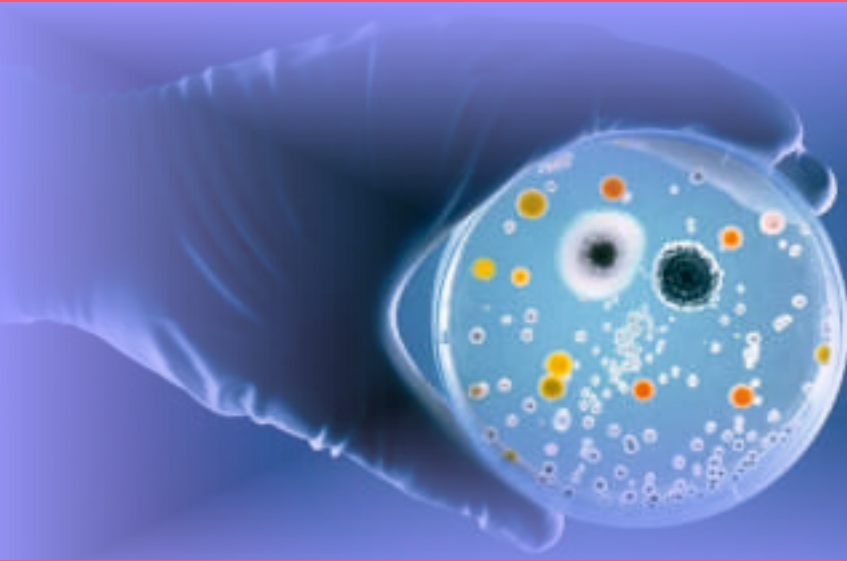


# ÇOCUKLUK ÇAĞINDA MİKROBİYOTA

## "SAĞLIKLI GELİŞİMİN BİYOLOJİK TEMELLERİ"



Editör  
Dr. Öğr. Üyesi Bahar ÇOLAK

Prof. Dr. İlknur KAHRİMAN  
Prof. Dr. Hatice Bal YILMAZ  
Dr. Öğr. Üyesi Bahar ÇOLAK  
Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Daştan YILMAZ  
Dr. Öğr. Üyesi Özge Palancı AY  
Öğr. Gör. Berrin GÖGER  
Arş. Gör. Ayçin Ezgi ÖNEL  
Arş. Gör. Şura DAL

ISBN: 978-625-5753-36-6  
Ankara -2025

# **ÇOCUKLUK ÇAĞINDA MİKROBİYOTA: SAĞLIKLI GELİŞİMİN BİYOLOJİK TEMELLERİ**

## **EDİTÖR**

Dr. Öğr. Üyesi Bahar ÇOLAK  
ORCID ID: 0000-0002-0850-9114

## **YAZARLAR**

Prof. Dr. İlknur KAHRİMAN<sup>1</sup>

Prof. Dr. Hatice Bal YILMAZ<sup>2</sup>

Dr. Öğr. Üyesi Bahar ÇOLAK<sup>3</sup>

Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Daştan YILMAZ<sup>4</sup>

Dr. Öğr. Üyesi Özge Palancı AY<sup>5</sup>

Öğretim Görevlisi Berrin GÖGER<sup>6</sup>

Arş. Gör. Ayçin Ezgi ÖNEL<sup>7</sup>

Arş. Gör. Şura DAL<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye  
**ilknurkahriman@ktu.edu.tr**  
ORCID ID: 0000-0002-6968-9446

<sup>2</sup>Ege Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
**hatice.bal.yilmaz@ege.edu.tr**  
ORCID ID: 0000-0001-8015-6379

<sup>3</sup>Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye  
**baharcolak@ktu.edu.tr**  
ORCID ID: 0000-0002-0850-9114

<sup>4</sup>Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Refahiye Bahar Yıldırım Sağlık Hizmetleri MYO, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Tıbbi Dokümantasyon ve Sekreterlik Programı, Erzincan, Türkiye  
**ayse.yilmaz@erzincan.edu.tr**  
ORCID ID: 0000-0002-0476-496X

<sup>5</sup>Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı  
Gümüşhane, Türkiye  
**ozgepalanci@gumushane.edu.tr**  
ORCID ID: 0000-0002-4014-5074

<sup>6</sup>Hemşirelik Anabilim Dalı, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Karadeniz Teknik Üniversitesi, 61080 Trabzon, Türkiye  
Gümüşhane Üniversitesi, Kelkit Sema Doğan Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Anestezi Programı, Gümüşhane, Türkiye  
**berrin.goger@gumushane.edu.tr**  
ORCID ID: 0000-0001-7277-6578

<sup>7</sup>Ege Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

**aycin.ezgi.onel@ege.edu.tr**

ORCID ID: 0000-0002-4720-6685

<sup>8</sup> Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

**suradal@ktu.edu.tr**

ORCID ID: 0000-0003-1724-1604

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.17938899>



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](mailto:ubakyayinevi@gmail.com)

[www.ubakyayinevi.org](http://www.ubakyayinevi.org)

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

UBAK Publishing House – 2025©

**ISBN: 978-625-5753-36-6**

December / 2025

Ankara / Turkey

## ÖNSÖZ

Çocukluk çağı, insan yaşamının en hızlı gelişim gösteren dönemidir. Bu dönemde büyüme, bağışıklık sistemi, nörogelişimsel süreçler ve metabolik fonksiyonlar hızla şekillenirken; çocuğun gelecekteki sağlık temelleri de aynı anda atılmaktadır. Son yıllarda bilim dünyasında giderek artan araştırmalar, bu kritik gelişim sürecinde yalnızca genetik ve çevresel faktörlerin değil, vücudumuzda yaşayan trilyonlarca mikroorganizmanın oluşturduğu mikrobiyota ekosisteminin de belirleyici bir rol oynadığını ortaya koymuştur.

Mikrobiyota, çocukların sindiriminden bağışıklık sistemine, enfeksiyonlarla savaşıma kapasitesinden psikolojik iyi oluşuna kadar geniş bir yelpazede etkili olan, görünmez ancak son derece güçlü bir biyolojik yapı taşıdır. Doğumla başlayan bu yolculuk; beslenme biçimi, çevresel maruziyetler, ilaç kullanımı, yaşam tarzı ve bireysel farklılıklar doğrultusunda şekillenerek çocuk sağlığının temel bileşenlerinden biri hâline gelmektedir.

Bu kitap, çocukluk çağına mikrobiyotanın gelişimini, işlevlerini, sağlıkla ilişkili etkilerini ve modern tıptaki yerini bilimsel bir çerçevede ele almak amacıyla hazırlanmıştır. Alanında uzman akademisyenler tarafından kaleme alınan bölümler, güncel literatür ışığında hem teorik bilgiyi hem de klinik uygulamalara yönelik çıkarımları bir arada sunmaktadır. Okuyucuya mikrobiyotanın yalnızca bir biyolojik kavram değil, aynı zamanda çocuk sağlığı ve hastalıklarının anlaşılmasında temel bir anahtar olduğunu göstermeyi hedeflemektedir.

Bu eserin; sağlık profesyonelleri, akademisyenler, öğrenciler ve ocuk sağlığıyla ilgilenen tüm okuyucular için güvenilir bir kaynak oluşturmasını diliyorum. Mikrobiyota biliminin hızla gelişen yapısı göz önüne alındığında, bu kitabın çocukluk ağı sağlığına yönelik yeni farkındalıklar yaratacağına ve geleceğin koruyucu sağlık yaklaşımlarına ışık tutacağına inanıyorum.

Katkılarıyla bu kitabı mümkün kılan tüm yazarlarımıza ve bilimsel üretim sürecine emek veren herkese teşekkür ederim.

15/12/2025

**Dr. Öğr. Üyesi Bahar ÇOLAK**



## **İÇİNDEKİLER**

|                  |   |
|------------------|---|
| ÖNSÖZ .....      | 5 |
| İÇİNDEKİLER..... | 8 |

### **BÖLÜM 1**

|                                                              |         |
|--------------------------------------------------------------|---------|
| MİKROBİYOTA KAVRAMI VE ÇOCUK SAĞLIĞI AÇISINDAN<br>ÖNEMİ..... | (10-24) |
|--------------------------------------------------------------|---------|

Bahar ÇOLAK

Şura DAL

### **BÖLÜM 2**

|                                                            |         |
|------------------------------------------------------------|---------|
| MİKROBİYOTANIN EVRİMİ VE DOĞUMLA BAŞLAYAN<br>YOLCULUK..... | (25-51) |
|------------------------------------------------------------|---------|

Ayşe Daştan YILMAZ

### **BÖLÜM 3**

|                                        |         |
|----------------------------------------|---------|
| MİKROBİYOTAYI ETKİLEYEN FAKTÖRLER..... | (52-70) |
|----------------------------------------|---------|

Özge Palancı AY

### **BÖLÜM 4**

|                                   |         |
|-----------------------------------|---------|
| MİKROBİYOTANIN FONKSİYONLARI..... | (71-96) |
|-----------------------------------|---------|

Şura DAL

İlknur KAHRİMAN

## **BÖLÜM 5**

MİKROBİYOTAYLA İLİŞKİLİ ÇOCUKLUK ÇAĞI  
HASTALIKLARI.....(97-202)

Berrin GÖGER

İlknur KAHRİMAN

## **BÖLÜM 6**

ÇOCUKLARDA MİKROBİYOTA İLE TEDAVİ VE  
HEMŞİRELİK.....(203-264)

Ayçin Ezgi ÖNEL

Hatice Bal YILMAZ

## BÖLÜM 1:

# MİKROBİYOTA KAVRAMI VE ÇOCUK SAĞLIĞI AÇISINDAN ÖNEMİ

Dr. Öğr. Üyesi Bahar ÇOLAK

Arş. Gör. Şura DAL

### Giriş

İnsan vücudu, farklı bölgelerinde trilyonlarca bakteri barındıran karmaşık ve dinamik bir mikrobiyal ekosisteme sahiptir. Yaklaşık  $3.8 \times 10^{13}$  bakteri hücresinden oluşan bu ekosistem, sayıca insan hücrelerinin toplamına (yaklaşık  $3 \times 10^{13}$ ) oldukça yakındır. Vücudun çeşitli bölgelerinde yoğunlaşan bu mikroorganizmalar, yaşam boyunca konak sağlığını etkileyen pek çok fizyolojik ve patofizyolojik süreçte rol oynar (Sender, Fuchs, & Milo, 2016). Mikrobiyal yoğunluk ve bileşim, vücudun farklı bölgelerinde belirgin farklılıklar gösterir. Örneğin, sağlıklı bireylerin midesinde bakteri yoğunluğu nispeten düşüktür (yaklaşık  $10^2$  koloni oluşturan birim [CFU]/mL) ancak bu değer ince bağırsakta  $10^2$ - $10^4$  CFU/mL'ye kadar yükselir (May vd., 2005). En yüksek mikrobiyal yoğunluk ise kolonda görülür (yaklaşık  $10^{12}$  CFU/mL). Bu bölge, pH 5.5-7 aralığı, yavaş geçiş süresi ve yüksek besin bulunabilirliği gibi faktörlerle bakteriyel büyüme için oldukça elverişli koşullar sunar (Iddrisu vd., 2021).

## Mikrobiyota Kavramı

Mikrobiyota'nın kökeni 1900'lü yılların başına kadar uzanmaktadır (Hou vd., 2022). Sıklıkla “mikrobiyota” ve “mikrobiyom” terimlerinin birbirinin yerine kullanıldığı görülse de iki terim arasında farklılık bulunmaktadır. Mikrobiyota, ağız ve bağırsak mikrobiyotası gibi tanımlanmış bir ortamda bulunan canlı mikroorganizmaları ifade ederken, mikrobiyom yalnızca bu mikroorganizma topluluğunu değil, aynı zamanda mikrobiyal yapısal elementleri, metabolitleri ve çevresel koşulları da içeren çevredeki tüm mikroorganizmaların genomlarının toplamını kapsamaktadır (Marchesi & Ravel, 2015; Hou vd., 2022). Bu bağlamda mikrobiyom, mikrobiyotadan daha geniş bir spektrumu temsil eder. Mikrobiyota yalnızca bağırsakta değil; ağız, deri, solunum yolları, ürogenital sistem, anne sütü ve diğer mukozal yüzeyler gibi vücudun birçok bölgesinde bulunur ve bileşimi bölgeden bölgeye değişir İnsan vücudunda bölgelere göre mikrobiyotanın bileşimi Tablo 1'de gösterilmiştir (Human Microbiome Project Consortium, 2012).

**Tablo1.** İnsan vücudunda bölgelere göre mikrobiyotanın bileşimi

| Bölge                  | Baskın Mikrobiyota Türleri                                                                                                                         |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Solunum Yolları</b> | Firmicutes (Streptococcus spp.), Proteobacteria, Bacteroidetes, Actinobacteria                                                                     |
| <b>Ağız</b>            | Firmicutes (Streptococcus, Veillonella), Proteobacteria, Bacteroidetes (Prevotella), Actinobacteria (Actinomyces), Fusobacteria                    |
| <b>Deri</b>            | Actinobacteria (Cutibacterium, Corynebacterium), Firmicutes (Staphylococcus), Proteobacteria                                                       |
| <b>Bağırsak</b>        | Firmicutes (Lactobacillus, Clostridium, Faecalibacterium), Bacteroidetes (Bacteroides), Actinobacteria (Bifidobacterium), Proteobacteria (E. coli) |
| <b>Vajina</b>          | Lactobacillus türleri (L. crispatus, L. iners, L. gasseri, L. jensenii)                                                                            |

Vücudun farklı bölgelerinde bulunan mikrobiyota kompozisyonu, bulundukları ortama özgü koşullar ve işlevlerle şekillenmektedir. *Lactobacillus* türleri, özellikle bağırsak ve vajina mikrobiyotasında baskın olarak bulunur; bu bakteriler asidik ortam oluşturarak patojenlerin çoğalmasını engeller. Vajinada en yaygın türler *Lactobacillus crispatus* ve *Lactobacillus iners* iken, bağırsakta *Lactobacillus rhamnosus* gibi türler öne çıkmaktadır (Ravel vd., 2011; Martín vd., 2013). Firmicutes ve Bacteroidetes phylumları, bağırsak mikrobiyotasının ana bileşenlerini oluşturur ve aynı zamanda ağız boşluğunda da yüksek oranda bulunur (Human Microbiome Project Consortium, 2012). Actinobacteria, hem deri hem de ağız mikrobiyotasında önemli bir yer tutar. Örneğin, *Cutibacterium* (*Propionibacterium*) *acnes* deri yüzeyinde yağlı ortamlara uyum sağlamış baskın bir türdür (Grice & Segre, 2011). Bununla birlikte, Actinobacteria üyeleri ağız boşluğunda da bulunur ve periodontal sağlığın korunmasında rol oynarken, bazı suşlarının periodontal hastalıklarla ilişkili olduğu bildirilmektedir (Kolenbrander vd., 2010). Proteobacteria, solunum yolları ve ağızda sık rastlanan bir gruptur ve bu gruptaki bazı türler fırsatçı patojen potansiyeli taşımaktadır (Beck vd., 2015). Bu farklı kompozisyonlar, her vücut bölgesinin mikrobiyotasının o bölgedeki ekolojik niş, besin kaynakları ve bağışıklık faktörleri ile uyumlu olarak şekillendiğini göstermektedir. İnsan vücudunun farklı bölgelerinde bulunan mikrobiyotanın en büyük mikrobiyal popülasyonu gastrointestinal sistemde yer alır. Bu bölgede özellikle kolon, yaklaşık  $10^{14}$  bakteri hücrelerine ve insan genomundaki gen sayısının 100 katından fazlasına ev sahipliği yaparak en yoğun

mikrobiyal ekosistemi oluşturur (Zhuang vd., 2019). “Gizli organ” olarak da tanımlanan insan mikrobiyotası, tüm insan genomundan 150 kat daha fazla genetik bilgi sağlamaktadır (Hou vd., 2022; Ursell vd., 2014; Grice & Segre, 2012).

### **Çocuk Sağlığı Açısından Mikrobiyotanın Önemi**

Bağırsak mikrobiyotası, insan sağlığının korunmasında en önemli mikrobiyota topluluğu olarak kabul edilir ve konak sağlığını destekleyen biyolojik mekanizmaların merkezinde yer alır. Bu bakteriler; gıdaların fermentasyonu, patojenlere karşı koruma, bağışıklık sisteminin uyarılması, vitamin üretimi, kısa zincirli yağ asitleri (SCFA) gibi metabolitlerin sentezi, besin sindirimi ve hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksenini üzerinden stres yanıtının düzenlenmesi gibi kritik görevler üstlenir (Auchtung vd., 2018; Cani & Everard, 2016; Dinan & Cryan, 2017). Aynı zamanda bağırsak homeostazını destekleyerek bağışıklık sisteminin gelişimini teşvik eder ve lifli gıdaların fermentasyonu yoluyla besin öğelerinin açığa çıkmasını sağlar. Bağırsak mikrobiyotası, farklı yaşam dönemlerinde bileşimsel ve işlevsel farklılıklar gösterir (Zhuang vd., 2019). Bu mikrobiyal dengenin bozulması (disbiyoz), inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD), obezite, diyabet, astım ve alerjiler gibi çok sayıda hastalıkla ilişkilendirilmiştir (Sender, Fuchs, & Milo, 2016; Munyaka vd., 2014). Örneğin, bağırsak mikropları sindirilemeyen karbonhidratları fermente ederek kısa zincirli yağ asitleri (SCFA’lar) üretir. Bu SCFA’lar, epitel hücrelerine enerji sağlar, bağırsak lümeninin

pH'ını düşürerek patojen bakterilerin çoğalmasını engeller ve anti-inflamatuar etkiler gösterir (Iddrisu vd., 2021).

Son yıllarda bağırsak mikrobiyotası; sinirsel, endokrin, humoral, immünolojik ve metabolik yollar aracılığıyla diğer organlarla kurduğu çok yönlü etkileşimler nedeniyle “hayati organ” olarak sınıflandırılmaktadır. Mikrobiyal topluluktaki herhangi bir dengesizlik, yalnızca bağırsakla ilişkili hastalıkları değil, aynı zamanda diğer organ sistemlerini de etkileyebilmektedir; ancak bağırsak ve organlar arasındaki etkileşim mekanizması henüz tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır (Ahlawat & Sharma, 2021). Bağırsak mikrobiyotası ayrıca diyetten gelen enerjinin emilimi, depolanması ve harcanmasında (Blaut, 2015; Bakker vd., 2015) ve K ile B<sub>12</sub> vitaminlerinin sentezinde önemli bir rol oynar. Enerji alımı ve harcaması büyük ölçüde beyin tarafından koordine edilir. Yutulan gıdayla ilk temas noktası olan gastrointestinal sistem, gıdanın bileşimi ve miktarına ilişkin bilgileri nöroendokrin ve nöroimmün sistemler aracılığıyla beyne iletir. Ayrıca, bağırsak mikrobiyotası SCFA'lar, sekonder safra asitleri, triptofan ve nörotransmitterler gibi metabolitlerin üretiminde görev alır; bu bileşikler bağırsak bariyer fonksiyonunun korunmasında ve bağırsak-beyin eksenindeki sinyalleşmede kritik rol oynar. Bağırsak-beyin eksenini, yalnızca enerji dengesini ve enerji harcamasını kontrol etmekle kalmaz, aynı zamanda bilişsel işlevleri de etkiler. Tüm bu faydalar, beslenme ve genel sağlığın iyileştirilmesi amacıyla bağırsak mikrobiyotasını modüle etmeye

yönelik prebiyotik, probiyotik ve diyet temelli müdahalelere olan ilginin artmasına yol açmıştır (Iddrisu vd., 2021).

Bağırsakla karşılaştırıldığında daha az yoğun bir yerleşime sahip olsa da mikrobiyota ağız boşluğu, akciğer, vajina ve deri gibi vücudun diğer bölgelerinde de bulunmaktadır. Bu bölgelerden ağız mikrobiyotası, insanlardaki ikinci en büyük mikrobiyal topluluk olarak kabul edilir. Ağız boşluğu; tükürük, dil, diş yüzeyleri, diş etleri, yanak mukozası, damak ve subgingival/supragingival plak gibi birden fazla mikrobiyal habitat içerir. Bu bölgelerin her biri; pH değişimleri, gen mutasyonları, tükürük akışı ve bakteriler arası etkileşimler gibi faktörlere bağlı olarak mikrobiyal kompozisyon ve aktivitede hızlı değişimler gösterebilir. Genel olarak, yedi farklı bölgedeki mikrobiyota kompozisyonu benzer özellikler taşımakla birlikte küçük ölçekli farklılıklar bulunur. Ağız mikrobiyotasında baskın olarak Firmicutes, Proteobacteria, Bacteroidetes, Actinobacteria ve Fusobacteria filumları yer alır. Uzun süre steril olduğu düşünülen akciğer dokularında da mikrobiyal varlık olduğu, son yıllarda yapılan çok sayıda çalışmayla gösterilmiştir. Akciğer mikrobiyotası temel olarak Actinobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes ve Proteobacteria türlerinden oluşur. Bu mikrobiyal kompozisyon, mikrobiyal göç, mikroorganizmaların uzaklaştırılması ve üreme oranları olmak üzere üç ana faktör tarafından şekillendirilir. Deri mikrobiyotası ise, bezlerin ve kıl köklerinin dağılımı ile bölgesel fiziksel ve kimyasal farklılıklara bağlı olarak çeşitlilik gösterir. Her coğrafi ve anatomik bölgede farklı bir mikrobiyal bileşim oluşur. Genel olarak, deri mikrobiyotası Actinobacteria, Bacteroidetes,

Cyanobacteria, Firmicutes ve Proteobacteria filumlarını içerir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, mikrobiyota ile kanser, diyabet ve nörolojik bozukluklar gibi çeşitli hastalıklar arasındaki ilişkiyi açıkça ortaya koymuştur (Inayat vd., 2025; Charitos vd., 2024). Dahası, insan vücudundaki mikrobiyotanın modülasyonu veya manipülasyonu, bu hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde potansiyel bir strateji olarak görülmektedir. Bu bağlamda, insan mikrobiyotasının hastalık gelişimi, sağlık yönetimi ve tedavi uygulamalarındaki rolünü anlamaya yönelik çalışmalar giderek artmaktadır (Hou vd., 2022).

Sağlıklı koşullarda, bağırsak mikrobiyotası konakçı ile stabilite, dayanıklılık ve simbiyotik etkileşim sergiler. "Sağlıklı" bir bağırsak mikrobiyotasının tanımı ve konakçı fizyolojik fonksiyonlarıyla bağlantısı üzerine çok sayıda araştırma vardır. Bağırsak mikrobiyotası bakteri, maya ve virüslerden oluşur. Sağlıklı bir mikrobiyota topluluğu genellikle yüksek taksonomik çeşitlilik, yüksek mikrobiyal gen zenginliği ve stabil bir çekirdek mikrobiyota gösterir. Ancak, mikroorganizmaların göreceli dağılımının bireyler arasında benzersiz olduğu ve aynı birey içinde değişikliklere uğrayabileceği unutulmamalıdır. İnsanlarda, bağırsak mikrobiyotası yaşa ve çevresel faktörlere (örneğin ilaç kullanımına) bağlı olarak değişebilir. Ek olarak, bağırsak mikrobiyotası GI sisteminin farklı anatomik kısımlarında değişiklik gösterir. Örneğin, Enterobacteriaceae gibi Proteobacteria ince bağırsakta bulunur ancak kolonda bulunmaz. Bunun yerine, Bacteroidaceae, Prevotellaceae ve Rikenellaceae gibi Bacteroidetes genellikle kolonda bulunur. Bu tür farklılıklar büyük ölçüde farklı

ortamlardan kaynaklanmaktadır. İnce bağırsakta geçiş süresi kısa ve safra konsantrasyonu yüksektir, akış hızı daha yavaş ve pH değeri daha düşük olan kolonda ise özellikle anaerobik tipler olmak üzere daha büyük mikrobiyal topluluklar sıklıkla gözlenir. Mekânsal dağılımın yanı sıra, bağırsak mikrobiyotası yaşa göre de farklılık gösterir. Genel olarak, mikrobiyota çeşitliliği çocukluk ile yetişkinlik arasındaki dönemde artar ve ileri yaşlarda (70 yaş üstü) azalır. Nispeten stabil bir bağırsak mikrobiyotası bileşimi oluşmadan önce, çocuk mikrobiyotasının çeşitliliği *Akkermansia muciniphila*, *Bacteroides*, *Veillonella*, *Clostridium coccoides* spp. ve *Clostridium botulinum* spp. tarafından domine edilir. Yaklaşık 3 yaşına gelindiğinde, çocukların bağırsak mikrobiyotası yetişkinlerinkine benzer hale gelir ve *Firmicutes*, *Bacteroidetes* ve *Actinobacteria* olmak üzere üç ana mikrobiyal filum baskın hale gelir. İleri yaşlarda, beslenme ve bağışıklık sistemi değişiklikleri insan bağırsak mikrobiyotasının bileşimini etkileyebilir. Özellikle yaşlılarda *Bifidobacterium*'da azalma, *Clostridium* ve *Proteobacteria*'da ise artış görülme eğilimindedir. Anaerobik bakteriler *Bifidobacterium*'daki azalma, bağışıklık sistemini uyarmadaki rolü nedeniyle kötüleşen inflamatuvar durumla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Mikrobiyota insan refahında önemli bir rol oynadığı ve aynı zamanda proaktif olarak birden fazla biyolojik sürece ve hastalık gelişimine dâhil olduğu için, insan mikrobiyotası üzerine yapılan araştırmalar, kompozisyonel çalışmaların ve üye dernekleri üzerindeki araştırmaların ötesine geçmektedir. Özellikle, yüksek verimli dizileme, mikrobiyota etkileşimli modelleme ve simülasyon gibi yeni tekniklerin yaygınlaşmasıyla birlikte, mikrobiyota işlevlerinin

nedenselliğini açıklamaya daha fazla önem verilmektedir. Genel olarak, mikrobiyom tabanlı tanı ve kişiselleştirilmiş tıbbın gelişimini desteklemek için insan mikrobiyotasının rollerini ortaya çıkarmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Hou vd., 2022).

Bağırsak mikrobiyal topluluğunun inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD), ruh hali bozuklukları, obezite, otizm ve psöriyatik artrit gibi pek çok hastalık ve bozuklukla ilişkili olduğuna dair güçlü kanıtlar mevcuttur. Ancak, bağırsak mikrobiyotası ile bu hastalıklar arasındaki nedensel ilişkinin tam olarak ortaya konabilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bazı durumlarda mikrobiyotayı hedefleyen müdahalelerin semptomları iyileştirmesi, mikrobiyotanın hastalık gelişimindeki olası rolünü desteklemektedir. Bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler; antibiyotik kullanımı, diyet ve stres gibi çevresel etkenlerin yanı sıra genetik faktörlerden de kaynaklanabilir. Bu değişimler, mikrobiyotanın sağlıklı dengeyi sürdürme kapasitesini bozarak potansiyel olarak patojenik türlerin (örneğin *Clostridioides difficile*) çoğalmasına ve konağa zarar verebilecek metabolitlerin üretilmesine neden olabilir. Araştırmalar, normal kilodaki çocukların dışkı örneklerinde bifidobakteri düzeylerinin, aynı yaş grubundaki (7 yaş) kilolu çocuklara kıyasla daha yüksek olduğunu göstermektedir. Buna karşılık, *Staphylococcus aureus* düzeyleri kilolu çocuklarda belirgin şekilde artmıştır. Benzer şekilde yakın tarihli bir çalışmada kilolu ve obez çocuklarda Firmicutes bolluğunun arttığı, Bifidobacterium türlerinin ise azaldığı bildirilmiştir. Ayrıca doğumdan 3-6 hafta sonra yüksek Bacteroides fragilis

düzeylerine sahip bebeklerin 10 yaşında kilolu veya obez olma olasılığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, çocukların mikrobiyal profillerinin Beden Kitle İndeksi (BMI) ile ilişkili olabileceğini ve mikrobiyotanın enerji verimliliği yoluyla kilo alımına katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, bağırsak mikrobiyotası ile obezite arasındaki nedensel ilişki değerlendirilirken dikkatli olunmalıdır; çünkü bazı meta-analizler obez ve zayıf yetişkinlerin mikrobiyal kompozisyonları arasında anlamlı farklar olmadığını bildirmiş ve gözlenen farklılıkların diyet gibi dışsal faktörlerle ilişkili olabileceğini öne sürmüştür. Bebeklerde ve küçük çocuklarda egzama, astım, IBD ve tip 1 diyabet gibi birçok durumun da bağırsak mikrobiyotasındaki farklılıklarla ilişkili olduğu bildirilmektedir. Örneğin, egzamalı bebeklerde *Bifidobacterium*, *Blautia*, *Coprococcus*, *Eubacterium* ve *Propionibacterium* türlerinin göreceli bolluğunda belirgin azalma ve mikrobiyal çeşitlilikte düşüş gözlenmiştir. Sağlıklı bebeklerde mikrobiyal çeşitlilik düşük olmakla birlikte bifidobakteriler baskındır. Ayrıca 1-11 aylık bebeklerde yapılan dışkı mikrobiyotası analizleri, mikrobiyotadaki değişikliklerin CD4<sup>+</sup> T hücre fonksiyon bozukluğu aracılığıyla atopik eğilimleri destekleyebileceğini göstermiştir. Buna ek olarak, IBD hastalarında *Enterobacteriaceae* ailesinin belirgin şekilde arttığı ve prediyabetli çocuklarda *Bacteroidetes* düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek olduğu bildirilmiştir. Tüm bu bulgular, bağırsak mikrobiyotasının çocuklarda çok yönlü fizyolojik ve immünolojik yararlar sağladığını; ancak *C. difficile* gibi patojenik türlerin aşırı artışıyla bozulan mikrobiyal dengenin olumsuz sağlık sonuçlarına yol

açabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, mikrobiyota farklılıklarının klinik öneminin belirlenmesi güçtür ve bağırsak mikrobiyotasının çocukluk çağındaki yetersiz beslenmeye ne ölçüde katkıda bulunduğu konusu hâlâ netlik kazanmamıştır (Iddrisu vd., 2021).

Sonuç olarak, erken yaşam döneminde mikrobiyota gelişimi; büyüme, immün sistem olgunlaşması, metabolik denge ve enfeksiyonlardan korunmada kritik bir role sahiptir. Doğum şekli, beslenme biçimi, antibiyotik kullanımı ve çevresel faktörler gibi birçok etken, çocukların mikrobiyal çeşitliliğini ve kolonizasyon desenlerini şekillendirerek uzun dönemli sağlık sonuçlarını etkileyebilir. Sağlıklı bir mikrobiyal denge, çocukluk çağında alerjik hastalıkların, obezitenin ve gastrointestinal enfeksiyonların önlenmesine katkı sağlarken; disbiyoz ise kronik hastalıklara yatkınlığı artıran temel risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle, çocukluk döneminde mikrobiyota dostu yaklaşımların desteklenmesi ve disbiyozu önlemeye yönelik stratejilerin geliştirilmesi, toplum sağlığının güçlendirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

## Kaynakça

- Ahlawat, S., Asha, N., & Sharma, K. K. (2021). Gut–organ axis: a microbial outreach and networking. *Letters in applied microbiology*, 72(6), 636-668. <https://doi.org/10.1111/lam.13333>
- Auchtung, T. A., et al. (2018). Investigating colonization of the healthy adult gastrointestinal tract by fungi. *mSphere*, 3(3), e00092-18. <https://doi.org/10.1128/msphere.00092-18>
- Bakker, G. J., Zhao, J., Herrema, H., & Nieuwdorp, M. (2015). Gut Microbiota and Energy Expenditure in Health and Obesity. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 49(3), 227-234. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000363>
- Beck, J. M., Young, V. B., & Huffnagle, G. B. (2015). The microbiome of the lung. *Translational Research*, 166(1), 74–84. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2015.02.005>
- Blaut, M. (2015). Gut microbiota and energy balance: Role in obesity. *Proceedings of the Nutrition Society*, 74(3), 227-234. <https://doi.org/10.1017/S0029665114001700>
- Cani, P. D., & Everard, A. (2016). Talking microbes: when gut bacteria interact with diet and host organs. *Molecular nutrition & food research*, 60(1), 58-66. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201500406>
- Charitos, I. A., Inchingolo, A. M., Ferrante, L., Inchingolo, F., Inchingolo, A. D., Castellaneta, F., Cotoia, A., Palermo, A., Scacco, S., & Dipalma, G. (2024). The gut microbiota's role in

- neurological, psychiatric, and neurodevelopmental disorders. *Nutrients*, 16(24), 4404. <https://doi.org/10.3390/nu16244404>
- Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2017). Brain-gut-microbiota axis and mental health. *Biopsychosocial Science and Medicine*, 79(8), 920-926. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000519>
- Gensollen, T., Iyer, S. S., Kasper, D. L., & Blumberg, R. S. (2016). How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science*, 352(6285), 539-544. <https://doi.org/10.1126/science.aad937>
- Grice, E. A., & Segre, J. A. (2011). The skin microbiome. *Nature Reviews Microbiology*, 9(4), 244–253. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2537>
- Grice, E. A., & Segre, J. A. (2012). The human microbiome: our second genome. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 13(1), 151–170. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-090711-163814>
- 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>
- 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>

- Iddrisu, I., Monteagudo-Mera, A., Poveda, C., Pyle, S., Shahzad, M., Andrews, S., & Walton, G. E. (2021). Malnutrition and gut microbiota in children. *Nutrients*, *13*(8), 2727. <https://doi.org/10.3390/nu13082727>
- Inayat, N., Zahir, A., Hashmat, A. J., Khan, A., Ahmad, A., Sikander, M., ... & Hashmat, A. (2025). Gut microbiota as a key modulator of chronic disease: implications for diabetes, autoimmunity, and cancer. *Cureus*, *17*(5), e84687. <https://doi.org/10.7759/cureus.84687>
- Kolenbrander, P. E., Palmer, R. J., Periasamy, S., & Jakubovics, N. S. (2010). Oral multispecies biofilm development and the key role of cell–cell distance. *Nature Reviews Microbiology*, *8*(7), 471–480. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2381>
- Marchesi, J.R., Ravel, J. (2015). The vocabulary of microbiome research: a proposal. *Microbiome* *3*, 31. <https://doi.org/10.1186/s40168-015-0094-5>
- Martín, R., Jiménez, E., Heilig, H., Fernández, L., Marín, M. L., Zoetendal, E. G., & Rodríguez, J. M. (2013). Isolation of bifidobacteria from breast milk and assessment of the bifidobacterial population by PCR-denaturing gradient gel electrophoresis and quantitative real-time PCR. *Applied and Environmental Microbiology*, *79*(4), 1196–1205. <https://doi.org/10.1128/AEM.02763-12>

- May, G. A., Reynolds, N., & Macfarlane, G. T. (2005). Effect of pH on an In Vitro Model of Gastric Microbiota in Enteral Nutrition Patients. *Applied and Environmental Microbiology*, 71(8), 4777. <https://doi.org/10.1128/AEM.71.8.4777-4783.2005>
- Munyaka, P. M., Khafipour, E., & Ghia, J. E. (2014). External influence of early childhood establishment of gut microbiota and subsequent health implications. *Frontiers in Pediatrics*, 2, 109. <https://doi.org/10.3389/fped.2014.00109>
- Ravel, J., Gajer, P., Abdo, Z., Schneider, G. M., Koenig, S. S., McCulle, S. L., ... Forney, L. J. (2011). Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(Supplement 1), 4680–4687. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002611107>
- Sender, R., Fuchs, S., & Milo, R. (2016). Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biology*, 14(8), e1002533. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533>
- Ursell, L. K., et al. (2014). The intestinal metabolome: an intersection between microbiota and host. *Gastroenterology*, 146(5), 1470-1476. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.03.001>
- 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>

## BÖLÜM 2:

# MİKROBİYOTANIN EVRİMİ VE DOĞUMLA BAŞLAYAN YOLCULUK

Dr. Öğr. Üyesi Ayşe DAŞTAN YILMAZ

### Giriş

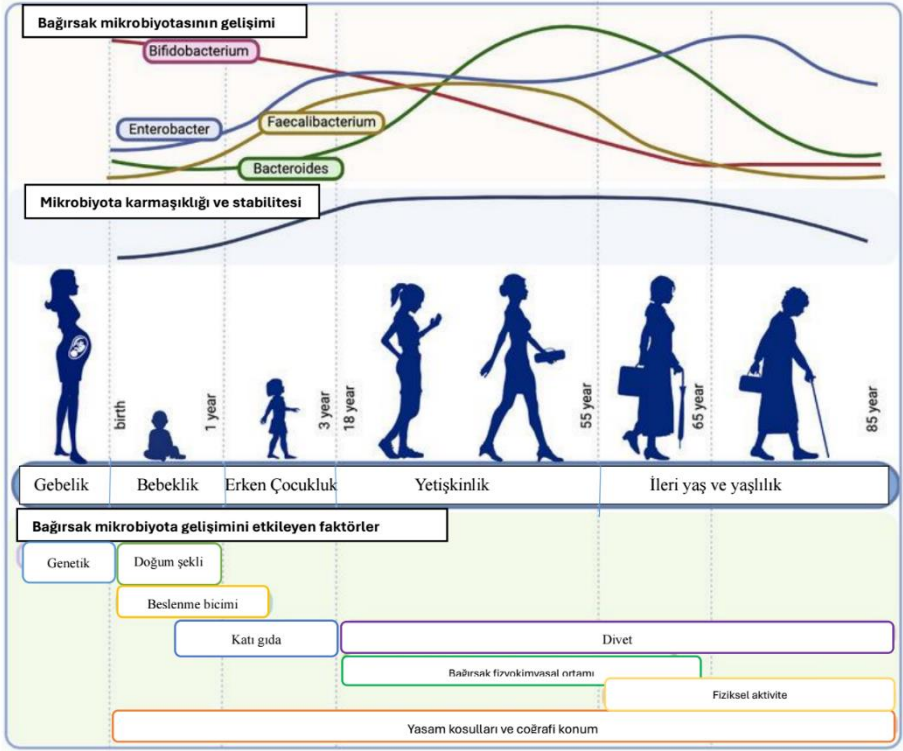
İnsan vücudunda yaşayan yaklaşık yüz trilyon simbiyotik bakteri hücrelerinden oluşan mikrobiyota, mukozal bariyerin direncini güçlendirerek dokuların antijen ve patojenlere karşı korunmasında önemli bir savunma hattı işlevi görmektedir (Örüklü & Hotun Şahin, 2018). Bağırsak mikrobiyotasının oluşumu doğumla birlikte başlamakta ve bu süreç, doğum şekli ile erken dönem beslenme uygulamalarından güçlü biçimde etkilenmektedir (Şekil 1) (Schoultz vd., 2025; Rahman 2025). Son yıllarda insan mikrobiyotasına ilişkin çalışmalar, doğum anından itibaren mikrobiyal kolonizasyonun yaşam boyu sağlık üzerindeki etkilerini anlamada yeni bir dönemi başlatmıştır. Bağırsak mikrobiyotası yalnızca sindirim sisteminin bir bileşeni değil, aynı zamanda bağışıklık sistemi, metabolik süreçler ve nörogelişimsel işlevler üzerinde düzenleyici bir rol oynayan dinamik bir ekosistemdir (Wang vd., 2020).

Doğum süreciyle birlikte başlayan mikrobiyal maruziyet, fetüsün anne karnındaki steril ortamdan çıkarak çevresel mikroorganizmalarla tanıştığı ilk dönemi temsil eder. Bu geçiş, hem mikrobiyal çeşitliliğin temelini oluşturmakta hem de bağışıklık sisteminin gelişimi açısından

belirleyici olmaktadır (Suárez-Martínez vd., 2023). Farklı doğum şekilleri, emzirme uygulamaları, tamamlayıcı beslenme dönemleri ve erken çocukluk çevresel faktörleri, mikrobiyota bileşiminin yönünü ve olgunlaşma hızını etkilemektedir. Özellikle vajinal doğumