ayrıca viral reseptörleri bloke ederek ve virüslere yüzeyde bağlanarak dışkıyla atılmalarını sağlayarak, rekabetçi dışlama yoluyla virüsün hedef hücrelerine bağlanmasını engellerler (Rees vd., 2017).

Bifidobacterium adolescentis'in varlığı, insan NoV (hNoV) GI.1 VLP'lerinin in vitro epitel hücrelerine bağlanmasını engeller. Benzer şekilde, *Lactocaseibacillus casei* ve *Escherichia coli* Nissle 1917, GI.1 P parçacıklarının HT-29 hücrelerine bağlanmasını bozmıştır (Rubio-del-Campo vd., 2014).

Rotavirüs ile ilgili çalışmalarda ise, *Escherichia coli* Nissle 1917, bağışıklık tepkisini düzenleyerek gnotobiyotik domuzlarda ishali azaltmış gibi görünmektedir (Paim vd., 2016). Bakteriyel

flagellin, IL-22 ve IL-18 üretimini indüklediği için RV enfeksiyonuna karşı etkilidir. Ayrıca insan safrasından izole edilen ve bu nedenle RV enfeksiyonu bölgesinde (ince bağırsak) muhtemelen bulunan bir bakteri olan *Ruminococcus gauvreauii*'nin RV'ye bağlanabileceği kanıtlanmıştır (Gozalbo-Rovira vd., 2021).

Mikrobiyota ve Enterik Viral Enfeksiyonlar Arasındaki İlişki

Bağırsak kökenli bakterilerin viral enfeksiyonların inhibisyonundaki rolü hakkında çalışmalar bulunmasına rağmen, birkaç araştırma mikrobiyotanın virüs enfeksiyonunu artırmada bir rolü olduğunu savunmuştur. Bu ilk olarak Kuss ve ark. ve Kane ve ark. tarafından, mikropsuz veya antibiyotikle tedavi edilen fareleri enfekte etmek için poliovirüs, reovirüs ve fare meme tümörü virüsü (MMTV) kullanıldığında gösterilmiştir. Bu vakalarda, mikrobiyal olarak kolonize edilmiş farelerin enfeksiyonuna kıyasla enfeksiyonun önemli ölçüde azaldığı gözlemlenmiştir (Kuss vd., 2011; Kane vd., 2011). Antibiyotikle tedavi edilen farelerde bağırsak mikroorganizmalarının yeniden oluşturulması, poliovirüs patogenezi geri kazandırmak için yeterli olmuştur. Dahası reovirüsün bağırsak titreleri, kontrol farelerine kıyasla antibiyotikle tedavi edilen farelerde önemli ölçüde azalmıştır. Antibiyotikle tedavi edilen veya mikropsuz fareler kullanıldığında RV ve NoV ile benzer bulgular bildirilmiştir, bu da mikrobiyotanın birden fazla enterik virüs ailesinin patogenezi güçlendirdiğini göstermektedir (Jones vd., 2011).

Bağırsak mikrobiyotası, virionların stabilizasyonu ve virüsün konak hücrelere tutunmasının artması da dahil olmak üzere çeşitli

mekanizmalarla enterik virüs replikasyonunu doğrudan kolaylaştırabilir. Dolaylı olarak, antiviral bağışıklık tepkisini değiştirerek enterik virüslerin enfeksiyonunu artırır (Karst, 2016). Mikrobiyotadan faydalanan birçok enterik virüs, bakteriyel yüzey polisakkaritlerine bağlanarak, viral enfeksiyözlüğün ve patogenezin artmasına neden olur. Poliovirüs ve *Picornaviridae* ailesinin diğer üyeleri, Gram negatif bakteri duvarının bir bileşeni olan lipopolisakkarite (LPS) bağlandığında, yüksek sıcaklıklarda ve seyreltilmiş klorlu çamaşır suyu varlığında termostabilitede ve inaktivasyona karşı dirençte bir artış gösterdikleri belirlenmiştir. LPS ayrıca, virüsün reseptörüne bağlanmasını kolaylaştırarak poliovirüsün hedef hücrelerin yüzeyine tutunmasını da destekleyebilmektedir (Robinson vd., 2014).

Rotavirüs ve NoV enfeksiyonunun mikrobiyota tarafından kolaylaştırıldığını gösteren kanıtlar da mevcuttur. NoV'nin *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli* ve *Helicobacter pylori* dahil olmak üzere bağırsak mikrobiyotası üyeleriyle etkileşimleri gösterilmiştir. Bu etkileşimler, bu bakterilerin yüzeyinde ifade edilen HBGA benzeri karbonhidratlar aracılığıyla gerçekleşir (Miura vd., 2013). Fakat NoV'nin mikrobiyotada yaygın olarak ifade edilen ek karbonhidrat kalıntılarına bağlandığı bildirilmiştir. İn vitro ortamda, insan NoV'si HBGA kaplı bakterilerin varlığında B hücrelerini enfekte edebilir ve bu modelde bakteri mevcut olmadığında viral replikasyonda bir azalma gözlemlenmiştir. Hücreler *Enterobacter cloacae* ile inkübe edilirse B hücrelerinin enfeksiyonu geri döner ve bu da viral partiküllerin HBGA kaplı bakterilere bağlanmasının

virüsün konak hücrelere alınmasını sağladığını göstermektedir. Ayrıca bazı *Escherichia coli* suşları gibi HBGA eksprese eden bakterilerin, gıda işleme sırasında gerçekleştirilen ısıtma işlemi gibi işlemler sırasında NoV VLP'lerini koruyarak bulaşmalarını kolaylaştırdığı gözlemlenmiştir (Li vd., 2015).

Mikrobiyota ve Enterik Viral Enfeksiyonların Sınırlandırılması

Son zamanlarda, farelerde antibiyotiklerle mikrobiyota ablasyonunun, normal mikrobiyotaya sahip hayvanlarda çok verimsiz bir şekilde çoğalan insan RV suşu Wa (G1P8) ile enfeksiyona izin verdiği gösterilmiştir. Bu sonuçlar, antibiyotiklerle mikrobiyota eradikasyonunun, yetişkin farelerde daha düşük viral dökülme ve fare yavrularında azalmış ishal sıklığı ile gösterildiği gibi fare RV (*Escherichia coli* suşu) enfeksiyonunun azalmasıyla sonuçlandığını gösteren önceki deneylerle çelişmektedir (Uchiyama vd., 2014). Bununla birlikte, bu modelde viral temizlenme daha uzun sürmüştür. İlaveten fare EDIM suşu ile yapılan son deneyler, antibiyotik tedavisinin ve bunun sonucunda bağırsak bakteri yüklerinde azalmanın veya mikropsuz fare kullanımının RV enfeksiyonunda artışa yol açtığını doğrulamıştır. Bu durum, RV enfeksiyonunda mikrobiyotanın olumlu bir etkisine karşı bir argümandır. Wa suşu ile yapılan deneylerde, mikrobiyotası alınmış ve daha sonra bağırsak mikrobiyotasının kendi kendine nakline tabi tutulan hayvanlar, enfeksiyona karşı direnci kısmen geri kazanmış ve bu da farelerde Wa enfeksiyonunun kısıtlanmasında dolaylı veya doğrudan rol oynaması

muhtemel bakteri taksonlarının tanımlanmasına olanak sağlamıştır (Gozalbo-Rovira vd., 2021).

Mikrobiyotanın NoV enfeksiyonu üzerindeki olumsuz etkilerine dair veriler daha azdır. Epidemiyolojik çalışmalar, A vitamini takviyelerinin anti-NoV etkisine sahip olduğunu göstermektedir. Fare NoV ile yapılan çalışmalar, A vitamini takviyesinden sonra farelerde bağırsak *Lactobacillus* sp. popülasyonunda artış olduğunu göstermiş ve bu bakterilerin RAW264.7 hücreleri üzerinde in vitro olarak gösterilen antiviral etkilerinin NoV enfeksiyonunun azalmasından sorumlu olduğu varsayılmıştır (Lee ve Ko, 2016).

Mikrobiyotanın belirli üyelerinin, en azından RV için, enterik viral enfeksiyona karşı kısıtlayıcı özelliklere sahip olduğu, NoV için ise daha zayıf kanıtlara sahip olduğu görülmektedir. Bağışıklık düzenlemesi, bu olgunun altında yatan mekanizma olarak ortaya çıkmakta ve bağırsakları hedeflemeyen virüslere kadar uzanmaktadır. Antibiyotik tedavisinin de enfeksiyonu şiddetlendirdiği farelerde ensefalomiyokardit virüsü (EMCV) sistemik enfeksiyonu gibi viral hastalıkların önlenmesinde belirli bakteri taksonları da tanımlanmıştır (Yang vd., 2021). Test edilen diğer bağırsak bakterilerinin aksine, *Blautia coccoides* (*Ruminococcus* cinsinin eski bir üyesi), bağırsak mikrobiyotası üyeleri arasında, monokolonize farelerde sistemik EMCV replikasyonunu kısıtlayabilen bir bakteri olarak tanımlanmıştır. *Blautia coccoides* taşıyan hayvanlarda, makrofajların EMCV'ye karşı koruma sağlayan IFN β 'yi indüklenme kapasitesi geri kazanılmıştır. Tip I IFN (IFN β), viral patojenlere karşı verilen yanıtta önemli bir rol

oyunar. Bakteri eksikliği, IFN β 'nin düşük ekspresyonu ile karakterize edilen daha zayıf bir doğuştan bağışıklık tepkisine yol açar ve bu da etkili bir makrofaj antiviral tepkisini engeller (Stefan vd., 2020).

Mikrobiyotanın enfeksiyonu sınırlamak için kullanabileceği bir diğer olası mekanizma, salgısal immünoglobulin A'yı (sIgA) içerir. sIgA molekülleri, antijenlere bağlandıkları ve mukozal savunmanın ilk bariyeri görevi gördükleri bağırsak lümenine salgılanır. Bağırsak mikrobiyotasının IgA üretimini düzenleyebildiği ve bağırsaktaki IgA düzeyinin germsiz farelerde önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (Fagarasan vd., 2010). Mikrobiyota üyelerinin RV korumasını sağlayabileceği diğer yollar arasında, SFB için hipotez olarak öne sürülen veya bazı probiyotikler için tanımlanan RV partiküllerinin bakterilere doğrudan bağlanması yer alır. Bu etkileşimler, bakteri yüzeylerinde bulunabilen HBGA benzeri moleküller tarafından desteklenebilir (Wang vd., 2021).

İNSANLARDA MİKROBİYOTA ve ENTERİK VİRÜSLERLE İLGİLİ YAPILAN ALIşMALAR

Bağırsak mikrobiyotası ile insanlarda enterik virüs enfeksiyonu arasındaki ilişkiyi ele alan çok az çalışma bulunmaktadır. Farklı bakteri türlerini viral enfeksiyonla ilişkilendiren sonuçların çoğu, bağırsak mikrobiyotası analizlerinin aşı sonuçlarıyla (yani RV aşıları (RVV'ler)) ilişkilendirildiği aşılama denemelerinden elde edilmiştir. Mikrobiyota bileşimi, beslenme, cinsiyet, yaş, genetik ve sağlık durumu dahil olmak üzere birçok faktörden etkilendiği için popölasyona bağlı olarak değişir (Gupta vd., 2017). Bunlar düşük

gelirli ve yüksek gelirli ülkeler arasında büyük ölçüde farklılık gösterir. Bu farklılıklar, RVV'lerin düşük gelirli ülkelerde önemli ölçüde daha düşük etkili olmasının nedenlerinden bazıları olabilir (Desselberger, 2017).

Rotavirüs aşıları, RV enfeksiyonunun neden olduğu AGE'nin morbidite ve mortalitesini önemli ölçüde azaltmıştır. RRV'lerin azalan etkinliğinde rol oynayan mekanizmaları anlamak önemlidir. Çünkü aşı etkinliğindeki küçük iyileştirmeler bile önümüzdeki yıllarda kurtarılan çocuk sayısını yüz binlerce artırabilir (Vatanen vd., 2016).

Harris ve arkadaşları, Rotarix aşısını kullanarak, Gana'da RVV'lere yanıt verenler ve vermeyenler arasında bağırsak mikrobiyotasının önemli ölçüde farklılık gösterdiğini bulmuşlardır (Harris vd., 2017). Yanıt verenler, aşılama sonrası anti-RV IgA antikorları ≥ 20 IU/mL olanlar olarak kabul etmişlerdir. Çalışma, RVV'lere yanıt veren çocuklarda *Bacilli* filumu, özellikle *Streptococcus bovis*'ten bol miktarda bakteri bulunduğunu, yanıt vermeyenlerde ise bol miktarda *Bacteroidetes* filumu, özellikle *Bacteroides* ve *Prevotella* türleri bulunduğunu tespit etmişlerdir. İlaveten çalışma *Enterobacteria/Bacteroidetes* oranının aşı yanıt verenlerde yanıt vermeyenlere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Zimbabve'de Rotarix almış ve çok düşük bir aşı alma yüzdesinin gözlemlendiği çocuklarla yapılan bir çalışmada, dışkı mikrobiyota analizleri *Bacteroides thetaiotaomicron*'un yüksek özgül

IgA titreleriyle (yanıt verenler) korelasyon gösteren tek bakteri olduğu gösterilmiştir (Robertson vd., 2021).

Aşıların canlı zayıflatılmış virüs içerdіđi göz önüne alındığında, bir diğer hipotez, yanıt verenlerde bulunan bakterilerin RV replikasyonu için gerekli olan HBGA'ları veya glikanları ifade ediyor olabileceğidir. Ancak Hintli bebeklerle yürütölen diğer çalışmalar, yanıt verenler ve yanıt vermeyenler arasında mikrobiyota bileşiminde önemli bir fark olmadığını bulmuştur (Parker vd., 2018).

Rotateq aşısına gelince, Nikaragualı çocuklarla yapılan bir çalışma, RVV'lere yanıt verenler ve vermeyenler arasında mikrobiyom bileşiminde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit etmemiştir (Fix vd., 2020).

Yakın zamanda yapılan bir çalışma, geniş ve dar spektrumlu antibiyotiklerin kullanımıyla mikrobiyota modifikasyonunun yetişkinlerde Rotarix ile bağışıklama üzerinde bir etkisi olup olmadığını değerlendirilmiştir. Deney grupları üretilen toplam IgA açısından farklılık göstermese de dar spektrumlu grup aşılama sonrası yedinci günde IgA'da bir artış gösterdiği kayıtlara geçilmiştir ve viral yayılım, antibiyotiklerle tedavi edilen her iki grupta da arttığı ifade edilmiştir (Harris vd., 2018).

Bu sonuçlar, mikrobiyotayı hedeflemenin RVV'lerin etkinliğini artırmak için alternatif bir strateji olabileceğini vurgulamaktadır. Fakat çocuklardaki etkinliğinin hala daha fazla araştırmaya ihtiyacı vardır.

Yukarıda bahsedilen çalışmaların hiçbiri aşı etkinliğinde salgılayıcı durumunu dikkate almamıştır. Diğer çalışmalar, Rotarix aşılamaından sonra anti-RV IgA serokonversiyon oranlarının tükürük HBGA fenotipine bağılı olarak önemli ölçüde farklılık gösterdiğini ve salgılayıcı olmayan bebeklerde serokonversiyon (yanıt vermeyen) oranının en düşük olduğunu belirlemiştir (Armah vd., 2019).

Bir ex vivo çalışma, RV (G1P8) ishalinden muzdarip çocuklardan alınan dışkı örneklerinde RV ile etkileşime giren bakteri grupları akım sitometrisi ve ardından 16S rDNA dizilimi ile analiz etmiştir. Bu çalışma ayrıca *Ruminococcus*'un RV ile etkileşime giren bakteriler olarak tanımlanmasına da olanak sağlamıştır. Bu grubun bir türünün (*R. gauvreauii*) in vitro RV enfeksiyonunu inhibe ettiğı gösterilmiştir (Gozalbo-Rovira vd., 2021).

Tüm bu bulgular, RVV'lerin düşük gelirli ülkelerde daha etkili olacak şekilde performanslarının iyileştirilmesine ve yılda on binlerce RV kaynaklı ölümün önlenmesine yardımcı olabilir. Ancak mikrobiyota analizlerinden elde edilen sonuçlarda farklılıklar mevcuttur ve daha net bir resim elde etmek için standartlaştırılmış ve kontrollü yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Aşılar açısından, NoV için farklı bir durum bulunmuştur. Şimdiye kadar mevcut bir NoV aşısı olmadığından, mikrobiyota bileşimindeki farklılıklara bağılı olarak aşı etkinliğindeki farklılıklar incelenememektedir. Ticari olarak mevcut bir NoV aşısı olmasa da birkaçı klinik deneme aşamasındadır. Geliştirme sürecinde en ileri aşamada olan aday Takeda Pharmaceuticals tarafından

geliştirilmektedir. Bu, şu anda faz Iİb aşamasında olan, iki değerklikli (genotip GI.1/GII.4), intramüsküler bir VLP aşısıdır. Aşı, akut gastroenteriti önemli ölçüde önlemede başarısız olmuştur. Fakat şiddetli ishal ve kusmayı azaltmıştır. Bu iki değerklikli aşı iyi tolere edilmiştir. İmmünojeniktir ve üretilen antikolar HBGA bağlanma blokaj aktivitesini ortaya çıkarmıştır (Bernstein vd., 2015).

Bazı klinik çalışmalar, probiyotik bakteriler ile enterik virüs enfeksiyonları üzerindeki etkileri arasındaki ilişkiyi incelemiştir. İn vitro deneyler ve hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalar, RV enfeksiyonlarının tedavisinde yararlı olabilecek antiviral aktiviteye sahip probiyotik suşlarını belirlemeye yardımcı olsa da insanlarda faydalı etkileri açısından büyük bir tartışma vardır. Az sayıda klinik çalışma, probiyotiklerin RV enfeksiyonlarındaki etkisini incelemiştir ve birçok farklılık bulunabilir. Bunlardan bazıları, RV ile ilişkili ishal hastalarında probiyotik tedavisinin daha kısa ishal süresi, daha az RV dökülmesi, dışkı kıvamında daha hızlı iyileşme ve daha az dışkılama süresi sağladığını belirlemiştir (*Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Clostridium butyricum* ve *Saccharomyces boulardii*) ancak bunlardan sadece ikisi kusmayı azalttığını bulmuştur (*Bifidobacterium longum*). Bunlardan biri, probiyotiklerin hastane kaynaklı RV gastroenteriti riskini azalttığı sonucuna bile varmıştır (*Lactobacillus rhamnosus*). Aksine analiz edilen klinik çalışmaların neredeyse yarısı probiyotik alımının RV ile ilişkili ishal semptomlarında herhangi bir iyileşme sağlamadığını belirlemiştir (*Lactobacillus helveticus* ve *Lactobacillus paracasei*). Bu klinik

alışmalara katılan denek sayısı, kullanılan probiyotik, uygulama yöntemleri, dozlar ve etkilerin ölçölme biçimi sonuçları etkileyen olası faktörlerdir ve yine probiyotiklerin viral AGE'deki etkinliğini değerdendirmek için daha standartlaştırılmış ve kontrollü çalışma koşulları gerekmektedir (Liu vd., 2012; Shin vd., 2020; Narayanappa, 2008; Grandy vd., 2010; Szajewska vd., 2001; Sarker vd., 2005).

SONUÇ

Norovirüs ve RV gibi birçok enterik virüs, sağlıklı bir bağırsak mikrobiyotası varlığında bile konağı enfekte etmeye devam etmek ve hatta bazı durumlarda bundan yararlanmak için mekanizmalar geliştirmiştir. Bununla birlikte, RVV'lerin etkinliğini etkileyen bağırsak mikrobiyotası bileşimindeki farklılıkların ve bu farklılıkların olası anti- ve pro-viral mekanizmaları nasıl etkilediğinin daha iyi anlaşılması için daha fazla çalışma yapılması arzu edilmektedir. Bu nedenle, RVV'lerin etkinliğiyle ilişkili temel bakterilerin belirlenmesi, RVV'lerin daha az etkili olduğu ülkelerde gelecekteki aşılarda tasarlanması için önemli olabilir. Bu tür bakteriler aynı zamanda aşı etkinliği için biyobelirteç olarak da kullanılabilir ve mikrobiyota bileşimini değiştirerek artırmak için müdahaleler öngörülebilir (Monedero vd., 2018).

Norovirüse gelince, NoV enfeksiyonunda salgılayıcı durumunun rolü konusunda hala tartışmalar mevcuttur. İnsan bağırsak epitelini taklit eden insan enteroid modellerine dayalı yeni deneyler gerçekleştirilebilir. Böylece farklı FUT2, FUT3 ve ABO polimorfizmlerine sahip bireylerden oluşturulan enteroid kütüphaneleri, salgılayıcı, Lewis durumu ve diğer HBGA'ların NoV enfeksiyonunu nasıl etkilediği konusunda önemli bilgiler sağlayabilir. Ayrıca NoV aşısının geliştirilmesine de büyük ihtiyaç duyulmaktadır. Takeda Pharmaceuticals tarafından geliştirilen aşı şu anda faz IIb aşamasındadır ve VLP'lere dayanmaktadır. Zayıflatılmış NoV aşılı geliştirilirse, etkinliklerinin konak glikobiyojisi ve mikrobiyotasına bağlı olarak değişip değişmediğinin test edilmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak enterik patojenler RV ve NoV ile konak glikobiyolojisi ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki karmaşık etkileşimlerin aydınlatılmaya başlandığı, hızla gelişen bir araştırma alanı olduğu sonucuna varılabilir. Bu etkileşimler hakkında edinilen bilgiler, bilim camiasının bu virüslere karşı önleme stratejilerini geliştirmesine ve enfekte hastaların yönetimi için yeni tedavi yaklaşımları tasarlamasına olanak tanıyacaktır.

KAYNAKÇA

- Arias, C. F., & López, S. (2021). Rotavirus cell entry: not so simple after all. *Current opinion in virology*, 48, 42–48. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2021.03.011>
- Armah, G. E., Cortese, M. M., Dennis, F. E., Yu, Y., Morrow, A. L., McNeal, M. M., Lewis, K. D. C., Awuni, D. A., Armachie, J., & Parashar, U. D. (2019). Rotavirus Vaccine Take in Infants Is Associated With Secretor Status. *The Journal of infectious diseases*, 219(5), 746–749. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy573>
- Bernstein, D. I., Atmar, R. L., Lyon, G. M., Treanor, J. J., Chen, W. H., Jiang, X., Vinjé, J., Gregoricus, N., Frenck, R. W., Jr, Moe, C. L., Al-Ibrahim, M. S., Barrett, J., Ferreira, J., Estes, M. K., Graham, D. Y., Goodwin, R., Borkowski, A., Clemens, R., & Mendelman, P. M. (2015). Norovirus vaccine against experimental human GII.4 virus illness: a challenge study in healthy adults. *The Journal of infectious diseases*, 211(6), 870–878. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu497>
- Böhm, R., Fleming, F. E., Maggioni, A., Dang, V. T., Holloway, G., Coulson, B. S., von Itzstein, M., & Haselhorst, T. (2015). Revisiting the role of histo-blood group antigens in rotavirus host-cell invasion. *Nature communications*, 6, 5907. <https://doi.org/10.1038/ncomms6907>
- Cárcamo-Calvo, R., Muñoz, C., Buesa, J., Rodríguez-Díaz, J., & Gozalbo-Rovira, R. (2021). The Rotavirus Vaccine Landscape, an Update. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 10(5), 520. <https://doi.org/10.3390/pathogens10050520>

- Desselberger U. (2017). Differences of Rotavirus Vaccine Effectiveness by Country: Likely Causes and Contributing Factors. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 6(4), 65. <https://doi.org/10.3390/pathogens6040065>
- Desselberger U. (2021). Significance of the Gut Microbiome for Viral Diarrheal and Extra-Intestinal Diseases. *Viruses*, 13(8), 1601. <https://doi.org/10.3390/v13081601>
- Doerflinger, S. Y., Weichert, S., Koromyslova, A., Chan, M., Schwerk, C., Adam, R., Jennewein, S., Hansman, G. S., & Schrotten, H. (2017). Human Norovirus Evolution in a Chronically Infected Host. *mSphere*, 2(2), e00352-16. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00352-16>
- Donaldson, E. F., Lindesmith, L. C., Lobue, A. D., & Baric, R. S. (2008). Norovirus pathogenesis: mechanisms of persistence and immune evasion in human populations. *Immunological reviews*, 225, 190–211. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2008.00680.x>
- Dóro, R., László, B., Martella, V., Leshem, E., Gentsch, J., Parashar, U., & Bányai, K. (2014). Review of global rotavirus strain prevalence data from six years post vaccine licensure surveillance: is there evidence of strain selection from vaccine pressure?. *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*, 28, 446–461. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2014.08.017>
- Fagarasan, S., Kawamoto, S., Kanagawa, O., & Suzuki, K. (2010). Adaptive immune regulation in the gut: T cell-dependent and T

cell-independent IgA synthesis. *Annual review of immunology*, 28, 243–273. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-030409-101314>

- Farahmand, M., Jalilvand, S., Arashkia, A., Shahmahmoodi, S., Afchangi, A., Mollaei-Kandelous, Y., & Shoja, Z. (2021). Association between circulating rotavirus genotypes and histo-blood group antigens in the children hospitalized with acute gastroenteritis in Iran. *Journal of medical virology*, 93(8), 4817–4823. <https://doi.org/10.1002/jmv.26808>
- Fix, J., Chandrashekhar, K., Perez, J., Bucardo, F., Hudgens, M. G., Yuan, L., Twitchell, E., Azcarate-Peril, M. A., Vilchez, S., & Becker-Dreps, S. (2020). Association between Gut Microbiome Composition and Rotavirus Vaccine Response among Nicaraguan Infants. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 102(1), 213–219. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.19-0355>
- Gozalbo-Rovira, R., Rubio-Del-Campo, A., Santiso-Bellón, C., Vila-Vicent, S., Buesa, J., Delgado, S., Molinero, N., Margolles, A., Yebra, M. J., Collado, M. C., Monedero, V., & Rodríguez-Díaz, J. (2021). Interaction of Intestinal Bacteria with Human Rotavirus during Infection in Children. *International journal of molecular sciences*, 22(3), 1010. <https://doi.org/10.3390/ijms22031010>
- Gozalbo-Rovira, R., Santiso-Bellón, C., Buesa, J., Rubio-Del-Campo, A., Vila-Vicent, S., Muñoz, C., Yebra, M. J., Monedero, V., & Rodríguez-Díaz, J. (2021). Microbiota Depletion Promotes Human Rotavirus Replication in an Adult Mouse

- Grandy, G., Medina, M., Soria, R., Terán, C. G., & Araya, M. (2010). Probiotics in the treatment of acute rotavirus diarrhoea. A randomized, double-blind, controlled trial using two different probiotic preparations in Bolivian children. *BMC infectious diseases*, 10, 253. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-253>
- Gupta, V. K., Paul, S., & Dutta, C. (2017). Geography, Ethnicity or Subsistence-Specific Variations in Human Microbiome Composition and Diversity. *Frontiers in microbiology*, 8, 1162. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01162>
- Hao, Q., Lu, Z., Dong, B. R., Huang, C. Q., & Wu, T. (2011). Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *The Cochrane database of systematic reviews*, (9), CD006895. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006895.pub2>
- Harris, V. C., Armah, G., Fuentes, S., Korpela, K. E., Parashar, U., Victor, J. C., Tate, J., de Weerth, C., Giaquinto, C., Wiersinga, W. J., Lewis, K. D., & de Vos, W. M. (2017). Significant Correlation Between the Infant Gut Microbiome and Rotavirus Vaccine Response in Rural Ghana. *The Journal of infectious diseases*, 215(1), 34–41. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw518>
- Harris, V. C., Haak, B. W., Handley, S. A., Jiang, B., Velasquez, D. E., Hykes, B. L., Jr, Droit, L., Berbers, G. A. M., Kemper, E. M., van Leeuwen, E. M. M., Boele van Hensbroek, M., & Wiersinga, W. J. (2018). Effect of Antibiotic-Mediated Microbiome Modulation on Rotavirus Vaccine Immunogenicity: A Human, Randomized-

- Control Proof-of-Concept Trial. *Cell host & microbe*, 24(2), 197–207.e4. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.07.005>
- Huang, P., Farkas, T., Zhong, W., Tan, M., Thornton, S., Morrow, A. L., & Jiang, X. (2005). Norovirus and histo-blood group antigens: demonstration of a wide spectrum of strain specificities and classification of two major binding groups among multiple binding patterns. *Journal of virology*, 79(11), 6714–6722. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.11.6714-6722.2005>
- Jiang, X., Liu, Y., & Tan, M. (2017). Histo-blood group antigens as receptors for rotavirus, new understanding on rotavirus epidemiology and vaccine strategy. *Emerging microbes & infections*, 6(4), e22. <https://doi.org/10.1038/emi.2017.30>
- Jones, M. K., Watanabe, M., Zhu, S., Graves, C. L., Keyes, L. R., Grau, K. R., Gonzalez-Hernandez, M. B., Iovine, N. M., Wobus, C. E., Vinjé, J., Tibbetts, S. A., Wallet, S. M., & Karst, S. M. (2014). Enteric bacteria promote human and mouse norovirus infection of B cells. *Science (New York, N.Y.)*, 346(6210), 755–759. <https://doi.org/10.1126/science.1257147>
- Kane, M., Case, L. K., Kopaskie, K., Kozlova, A., MacDearmid, C., Chervonsky, A. V., & Golovkina, T. V. (2011). Successful transmission of a retrovirus depends on the commensal microbiota. *Science (New York, N.Y.)*, 334(6053), 245–249. <https://doi.org/10.1126/science.1210718>
- Karst S. M. (2016). The influence of commensal bacteria on infection with enteric viruses. *Nature reviews. Microbiology*, 14(4), 197–204. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2015.25>

- Kuss, S. K., Best, G. T., Etheredge, C. A., Pruijssers, A. J., Frierson, J. M., Hooper, L. V., Dermody, T. S., & Pfeiffer, J. K. (2011). Intestinal microbiota promote enteric virus replication and systemic pathogenesis. *Science (New York, N.Y.)*, 334(6053), 249–252. <https://doi.org/10.1126/science.1211057>
- Lee, H., & Ko, G. (2016). Antiviral effect of vitamin A on norovirus infection via modulation of the gut microbiome. *Scientific reports*, 6, 25835. <https://doi.org/10.1038/srep25835>
- Li, D., Breiman, A., le Pendu, J., & Uyttendaele, M. (2015). Binding to histo-blood group antigen-expressing bacteria protects human norovirus from acute heat stress. *Frontiers in microbiology*, 6, 659. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00659>
- Lin, H. Y., Lai, H. H., Elaine Chen, Y. F., Chao, H. C., Tsai, C. N., Chang, Y. J., & Chen, S. Y. (2021). Clinical significance of the fucosyltransferase 2 (FUT2) secretor status in children hospitalized with acute gastroenteritis in Taiwan. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*, 120(1 Pt 1), 212–216. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.04.017>
- Liu, Y., Huang, P., Tan, M., Liu, Y., Biesiada, J., Meller, J., Castello, A. A., Jiang, B., & Jiang, X. (2012). Rotavirus VP8*: phylogeny, host range, and interaction with histo-blood group antigens. *Journal of virology*, 86(18), 9899–9910. <https://doi.org/10.1128/JVI.00979-12>
- Liu, Y., Xu, S., Woodruff, A. L., Xia, M., Tan, M., Kennedy, M. A., & Jiang, X. (2017). Structural basis of glycan specificity of P[19]

VP8*: Implications for rotavirus zoonosis and evolution. *PLoS pathogens*, 13(11), e1006707.

<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006707>

Marionneau, S., Cailleau-Thomas, A., Rocher, J., Le Moullac-Vaidye, B., Ruvoën, N., Clément, M., & Le Pendu, J. (2001). ABH and Lewis histo-blood group antigens, a model for the meaning of oligosaccharide diversity in the face of a changing world. *Biochimie*, 83(7), 565–573. [https://doi.org/10.1016/s0300-9084\(01\)01321-9](https://doi.org/10.1016/s0300-9084(01)01321-9)

Marionneau, S., Ruvoën, N., Le Moullac-Vaidye, B., Clement, M., Cailleau-Thomas, A., Ruiz-Palacois, G., Huang, P., Jiang, X., & Le Pendu, J. (2002). Norwalk virus binds to histo-blood group antigens present on gastroduodenal epithelial cells of secretor individuals. *Gastroenterology*, 122(7), 1967–1977.

<https://doi.org/10.1053/gast.2002.33661>

Miura, T., Sano, D., Suenaga, A., Yoshimura, T., Fuzawa, M., Nakagomi, T., Nakagomi, O., & Okabe, S. (2013). Histo-blood group antigen-like substances of human enteric bacteria as specific adsorbents for human noroviruses. *Journal of virology*, 87(17), 9441–9451. <https://doi.org/10.1128/JVI.01060-13>

Monedero, V., Collado, M. C., & Rodríguez-Díaz, J. (2018). Therapeutic Opportunities in Intestinal Microbiota-Virus Interactions. *Trends in biotechnology*, 36(7), 645–648. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2017.12.009>

- Narayanappa D. (2008). Randomized double blinded controlled trial to evaluate the efficacy and safety of Bifilac in patients with acute viral diarrhea. *Indian journal of pediatrics*, 75(7), 709–713. <https://doi.org/10.1007/s12098-008-0134-2>
- Nordgren, J., Nitiema, L. W., Ouermi, D., Simpo, J., & Svensson, L. (2013). Host genetic factors affect susceptibility to norovirus infections in Burkina Faso. *PloS one*, 8(7), e69557. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069557>
- Nordgren, J., Sharma, S., Bucardo, F., Nasir, W., Günaydın, G., Ouermi, D., Nitiema, L. W., Becker-Dreps, S., Simpo, J., Hammarström, L., Larson, G., & Svensson, L. (2014). Both Lewis and secretor status mediate susceptibility to rotavirus infections in a rotavirus genotype-dependent manner. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 59(11), 1567–1573. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu633>
- Paim, F. C., Langel, S. N., Fischer, D. D., Kandasamy, S., Shao, L., Alhamo, M. A., Huang, H. C., Kumar, A., Rajashekara, G., Saif, L. J., & Vlasova, A. N. (2016). Effects of *Escherichia coli* Nissle 1917 and Ciprofloxacin on small intestinal epithelial cell mRNA expression in the neonatal piglet model of human rotavirus infection. *Gut pathogens*, 8, 66. <https://doi.org/10.1186/s13099-016-0148-7>
- Parker, E. P. K., Praharaj, I., Zekavati, A., Lazarus, R. P., Giri, S., Operario, D. J., Liu, J., Houpt, E., Iturriza-Gómara, M., Kampmann, B., John, J., Kang, G., & Grassly, N. C. (2018).

Influence of the intestinal microbiota on the immunogenicity of oral rotavirus vaccine given to infants in south India. *Vaccine*, 36(2), 264–272.

<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.11.031>

Parrino, T. A., Schreiber, D. S., Trier, J. S., Kapikian, A. Z., & Blacklow, N. R. (1977). Clinical immunity in acute gastroenteritis caused by Norwalk agent. *The New England journal of medicine*, 297(2), 86–89.

<https://doi.org/10.1056/NEJM197707142970204>

Pérez-Ortín, R., Vila-Vicent, S., Carmona-Vicente, N., Santiso-Bellón, C., Rodríguez-Díaz, J., & Buesa, J. (2019). Histo-Blood Group Antigens in Children with Symptomatic Rotavirus Infection. *Viruses*, 11(4), 339. <https://doi.org/10.3390/v11040339>

Ramani, S., Hu, L., Venkataram Prasad, B. V., & Estes, M. K. (2016). Diversity in Rotavirus-Host Glycan Interactions: A "Sweet" Spectrum. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*, 2(3), 263–273.

<https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2016.03.002>

Rees, C. M., Hall, N. J., Fleming, P., & Eaton, S. (2017). Probiotics for the prevention of surgical necrotising enterocolitis: systematic review and meta-analysis. *BMJ paediatrics open*, 1(1), e000066. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2017-000066>

Robertson, R. C., Church, J. A., Edens, T. J., Mutasa, K., Min Geum, H., Baharmand, I., Gill, S. K., Ntozini, R., Chasekwa, B., Carr, L., Majo, F. D., Kirkpatrick, B. D., Lee, B., Moulton, L. H., Humphrey, J. H., Prendergast, A. J., Manges, A. R., & SHINE

- Trial Team (2021). The fecal microbiome and rotavirus vaccine immunogenicity in rural Zimbabwean infants. *Vaccine*, 39(38), 5391–5400. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.07.076>
- Robinson, C. M., Jesudhasan, P. R., & Pfeiffer, J. K. (2014). Bacterial lipopolysaccharide binding enhances virion stability and promotes environmental fitness of an enteric virus. *Cell host & microbe*, 15(1), 36–46. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.12.004>
- Rodríguez-Díaz, J., García-Mantrana, I., Vila-Vicent, S., Gozalbo-Rovira, R., Buesa, J., Monedero, V., & Collado, M. C. (2017). Relevance of secretor status genotype and microbiota composition in susceptibility to rotavirus and norovirus infections in humans. *Scientific reports*, 7, 45559. <https://doi.org/10.1038/srep45559>
- Rubio-del-Campo, A., Coll-Marqués, J. M., Yebra, M. J., Buesa, J., Pérez-Martínez, G., Monedero, V., & Rodríguez-Díaz, J. (2014). Noroviral p-particles as an in vitro model to assess the interactions of noroviruses with probiotics. *PloS one*, 9(2), e89586. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089586>
- Sarker, S. A., Sultana, S., Fuchs, G. J., Alam, N. H., Azim, T., Brüssow, H., & Hammarström, L. (2005). *Lactobacillus paracasei* strain ST11 has no effect on rotavirus but ameliorates the outcome of nonrotavirus diarrhea in children from Bangladesh. *Pediatrics*, 116(2), e221–e228. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-2334>

- Shin, D. Y., Yi, D. Y., Jo, S., Lee, Y. M., Kim, J. H., Kim, W., Park, M. R., Yoon, S. M., Kim, Y., Yang, S., & Lim, I. S. (2020). Effect of a new *Lactobacillus plantarum* product, LRCC5310, on clinical symptoms and virus reduction in children with rotaviral enteritis. *Medicine*, 99(38), e22192.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022192>
- Stefan, K. L., Kim, M. V., Iwasaki, A., & Kasper, D. L. (2020). Commensal Microbiota Modulation of Natural Resistance to Virus Infection. *Cell*, 183(5), 1312–1324.e10.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.10.047>
- Szajewska, H., Kotowska, M., Mrukowicz, J. Z., Armańska, M., & Mikołajczyk, W. (2001). Efficacy of *Lactobacillus* GG in prevention of nosocomial diarrhea in infants. *The Journal of pediatrics*, 138(3), 361–365.
<https://doi.org/10.1067/mpd.2001.111321>
- Tan, M., & Jiang, X. (2014). Histo-blood group antigens: a common niche for norovirus and rotavirus. *Expert reviews in molecular medicine*, 16, e5. <https://doi.org/10.1017/erm.2014.2>
- Tate, J. E., Burton, A. H., Boschi-Pinto, C., Parashar, U. D., & World Health Organization–Coordinated Global Rotavirus Surveillance Network (2016). Global, Regional, and National Estimates of Rotavirus Mortality in Children <5 Years of Age, 2000–2013. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 62 Suppl 2(Suppl 2), S96–S105. <https://doi.org/10.1093/cid/civ1013>

- Uchiyama, R., Chassaing, B., Zhang, B., & Gewirtz, A. T. (2014). Antibiotic treatment suppresses rotavirus infection and enhances specific humoral immunity. *The Journal of infectious diseases*, 210(2), 171–182. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu037>
- Valdes, A. M., Walter, J., Segal, E., & Spector, T. D. (2018). Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ (Clinical research ed.)*, 361, k2179. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2179>
- Vatanen, T., Kostic, A. D., d'Hennezel, E., Siljander, H., Franzosa, E. A., Yassour, M., Kolde, R., Vlamakis, H., Arthur, T. D., Hämäläinen, A. M., Peet, A., Tillmann, V., Uibo, R., Mokurov, S., Dorshakova, N., Ilonen, J., Virtanen, S. M., Szabo, S. J., Porter, J. A., Lähdesmäki, H., ... Xavier, R. J. (2016). Variation in Microbiome LPS Immunogenicity Contributes to Autoimmunity in Humans. *Cell*, 165(4), 842–853. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.04.007>
- Vinje J. (2015). Advances in laboratory methods for detection and typing of norovirus. *Journal of clinical microbiology*, 53(2), 373–381. <https://doi.org/10.1128/JCM.01535-14>
- Wang, J. X., Chen, L. N., Zhang, C. J., Zhou, H. L., Zhang, Y. H., Zhang, X. J., Hao, Z. Y., Qiu, C., Ma, J. C., Zhao, Y. L., Zhong, W., Tan, M., Jiang, X., Wang, S. M., & Wang, X. Y. (2021). Genetic susceptibility to rotavirus infection in Chinese children: a population-based case-control study. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 17(6), 1803–1810. <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1835121>

- Xu, S., McGinnis, K. R., Liu, Y., Huang, P., Tan, M., Stuckert, M. R., Burnside, R. E., Jacob, E. G., Ni, S., Jiang, X., & Kennedy, M. A. (2021). Structural basis of P[II] rotavirus evolution and host ranges under selection of histo-blood group antigens. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 118(36), e2107963118.
<https://doi.org/10.1073/pnas.2107963118>
- Yang, X. L., Wang, G., Xie, J. Y., Li, H., Chen, S. X., Liu, W., & Zhu, S. J. (2021). The Intestinal Microbiome Primes Host Innate Immunity against Enteric Virus Systemic Infection through Type I Interferon. *mBio*, 12(3), e00366-21.
<https://doi.org/10.1128/mBio.00366-21>
- Zheng, L., Zhang, H., Ma, J., Liu, J., Ma, S., Wang, M., & Huo, Y. (2020). Phylogenetic and biological characterizations of a GI.3 norovirus. *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*, 85, 104554. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104554>

BÖLÜM 14:

İNTESTİNAL PARAZİTLER ve MİKROBİYOTA İLİŞKİSİ

Prof. Dr. Zülal AŞÇI TORAMAN^{1*}, Prof. Dr. Mustafa
KAPLAN^{2*}, Prof. Dr. Yasemin ÜSTÜNDAĞ^{3*}

¹Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji A.D.,
Elazığ, Türkiye,
zulalasci@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-5202-8564

²Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji A.D.,
Elazığ, Türkiye,
mkaplan102@yahoo.com

ORCID ID: 0000-0003-3413-312X

³Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji A.D.,
Elazığ, Türkiye,
ybulut@firat.edu.tr

ORCID ID: 0000-0002-0002-5510

GİRİŞ

Patojenler çoğu zaman vücudumuzu hedef alan yabancı istilacılar olarak görülürler. Çünkü öncelikle hayatta kalmaya ve yayılmaya çalışırlar. Bakteriler, virüsler ve parazitler konakçılarına bağımlı üç temel istilacı patojendir. Parazitik ilişkide, bir organizma genellikle diğerinin zararına gelişir ve çoğalır. Mikrobiyota toplulukları bakteri, mantar, virüs ve protist taksonlarından oluşur ve “gizli organ” olarak kabul edilirler (Méthot ve Alizon, 2014; Gebrayel vd., 2022).

Doğumdan sonra istikrarlı bir şekilde gelişen ve insanlarda ortalama üç yaşında olgunlaşan mikrobiyotanın genetik bilgileri, tüm insan genomu sayısından 150 kat daha fazladır. Mikrobiyota ve

mikrobiyom terimleri bazen birbirinin yerine kullanılsa da aralarında bazı farklar vardır. Ağız ve bağırsak gibi belirli bir ortamda bulunan canlı mikroorganizmalara mikrobiyota denir. Çevresel mikroorganizmaların tümünün genomlarının toplamına ise mikrobiyom denir. Bunlara mikrobiyal popülasyonun yanı sıra metabolitler, yapısal bileşenler ve çevresel faktörler de dâhildir. Mikrobiyomun mikrobiyotadan farklılaştığı nokta, daha geniş bir aralığı kapsamasıdır (Ursell vd., 2014, Hou vd., 2022; Berg vd., 2020).

İnsan bağırsağı, bağırsak içeriğinin fizyolojisini, metabolizmasını ve bağışıklığını simbiyotik olarak destekleyen çeşitli ve aktif bir bakteri topluluğunu kapsar. Bunun yanında, varlığı durumunda parazitler, bağırsakta yaşayan mikrobiyota ile aynı yaşam alanını paylaşabilir. Bağırsak parazitleri hem tıbbi hem de ekonomik açıdan önemlidir. Bağırsak mikrobiyotasının bileşenleri arasındaki etkileşimler, hastalığın gelişiminde konakçının bağışıklık sistemini etkiler. Hem mikrobiyota hem de parazitler bağırsağın fiziksel ve immünolojik ortamını önemli ölçüde değiştirebilir ve bunun sonucunda çeşitli etkileşim mekanizmaları ortaya çıkabilir. Parazitler hastalıkların patogenezinin anlaşılması için bu alanın incelenmesi büyük önem taşımaktadır. Ayrıca bağırsak mikrobiyotası ve bağırsakta yaşayan parazitler birbirleriyle ve konakçının bağışıklık sistemiyle etkileşime girerek hastalığı hafifletebilir veya şiddetlendirebilir. Bu etkileşimler hem parazitlerin hem de mikrobiyotanın patojenitesini değiştirebilir, dolayısıyla enfeksiyon

sonuçlarını ve genel hastalık profilini değiştirebilir (Méthot ve Alizon, 2014).

Parazitler ve mikrobiyota etkileşimleri, hem gastrointestinal mikroçevrede hem de adaptif ve doğuştan gelen bağışıklık tepkimelerinde fiziksel değişiklikler de dâhil olmak üzere çeşitli mekanizmalar yoluyla gerçekleşir. Bağırsak parazitleri ile mikrobiyota arasındaki etkileşim mekanizmaları ve sonuçlarının bilinmesi, mikrobiyotanın düzenlenmesiyle parazitler enfeksiyonların ve mikrobiyota disbiyozunun tedavisini sağlayabilir. Bu sayede, özellikle ilaç direnci ve yan etkilerin ortaya çıkması durumunda probiyotikler de dahil yeni biyolojik tedavi araçları kullanıma sunulabilir (Gebrayel vd., 2022).

Gastrointestinal Mikrobiyota

İnsan vücudu, yaygın olarak insan mikrobiyotası olarak adlandırılan 100 trilyondan fazla simbiyotik mikroorganizma bulundurur. Mikrobiyota, çeşitli mekanizmalar aracılığıyla insan sağlığı ve hastalıklarıyla anlamlı bir şekilde ilişkilidir (Wang vd., 2017). Bu mikrobiyota insan vücudunun cilt, solunum, mide-bağırsak ve idrar yolları gibi çeşitli bölgelerinde bulunur (Wawrzyniak vd., 2013). Bağırsak mikrobiyotasının çoğu kolonda bulunur ve çeşitli bakteriler, bazı arkeler, virüsler, mantarlar ve protistler ve nadiren helmintler de dahil olmak üzere bazı parazitler içerir. *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* ve

Verrucomicrobia en yaygın bağırsak mikrobiyal filumlarıdır. *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* bağırsak mikrobiyotasının %90'ını oluşturur (Arumugam vd., 2011). *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus* ve *Ruminococcus* cinsleri sıklıkla *Firmicutes* filumunu oluşturan 200'den fazla cins arasında yer alır. *Clostridium* cinsleri, tüm izolatların %95'ini oluşturur. Yine *Bacteroidetes*, *Bacteroides* ve *Prevotella* en yaygın cinslerdir. *Actinobacteria* filumunda daha az bakteri bulunur, ancak *Bifidobacterium* cinsi baskındır (Rinninella vd., 2019). İnsan gastrointestinal mikrobiyotasının yalnızca yaklaşık olarak %30'u karakterize edilebilmiştir (Lagier vd l., 2012). İnsan mikrobiyotası, yabancı patojenlere karşı fiziksel bir bariyer görevi gördüğü ve bağışıklık sisteminin gelişiminde önemli bir rol oynadığından insanlar için kritik öneme sahiptir (Bouskra vd., 2008). Gastrointestinal mikrobiyota, insan vücudunun genomunda bulunan ve "temel organlar" olarak kabul edilen genler içerir. Bağırsak mikrobiyotasının bu genleri, insan genomunun geri kalanında bulunanlardan önemli ölçüde daha metaboliktir ve çeşitli spesifik enzimler aracılığıyla farklı biyokimyasal yollara bağlıdır (Bogitsh vd., 2012). Yaş, beslenme, cinsiyet, gastrointestinal enfeksiyonlar, antibiyotik kullanımı, sigara kullanımı ve stres gibi çeşitli faktörler, mikrobiyotanın bireyleri arasındaki dağılımı etkiler (O-Toole, 2012). İnsan bağırsak sisteminde yerleşebilen parazitlerden *Entamoeba dispar* ve *Pentatrichomonas* cinsi hem zararsız hem de komensaller olarak yer alabilirler (Ursell vd., 2014). Bazı organizmaların ve/veya biyota dengesizliğinin (disbiyoz) bazı durumlarda enfeksiyonlara neden olabileceği düşünülmektedir. Gastrointestinal parazitlerden

özellikle *Blastocystis sp.* veya *Dientamoeba fragilis* bazı nadir durumlarda hastalıklara neden olabilir (Pérez-Cobas vd., 2013). İrritabl bağırsak sendromu, polipozis ve kolorektal kanser, nekrotizan enterokolit, Crohn hastalığı, fonksiyonel dispepsi ve diğer gastrointestinal hastalıklar mikrobiyal bileşimdeki değişikliklerle bağlantılı olabilirler (Blaser ve Falkow, 2009).

Parazitlerin Bağırsak Ekolojisine Etkisi

Hem insan vücudunda hem de bağırsak mikrobiyotasında insan sağlığını koruyan bir denge vardır. Bağırsak mikrobiyotasının yapısındaki herhangi bir bozulma, çeşitli hastalıkların gelişmesine neden olur. Bağırsak mikrobiyotası ile konak arasındaki denge, bağırsak parazitleri ile bağırsak mikrobiyotasının etkileşimine bağlıdır. Gastrointestinal sistemdeki mikrobiyal yan ürünler parazitlerin fizyolojisini ve hayatta kalmasını etkileyerek çeşitli parazitik enfeksiyonları desteklerken, diğer yandan, protozoa ve helmintler de dahil olmak üzere bir çok bağırsak paraziti, mikrobiyota için uygun bağırsak ortamını değiştiren molekülleri sürekli olarak salgılar (Spor vd., 2011; Sekirov vd., 2010).

Protozoonlar arasında konak istila mekanizmaları büyük farklılıklar gösterir. Bazı protozoonlar hücre içine yerleşirken (*Cryptosporidium* türleri), bazıları birden fazla konağa adapte olabilir (*Giardia duodenales*), bazıları ise konağa özgüdür (*Entamoeba histolytica*). Bağırsakta normal floranın varlığı, *Cryptosporidium*

parvum enfeksiyonuna karşı duyarlılığı azaltır. Öte yandan, bağırsak mikrobiyotası, *Blastocystis hominis*, *Entamoeba histolytica* ve çeşitli *Eimeria* türleri tarafından oluşturulan bazı enterik parazit enfeksiyonlarını destekleyebilir (Guk vd., 2006; Pawlowski vd., 2009).

Parazitlerin patojenitesinin bakteriler tarafından uyarılmasında farklı mekanizmalar rol oynar. *Giardia duodenales*, insanlarda ve hayvanlarda çok yaygın olarak yerleşen gastrointestinal protozodur ve hastalık spektrumu hafif hastalıktan kronik veya akut ishale kadar değişir. *Giardia* enfeksiyonu, enfeksiyon temizlendikten sonra bile insanlarda sıklıkla bağırsak disfonksiyonuna yol açar. Bağırsakta yaşayan bakteriler, insanlarda *Giardia*'nın patojenitesini ve çoğalmasını etkiler, örneğin *Lactobacillus*, büyümesini yavaşlatır. *Escherichia coli* ve *Shigella dysenteriae*'nin patojenik suşları, amip yüzeyindeki Gal/GalNAc lektininin sistein aktivitesini ve ekspresyonunu artırarak *Entamoeba histolytica*'nın virülansını önemli ölçüde artırır (Burgess vd., 2017; Clemente vd., 2012; Galvan-Moroyoqui, 2021).

Parazitler, yaşadıkları fiziksel ortamı değiştirerek bağırsak mikroorganizmaları için ekosistem düzenleyicileri gibi davranabilmektedir. Parazitik helmintler ve protozoonlarda görülen etki türlerinde farklılıklar vardır. Helmintler hasarlı barsak bariyer fonksiyonunu iyileştirebilir ve bakteriyel translokasyonu kısıtlayabilir. Virülan parazitik protozoonlar bunun tam tersi bir etkiye sahiptir.

Bağırsak bariyer fonksiyonunu bozabilir ve bakterilerin epitel ile daha yakın etkileşime girmesine neden olabilir (Leung vd., 2018).

Helmintler söz konusu olduğunda, 1 milyardan fazla insanın, *Ascaris lumbricoides* ve *Trichuris trichiura* gibi toprak yoluyla bulaşan helmintlerle enfekte olduğu tahmin edilmektedir. İnsanlarda, 2017 yılında Sri Lanka'da yapılan bir çalışmada, bağırsak mikrobiyotası çeşitliliğinin helmint enfeksiyonuyla ilişkili olduğu bulunmuştur (Jenkins vd., 2017). Helmintik parazitlerin, bağışıklık düzenleyici hücreler de dahil olmak üzere çeşitli hücre türlerinin işlevini etkileyen immünomodülatör proteinler, glikoproteinler ve mikroRNA'lar gibi çeşitli boşaltım-salgı ürünleri salgıladığı bilinmektedir. Helmintler, bağışıklık sistemi üzerinde o kadar derin bir etkiye sahiptir ki, tıbbi amaçlarla kullanılmışlardır (Sipahi vd., 2017).

İnsanlarda görülen *Giardia intestinalis* enfeksiyonunun, kommensal mikroorganizmalarda uzun süreli değişikliklere neden olduğu ve bu sayede, temizlenme sonrası süreçte bağırsak mukozasında bakteriyel invazyonu kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Fareler üzerinde yapılan bir araştırmaya göre, epitel bariyerindeki hasar, konakçıda mikrobiyotaya karşı bağışıklık tepkisine neden olmuştur. 2016 yılında, insan popülasyonunda *Blastocystis* türleri, *Entamoeba* türleri ve *Giardia intestinalis* üzerinde yapılan bir çalışmada, *Giardia* ile enfekte bireyler ile diğer parazitlerle enfekte olanlar arasında bir ayrışma olduğu ortaya konmuştur. Bu da mikrobiyal toplulukların yalnızca *Giardia* parazitlerinin varlığıyla yeniden şekillenebileceğini düşündürmüştür. Bu bulgular, helmint ve

protozoal parazitlerin insan bakteriyel bağırsak mikrobiyotasının bileşimini değiştirdiğini göstermektedir (Toro-Londono vd., 2019). Farelerde *Heligmosomoides polygyrus* enfeksiyonunun, ileumdaki *Lactobacillae* türlerini etkilediği belgelenmiştir. Çalışmalar ayrıca *Trichuris suis*'in domuzların kolon mikrobiyotasını önemli ölçüde etkilediğini göstermiştir (Li vd., 2012). Ayrıca, *Schistosoma mansoni*, *Necator americanus*, *Fasciola hepatica* ve diğer helmint parazitleri bağırsak mikrobiyotasının bileşimi için büyük bir tehdit oluşturmaktadır (Wang vd., 2010). Bağırsak helmintleri, bağırsaktaki mikrobiyal çoğalmayı düzenleyen çeşitli ürünler salgılayabilir veya besinler için bağırsak mikroorganizmaları ile rekabet edebilirler. Her iki durumda da, bağırsak helmintleri konak üzerinde baskın etkiler oluşturabilirler (Biswal, 2016).

Parazit-Mikrobiyota Etkileşimleri

Bağırsak mikrobiyotası ve bağırsakta yaşayan parazitler, birbirleriyle ve konakçının bağışıklık sistemiyle organizmadaki mevcut hastalığı hafifleten veya şiddetlendiren bir etkileşime girebilir. Bu etkileşimler, hem parazitlerin hem de mikrobiyotanın patojenitesini, dolayısıyla da enfeksiyon sonuçlarını ve genel hastalık profilini değiştirebilir. Parazitler ve mikrobiyota etkileşimleri, hem gastrointestinal mikroçevrede hem de adaptif ve doğuştan gelen bağışıklık tepkilerinde fiziksel değişiklikler de dâhil olmak üzere çeşitli mekanizmalar yoluyla gerçekleşir (Vos vd l., 2019; Beyhan ve Yıldız, 2023).

Parazit insan vücuduna yerleştğinde kaçınılmaz olarak mikrobiyota üyeleriyle temas eder ve etkileşime girer. Parazitler ve mikrobiyota etkileşimleri, bağırsağın fiziksel ve bağışıklık ortamını önemli ölçüde değiştirebilir ve her ikisinin etkileşime girmesine zemin hazırlayabilir. Bu etkileşimler, hem parazitlerin hem de mikrobiyotanın patojenitesini değiştirerek enfeksiyon sonuçlarını ve genel hastalık profilini değiştirebilir. Mikrobiyota, parazitin bağırsakta kolonizasyonunu engellemenin yanı sıra, replikasyonunu ve virölansını da olumsuz etkileyebilir. Bu da, klinik tablonun asemptomatik enfeksiyondan kronik paraziter hastalığa kadar değişkenlik göstermesine neden olur. Bunun aksine, bir parazit enfeksiyonu, konağın mikrobiyotasıyla etkileşimini değiştirebilir. Sonuçta, mikrobiyotanın bileşiminde bir değişiklik olarak tanımlanan disbiyozu neden olabilir veya konağı bundan koruyabilir (Beyhan ve Yıldız, 2023) (Leung vd., 2018).

Disbiyozda, barsakta yer alan faydalı mikroorganizmaların azalması az sayıdaki bakterileri aşırı çoğaltarak parazitin neden olduğu patolojinin şiddetini artırabilir ve simbiyozu bozabilir. Disbiyoz, parazitlerin patojenitesini etkilemenin yanı sıra diyabet, kardiyovasküler bozukluklar, otoimmün bozukluklar, depresyon ve obezite gibi çeşitli hastalıklara da yol açabilir. Dolayısıyla kişinin bağırsak sağlığı ve genel sağlığı hakkında bilgi verebilir (Illiano vd., 2020).

Mikrobiyota ve Bağırsak Parazitleri Etkileşimlerinin Mekanizmaları

Parazitlerin bağırsaktaki kolonizasyonu, bulundukları bağırsak mikrobiyotası ekosistemini de yeniden yapılandırır. Bağırsak kanalındaki parazitik enfeksiyonlar, mukusun kimyasal bileşimini ve üretimini etkileyerek, mikrobiyota bileşimlerini değiştirerek ve epitel hücrelerinin yenilenmesini artırarak epitel bariyerinin işlevini değiştirebilir (Illiano vd., 2020).

Mukus Üretimi ve Kimyasal Bileşiminin Değiştirilmesi

Konağı patojenik organizmalardan koruyan ve tüm lüminal mikroorganizmalarla etkileşime girmesini sağlayan mukus tabakası, parazitlerden büyük ölçüde etkilenir. Çeşitli helmint enfeksiyonları, interlökin (IL)-13 ve IL-22'nin neden olduğu T yardımcı hücre tip 2 (Th2) immünolojik tepkisi sonucunda mukus üretimini artırır ve bu da goblet hücresi proliferasyonu ve hiperplazisine neden olur. Ayrıca, birçok nematod, mukus tabanı görevi gören bir glikoprotein olan musin üzerinde yapısal değişikliklere neden olabilir. Mukus üretiminin artırılmasının veya kimyasal bileşiminin değiştirilmesinin, helmintlerin dışarı atılmasını kolaylaştıran bir konak reaksiyonu olduğu düşünülmektedir. Bazı helmintler, bağışıklık sisteminden kaçış ve konak hücreye yapışmasında rol oynayabilen musin benzeri moleküller eksprese edebilir (Broadhurst vd., 2010; Hasnain vd., 2011).

Aynı şekilde, bağırsak mukusunun miktarı ve yapısı da parazitik protozoalar tarafından değiştirilir. *Trichomonas suis*, *Giardia intestinalis* ve *Entamoeba histolytica* gibi bazı türler, mukolitik enzimleri sayesinde mukus bariyerini geçebilir. *Toxoplasma gondii*, genel olarak goblet hücre sayısını artırmasının yanı sıra, mukus üretiminde nötr ve daha asidik mukuslara doğru bir değişimi teşvik eder; bunun da parazitlerin atılmasını kolaylaştırması ve mukus akışkanlığını artırması beklenir (Kim ve Khan, 2013; Trevizan, 2016).

Parazitin mukus tabakasında oluşturduğu bu değişiklikler mikrobiyota dengesi açısından zararlı olabileceği gibi yararlı da olabilir. Parazitlerin mikrobiyota üzerindeki inhibe edici etkileri, mikrobiyotanın epitel yüzeyine bağlanmasını değiştirerek, besinlere erişimini değiştirerek ve bağırsaktan atılımında bozukluklara neden olma şeklinde ortaya çıkabilir. Bununla birlikte, parazit kaynaklı mukus üretiminin artması bazı mikrobiyota türlerinin çoğalmasını da artırabilir. *Verrucomicrobia*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes* ve *Actinobacteria* gibi türler karbon kaynağı olarak mukustaki karbonhidratları kullanırlar. Ayrıca, parazit kaynaklı mukusun kimyasal bileşimindeki değişikliğin, *Clostridiales* gibi mukus kullanan cinslerin üremesini artırdığı bilinmektedir (Schroeder, 2019).

Parazitlerin Epitel Hücre Yenilenmesinin Değişmesine Etkisi

Helminter epitel tabakasının yenilenmesini artırarak bağırsakta yaşayan mikroorganizmalar üzerinde potansiyel olarak zayıflatıcı etkilere neden olur. Yüksek çoğalma hızına sahip mikrobiyota içeriği, bağırsaktan atılmaktan kaçınmak için seçici olarak çoğalır. Ayrıca, protozoonun patogenezi, parazitin tutunması ile mikrobiyota bileşiminin bozulması sonucunda, hücre istilasına veya epitel hücre hasarı şeklinde gelişebilir. Bu nedenle bağırsakta yer alan mikroorganizmalar epitel bariyeri ile önemli etkileşime girer veya toksoplazmoz, kriptosporidiaz ve giardiasis enfeksiyonlarında olduğu gibi bu bariyeri geçerek taşınır (Wang vd., 2023).

Mikrobiyotanın Parazitler Üzerindeki Etkileri

Mikrobiyota, moleküler düzeyde mukus biyosentezini, bu da çeşitli parazitlerin kolonizasyonunu, kalıcılığını ve fertilitasını etkiler. Ayrıca, bağırsak mikrobiyotası bağırsak epitel hücrelerinin yenilenmesini etkiler. Gram pozitif bakteriler gastrointestinal sistemde onarımı sağlar ve bağırsak epitel hücrelerinin dönüşümünü artırır. Böylece nematodların dışarı atılmasına ve kolonizasyonlarının engellenmesine neden olur (Iftekhar ve Sigal., 2021).

Adaptif ve Doğal Bağışıklık Cevaplarındaki Değişiklikler

Hem farklı mikroorganizmalar hem de parazitler, gastrointestinal sistemin bağışıklık cevabına tepki verebilir ve bu mikrobiyal türlerin seçici olarak çoğalmasını tetikleyebilir. Doğuştan bağışıklık cevapta, helmintler, toll-like reseptörlerin (TLR'ler) duyarlılığını ve ekspresyonunu düzenleyerek mikrobiyotaya karşı doğuştan gelen bağışıklık cevaplarını ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı konak savunmasını etkileyebilir. Ayrıca, helmintler konak tarafından bakteri, mantar ve virüsler üzerinde etkili olan antimikrobiyal peptitlerin üretimini de değiştirir. Konak TLR tepkileri ve antimikrobiyal peptitler kesin mikrobisidal etkilere sahip olduğundan, bağırsak mikrobiyotası bileşimini etkileyerek disbiyozu neden olabilirler. Mikrobiyota-parazit etkileşimleri ayrıca inflamazomun aktivasyonunu da geliştirebilir ve bu da mikrobiyotayı değiştirerek disbiyozu neden olur. Aksine olarak, mikrobiyotanın inflamazomu tetiklemesi, protozoayı ortadan kaldırmak için etkili bir proinflamatuvar ortam yaratabilir (Myhill vd., 2021).

Adaptif bağışıklık cevabında, *Lactobacillus sp.*, *Bacteroides fragilis*, *Bifidobacterium infantis* ve *Clostridium sp.* gibi çeşitli bağırsak mikrobiyotası ve bağırsak nematodları bereber düzenleyici T hücrelerini (Treg hücreleri) uyarır ve bu nedenle bu organizmalar, kalıcılıklarına ve çoğalmalarına karşı koyan tolerojenik bir ekosistemi destekleyebilir. Burada, parazitler ve mikrobiyota birbirleriyle sinerji oluşturur, ancak bu toleransı bozabilir ve hastalığa neden olabilir (Stear vd.,2023).

Doğrudan parazit-mikrobiyota etkileşimi, konakçıyı içermez ve esas olarak hem parazitlerin hem de mikrobiyotanın bağirsakta uzun süreli bir arada bulunmasından kaynaklanır. Bazı helmintler, konakçılarında gelişmek için mikrobiyal bileşime bağımlıdır. İlginç bir şekilde, germsiz hayvanların bazı helmint enfeksiyonlarına (örneğin *Heligmosomoides polygyrus*, *Trichinella spiralis* ve *Nippostrongylus brasiliensis*) karşı kolonizasyona dirençli olduğu bulunmuştur (Leung vd., 2018).

Protozoalar arasında da parazit-mikrobiyota doğrudan etkileşimleri belirgindir. *Entamoeba histolytica*; *Escherichia coli* ve *Shigella dysenteriae* gibi enteropatojenik bakterileri fagosit eder ve bu da konak epitelinde *Entamoeba*'nın virölansını ve istilasını tetikleyerek dizanteriye neden olur. Birçok helmint aynı zamanda insanlardaki antimikrobiyal peptitlere benzer peptitler olan helmint savunma molekülleri üretir. Helmint savunma molekülleri konakçı bağışıklık cevabını değiştirerek doğrudan bakterisidal özellikler ve immünomodülatör etkiler oluştururlar. Bu sayede konakçı içindeki kolonizasyonlarını ve parazitleşmelerini artırır. Son olarak, doğrudan etkileşim, tek bir besin maddesi için rekabet yoluyla veya bir türün diğerinin boşaltım yan ürünlerini tüketmesi şeklinde çapraz beslenme yoluyla mevcut besin kaynaklarının olası örtüşmesi şeklinde gelişebilir. Diğer durumlarda, doğrudan etkileşimler ökaryotik parazitler ile prokaryotik mikrobiyota arasındaki avcı-av ilişkisi şeklinde labilir. Burada bir helmint veya protozoanın besin kaynağı

olarak enterik bakterileri avlaması söz konusudur (Mladineo vd., 2023).

Parazit-mikrobiyota etkileşiminin konakçının sağlığı ve hastalığı üzerindeki etkileri önemlidir. Bağırsaktaki parazit ve mikrobiyal ekosistemleri etkileyen değişimler sağlık bulgularında çok sayıda bozulmaya neden olur. Mikrobiyota ve parazitler arasındaki etkileşimleri yönlendiren temel süreçlere ilişkin yeni veriler, bağırsak topluluğundaki değişikliklerin konak sağlığı üzerindeki etkilerinin öngörülmesini ve parazitik enfeksiyonun çeşitli sonuçlarının daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir. Birçok çalışma, mikrobiyota ve parazitler arasındaki etkileşimlerin çeşitli yollarla sağlığı nasıl etkilediğini göstermiştir (Vos vd., 2019; Leung vd., 2018).

Kommensallere Karşı Enflamasyon ve Tolerans

Protozoa ve helmintler de dahil çok sayıda parazit, bağırsak enflamasyonu üzerinde, hem artıracak hem de azaltacak önemli etkilere sahiptir. Enflamasyon azaltıcı olarak parazitik helmintler üzerine yapılan çok sayıda çalışmada, birçok inflamatuvar hastalığın helmint enfeksiyonlarıyla iyileştiği bildirilmiştir. Sonuç olarak, helmintlerin inflamatuvar hastalıkları önleme potansiyelinin, mikrobiyota üzerindeki etkileriyle bir ölçüde bağlantılı olabileceği gösterilmiştir. Bir kısım nematodlar, kısa zincirli yağ asidi üreten bağırsak bakterilerini artırır. Kısa zincirli yağ asidleri vücutta dolaşan ve Treg hücrelerini tetikleyerek sistemik bağışıklık tepkilerini

düzenleyen bakteriyel fermantasyonun yan ürünleridir. Son zamanlarda yapılan birkaç çalışma, helmint bazlı tedavilerin hastalık yönetimi potansiyelini ortaya çıkarmıştır. Çok sayıda çalışmada, oral *Trichuris suis* yumurtası alan hastalarda ülseratif kolit ve Crohn hastalığının klinik belirtilerinde iyileşmeler olduğu gösterilmiştir (Broadhurst vd., 2010; Honda ve Littman, 2016).

Nematodlardan *Heligmosomoides polygyrus*'un, oluşturulan astım modelinde fareleri hava yolu inflamasyonundan koruduğu gösterilmiştir. Bu durum kısmen mikrobiyotadaki değişikliklerden ve apendiks kısa zincirli yağ asit konsantrasyonlarındaki artıştan kaynaklanmaktadır. Hatta *Heligmosomoides polygyrus* ile enfekte olmuş farelerden alınan mikrobiyotanın aktarılmasıyla da alerjik astımın önlendiği bildirilmiştir. Ayrıca, başka bir çalışmada *Heligmosomoides polygyrus*'un kolonun epitel bariyer fonksiyonunda değişikliklere yol açtığı ve farelerde kolitle ilişkili iltihabı önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir. *Heligmosomoides polygyrus*, daha iyi bağırsak sağlığı, iltihap yönetimi ve tolerojenik immünolojik cevapların indüklenmesiyle bağlantılı olan *Lactobacillus* türlerinin çoğalmasını uyarmaktadır. İnsanlarda *Necator americanus* ve domuzlarda *Ascaris suum*, kısa zincirli yağ asitlerinin bağırsak seviyelerinde yükselmesine yol açan iki nematod türüdür (Su vd., 2011; Zaiss vd., 2015).

Hijyen hipotezi, helmintlerin inflamatuvar hastalıklara karşı koruma sağladığı fikrini desteklemekte ve gelişmiş ülkelerde alerjik ve otoimmün hastalıkların artışı, gastrointestinal helmintlere ve

komensal mikroorganizmalara maruz kalmanın azalmasına bağlamaktadır. Son zamanlarda, bir parazitik nematodun salgıladığı glikoprotein ile yapılan tedavi uygulaması ve anti-inflamatuar mekanizmaların güçlendirilmesi sonucunda bir fare modelinde yaşlanmaya karşı koruma sağladığı gösterilmiştir (Zhang ve Gems D, 2021; Crowe ve Lumb, 2020).

İnflamatuvar Güçlendirici Olarak Parazitik Protozoalar

Helminthlerle karşılaştırıldığında, bazı protozoonlar inflamatuvar bağırsak hastalığını tetikleme veya kötüleştirme yeteneğine sahiptir. Burada da bağırsak mikrobiyotasıyla ilişkiler söz konusudur. Birçok parazitik protozoon, bağırsak lümeninde gözle görülür bir hasara neden olmadan uzun süreler boyunca varlığını sürdürebilir. Genellikle patogeneze, epitele yapışmayı ve ara sıra epiteli istila etmeyi içerir ve bu da inflamatuvar immünolojik reaksiyonları tetikler (Buret vd., 2015).

Virölansla ilişkili mekanizmalar inflamatuvar hastalığı şiddetlendirebilir. *Giardia lamblia*'nın neden olduğu enfeksiyon sonrası irritabl bağırsak sendromunun, parazitlerin neden olduğu konak-kommensal etkileşimlerdeki değişikliklerle bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Son araştırmalara göre, *Giardia* enfeksiyonunun bakteriyel penetrasyona, mukozal inflamasyona ve parazit çıkarıldıktan uzun süre sonra bile devam eden kronik hasara neden olarak enfeksiyon sonrası irritabl bağırsak sendromuna yol açabildiği

gösterilmiştir (Chen vd., 2013). *Toxoplasma gondii* kaynaklı ileitisin mikrobiyota aracılığıyla gerçekleştiği uzun zamandır bilinmektedir. Yüksek dozda enfeksiyona maruz kalan farelerde, yapışkan ve invaziv patojenler (*Escherichia coli* ve *Bacteroides/Prevotella* gibi) sonucunda ileum inflamasyonu gelişir. Bu patojenler mukozayı istila ederek bağırsak mikrobiyotasının bileşimini değiştirir ve Gram pozitif bakteriler Gram negatif bakterilere baskın gelerek çeşitliliği azaltır (Craven vd., 2012; Cohen ve Denkers, 2014).

Kolonizasyona Direnç

Kolonizasyon direnci, konakçı bağırsağının mikrobiyota tarafından ekzojen patojenlerden korunduğu süreç olarak tanımlanır. Çok sayıda bağırsak helmintinin, sıklıkla probiyotik olarak kabul edilen ve kolonizasyon direncini desteklediği gösterilen *Lactobacillus* sp.'nin çoğalmasını sağladığı bilinmektedir. Parazit enfeksiyonlarının bağırsak mikrobiyal çeşitliliğini değiştirdiği birçok çalışmada gösterilmiştir. İnsanlar da yapılan bir dizi araştırmada, bağırsak helmint veya protozoon enfeksiyonları olan kişilerin bağırsak mikrobiyotasındaki çeşitliliğin arttığını veya bu çeşitliliğin parazit tedavisinden sonra değiştiği gösteriştir. Sonuç olarak parazitlerin mikrobiyotanın çeşitliliği ve kompozisyonu üzerinde etkisi olabileceği ve bunun da kolonizasyon direnci üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir (Bäumler ve Sperandio, 2016) (Yang vd., 2017).

Paraziter Enfeksiyonların Tedavisinde Probiyotik ve Prebiyotik Kullanımı

Dünya çapında bir milyardan fazla parazitik enfeksiyon vakası vardır. Yıllardır süren çalışmalara rağmen, bunları önleyecek güvenilir bir insan aşısı bulunmamaktadır ve parazitler halen büyük bir sağlık sorunu oluşturmaya devam etmektedir. Ayrıca, parazitlere karşı mevcut kemoterapötik ilaçların yaygın kullanımı sonucunda ciddi bir ilaç direnci sorununu da beraberinde geliştirmiştir. Antiparaziter ilaçlardaki bu kısıtlamayla başa çıkmak için probiyotik veya prebiyotiklere dayalı çeşitli alternatif tedaviler geliştirilmiştir (Saracino vd., 2021).

Parazit enfeksiyonlarının tedavisinde de kullanılan probiyotikler, Dünya Sağlık Örgütü tarafından yeterli miktarda verildiğinde bir konağın sağlığına yardımcı olabilen canlı mikroplar olarak tanımlanmaktadır. Bunların çoğu, insan bağırsak mikrobiyotasından veya kulfi (Hindistan yarımadasına özgü süttten yapılmış dondurulmuş bir tatlı), lassi (bazen kimyon içeren lezzetli bir içecek) ve lor gibi çeşitli süt ürünlerinden elde edilen Gram pozitif bakterilerdir. Patojen olmayan özelliklere sahip olup, asitliğe ve düşük pH'a dayanıklıdır. Bunlar tablet veya toz formunda ticari olarak kullanıma sunulmuştur. En çok kullanılan probiyotikler *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Bifidobacterium*, maya ve bazı mantarlardır (Saracino vd.,2021; Ajanya vd., 2018).

Probiyotikler çeşitli mekanizmalarla etki gösterirler. Bu mekanizmalar, bozulmuş bağırsak mikroplarının kolonizasyonuna ve normalleşmesine yardımcı olma, bakteriyosin üretimi yoluyla patojenlerin yok edilmesi, kanserojenleri ve toksinleri metabolize etmede rol oynayan enzim aktivitelerini değiştirmeyi, enerji homeostazı ve periferik doku fonksiyonu için gerekli olan uçucu yağ asitleri üretmeyi içerir. Ayrıca, probiyotikler mukus oluşumunu ve bağırsak bariyer bütünlüğünü desteklerken, bağışıklık sisteminin ve bağırsakla ilişkili lenfoid dokunun aktivitesini düzenler. Aynı şekilde probiyotikler bağırsak parazitlerinin fizyolojisini bozabilir. Probiyotikler ayrıca parazitik enfeksiyon kontrol önlemlerinin önemli bir bileşeni olarak da işlev görebilir. Çünkü ürünlerin antiparazitik aktiviteleri olabilir ve birçok parazitin virülansını azaltabilir. Bu nedenle probiyotikler antiparaziter tedavi yöntemi olarak kullanılabilir veya konvansiyonel antiparaziter ilaçlara eklenebilirler (Ajanya BU, et al., 2018) (Plaza-Diaz J, et al., 2019).

Probiyotiklerin helmint parazit enfeksiyonları üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar tutarsız sonuçlara sahip olmasına rağmen, yayınlanan araştırmaların çoğu probiyotik tedavisi kullanıldığında helmint yüklerinde azalma olduğunu bildirmektedir. Bu, *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* türleri gibi bazı probiyotik türlerinin, konak bağışıklık sistemini düzenleyerek, antimikrobiyal peptitler oluşturarak veya yer ve kaynaklar için patojenlerle rekabet ederek helmint enfeksiyonuna karşı savunma sağlayabileceğini göstermektedir (Reynolds vd., 2014). Çeşitli çalışmalara göre

Lactobacillus, güçlü bir Th2 tepkisini veya helmintlere özgü antikorları tetikleyerek koruma sağlayabilir. Aynı şekilde, bir kısım *Lactobacillus* suşunun, *Giardia*'ya karşı humoral bağışıklık tepkisini artırarak ve trofozoitin mukozal yüzeye yapışmasını azaltarak enfeksiyonu önlediği gösterilmiştir (Saracino vd., 2021; Martínez-Gómez vd., 2011; Martínez-Gómez vd., 2009; Shukla vd., 2008).

Paraziter enfeksiyonların tedavisinde kullanılan prebiyotikler, belirli bağırsak mikroplarının çoğalmasını veya etkilerini destekleyerek konakçının sağlığını iyileştiren diyet substratları olarak tanımlanır (Gebrayel vd., 2022).

En iyi bilinen prebiyotikler arasında laktuloz, inülin, galakto-oligosakkaritler ve fruktooligosakkaritler yer alır. Prebiyotikler, öncelikle laktik asit ve asetat üreten *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* suşlarını düzenlemek ve ayrıca prebiyotik fermantasyon yoluyla konakçının sağlığını korumak için kullanılır. Birçok araştırmacı, prebiyotik tüketmenin sindirim sistemi probiyotiklerinin seçici zenginleşmesini destekleyebileceğini ve bunun da bağışıklık sistemini kontrol ederek enfeksiyonlara karşı koruma sağladığını göstermiştir. Çok sayıda çalışma, bu yaklaşımın uygulanabilir olduğunu göstermektedir. Örneğin, domuzların diyetlerine inülin olarak bilinen belirli bir mikroorganizma grubu tarafından metabolize edilen karmaşık bir polisakkarit eklenmesi ile *Trichiuris suis* ve *Oesophagostomum dentatum*'un neden olduğu helmint enfeksiyonlarına duyarlılıklarını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Bazı probiyotik ve prebiyotiklerin geniş bir yelpazedeki sağlık

uygulamaları için etkililiğine dair veriler mevcut olsa da, beslenme ve sağlık hizmetlerine tutarlı bir şekilde uygulanmaları sınırlı kalmaktadır (Adamberg vd., 2014; Maier vd., 2017; Thomsen vd., 2005; Wolfe vd., 2023).

Anti-Parazit Tedavilerinin Mikrobiyota Üzerindeki Etkileri

Deneyssel araştırmalara göre, antihelmintik tedaviler konakta diğer bakteriyel ve protozoan enfeksiyonlarına karşı duyarlılığı değiştirebilir. Bunun nedeni, antihelmintik tedavilerin helmintlerin immünomodülatör etkilerini veya diğer türlerle olan rekabet ilişkilerini ortadan kaldırması olabilir. Anti-paraziter tedaviler ayrıca bağırsak mikrobiyotasını da etkileyebilir. Örneğin, antihelmintik tedavi, deneyssel olarak *Trichiuris muris* ile enfekte edilen farelerde gözlemlenen kompozisyonel değişiklikleri ve mikrobiyota çeşitliliğindeki azalmayı tersine çevirmiştir. Benzer şekilde, albendazol helmint enfeksiyonlu insanlara uygulandığında, mikrobiyotanın genel çeşitliliğinde azalmalar veya artışlar görülmüştür. *Clostridium*'larda azalma görülürken, *Bacteroides*'lerde artış olduğu görülmüştür (Ramanan vd., 2016; Houlden vd., 2015).

Benzer şekilde antibiyotik tedavisi, parazitler ve mikroplar arasındaki etkileşimleri etkileyerek, bir konağın parazitik hastalıklara karşı duyarlılığını değiştirebilir. Örneğin, farelere antibiyotik verilmesi sonucunda bağırsaktaki hem aerobik hem de anaerobik bakteri miktarını, ayrıca yumurtadan çıkan *Trichiuris muris* ve

yumurtalarının miktarını ve bunun sonucunda oluşan helmint yükünü azalttığı gösterilmiştir. Bazı bakterilerin de *Cryptosporidium*, *Giardia* ve *Eimeria*'nın üremesini engellediği gösterilmiştir. *Blastocystis* kolonizasyonu ile bağırsak mikrobiyotasının bileşimi arasındaki ilişkinin antibiyotik kullanımından etkilendiği düşünülmektedir. İnsan popülasyonunda yapılan bir araştırmaya göre antibiyotik kullanan grupta *Blastocystis* görülme sıklığı çok daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu, antibiyotik tedavisinin dolaylı bir etkisi olarak açıklanabilir. Bu etki, antibiyotiklerin *Blastocystis* üzerinde doğrudan yıkıcı bir etkisi değil *Blastocystis*'in kolonizasyonu için ihtiyaç duyabileceği bakteri popülasyonlarının baskılanmasını veya ortadan kaldırılmasına bağlıdır. (Hayes vd., 2010; Jeffery vd., 2022).

SONUÇ

Dünya genelinde bağırsak helmintleri ve protozoa enfeksiyonları önemli ekonomik ve kişisel yüklerden sorumludur ve orantısız bir şekilde gelişmekte olan ülkelerdeki insanları etkilemektedir. İç içe geçmiş bir evrimsel süreç boyunca, parazit ve konak arasındaki etkileşimler şüphesiz her iki organizmanın biyolojisini şekillendirmiştir. Ancak bu etkileşimler tek başına gerçekleşmemektedir. Bağırsak içeriğinde yer alan bakteriler ve diğer mikroorganizmalar hem konakçıyı hem de mevcut parazitleri etkiler. Buna karşılık hem konak hem de parazit bağırsak mikrobiyotasını şekillendirebilir. Bu karmaşık ilişkinin açıklığa kavuşturulması, helmint ve/veya helmint kaynaklı ürünlerin, inflamatuvar barsak hastalığı gibi bağırsıklık ve mikrobiyal kaynaklı durumlarda koruyucu veya iyileştirici ajanlar olarak gelecekteki kullanımını da şekillendirebilir.

Parazitler ve mikrobiyota etkileşimleri, bağırsağın fiziksel ve immünolojik ortamını önemli ölçüde değiştirebilir ve bu ikisinin etkileşimine zemin hazırlayabilir. Bu etkileşimler hem parazitin hem de mikrobiyotanın patojenitesini, dolayısıyla enfeksiyonun sonucunu değiştirebilir ve hastalığın genel doğasını etkileyebilir. Mikrobiyota ve parazitler arasındaki etkileşimleri yönlendiren temel süreçlere ilişkin yeni veriler, bağırsak topluluğundaki değişikliklerin konak sağlığı üzerindeki etkilerinin öngörülmesini ve parazitik enfeksiyonun çeşitli sonuçlarının daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir. Bağırsak parazitleri ile mikrobiyota arasındaki etkileşimlerin mekanizmaları ve etkilerinin

anlaşılmasıyla, paraziter enfeksiyonlar ve mikrobiyota disbiyozuna yönelik tedaviler geliştirilebilir. Probiyotikler, özellikle ilaçların direnci ve yan etkilerinin artması nedeniyle, kullanıma sunulabilecek yeni biyolojik tedavi seçeneklerinden biridir.

KAYNAKÇA

- Adamberg, S., Sumeri, I., Uusna, R., Ambalam, P., Kondepudi, K. K., Adamberg, K., ... & Ljungh, Å. (2014). Survival and synergistic growth of mixed cultures of bifidobacteria and lactobacilli combined with prebiotic oligosaccharides in a gastrointestinal tract simulator. *Microbial Ecology in Health and Disease*, 25(1), 23062. <http://dx.doi.org/10.3402/mehd.v25.23062>.
- Ajanya, B. U., Attah, F., Mahmud, M. E., Owolabi, B. I., Adetoro, R. O., Adeniyi, K. A., & Oyibo-Usman, K. A. (2018). Therapeutic potency of probiotics in the treatment of gastrointestinal parasites. *Journal of public health and diseases*. <https://doi.org/10.31248/JPHD2018.011>.
- Arumugam, M., Raes, J., Pelletier, E., Le Paslier, D., Yamada, T., Mende, D. R., ... & Bork, P. (2011). Enterotypes of the human gut microbiome. *nature*, 473(7346), 174-180. <https://doi.org/10.1038/nature09944>.
- Bäumler, A. J., & Sperandio, V. (2016). Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. *Nature*, 535(7610), 85-93. doi:10.1038/nature18849.
- Berg, G., Rybakova, D., Fischer, D., Cernava, T., Vergès, M. C. C., Charles, T., ... & Schlöter, M. (2020). Microbiome definition revisited: old concepts and new challenges. *Microbiome*, 8(1), 103. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00875-0>.

- Beyhan, Y. E., & Yıldız, M. R. (2023). Microbiota and parasite relationship. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 106(4), 115954.
<https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2023.115954>.
- Biswal, D. (2016). Helminth infections and gut microbiota: The futuristic study of pathogen virulence and gut ecosystem. *J Mol Biomark Diagn*, 7(283), 2. DOI: 10.4172/2155-9929.1000283.
- Blaser, M. J., & Falkow, S. (2009). What are the consequences of the disappearing human microbiota?. *Nature Reviews Microbiology*, 7(12), 887-894. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2245>.
- Bogitsh, B. J., Carter, C. E. & Oeltmann, T. N. (2012). Human parasitology. Academic Press, 4th Edition 448.
- Bouskra, D., Brézillon, C., Bérard, M., Werts, C., Varona, R., Boneca, I. G., & Eberl, G. (2008). Lymphoid tissue genesis induced by commensals through NOD1 regulates intestinal homeostasis. *Nature*, 456(7221), 507-510. <https://doi.org/10.1038/nature07450>.
- Broadhurst, M. J., Leung, J. M., Kashyap, V., McCune, J. M., Mahadevan, U., McKerrow, J. H., & Loke, P. N. (2010). IL-22+ CD4+ T cells are associated with therapeutic *Trichuris trichiura* infection in an ulcerative colitis patient. *Science translational medicine*, 2(60), 60ra88-60ra88. DOI: 10.1126/scitranslmed.3001500.

- Buret, A. G., Amat, C. B., Manko, A., Beatty, J. K., Halliez, M. C., Bhargava, A., ... & Cotton, J. A. (2015). *Giardia duodenalis*: new research developments in pathophysiology, pathogenesis, and virulence factors. *Current tropical medicine reports*, 2(3), 110-118. DOI 10.1007/s40475-015-0049-8.
- Burgess, S. L., Gilchrist, C. A., Lynn, T. C., & Petri Jr, W. A. (2017). Parasitic protozoa and interactions with the host intestinal microbiota. *Infection and immunity*, 85(8), 10-1128. <https://doi.org/10.1128/iai.00101-17>.
- Chen, T. L., Chen, S., Wu, H. W., Lee, T. C., Lu, Y. Z., Wu, L. L., ... & Yu, L. C. H. (2013). Persistent gut barrier damage and commensal bacterial influx following eradication of *Giardia* infection in mice. *Gut pathogens*, 5(1), 26. doi:10.1186/1757-4749-5-26.
- Clemente, J. C., Ursell, L. K., Parfrey, L. W., & Knight, R. (2012). The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell*, 148(6), 1258-1270. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.01.035>.
- Cohen, S. B., & Denkers, E. Y. (2014). Border maneuvers: deployment of mucosal immune defenses against *Toxoplasma gondii*. *Mucosal immunology*, 7(4), 744-752. <https://doi.org/10.1038/mi.2014.25>.

- Craven, M., Egan, C. E., Dowd, S. E., McDonough, S. P., Dogan, B., Denkers, E. Y., ... & Simpson, K. W. (2012). Inflammation drives dysbiosis and bacterial invasion in murine models of ileal Crohn's disease. *PloS one*, 7(7), e41594. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041594>.
- Crowe, J., Lumb, F. E., Doonan, J., Broussard, M., Tarafdar, A., Pineda, M. A., ... & Harnett, M. M. (2020). The parasitic worm product ES-62 promotes health-and life-span in a high calorie diet-accelerated mouse model of ageing. *PLoS Pathogens*, 16(3), e1008391. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008391>.
- Dave, M., Higgins, P. D., Middha, S., & Rioux, K. P. (2012). The human gut microbiome: current knowledge, challenges, and future directions. *Translational Research*, 160(4), 246-257. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2012.05.003>.
- Galván-Moroyoqui, J. M., Domínguez-Robles, M. D. C., Franco, E., & Meza, I. (2008). The interplay between Entamoeba and enteropathogenic bacteria modulates epithelial cell damage. *PLoS neglected tropical diseases*, 2(7), e266. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000266>.
- Gebrayel, P., Nicco, C., Al Khodor, S., Bilinski, J., Caselli, E., Comelli, E. M., ... & Edeas, M. (2022). Microbiota medicine: towards clinical revolution. *Journal of translational medicine*, 20(1), 111. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03296-9>.

- Guk, S. M., Yong, T. S., Park, S. J., Park, J. H., & Chai, J. Y. (2004). Genotype and animal infectivity of a human isolate of *Cryptosporidium parvum* in the Republic of Korea. *The Korean journal of parasitology*, 42(2), 85. <https://doi.org/10.3347/kjp.2004.42.2>.
- Hasnain, S. Z., Evans, C. M., Roy, M., Gallagher, A. L., Kindrachuk, K. N., Barron, L., ... & Thornton, D. J. (2011). Muc5ac: a critical component mediating the rejection of enteric nematodes. *Journal of Experimental Medicine*, 208(5), 893-900. <https://doi.org/10.1084/jem.20102057>.
- Hayes, K. S., Bancroft, A. J., Goldrick, M., Portsmouth, C., Roberts, I. S., & Grencis, R. (2010). Exploitation of the intestinal microflora by the parasitic nematode *Trichuris muris*. *Science*, 328(5984), 1391-1394. DOI: 10.1126/science.1187703.
- Hou, K., Wu, Z. X., Chen, X. Y., Wang, J. Q., Zhang, D., Xiao, C., ... & Chen, Z. S. (2022). Microbiota in health and diseases. *Signal transduction and targeted therapy*, 7(1), 135. ; <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4>.
- Houlden, A., Hayes, K. S., Bancroft, A. J., Worthington, J. J., Wang, P., Grencis, R. K., & Roberts, I. S. (2015). Chronic *Trichuris muris* infection in C57BL/6 mice causes significant changes in host microbiota and metabolome: effects reversed by pathogen clearance. *PloS one*, 10(5), e0125945. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125945>.

- Iftekhar, A., & Sigal, M. (2021). Defence and adaptation mechanisms of the intestinal epithelium upon infection. *International Journal of Medical Microbiology*, 311(3), 151486. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2021.151486>.
- Illiano, P., Brambilla, R., & Parolini, C. (2020). The mutual interplay of gut microbiota, diet and human disease. *The FEBS journal*, 287(5), 833-855. <https://doi.org/10.1111/febs.15217>.
- Jeffery, I. B., Cotter, P. D., & Scanlan, P. D. (2022). Collateral damage in the human gut microbiome-Blastocystis is significantly less prevalent in an antibiotic-treated adult population compared to non-antibiotic treated controls. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12, 822475. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.822475>.
- Jenkins, T. P., Rathnayaka, Y., Perera, P. K., Peachey, L. E., Nolan, M. J., Krause, L., ... & Cantacessi, C. (2017). Infections by human gastrointestinal helminths are associated with changes in faecal microbiota diversity and composition. *PloS one*, 12(9), e0184719. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184719>.
- Kim, J. J., & Khan, W. I. (2013). Goblet cells and mucins: role in innate defense in enteric infections. *pathogens*, 2(1), 55-70. <https://doi.org/10.3390/pathogens2010055>.
- Lagier, J. C., Armougom, F., Million, M., Hugon, P., Pagnier, I., Robert, C., ... & Raoult, D. (2012). Microbial culturomics:

- paradigm shift in the human gut microbiome study. *Clinical Microbiology and Infection*, 18(12), 1185-1193. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12023>.
- Leung, J. M., Graham, A. L., & Knowles, S. C. (2018). Parasite-microbiota interactions with the vertebrate gut: synthesis through an ecological lens. *Frontiers in microbiology*, 9, 843. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00843>.
- Li, R. W., Wu, S., Li, W., Navarro, K., Couch, R. D., Hill, D., & Urban Jr, J. F. (2012). Alterations in the porcine colon microbiota induced by the gastrointestinal nematode *Trichuris suis*. *Infection and immunity*, 80(6), 2150-2157. <https://doi.org/10.1128/IAI.00141-12>.
- Maier, T. V., Lucio, M., Lee, L. H., VerBerkmoes, N. C., Brislawn, C. J., Bernhardt, J., ... & Jansson, J. K. (2017). Impact of dietary resistant starch on the human gut microbiome, metaproteome, and metabolome. *MBio*, 8(5), 10-1128. <https://doi.org/10.1128/mbio.01343-17>.
- Martínez-Gómez, F., Fuentes-Castro, B. E., & Bautista-Garfias, C. R. (2011). The intraperitoneal inoculation of *Lactobacillus casei* in mice induces total protection against *Trichinella spiralis* infection at low challenge doses. *Parasitology research*, 109(6), 1609-1617. DOI 10.1007/s00436-011-2432-2.

- Méthot, P. O., & Alizon, S. (2014). What is a pathogen? Toward a process view of host-parasite interactions. *Virulence*, 5(8), 775-785. <https://doi.org/10.4161/21505594.2014.960726>.
- Mladineo, I., Rončević, T., Gerdol, M., & Tossi, A. (2023). Helminthic host defense peptides: using the parasite to defend the host. *Trends in parasitology*, 39(5), 345-357. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2023.02.004>.
- Myhill, L. J., Stolzenbach, S., Mejer, H., Krych, L., Jakobsen, S. R., Kot, W., ... & Williams, A. R. (2022). Parasite-probiotic interactions in the gut: *Bacillus* sp. and *Enterococcus faecium* regulate type-2 inflammatory responses and modify the gut microbiota of pigs during helminth infection. *Frontiers in Immunology*, 12, 793260. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.793260>.
- O'Toole, P. W. (2012). Changes in the intestinal microbiota from adulthood through to old age. *Clinical Microbiology and Infection*, 18, 44-46. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03867.x>.
- Pawlowski, S. W., Warren, C. A., & Guerrant, R. (2009). Diagnosis and treatment of acute or persistent diarrhea. *Gastroenterology*, 136(6), 1874-1886. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.02.072>.
- Pérez-Cobas, A. E., Artacho, A., Knecht, H., Ferrus, M. L., Friedrichs, A., Ott, S. J., ... & Gosalbes, M. J. (2013). Differential effects of antibiotic therapy on the structure and function of human gut

- microbiota. *PloS one*, 8(11), e80201. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080201>.
- Plaza-Diaz, J., Ruiz-Ojeda, F. J., Gil-Campos, M., & Gil, A. (2019). Mechanisms of action of probiotics. *Advances in nutrition*, 10, S49-S66. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy063>.
- Ramanan, D., Bowcutt, R., Lee, S. C., Tang, M. S., Kurtz, Z. D., Ding, Y., ... & Cadwell, K. (2016). Helminth infection promotes colonization resistance via type 2 immunity. *Science*, 352(6285), 608-612. DOI: 10.1126/science.aaf3229.
- Reynolds, L. A., Smith, K. A., Filbey, K. J., Harcus, Y., Hewitson, J. P., Redpath, S. A., ... & Maizels, R. M. (2014). Commensal-pathogen interactions in the intestinal tract: lactobacilli promote infection with, and are promoted by, helminth parasites. *Gut microbes*, 5(4), 522-532. <https://doi.org/10.4161/gmic.32155>.
- Rinninella, E., Raoul, P., Cintoni, M., Franceschi, F., Miggiano, G. A. D., Gasbarrini, A., & Mele, M. C. (2019). What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms*, 7(1), 14. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014>.
- Saracino, M. P., Vila, C. C., Baldi, P. C., & Gonzalez Maglio, D. H. (2021). Searching for the one (s): Using probiotics as anthelmintic treatments. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 714198. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.714198>.

- Schroeder, B. O. (2019). Fight them or feed them: how the intestinal mucus layer manages the gut microbiota. *Gastroenterology report*, 7(1), 3-12. <https://doi.org/10.1093/gastro/goy052>.
- Sekirov, I., Russell, S. L., Antunes, L. C. M., & Finlay, B. B. (2010). Gut microbiota in health and disease. *Physiological reviews*, 90(3), 859–904. <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2009>.
- Shukla, G., Devi, P., & Sehgal, R. (2008). Effect of *Lactobacillus casei* as a probiotic on modulation of giardiasis. *Digestive diseases and sciences*, 53(10), 2671-2679. DOI 10.1007/s10620-007-0197-3.
- Sipahi, A. M., & Baptista, D. M. (2017). Helminths as an alternative therapy for intestinal diseases. *World journal of gastroenterology*, 23(33), 6009. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i33.6009>.
- Spor, A., Koren, O., & Ley, R. (2011). Unravelling the effects of the environment and host genotype on the gut microbiome. *Nature Reviews Microbiology*, 9(4), 279-290. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2540>.
- Stear, M., Preston, S., Piedrafita, D., & Donskow-Łysoniewska, K. (2023). The immune response to nematode infection. *International journal of molecular sciences*, 24(3), 2283. <https://doi.org/10.3390/ijms24032283>.

- Thomsen, L., Petkevičius, S., Knudsen, K. B., & Roepstorff, A. (2005). The influence of dietary carbohydrates on experimental infection with *Trichuris suis* in pigs. *Parasitology*, 132(6), 857-865. <https://doi.org/10.1017/S0031182005008620>.
- Toro-Londono, M. A., Bedoya-Urrego, K., Garcia-Montoya, G. M., Galvan-Diaz, A. L., & Alzate, J. F. (2019). Intestinal parasitic infection alters bacterial gut microbiota in children. *PeerJ*, 7, e6200. <https://doi.org/10.7717/peerj.6200>
- Trevizan, A. R., Vicentino-Vieira, S. L., da Silva Watanabe, P., Góis, M. B., de Melo, G. D. A. N., Garcia, J. L., ... & Sant'Ana, D. D. M. G. (2016). Kinetics of acute infection with *Toxoplasma gondii* and histopathological changes in the duodenum of rats. *Experimental Parasitology*, 165, 22-29. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2016.03.015>.
- Ursell, L. K., Haiser, H. J., Van Treuren, W., Garg, N., Reddivari, L., Vanamala, J., ... & Knight, R. (2014). The intestinal metabolome: an intersection between microbiota and host. *Gastroenterology*, 146(6), 1470-1476. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.03.001>.
- Vos, T., Lim, S. S., Abbafati, C., Abbas, K. M., Abbasi, M., Abbasifard, M., ... & Bhutta, Z. A. (2020). Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The lancet*, 396(10258), 1204-1222. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.

- Walk, S. T., Blum, A. M., Ewing, S. A. S., Weinstock, J. V., & Young, V. B. (2010). Alteration of the murine gut microbiota during infection with the parasitic helminth *Heligmosomoides polygyrus*. *Inflammatory bowel diseases*, 16(11), 1841-1849. <https://doi.org/10.1002/ibd.21299>.
- Wang, B., Yao, M., Lv, L., Ling, Z., & Li, L. (2017). The human microbiota in health and disease. *Engineering*, 3(1), 71-82. <https://doi.org/10.1016/J.ENG.2017.01.008>.
- Wang, Y., Li, J. V., Saric, J., Keiser, J., Wu, J., Utzinger, J., & Holmes, E. (2010). Advances in metabolic profiling of experimental nematode and trematode infections. *Advances in parasitology*, 73, 373-404. [https://doi.org/10.1016/S0065-308X\(10\)73012-8](https://doi.org/10.1016/S0065-308X(10)73012-8).
- Wang, X., Wang, X., & Cao, J. (2023). Environmental factors associated with *Cryptosporidium* and *Giardia*. *Pathogens*, 12(3), 420. <https://doi.org/10.3390/pathogens12030420>.
- Wawrzyniak, I., Poirier, P., Viscogliosi, E., Dionigia, M., Texier, C., Delbac, F., & Alaoui, H. E. (2013). Blastocystis, an unrecognized parasite: an overview of pathogenesis and diagnosis. *Therapeutic advances in infectious disease*, 1(5), 167-178. <https://doi.org/10.1177/204993611350475>.
- Wolfe, W., Xiang, Z., Yu, X., Li, P., Chen, H., Yao, M., ... & Xiao, H. (2023). The challenge of applications of probiotics in

gastrointestinal diseases. *Advanced Gut & Microbiome Research*, 2023(1), 1984200. <https://doi.org/10.1155/2023/1984200>.

Zhang, B., & Gems, D. (2021). Gross ways to live long: Parasitic worms as an anti-inflammaging therapy?. *Elife*, 10, e65180. <https://doi.org/10.7554/eLife.65180>.

BÖLÜM 15:

MİKROBİYOM ANALİZLERİ ve KLİNİK TANIDAKİ YERİ

Prof. Dr. Zülal AŞÇI TORAMAN^{1*}, Prof. Dr. Dilara
KAMAN^{2*}, Prof. Dr. Yasemin ÜSTÜNDAĞ^{3*}, Erdem
KÖROĞLU^{4*}

¹Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji A.D.,
Elazığ, Türkiye,
zulalasci@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-5202-8564

²Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya A.D.,
Elazığ, Türkiye
dseckin@firat.edu.tr

ORCID ID: 0000-0001-6179-2732

³Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji A.D.,
Elazığ, Türkiye,
ybulut@firat.edu.tr

ORCID ID: 0000-0002-0002-5510

⁴Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji A.D.,
Elazığ, Türkiye,
erdem.koroglu@firat.edu.tr

ORCID ID: 0000-0001-6710-7804

GİRİŞ

İnsan vücudu, doğumdan itibaren cilt yüzeyi, ağız boşluğu ve özellikle gastrointestinal sistem gibi bölgelerde sayısız bakteri, arkea, mantar ve virüs ile kolonize olmaktadır. Bu mikroorganizmaların oluşturduğu ve "mikrobiyom" olarak adlandırılan bu karmaşık ekosistem, insan genomundan çok daha fazla gen içererek ve vücut ağırlığının birkaç kilosunu oluşturarak adeta ek bir organ gibi işlev

görmektedir (Dekaboruah vd., 2020). Son yıllarda yapılan araştırmalar, mikrobiyomun yalnızca bir kommensal topluluk olmanın ötesinde, konakçının homeostazisinin, metabolizmasının ve immünitesinin düzenlenmesinde kritik roller oynadığını göstermektedir. Bu simbiyotik ilişkinin bozulması, yani "disbiyoz"; başta obezite, tip 2 diyabet, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve çeşitli kanserler olmak üzere birçok kronik durumun patogeneğinde kilit bir faktör olarak kabul edilmektedir (Wu vd., 2012).

Özellikle bağırsak mikrobiyotası ile konakçı arasındaki dengenin bozulması, bağırsak bariyer bütünlüğünün zayıflamasına, artmış intestinal permeabiliteye ("geçirgen bağırsak") ve sistemik inflamasyona yol açabilmektedir. Bu kronik, düşük dereceli inflamasyon, birçok metabolik bozukluğun temelini oluşturmaktadır. Kültür temelli geleneksel mikrobiyolojik yöntemlerin, bu karmaşık ekosistemin yalnızca küçük bir bölümünü aydınatabildiği anlaşılmıştır. Bu nedenle, kültürden bağımsız moleküler tanı yöntemlerinin, özellikle de yeni nesil dizileme (YND) teknolojilerinin gelişimi, mikrobiyomun sınırlarını çözmede bir devrim yaratmıştır (Liang vd., 2023).

Yeni nesil dizileme teknolojisinin geliştirilmesi, araştırmacıların bağırsak mikrobiyomunu daha geniş ve derin bir bakış açısıyla keşfetmelerine ve anlamalarına olanak sağlamıştır. Ancak bağırsak mikrobiyotası üzerine yapılan farklı çalışmaların sonuçları aynı hastalıkta bile oldukça değişken olup, bu durum klinik tanı ve

tedaviye yön vermeyi zorlaştırmaktadır. İdeal örnekleme yöntemi invaziv olmamalı, çok az çapraz kontaminasyon veya bağırsak temizliği içermeli ve bağırsak mikrobiyotasını farklı bölgelerden toplamalıdır. Günümüzde dizileme teknolojileri genellikle dışkı, mukozal biyopsi, bağırsak sıvısı vb. örneklerden alınan örneklere dayanmaktadır. Ancak, gastrointestinal sistemin farklı bölümleri, belirli canlı mikrobiyota türleri için gerekli olan çeşitli fizyolojik özelliklere sahiptir. Ayrıca, mevcut örnekleme yöntemleri yetersizdir. Örneğin, dışkı örnekleri bağırsak mikrobiyotasının sadece bir göstergesi iken, biyopsiler hastalar için invaziv olup sağlıklı kontroller için uygun değildir (Zoetendal vd., 2012).

İnsan barsağı, gastrointestinal (GI) sistemin farklı bölgelerinde bileşimi değişen karmaşık bir bağırsak mikrobiyotasına sahiptir. Bağırsak mikrobiyotasındaki kültür ile tanımlanamamış tür sayısı yaklaşık olarak 1952 kadardır (Almeida vd., 2019). İnce bağırsak ve kolonun farklı bölgelerindeki fizyolojik değişikliklerin, kimyasal ve besinsel eğilimler ve izole konak bağışıklık aktivitesi de dahil olmak üzere, bakteri topluluklarının bileşimini etkilediği düşünülmektedir (Donaldson vd., 2016). Bağırsak mikrobiyotası, insan iç yaşamında kritik bir rol oynar. Konakla birlikte evrimleşir ve çeşitli patojenlerden kaynaklanan enfeksiyonları önlemek, bağışıklık sisteminin olgunlaşmasını desteklemek, bağışıklık tepkisinin, besin emiliminin ve metabolizmanın düzenlenmesine katılmak gibi konak için temel fizyolojik işlevleri yerine getirir ve kanseri önleme görevi görür (Foster vd., 2017; Kim vd., 2017; Macpherson, 2017; Li, 2019).

Bağırsak mikrobiyotası ile insan sağlığı arasında çok sayıda ilişki bulunduğundan, bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler ile hastalık oluşumu, ilerlemesi ve prognozu arasındaki ilişkinin analiz edilmesi özellikle önemlidir. Geçmişte bağırsak mikrobiyotasının analizi izolasyon ve kültürle dayanmaktaydı. Ancak bağırsakta bol miktarda bulunan anaerobik bakterilerin üretilmelerindeki zorluklar, doğruluğunu ciddi oranda etkilemekteydi. Son yıllarda, kültüre ihtiyaç duymadan mikrobiyal bileşenleri doğru bir şekilde analiz edebilen yeni nesil dizileme (NGS) teknolojisinin gelişmesi, bağırsak mikrobiyomu üzerine yapılan araştırmalarda ilgi odağı haline gelmiştir. Ancak, NGS gibi moleküler testlerde uygun bağırsak mikrobiyotası örneklerinin toplanması kritik öneme sahiptir. Dışkıdan örnek alma, mukozal biyopsi ve bağırsak aspirasyonu gibi bazı kusurlar içerebilen mevcut örnekleme yöntemleri bağırsak mikrobiyomunun bileşimini doğru olarak yansıtamamaktadır (Li vd., 2019).

Bu bölümde, mikrobiyom analizlerinde kullanılan kültür temelli ve moleküler yöntemler, mikrobiyomun inflamasyon ve metabolik hastalıklarla olan karmaşık ilişkisi, bu alandaki klinik uygulamalar, karşılaşılan zorluklar ve en iyi uygulama protokolleri incelenecektir (Hemmati vd., 2024).

Mikrobiyata Test Örnekleri

Dışkı Örnekleri

Pratik nedenlerle, dışkı örnekleri sıklıkla bağırsak mikrobiyotasının bir göstergesi olarak kullanılır. Dışkı örnekleri doğal yollarla toplanır, invaziv değildir ve tekrar tekrar örnek alınabilir. Bu nedenle çoğu bağırsak mikrobiyotası çalışmasının örnek kaynağıdır. Ancak, mukoza ve dışkı arasında mikrobiyal bileşimde önemli farklılıklar olabileceği giderek daha açık hale gelmiştir (Zoetendal vd., 2002; Carroll vd., 2010). Dışkıların GI lümen içeriğinin yerine geçtiği düşünülmüş, ancak bileşenlerinin mukoza ile doğrudan etkileşimi kesin olarak yansıtılmadığı görülmüştür. Son araştırmalarda dışkı ve mukoza ilişkili mikrobiyotanın iki ayrı mikrobiyal içerik olduğu gösterilmiştir (Rangel vd., 2015; Tap vd., 2017). Dışkı örnekleri, bağırsağın birden fazla bölgesine dağılmış mukoza ile ilişkili mikrobiyotanın bileşimi ve metagenomik fonksiyonunun göstergesi olamayacağı iddia edilmektedir (Zmora vd., 2018). Bu nedenle bağırsak mikrobiyotasının dışkı ile tahmin edilmesinde bir önyargı bulunmaktadır. Ayrıca, dışkı mikrobiyotası dışkı içinde eşit olarak dağılmamıştır ve kendine özgü bir biyoyapıya sahiptir (Swidsinski vd., 2008).

Dışkı alt örnekleme durumunda, qPCR ile tespit edilen mikrobiyal taksonların sonuçları oldukça değişken sonuçlar edilmektedir (Gorzalak vd., 2015). Ayrıca, bazen taze dışkı örnekleri hemen analiz edilemeyebilir ve bir süre saklanması gerekebilir. -

80°C'de anında dondurulan ve koruyucu madde kullanılmadan mikrobiyal bütünlüğü korunabilen dışkı materyalleri, bağırsak mikrobiyotası profillemesinde yaygın olarak altın standart kabul edilmektedir. Bu yaklaşım, taze örneklerdekine benzer mikrobiyal bileşenleri korur ve koruyucuların potansiyel etkisinden kaçınır (Fouhy vd., 2015). Büyük ölçekli popülasyon çalışmalarında, hasta uyumu ve optimum örneklerin toplanması için uygun yöntemlerin kullanılması önemlidir. Bazen de numunelerin -80°C'de anında saklanması için ideal koşullar sağlanamayabilir. Bu nedenle, ön işleme adımlarında ortaya çıkabilecek sistematik önyargıyı en aza indirmek için geçerli toplama yöntemleri dikkate alınmalıdır (Flores vd., 2015). Jocelyn ve arkadaşları, ultra düşük sıcaklıkta depolama imkânı olmadığı durumlarda, numunelerin 4°C'de depolanması ve taşınmasının mikrobiyal bileşimdeki değişiklikleri en aza indirebileceğini bildirmiştir (Choo vd., 2015).

Taze örneklerdekine benzer mikrobiyom kompozisyonları elde etmek için koruyucu madde içeren veya içermeyen başka saklama yöntemleri de kullanılmaktadır. Katkısız yöntemler olarak, 24 saat oda sıcaklığında, 1 hafta -20°C'de ve 3 gün oda sıcaklığında Eppendorf tüplerinde saklanan dışkı örneklerinin dışkı mikrobiyom profillerini önemli ölçüde etkilemediği görülmüştür (Carroll, 2012; Tedjo, 2015). Ayrıca dışkıda gizli kan testi kartları, FTA kartları (Whatman) ve OMNIgene Gut kitinin (DNA Genotek) de oda sıcaklığında birkaç gün saklanan örnekler için etkili olduğu kanıtlanmıştır (Dominianni vd., 2014; Song vd., 2016; Vogtmann, 2017). Dışkı örneklerinin stabil

bir şekilde saklanması için koruyucu madde kullanımında %95 etanol ve RNAlater tavsiye edilebilir (Flores vd., 2015; Song, 2016; Vogtmann, 2017; Wang vd., 2018).

Depolama koşulları mikrobiyal topluluğun özelliklerini önemli ölçüde değiştirebilir. Çok düşük sıcaklık koşullarının bulunmadığı durumlarda yukarıda belirtilen yöntemlerle depolama ve taşıma, mikrobiyal kompozisyondaki değişiklikleri en aza indirebilir. İnce bağırsakta *Lactobacillaceae* ve *Enterobacteriaceae* familyaları baskınken, kolonda *Prevotellaceae*, *Bacteroidaceae*, *Rikenellaceae*, *Ruminococcaceae* ve *Lachnospiraceae* familyaları baskındır. Bu nedenle bağırsak florasının dışkı bakterileri ile incelenmesi kapsamlı bir çalışma değildir (Donaldson vd., 2016).

Biyopsi

Memelilerin alt sindirim sistemi, ince bağırsak, kör bağırsak ve kolon boyunca çeşitli mikrobiyal habitatlar içerir. Endoskopik biyopsi, GI sisteminin farklı anatomik bölgelerindeki mukozal mikrobiyota kompozisyonunun incelenmesine olanak sağlar. Mukozal mikrobiyotanın, bağırsakla ilişkili lenfoid dokuyla temas halinde olması nedeniyle konakçı için önemli olduğu düşünülmektedir (Heinsen vd., 2015). Bağırsak temizliği genellikle sindirim sistemindeki sindirim ürünlerinin çoğunu temizlemek için polietilen glikol (PEG) veya sülfat gibi bir miktar müshil gerektirir. Yeterli bağırsak hazırlığı için dışkının içinde katı parçacıklar olmadan berrak

sıvı olması gerekir. PEG sulu solüsyonu ile oluşturulan ozmotik ishalli farelerde ise kısa sürede bağırsak epitel, mukozası ve bağırsak ortamının tahrip olduğu, bağırsak mikrobiyotasının ise uzun süre önemli ölçüde değiştiği gözlenmiştir. Ayrıca bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler arasında alfa çeşitliliğinin önemli ölçüde azalması, diyare sonrası 2. haftada hala bazal seviyenin önemli ölçüde altında olması ve tamamen iyileşmesinin zor olması yer almaktadır. Üstelik yoğunluğu yüksek olan bazı bakterilerin ortadan kaybolduğu ve yerlerini diğer düşük yoğunlukta mikroorganizmaların yer aldı bildirilmiştir (Tropini vd., 2018). Daha önce yapılan bir çalışma da, PEG ile bağırsak temizliğinin, epitel hücrelerinin ve yüzeysel mukusun kaybı da dahil olmak üzere kolonda önemli morfolojik değişikliklere yol açma potansiyeline sahip olduğunu gösterilmiştir (Bucher vd., 2006). Lüminal ve mukozal mikrobiyomların çeşitliliğinin ve kompozisyonunun bağırsak hazırlığından etkilendiği bildirmiştir (Shobar vd., 2016).

Ayrıca kolonoskopi öncesi lavajın, katılımcıların %22'sinde toplam mikrobiyal yükte 31 kat azalmaya ve mikrobiyotanın özneye özgüllüğünün kaybına neden olduğu bulunmuştur (Jalanka vd., 2015). Bağırsak hazırlığının oluşturduğu etkilere ek olarak, standart endoskopik işlemler sırasında yapılan mukozal biyopsiler, endoskopik kanaldaki gastrointestinal lüminal sıvı ile kontamine olabilir. Mukoza ile ilişkili mikrobiyotanın örneklenmesi sırasında kontaminasyonu en aza indirmek için, kılıfla kaplanmış ve uçları tıkaçla kapatılmış steril bir forseps içeren Brisbane Aseptik Biyopsi Cihazı (BABD)

geliştirilmiştir. Standart forsepsle elde edilen biyopsiler, BABD kullanılarak toplanan örneklerle kıyasla daha fazla mukoza ilişkili mikrobiyota çeşitliliğine sahiptir. Yine de, örneklemeden önce kontaminasyon meydana gelebilir. Endoskopi tüpü ağızdan veya anüsten örnekleme alanına girdiğinde, örnekleme alanı dışındaki bölgelerde bulunan bakterilerin örnekleme alanına taşınması kaçınılmazdır. Ayrıca, endoskop distal ince bağırsak gibi tüm bağırsağın tüm segmentlerine ulaşamadığı için biyopsi kesitleri sınırlıdır (Shanahan vd., 2016).

Modern çoklu omik teknolojileri, DNA, RNA ve proteinler de dahil olmak üzere farklı başlangıç materyalleri gerektirir ve biyopsi, bu teknolojilerin taleplerini karşılayacak yeterli materyali sağlayamayabilir. Yapılan çalışmalarda, Kolon lavajının biyopsiye benzer bir örnek türü sunduğu ve biyopsilerden önemli ölçüde daha yüksek DNA ürettiği, kolon lavajı ve biyopsi için medyan DNA veriminin sırasıyla 48.5 ve 1.95 µg olduğunu gösterilmiştir (Watt vd., 2016).

Mukozal biyopsi yalnızca küçük bir yüzey alanını kaplar ve mikrobiyal popülasyon eşit olmayan bir şekilde dağılırsa, örnekleme sapmalarına ve nadir taksonlara erişilememesine neden olabilir. Mukozal biyopsi genellikle büyük miktarda kontamine konakçı DNA'sı içerir ve bu da metagenomik ve diğer moleküler analizleri zorlaştırır. İşlem sırasında bağırsak hazırlığı ve kontaminasyonun etkisi, invazyon, örnek alma yerlerinin sınırlılığı, kanama ve enfeksiyon riski ve sağlıklı kişilerde uygun olmaması nedeniyle

biyopsi, mukozal mikrobiyotanın toplanmasında altın standart olarak kabul edilmesine rağmen, gelecekte bağırsak mikrobiyotası analizleri için uygun değildir (Huse vd., 2014).

Lazer Yakalamalı Mikrodiseksiyon

Lazer yakalamalı mikrodiseksiyon (LCM), doku mikrodiseksiyon tekniklerinin dezavantajlarının üstesinden gelmek için geliştirilmiştir. LCM, kızılötesi lazerden gelen bir darbeyeyle doku kesiti üzerindeki ince şeffaf filme ilgi duyulan malzemeleri seçici olarak yapıştırır. Daha sonra elde edilen dokunun bulunduğu ince tabaka dilim üzerinden kaldırılarak doğrudan DNA, RNA veya enzim tamponuyla muamele edilir. Bu nedenle, doku veya hücre kümelerinin küçük odak bölgesinin seçici olarak filme aktarılması yeteneği, bağırsak biyopsi örneklerinin yüzeyinde mukus jel tabakaları elde etmek için kullanılabilir. LCM örnekleri analiz edilmeden önce dondurulmuş biyopsi örneklerinin 10 mikronluk kesitlere kesilmesi ve daha sonra nükleaz ve nükleik asit içermeyen membran slaytlarına konularak bir gece boyunca hava ile kurutulması gerekir. Yapılan bir çalışmada, fare kolonunun katlar arası mikroplarını yüksek hassasiyetle yakalamak için LCM'yi kullanarak katlar arası bölgedeki mikropların, merkezi lümenal bölmedeki mikroplardan önemli ölçüde farklı olduğu bildirilmiştir (Nava vd., 2011). Katlama bölgesinin maksimum boyutu $\sim 100\mu\text{m}$ olmasına rağmen, LCM'nin $\sim 5\mu\text{m}$ 'lik yüksek çözünürlüğü kolay ve doğru örneklemeye olanak sağlar. LCM

kullanılarak dondurulmuş biyopsi örneklerinden mukus jel tabakası örneklerinin alınmasıyla lüminal ve mukozal aralıklar arasında farklılaşma belirgin hale getirildi (Lavelle vd., 2015). UC hastalarında hedeflenen LCM ve qPCR ile ölçülen saptanabilir bakteri yükü, kontrol grubundan daha düşüktü. Bu sayede LCM, konak-mukoza ilişkili mikrobiyota etkileşimlerinin analizi için mukozal bölgedeki bakterilerin elde edilmesinde kolay, kesin ve etkili bir yöntem sunmaktadır. LCM hassas tıp için uygun olabilir, ancak zahmetli bir işlem olması geniş ölçekli çalışmalarda kullanımını sınırlar (Rowan vd., 2010).

Aspirasyonla Alınan Bağırsak Sıvısı

Günümüzde bağırsak sıvısı elde etmek için en sık endoskopik aspirasyon yöntemi kullanılmaktadır. Bağırsak mikrobiyotasının belirlenmesi amacıyla ince bağırsak sıvısı aspirasyon örneği ve bu örneklerden yapıla kültürler altın standart olarak kabul edilir. Koloni sayısı, aspire edilen sıvının kültüründe mililitre başına $\geq 10^5$ koloni oluşturan birim (CFU/mL) olarak tanımlanır (Khoshini vd., 2008; Grace vd., 2013; Erdogan vd., 2015). Endoskopik çalışma kanalı oral ve gastrointestinal içeriklerle kolayca kontamine olur. Kateterin distal ucu bağırsak sıvısının infiltrasyonunu engellemek için kauçukla kaplanmalıdır (Uno vd., 1998). Endoskopik biyopsinin sağlıklı kişilerde agresif bir işlem olması nedeniyle bağırsak sıvısının emilmesi alternatif bir seçenek haline gelmiştir. Ancak bağırsak sıvısı

emme işlemi bazen zaman alıcı olup, endoskopi süresini artırmakta ve bazen de bağırsak sıvısının az olması nedeniyle başarısızlığa neden olmaktadır (Riordan vd., 1995).

Cerrahi Örnekler

Endoskopide distal ileuma ulaşmak zor olduğunda, cerrahi bize distal ileumdan örnek almanın bir yolunu sağlar. Ameliyat sırasında bağırsak florasını elde etme yöntemleri arasında doğrudan iğne aspirasyonu veya mukozal örneklerin biyopsisi yer alır (Bentley vd., 1972; Corrodi vd., 1978; Thadepalli vd., 1979; Lavelle vd., 2015). Cerrahi örnekleme kontaminasyona duyarlı olmadığından, teorik olarak bu yöntemle elde edilen örnekler bağırsak mikrobiyotasını en iyi şekilde temsil eder. Ancak ameliyattan önce bir takım hazırlıkların yapılması gerekmektedir. Bu hazırlıklar arasında aç kalma, mekanik bağırsak temizliği ve antibiyotik uygulaması yer alabilir; bunların hepsi mikrobiyotayı bozabilir (Antonopoulos vd., 2009; Ubeda ve Pamer, 2012; Ferrer vd., 2014; Zarrinpar vd., 2014; Jalanka vd., 2015). Ayrıca, operasyon sırasında örnekleme yapılışı, in vivo model sistemleri kullanılarak ince bağırsaklara ulaşılamaması sorununu da ortadan kaldırılabılır (Booijink vd., 2007). İleostomi uygulanan hastalar in vivo model olarak kullanılabilir ve bağırsak mikrobiyotasını elde etmek için ileostomi efluantı sağlanabilir (Go vd., 1988; Ala Aldeen ve Barer, 1989). Kolon mikrobiyotasına kıyasla, ileal atıktaki mikrobiyota nispeten daha az belirsiz ve daha az karmaşıktır ve farklı

baskın filotiplerden oluşur (Booiijink vd., 2010). Ayrıca diyetin bağırsak florası üzerindeki etkilerini araştırmak için in vivo modeller de kullanılabilir. In vivo model, her an örnekleme yapma kolaylığı sağlasa da, cerrahi müdahalenin kendisi bağırsak mikrobiyotasının bileşiminde uzun süre devam eden önemli değişikliklere neden olmaktadır. İleostomi, bağırsağın anatomik yapısını değiştirerek bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonu üzerinde geri dönüşümsüz etkilere neden olabilir. Bu nedenle ileostomi efluantına dayalı araştırma sonuçlarının normal anatomik yapıya sahip kişiler için uygun olup olmadığı net değildir. Ameliyat invaziv bir işlem olduğundan sağlıklı kontrollerden örnek almak imkansızdır. Ameliyat ve otopsi için cerrahi uygulama alanı da oldukça sınırlıdır. Cerrahi, farklı popülasyonlardaki bakteriyel flora ile hastalıklar arasındaki ilişkinin kapsamlı bir şekilde analiz edilmesine olanak sağlamaz (Guyton ve Alverdy, 2017).

Yutulabilir Örnek Alma Cihazları

Yukarıdaki yöntemlerin dezavantajları aşılmaz gibi görünmekte ve araştırmacılar örnekleme için yeni cihazlar geliştirmek için çaba sarf etmektedir. Bugüne kadar bağırsakları gözlemlemek ve ilaç vermek amacıyla çok sayıda yutulabilir cihaz kullanılmıştır. Yutulabilir cihazların invaziv olmayan özellikleri nedeniyle bağırsak içeriğinin toplanmasında kullanımı giderek daha fazla yer almaktadır. Bu amaçla kullanılan IntelliCap R sistemi, pH ve sıcaklık sensörleri,

iletişim üniteleri, μ -bilgisayarlar, motorlar ve piller içeren yutulabilir bir kapsüldür. Söndürülebilen, mikrobiyotanın kalitatif ve kantitatif korunması için kapsülün içine yerleştirilen bir kaptır. Kapsüller, GI kanalındaki pH'taki önemli değişiklikleri ölçerek konumlandırılabilir. Yutulan kapsül ince bağırsağın belirlenen bölgesine ulaştığında bağırsak sıvısının aspirasyonu başlatılabilir (Koziolek vd., 2015).

Biyolojiyle İlgili Araçlar

Bağırsak mikrobiyotasının bileşimi ve çeşitliliğinin yanı sıra, mekansal organizasyonu da konak-mikrobiyota ilişkisini yansıtır. Bağırsak ve içeriğinin tam yapısını elde etmek için, bağırsak mukusunu başarıyla koruyan ve floresan in situ hibridizasyon (FISH) ile bakterileri yerleştiren histolojik preparatlar geliştirilmiştir (Johansson ve Hansson, 2012). FISH teknolojisi kullanılarak, floresan DNA probu ile işaretlenen ilgi duyulan bakterilerin yeri floresan mikroskop altında gözlemlenebilmektedir. Ancak, örneklemedeki zorluklar, etik sorunlar ve mikrobiyal bileşimdeki büyük bireysel farklılıklar nedeniyle, insan bağırsak mikrobiyal topluluklarının yerinde araştırılması ve manipölasyonu sınırlıdır. İnsan bağırsak mikrobiyotasının mekansal organizasyonunu saptamak amacıyla insan mikrobiyotasında kolonize olmuş gnotobiyotik farelerdeki bakterileri FISH ile görselleştiren yeni bir sistem geliştirmişlerdir. Technovit h8100 gömme yöntemi, bağırsağın üç boyutlu yapısını başarıyla koruyabilir (Hasegawa vd., 2017). Bu görüntüleme teknikleri,

önceden tasarım gerektiren floresan problemlerle bazı kültüre edilebilir mikropları eş zamanlı olarak tespit edebilir, ancak karmaşık ve bir kısım mikrobiyomlarlı tam olarak gösterememektedir (Earle vd., 2015).

Mikrobiyota Laboratuvar Tanı Yöntemleri

Kültür tabanlı yöntemler geleneksel olarak bakteri topluluklarının karakterizasyonu için kullanılmıştır. Bakteri türlerinin yalnızca %5-20'sinin kültürlenebilir olduğu tahmin edilmektedir (Eckburg vd., 2005).

Son çalışmalar bu varsayımı çürütmüştür; ancak, farklı türlerin üretilmesi genellikle sınırlı sayıda araştırma laboratuvarıyla sınırlı, karmaşık, zahmetli ve pahalı yaklaşımlar gerektirmiştir. Kültür temelli çalışmaların sınırlılıklarının farkına varılması, kültürden bağımsız yaklaşımlara olan ilgiyi artırmıştır. Moleküler parmak izi yöntemi (fingerprinting) bunun ilk örneklerinden biridir. Bu yaklaşım, örnekler arasındaki bantlama sonuçlarını karşılaştırmak için doğrudan bir örnekten veya korunan bir genin (örneğin 16S rRNA geni) PCR amplifikasyonu ile DNA'dan bant yapılarını karşılaştırır. Ancak, farklılıkları belirleyebilseler de, bu farklılıkların neyi temsil ettiğini açıklayamazlar. Bu yaklaşımların yerini büyük ölçüde, mikrop genomunun bir kısmının karakterizasyonuna olanak tanıyan ve daha spesifik tanımlamaya olanak tanıyan dizi tabanlı yöntemler almıştır (Eckburg vd., 2005).

Mikrobiyom Analiz Yöntemleri: Kültürden Moleküler Devrime

Mikrobiyota çalışmalarında kullanılan yöntemler, tarihsel olarak kültür temelli ve kültürden bağımsız (moleküler) yöntemler olarak iki ana gruba ayrılabilir.

Kültür Temelli Yöntemler ve Sınırlılıkları

Geleneksel olarak, bağırsak kanalında bulunan bakteri popülasyonlarını belirlemek için kültür tabanlı yöntemler kullanılmıştır. Ancak kültürün temel sınırlaması, bağırsak kanalı mikroorganizmalarının büyük çoğunluğunun geleneksel kültür ortamlarında ürememesi ve dolayısıyla gerçek tür sayısının ortaya çıkarılamamasıdır. En önemlisi standart laboratuvar şartlarında kolay üreyen türlerin ise baskın olduklarının ve öneminin ısrarla vurgulanmasıdır. Kültürdeki sınırlamalara rağmen, mevcut bilginin çoğu kültür tabanlı çalışmalardan kaynaklanmaktadır. Aslında bu yöntemlerin önemli olduğu durumlar vardır. Örneğin, antibiyotik direncinin belirlenmesi ve düşük miktarlarda bulunan organizmaların (örneğin, *Clostridium difficile*) seçici üreme ortamı kullanılarak tespit edilebilmesidir (Eckburg vd., 2005).

Kültüromik terimi, birçok farklı ortam türü ve koşulu (yani aerobik ve anaerobik) kullanılarak ve bazen de doğal yaşam alanındaki koşulları taklit etmek için kültür ortamına yan ürünler eklenerek büyük miktarda bakteri kültürü oluşturulmasına verilen addır. Mevcut koşullar altında iyi üreyebilen mikroorganizmalara

yönelik uygulamalar halen dem etse de, yeni teknikler insan bağırsağında bulunan bakterilerin çoğunu tanımlayabilmektedir (Lau vd., 2016). Kültüromik kullanımı son zamanlarda yeni bakteri türlerinin keşfinde de önemli ilerlemeleri sağlamıştır. Ancak klinik kullanılabilirliği sınırlı olmasına rağmen, esas olarak araştırma amaçlı kullanılan bir yöntem olmaya devam etmektedir. Çalışmaların büyük kısmı bakterilere yönelik olsada, laboratuvar kültür teknikleri kullanılarak değerlendirilmesi zor veya imkansız olan diğer mikroorganizmaların (arkeler, mantarlar, virüsler, ökaryotlar) tanımlanması da gerekmektedir (Lagier vd., 2015).

Geleneksel mikrobiyoloji, mikroorganizmaları laboratuvar ortamında, katı veya sıvı besiyerlerinde üretme prensibine dayanır. Bu yöntemler, *Escherichia coli* gibi kolay üretilen mikroorganizmaların tanımlanmasında başarılı olsa da, mikrobiyal çeşitliliğin tamamını yansıtmaktan uzaktır. Gastrointestinal sistemdeki mikroorganizmaların yaklaşık %99'unun standart laboratuvar koşullarında kültüre edilemediği tahmin edilmektedir. Bu durum, mikrobiyomun gerçek yapısı ve fonksiyonu hakkında eksik ve hatta yanlış bir bakış açısına neden olmaktadır. Son yıllarda geliştirilen bazı yeni kültür bazlı yöntemler olsa da moleküler yöntemlerin sağladığı geniş kapsamlı bakış açısına henüz ulaşamamıştır (Ma vd., 2024).

Kültürden Bağımsız Moleküler Yöntemler

Kültür yöntemindeki olumsuzlar nedeniyle kültürden bağımsız yöntemler kullanılmaktadır. Kültürden bağımsız teknikler,

mikroorganizmaları üretmeye gerek kalmadan, doğrudan klinik örnekten elde edilen DNA veya RNA gibi nükleik asitlerin analizine dayanır. Bu yöntemler, yüksek duyarlılık ve özgüllükleri sayesinde, özellikle üretilemeyen mikroorganizmaların tespiti için büyük bir avantaj sağlar.

16S rRNA Gen Dizilemesi: Bakterilerin tanımlanmasında altın standart olarak kabul edilen bu yöntem, bakteriyel ribozomun küçük alt birimini kodlayan 16S rRNA genini hedefler. Bu gen, tüm bakterilerde bulunan korunmuş bölgelerin yanı sıra, türler arasında farklılık gösteren değişken bölgeler de içerir. Bu özellik, onu filogenetik sınıflandırma için ideal bir hedef yapar. YND platformları kullanılarak bu genin hedeflenmesi, bir mikrobiyal topluluğun taksonomik profilini ortaya çıkarmada yaygın olarak kullanılmaktadır (Schlaberg, 2020).

Shotgun Metagenomik Dizileme: Bu yaklaşım, bir örnekteki tüm organizmaların genomik DNA'sının hedefsiz bir şekilde dizilenmesine dayanır. Bu sayede sadece taksonomik profil değil, aynı zamanda mikrobiyal topluluğun fonksiyonel potansiyeli de aydınlatılabilmektedir. Bu yöntemle gen tahmini ve taslak genomlar elde edilebilmektedir (Schlaberg, 2020).

Moleküler Parmak İzi Yöntemleri (DGGE, T-RFLP): YND öncesi dönemde popüler olan bu yöntemler, bir örnekteki DNA parçalarının karşılaştırılmasına dayanır. DGGE (Denaturing Gradient Gel Electrophoresis) ve TGGE (Temperature Gradient Gel

Electrophoresis) gibi teknikler, aynı uzunlukta fakat farklı dizilere sahip 16S rRNA gen ampliconlarını denatürasyon özelliklerine göre ayırır. T-RFLP (Terminal Restriction Fragment Length Polymorphism) ise restriksiyon enzimleri ile kesilen ampliconların oluşturduğu farklı boyutlardaki parçacıkların analizine dayanır. Bu yöntemler, farklı mikrobiyal topluluklar arasında karşılaştırmalı analizler yapmak için kullanışlıdır ancak YND kadar derinlemesine bilgi sunmamaktadırlar (Strathdee vd., 2013).

Floresan İn-Situ Hibridizasyon (FISH): Bu yöntemde, hedef mikroorganizmalara özgü, floresanla işaretlenmiş oligonükleotid probolar kullanılarak mikroorganizmalar doğrudan kendi doğal ortamlarında görüntülenmektedir. Özellikle peptid-nükleik asit (PNA) probolarının kullanımıyla yöntemin özgüllüğü ve standardizasyonu artırılmıştır ve klinik mikrobiyoloji analizleri için kullanılmaktadır (Batani, G vd, 2019).

Mikrobiyom, İnflamasyon ve Metabolik Hastalıklar

Sağlıklı bir bağırsak mikrobiyotası, konakçı ile simbiyotik bir ilişki içindedir. Ancak bu denge bozulduğunda (disbiyoz), pro-inflamatuar bir ortam oluşur. Disbiyozun en önemli sonuçlarından biri, bağırsak epitel bariyerinin bütünlüğünün bozulmasıdır. Bu durum, Gram-negatif bakterilerin dış zarında bulunan ve güçlü bir pro-inflamatuar molekül olan lipopolisakkaritlerin (LPS) sistemik dolaşıma sızmasına yol açmaktadır. "Metabolik endotoksemi" olarak

adlandırılan bu olay, konakçının immün sistemini sürekli uyarak düşük dereceli kronik inflamasyonu tetikler (Peña-Durán vd., 2025).

Bu inflamatuvar süreçte rol oynayan başlıca biyobelirteçler şunlardır:

Lipopolisakkarit (LPS): Kanda yükseldiğinde, Toll-benzeri reseptör 4'ü (TLR4) aktive ederek IL-6 ve TNF- α gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımını uyarır.

İnterlökin-6 (IL-6) ve C-reaktif Protein (CRP): Obezite, insülin direnci ve tip 2 diyabet gibi metabolik hastalıklarda seviyeleri artan bu moleküller, sistemik inflamasyonun önemli göstergeleridir. Yüksek IL-6, karaciğerde CRP üretimini uyarır ve bu durum insülin sinyal yollarını bozarak insülin direncine katkıda bulunmaktadır.

Bağırsak Epitel Hasarı Belirteçleri (ZO-1 ve Netrin-1): Zonulin (ZO-1) gibi sıkı bağlantı proteinlerinin fonksiyon bozukluğu, artmış intestinal permeabiliteyi yansıtır. Bu inflamatuvar kaskad, insülin reseptör sinyalini inhibe ederek metabolik hastalıkların gelişimini ve ilerlemesini şiddetlendirmektedir (Peña-Durán vd., 2025).

Klinik Uygulamalar ve Tanısal Zorluklar

Mikrobiyom profillemesinin klinik potansiyeli, enfeksiyon hastalıkları tanısından kanser taramasına, transplantasyon güvenliğinden immünoterapi yanıtının tahminine kadar geniş bir

yelpazeyi kapsamaktadır. Ancak, bu testlerin araştırma laboratuvarlarından rutin kliniğe entegrasyonu bir dizi önemli zorluk barındırmaktadır:

Preanalitik ve Analitik Değişkenlik: Sonuçların güvenilirliği, uygun örnek alımı, transportu ve saklama koşulları gibi preanalitik faktörlerden büyük ölçüde etkilenir. Örneğin, solunum yolu örneklerinde orofaringeal kontaminasyon sonuçları yanıltabilir. Benzer şekilde, DNA ekstraksiyonu sırasında kullanılan liziz prosedürleri de nihai mikrobiyota kompozisyonunu etkileyen kritik bir adımdır. Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilerin hücre duvarı yapılarındaki farklılıklar, standart bir protokol geliştirilmesini zorlaştırır.

Standardizasyon ve Referans Aralıkları: Test iş akışlarının standardize edilmesi ve "sağlıklı" bir mikrobiyom için referans aralıklarının oluşturulması, klinik yorumlama için elzemdir.

Veri Yorumlama ve Biyoinformatik: YND ile üretilen devasa verinin işlenmesi, yorumlanması ve klinik olarak anlamlı raporlara dönüştürülmesi, uzmanlık gerektiren karmaşık bir süreçtir.

Canlı/Ölü Ayrımı ve Kantitasyon: PCR temelli yöntemler, canlı ve ölü mikroorganizmalardan gelen DNA'yı ayırt edemez. Ayrıca, farklı bakterilerin taşıdığı 16S rRNA gen kopya sayısındaki değişkenlik, bu genin kantitasyonuna dayalı bakteri sayımı hesaplamalarını yanıltıcı kılabilir (Gerasimova vd., 2024).

SONUÇ

Mikrobiyom araştırmaları, insan sağlığı ve hastalıklarına yönelik bakış ačımızı kökten değiştirerek tıp biliminde bir paradigma kaymasına neden olmuştur. Artık insan vücudundaki mikrobiyal toplulukların, metabolik düzenleme, immün sistemin olgunlaşması ve konakçı homeostazisinin sürdürölmesi gibi hayati süreçlerde aktif rol oynayan, dinamik ve vazgeçilmez bir "organ" olduğu geniş kabul görmektedir. Özellikle disbiyozun, kronik, düşük dereceli inflamasyonu tetikleyerek obezite, tip 2 diyabet ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi modern çağın en yaygın kronik bozukluklarının patogeneğinde merkezi bir rol oynadığına dair kanıtlar her geçen gün artmaktadır (Bautista vd., 2025).

Araştırmacıların doğru örnekler elde etmek için gösterdikleri önemli çabalara rağmen, mevcut örnekleme yöntemlerinin eksikliklerinin aşılması mümkün olmamaktadır. Yanlış numunelerden doğru sonuçlar elde etmek zordur. Dışkı, kullanışlı olması ve invaziv olmaması nedeniyle çoğu bakteri florası çalışmasının örnek kaynağı haline gelmiştir; ancak dışkıya en yakın olan alt sindirim sistemindeki mikrobiyota içeriği bile dışkınıninkinden önemli ölçüde farklıdır. Geriye kalan örnekleme yöntemlerinin çoğu invaziv olup sağlıklı kişiler için uygun değildir. Gelecekteki örnekleme yöntemlerinde çözölmesi gereken konular arasında invazivitenin azaltılması, sabit noktalardan çapraz bulaşmaya yol açmayan örnekleme yapılması ve normal bağırsak fizyolojisindeki bozulmanın en aza indirilmesi yer almalıdır. Örneklerin doğruluğu bağırsak mikrobiyotası çalışmalarının değerini

önemli ölçüde etkilemektedir; Bu nedenle araştırmanın güvenilirliğini sağlamak için daha hassas örnekleme yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Gelecekteki optimal bağırsak mikrobiyotası toplama cihazlarının tasarımı aşağıdaki gerekliliklere uygun olmalıdır:

Cihazlar bağırsak içeriğini sabit bir noktada etkili bir şekilde toplayabilir ve örneklerin çapraz kontaminasyonunu önleyebilir.

Cihazların boyutlarının pilor ve ileoçekal kapaktan rahatça geçebilecek şekilde küçük olması gerekir. Böylelikle cihaz yapısı basit ve kullanımı kolay olur, örnekleme süreci daha az psikolojik baskı ve rahatsızlığa neden olur.

Üretim ekipmanlarında kullanılan malzemenin toksik olmayan, zararsız, teratojenik ve kanserojen olmayan malzemeler olması gerekir. Ayrıca, büyük kohortlu çalışmalarda cihaz maliyeti de önemli bir husustur. Son olarak, bağırsak temizliğinin bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonu üzerinde daha büyük bir etkiye sahip olduğu göz önüne alındığında, bu prosedürü ortadan kaldırmak için yeni teknolojiler en iyisidir. Mevcut örnekleme yöntemlerinin yetersizlikleri göz önüne alındığında, gelecekteki bağırsak mikrobiyotası araştırmaları için daha doğru örnekleme yöntemlerinin geliştirilmesi kritik öneme sahiptir. Bu gereksinimleri karşılamak için yutulabilir cihazların geliştirilmesi en uygulanabilir yöntem olarak görünmektedir. Gelecekte, küçük, otonom yutulabilir örnekleme cihazları araştırmacıların ve klinisyenlerin bağırsak florasını özgüllük,

lokalizasyon ve duyarlılıkla incelemelerine olanak sağlayacaktır. Etik nedenlerden dolayı, mikroplar ile bağırsak arasındaki konumsal ilişki hakkında bilgi içeren örneklerin toplanması pratik görünmemektedir. Floresan görüntüleme karmaşık mikrobiyomları inceleyemese de, tarafsız mekansal makrojenomik gnotobiyotik farelerde uygulanması bağırsak mikrobiyotasının mekansal organizasyonuna ilişkin anlayışımızı büyük ölçüde geliştirecektir.

Kültür temelli yöntemlerin mikrobiyal dünyanın sadece küçük bir penceresini aralayabildiği anlaşılırken, 16S rRNA dizilemesi ve shotgun metagenomik gibi kültürden bağımsız yaklaşımlar, bu dünyanın zenginliğini ve fonksiyonel karmaşıklığını gözler önüne sermektedir. Bu teknolojiler sayesinde, "metabolik endotoksemi" gibi süreçlerin nasıl işlediğini ve LPS gibi bakteriyel ürünlerin sistemik dolaşıma sızarak IL-6, TNF- α ve CRP gibi inflamatuvar biyobelirteçleri nasıl tetiklediğini artık daha iyi anlayabilmekteyiz. Bu inflamatuvar kaskadın insülin direncine yol açarak metabolik hastalıkları nasıl körüklediği, mikrobiyom analizlerinin tanısal potansiyelini açıkça göstermektedir. Bununla birlikte, mikrobiyom testlerinin araştırma laboratuvarlarından rutin kliniğe geçişi, aşılması gereken önemli engellerle doludur. Preanalitik (örnek alımı, saklama) ve analitik (DNA izolasyonu, dizileme) süreçlerdeki değişkenlikler, sonuçların tekrarlanabilirliğini ve güvenilirliğini tehdit etmektedir. Bu nedenle, tüm iş akışında uluslararası kabul görmüş standart protokollerin geliştirilmesi ve uygulanması acil bir ihtiyaçtır. "Sağlıklı" bir mikrobiyomun tanımının hala net olmaması ve bireyler arası büyük farklılıklar göstermesi, patolojik durumları tanımlayacak kesin

referans aralıklarının oluşturulmasını zorlaştırmaktadır. Gözlemsel çalışmaların ötesine geçerek, mikrobiyal değişiklikler ile hastalıklar arasındaki neden-sonuç ilişkisini kesin olarak kanıtlayacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Gelecek perspektifinde, bu zorlukların üstesinden gelindikçe, mikrobiyom biliminin kişiselleştirilmiş tıbbın temel taşlarından biri haline gelmesi muhtemeldir. Hastaların bireysel mikrobiyota profillerine dayanarak, kişiye özel diyet müdahaleleri, hedefe yönelik probiyotik ve prebiyotik tedavileri, hatta "canlı biyoterapötikler" olarak adlandırılan yeni nesil tasarlanmış mikroorganizmalarla tedavi stratejileri geliştirilecektir. Fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT) gibi mevcut yaklaşımlar daha rafine hale gelecek ve belirli hastalıklar için spesifik mikrobiyal konsorsiyumlar kullanılacaktır (Yaqub vd., 2025). Sonuç olarak, mikrobiyomun deşifre edilmesi, sadece hastalıkları anlama şeklimizi değil, aynı zamanda onları önleme, teşhis etme ve tedavi etme biçimimizi de kökten değiştirme ve daha sağlıklı bir gelecek için benzersiz fırsatlar sunma potansiyeline sahiptir.

KAYNAKÇA

- Ala Aldeen, D. A., & Barer, M. R. (1989). Bacterial growth and toxin production in ileostomy effluents. *Journal of medical microbiology*, 28(4), 287–290. <https://doi.org/10.1099/00222615-28-4-287>
- Almeida, A., Mitchell, A. L., Boland, M., Forster, S. C., Gloor, G. B., Tarkowska, A., Lawley, T. D., & Finn, R. D. (2019). A new genomic blueprint of the human gut microbiota. *Nature*, 568(7753), 499–504. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-0965-1>
- Antonopoulos, D. A., Huse, S. M., Morrison, H. G., Schmidt, T. M., Sogin, M. L., & Young, V. B. (2009). Reproducible community dynamics of the gastrointestinal microbiota following antibiotic perturbation. *Infection and immunity*, 77(6), 2367–2375. <https://doi.org/10.1128/IAI.01520-08>
- Batani, G., Bayer, K., Böge, J., Hentschel, U., & Thomas, T. (2019). Fluorescence in situ hybridization (FISH) and cell sorting of living bacteria. *Scientific reports*, 9(1), 18618. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55049-2>
- Bautista, J., Echeverría, C. E., Maldonado-Noboa, I., Ojeda-Mosquera, S., Hidalgo-Tinoco, C., & López-Cortés, A. (2025). The human microbiome in clinical translation: from bench to bedside. *Frontiers in microbiology*, 16, 1632435. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1632435>

- Bentley, D. W., Nichols, R. L., Condon, R. E., & Gorbach, S. L. (1972). The microflora of the human ileum and intrabdominal colon: results of direct needle aspiration at surgery and evaluation of the technique. *The Journal of laboratory and clinical medicine*, 79(3), 421–429.
- Booijink, C. C., El-Aidy, S., Rajilić-Stojanović, M., Heilig, H. G., Troost, F. J., Smidt, H., Kleerebezem, M., De Vos, W. M., & Zoetendal, E. G. (2010). High temporal and inter-individual variation detected in the human ileal microbiota. *Environmental microbiology*, 12(12), 3213–3227. <https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2010.02294.x>
- Booijink, C. C., Zoetendal, E. G., Kleerebezem, M., & de Vos, W. M. (2007). Microbial communities in the human small intestine: coupling diversity to metagenomics. *Future microbiology*, 2(3), 285–295. <https://doi.org/10.2217/17460913.2.3.285>
- Bucher, P., Gervaz, P., Egger, J. F., Soravia, C., & Morel, P. (2006). Morphologic alterations associated with mechanical bowel preparation before elective colorectal surgery: a randomized trial. *Diseases of the colon and rectum*, 49(1), 109–112. <https://doi.org/10.1007/s10350-005-0215-5>
- Carroll, I. M., Chang, Y. H., Park, J., Sartor, R. B., & Ringel, Y. (2010). Luminal and mucosal-associated intestinal microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gut pathogens*, 2(1), 19. <https://doi.org/10.1186/1757-4749-2-19>
- Carroll, I. M., Ringel-Kulka, T., Siddle, J. P., Klaenhammer, T. R., & Ringel, Y. (2012). Characterization of the fecal microbiota using

- high-throughput sequencing reveals a stable microbial community during storage. *PloS one*, 7(10), e46953. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046953>
- Choo, J. M., Leong, L. E., & Rogers, G. B. (2015). Sample storage conditions significantly influence faecal microbiome profiles. *Scientific reports*, 5, 16350. <https://doi.org/10.1038/srep16350>
- Corrodi, P., Wideman, P. A., Sutter, V. L., Drenick, E. J., Passaro, E., Jr, & Finegold, S. M. (1978). Bacterial flora of the small bowel before and after bypass procedure for morbid obesity. *The Journal of infectious diseases*, 137(1), 1–6. <https://doi.org/10.1093/infdis/137.1.1>
- Dekaboruah, E., Suryavanshi, M. V., Chettri, D., & Verma, A. K. (2020). Human microbiome: an academic update on human body site specific surveillance and its possible role. *Archives of microbiology*, 202(8), 2147–2167. <https://doi.org/10.1007/s00203-020-01931-x>
- Dominianni, C., Wu, J., Hayes, R. B., & Ahn, J. (2014). Comparison of methods for fecal microbiome biospecimen collection. *BMC microbiology*, 14, 103. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-14-103>
- Donaldson, G. P., Lee, S. M., & Mazmanian, S. K. (2016). Gut biogeography of the bacterial microbiota. *Nature reviews. Microbiology*, 14(1), 20–32. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3552>
- Earle, K. A., Billings, G., Sigal, M., Lichtman, J. S., Hansson, G. C., Elias, J. E., Amieva, M. R., Huang, K. C., & Sonnenburg, J. L.

- (2015). Quantitative Imaging of Gut Microbiota Spatial Organization. *Cell host & microbe*, 18(4), 478–488. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.09.002>
- Eckburg, P. B., Bik, E. M., Bernstein, C. N., Purdom, E., Dethlefsen, L., Sargent, M., Gill, S. R., Nelson, K. E., & Relman, D. A. (2005). Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science (New York, N.Y.)*, 308(5728), 1635–1638. <https://doi.org/10.1126/science.1110591>
- Erdogan, A., Rao, S. S., Gulley, D., Jacobs, C., Lee, Y. Y., & Badger, C. (2015). Small intestinal bacterial overgrowth: duodenal aspiration vs glucose breath test. *Neurogastroenterology and motility*, 27(4), 481–489. <https://doi.org/10.1111/nmo.12516>
- Ferrer, M., Martins dos Santos, V. A., Ott, S. J., & Moya, A. (2014). Gut microbiota disturbance during antibiotic therapy: a multi-omic approach. *Gut microbes*, 5(1), 64–70. <https://doi.org/10.4161/gmic.27128>
- Flores, R., Shi, J., Yu, G., Ma, B., Ravel, J., Goedert, J. J., & Sinha, R. (2015). Collection media and delayed freezing effects on microbial composition of human stool. *Microbiome*, 3, 33. <https://doi.org/10.1186/s40168-015-0092-7>
- Foster, K. R., Schluter, J., Coyte, K. Z., & Rakoff-Nahoum, S. (2017). The evolution of the host microbiome as an ecosystem on a leash. *Nature*, 548(7665), 43–51. <https://doi.org/10.1038/nature23292>
- Fouhy, F., Deane, J., Rea, M. C., O'Sullivan, Ó., Ross, R. P., O'Callaghan, G., Plant, B. J., & Stanton, C. (2015). The effects of

freezing on faecal microbiota as determined using MiSeq sequencing and culture-based investigations. *PloS one*, 10(3), e0119355. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119355>

Gerasimova, Y., Ali, H., & Nadeem, U. (2024). Challenges for pathologists in implementing clinical microbiome diagnostic testing. *The journal of pathology. Clinical research*, 10(5), e70002. <https://doi.org/10.1002/2056-4538.70002>

Go, P. M., van Dieijen-Visser, M. P., Davies, B. I., Lens, J., & Brombacher, P. J. (1988). Microbial flora and bile acid metabolism in patients with an ileal reservoir. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 23(2), 229–236. <https://doi.org/10.3109/00365528809103973>

Gorzalak, M. A., Gill, S. K., Tasnim, N., Ahmadi-Vand, Z., Jay, M., & Gibson, D. L. (2015). Methods for Improving Human Gut Microbiome Data by Reducing Variability through Sample Processing and Storage of Stool. *PloS one*, 10(8), e0134802. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134802>

Grace, E., Shaw, C., Whelan, K., & Andreyev, H. J. (2013). Review article: small intestinal bacterial overgrowth--prevalence, clinical features, current and developing diagnostic tests, and treatment. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 38(7), 674–688. <https://doi.org/10.1111/apt.12456>

Guyton, K., & Alverdy, J. C. (2017). The gut microbiota and gastrointestinal surgery. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 14(1), 43–54.

<https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.139>

Hasegawa, Y., Mark Welch, J. L., Rossetti, B. J., & Borisy, G. G. (2017). Preservation of three-dimensional spatial structure in the gut microbiome. *PloS one*, 12(11), e0188257. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188257>

Heinsen, F. A., Knecht, H., Neulinger, S. C., Schmitz, R. A., Knecht, C., Kühbacher, T., Rosenstiel, P. C., Schreiber, S., Friedrichs, A. K., & Ott, S. J. (2015). Dynamic changes of the luminal and mucosa-associated gut microbiota during and after antibiotic therapy with paromomycin. *Gut microbes*, 6(4), 243–254. <https://doi.org/10.1080/19490976.2015.1062959>

Hemmati, M. A., Monemi, M., Asli, S., Mohammadi, S., Foroozanmehr, B., Haghmorad, D., Oksenych, V., & Eslami, M. (2024). Using New Technologies to Analyze Gut Microbiota and Predict Cancer Risk. *Cells*, 13(23), 1987. <https://doi.org/10.3390/cells13231987>

Huse, S. M., Young, V. B., Morrison, H. G., Antonopoulos, D. A., Kwon, J., Dalal, S., Arrieta, R., Hubert, N. A., Shen, L., Vineis, J. H., Koval, J. C., Sogin, M. L., Chang, E. B., & Raffals, L. E. (2014). Comparison of brush and biopsy sampling methods of the ileal pouch for assessment of mucosa-associated microbiota of human subjects. *Microbiome*, 2(1), 5. <https://doi.org/10.1186/2049-2618-2-5>

Jalanka, J., Salonen, A., Salojärvi, J., Ritari, J., Immonen, O., Marciani, L., Gowland, P., Hoad, C., Garsed, K., Lam, C., Palva,

- A., Spiller, R. C., & de Vos, W. M. (2015). Effects of bowel cleansing on the intestinal microbiota. *Gut*, 64(10), 1562–1568. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307240>
- Johansson, M. E., & Hansson, G. C. (2012). Preservation of mucus in histological sections, immunostaining of mucins in fixed tissue, and localization of bacteria with FISH. *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.), 842, 229–235. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-513-8_13
- Khoshini, R., Dai, S. C., Lezcano, S., & Pimentel, M. (2008). A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth. *Digestive diseases and sciences*, 53(6), 1443–1454. <https://doi.org/10.1007/s10620-007-0065-1>
- Kim, S., Covington, A., & Pamer, E. G. (2017). The intestinal microbiota: Antibiotics, colonization resistance, and enteric pathogens. *Immunological reviews*, 279(1), 90–105. <https://doi.org/10.1111/imr.12563>
- Koziolek, M., Grimm, M., Becker, D., Iordanov, V., Zou, H., Shimizu, J., Wanke, C., Garbacz, G., & Weitschies, W. (2015). Investigation of pH and Temperature Profiles in the GI Tract of Fasted Human Subjects Using the Intellicap(®) System. *Journal of pharmaceutical sciences*, 104(9), 2855–2863. <https://doi.org/10.1002/jps.24274>
- Lagier, J. C., Hugon, P., Khelaifia, S., Fournier, P. E., La Scola, B., & Raoult, D. (2015). The rebirth of culture in microbiology through the example of culturomics to study human gut

microbiota. *Clinical microbiology reviews*, 28(1), 237–264.
<https://doi.org/10.1128/CMR.00014-14>

Lau, J. T., Whelan, F. J., Herath, I., Lee, C. H., Collins, S. M., Bercik, P., & Surette, M. G. (2016). Capturing the diversity of the human gut microbiota through culture-enriched molecular profiling. *Genome medicine*, 8(1), 72.
<https://doi.org/10.1186/s13073-016-0327-7>

Lavelle, A., Lennon, G., Docherty, N., Balfe, A., Mulcahy, H. E., Doherty, G., O'Donoghue, D., Hyland, J. M., Shanahan, F., Sheahan, K., Coffey, J. C., Winter, D. C., & O'Connell, P. R. (2013). Depth-dependent differences in community structure of the human colonic microbiota in health. *PloS one*, 8(11), e78835.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078835>

Lavelle, A., Lennon, G., O'Sullivan, O., Docherty, N., Balfe, A., Maguire, A., Mulcahy, H. E., Doherty, G., O'Donoghue, D., Hyland, J., Ross, R. P., Coffey, J. C., Sheahan, K., Cotter, P. D., Shanahan, F., Winter, D. C., & O'Connell, P. R. (2015). Spatial variation of the colonic microbiota in patients with ulcerative colitis and control volunteers. *Gut*, 64(10), 1553–1561.
<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307873>

Li, Y., Tinoco, R., Elmén, L., Segota, I., Xian, Y., Fujita, Y., Sahu, A., Zarecki, R., Marie, K., Feng, Y., Khateb, A., Frederick, D. T., Ashkenazi, S. K., Kim, H., Perez, E. G., Day, C. P., Segura Muñoz, R. S., Schmaltz, R., Yooseph, S., Tam, M. A., ... Ronai, Z. A. (2019). Gut microbiota dependent anti-tumor immunity restricts melanoma growth in *Rnf5^{-/-}* mice. *Nature*

communications, 10(1), 1492. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09525-y>

- Liang, L., Saunders, C., & Sanossian, N. (2023). Food, gut barrier dysfunction, and related diseases: A new target for future individualized disease prevention and management. *Food science & nutrition*, 11(4), 1671–1704. <https://doi.org/10.1002/fsn3.3229>
- Ma, Z., Zuo, T., Frey, N., & Rangrez, A. Y. (2024). A systematic framework for understanding the microbiome in human health and disease: from basic principles to clinical translation. *Signal transduction and targeted therapy*, 9(1), 237. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01946-6>
- Macpherson, A. J., de Agüero, M. G., & Ganai-Vonarburg, S. C. (2017). How nutrition and the maternal microbiota shape the neonatal immune system. *Nature reviews. Immunology*, 17(8), 508–517. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.58>
- Nava, G. M., Friedrichsen, H. J., & Stappenbeck, T. S. (2011). Spatial organization of intestinal microbiota in the mouse ascending colon. *The ISME journal*, 5(4), 627–638. <https://doi.org/10.1038/ismej.2010.161>
- Peña-Durán, E., García-Galindo, J. J., López-Murillo, L. D., Huerta-Huerta, A., Balleza-Alejandri, L. R., Beltrán-Ramírez, A., Anaya-Ambriz, E. J., & Suárez-Rico, D. O. (2025). Microbiota and Inflammatory Markers: A Review of Their Interplay, Clinical Implications, and Metabolic Disorders. *International journal of*

molecular sciences, 26(4), 1773.

<https://doi.org/10.3390/ijms26041773>

Rangel, I., Sundin, J., Fuentes, S., Repsilber, D., de Vos, W. M., & Brummer, R. J. (2015). The relationship between faecal-associated and mucosal-associated microbiota in irritable bowel syndrome patients and healthy subjects. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 42(10), 1211–1221. <https://doi.org/10.1111/apt.13399>

Ringel, Y., Maharshak, N., Ringel-Kulka, T., Wolber, E. A., Sartor, R. B., & Carroll, I. M. (2015). High throughput sequencing reveals distinct microbial populations within the mucosal and luminal niches in healthy individuals. *Gut microbes*, 6(3), 173–181. <https://doi.org/10.1080/19490976.2015.1044711>

Riordan, S. M., McIver, C. J., Duncombe, V. M., & Bolin, T. D. (1995). Bacteriologic analysis of mucosal biopsy specimens for detecting small-intestinal bacterial overgrowth. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 30(7), 681–685. <https://doi.org/10.3109/00365529509096313>

Rowan, F., Docherty, N. G., Murphy, M., Murphy, T. B., Coffey, J. C., & O'Connell, P. R. (2010). Bacterial colonization of colonic crypt mucous gel and disease activity in ulcerative colitis. *Annals of surgery*, 252(5), 869–875. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181fdc54c>

Schlaberg R. (2020). Microbiome Diagnostics. *Clinical chemistry*, 66(1), 68–76.

<https://doi.org/10.1373/clinchem.2019.303248>

- Shanahan, E. R., Zhong, L., Talley, N. J., Morrison, M., & Holtmann, G. (2016). Characterisation of the gastrointestinal mucosa-associated microbiota: a novel technique to prevent cross-contamination during endoscopic procedures. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 43(11), 1186–1196. <https://doi.org/10.1111/apt.13622>
- Shobar, R. M., Velineni, S., Keshavarzian, A., Swanson, G., DeMeo, M. T., Melson, J. E., Losurdo, J., Engen, P. A., Sun, Y., Koenig, L., & Mutlu, E. A. (2016). The Effects of Bowel Preparation on Microbiota-Related Metrics Differ in Health and in Inflammatory Bowel Disease and for the Mucosal and Luminal Microbiota Compartments. *Clinical and translational gastroenterology*, 7(2), e143. <https://doi.org/10.1038/ctg.2015.54>
- Song, S. J., Amir, A., Metcalf, J. L., Amato, K. R., Xu, Z. Z., Humphrey, G., & Knight, R. (2016). Preservation Methods Differ in Fecal Microbiome Stability, Affecting Suitability for Field Studies. *mSystems*, 1(3), e00021-16. <https://doi.org/10.1128/mSystems.00021-16>
- Swidsinski, A., Loening-Baucke, V., Verstraelen, H., Osowska, S., & Doerffel, Y. (2008). Biostructure of fecal microbiota in healthy subjects and patients with chronic idiopathic diarrhea. *Gastroenterology*, 135(2), 568–579. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.04.017>

- Tap, J., Derrien, M., Törnblom, H., Brazeilles, R., Cools-Portier, S., Doré, J., Störsrud, S., Le Nevé, B., Öhman, L., & Simrén, M. (2017). Identification of an Intestinal Microbiota Signature Associated With Severity of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*, 152(1), 111–123.e8.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.09.049>
- Thadepalli, H., Lou, M. A., Bach, V. T., Matsui, T. K., & Mandal, A. K. (1979). Microflora of the human small intestine. *American journal of surgery*, 138(6), 845–850.
[https://doi.org/10.1016/0002-9610\(79\)90309-x](https://doi.org/10.1016/0002-9610(79)90309-x)
- Tropini, C., Moss, E. L., Merrill, B. D., Ng, K. M., Higginbottom, S. K., Casavant, E. P., Gonzalez, C. G., Fremin, B., Bouley, D. M., Elias, J. E., Bhatt, A. S., Huang, K. C., & Sonnenburg, J. L. (2018). Transient Osmotic Perturbation Causes Long-Term Alteration to the Gut Microbiota. *Cell*, 173(7), 1742–1754.e17.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.05.008>
- Ubeda, C., & Pamer, E. G. (2012). Antibiotics, microbiota, and immune defense. *Trends in immunology*, 33(9), 459–466.
<https://doi.org/10.1016/j.it.2012.05.003>
- Uno, Y., Munakata, A., & Ohtomo, Y. (1998). Farewell to bacteremia caused by endoscopic injection--effectiveness of a new injection catheter with a covered tip. *Gastrointestinal endoscopy*, 47(6), 523–525. [https://doi.org/10.1016/s0016-5107\(98\)70255-x](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(98)70255-x)

- Vogtmann, E., Chen, J., Kibriya, M. G., Chen, Y., Islam, T., Eunes, M., Ahmed, A., Naher, J., Rahman, A., Amir, A., Shi, J., Abnet, C. C., Nelson, H., Knight, R., Chia, N., Ahsan, H., & Sinha, R. (2017). Comparison of Fecal Collection Methods for Microbiota Studies in Bangladesh. *Applied and environmental microbiology*, 83(10), e00361-17. <https://doi.org/10.1128/AEM.00361-17>
- Wang, Z., Zolnik, C. P., Qiu, Y., Usyk, M., Wang, T., Strickler, H. D., Isasi, C. R., Kaplan, R. C., Kurland, I. J., Qi, Q., & Burk, R. D. (2018). Comparison of Fecal Collection Methods for Microbiome and Metabolomics Studies. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 8, 301. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00301>
- Watt, E., Gemmell, M. R., Berry, S., Glaire, M., Farquharson, F., Louis, P., Murray, G. I., El-Omar, E., & Hold, G. L. (2016). Extending colonic mucosal microbiome analysis-assessment of colonic lavage as a proxy for endoscopic colonic biopsies. *Microbiome*, 4(1), 61. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0207-9>
- Wu, H. J., & Wu, E. (2012). The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity. *Gut microbes*, 3(1), 4–14. <https://doi.org/10.4161/gmic.19320>
- Yaqub MO, Jain A, Joseph CE, Edison LK. Microbiome-Driven Therapeutics: From Gut Health to Precision

Medicine. *Gastrointestinal Disorders*. 2025; 7(1):7.
<https://doi.org/10.3390/gidisord7010007>

Zarrinpar, A., Chaix, A., Yooseph, S., & Panda, S. (2014). Diet and feeding pattern affect the diurnal dynamics of the gut microbiome. *Cell metabolism*, 20(6), 1006–1017.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.11.008>

Zmora, N., Zilberman-Schapira, G., Suez, J., Mor, U., Dori-Bachash, M., Bashiardes, S., Kotler, E., Zur, M., Regev-Lehavi, D., Brik, R. B., Federici, S., Cohen, Y., Linevsky, R., Rothschild, D., Moor, A. E., Ben-Moshe, S., Harmelin, A., Itzkovitz, S., Maharshak, N., Shibolet, O., ... Elinav, E. (2018). Personalized Gut Mucosal Colonization Resistance to Empiric Probiotics Is Associated with Unique Host and Microbiome Features. *Cell*, 174(6), 1388–1405.e21.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.041>

Zoetendal, E. G., Raes, J., van den Bogert, B., Arumugam, M., Booiijink, C. C., Troost, F. J., Bork, P., Wels, M., de Vos, W. M., & Kleerebezem, M. (2012). The human small intestinal microbiota is driven by rapid uptake and conversion of simple carbohydrates. *The ISME journal*, 6(7), 1415–1426.
<https://doi.org/10.1038/ismej.2011.212>

Zoetendal, E. G., von Wright, A., Vilpponen-Salmela, T., Ben-Amor, K., Akkermans, A. D., & de Vos, W. M. (2002). Mucosa-associated bacteria in the human gastrointestinal tract are

uniformly distributed along the colon and differ from the community recovered from feces. *Applied and environmental microbiology*, 68(7), 3401–3407.

<https://doi.org/10.1128/AEM.68.7.3401-3407.2002>

MİKROBİYOTAYA MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIM

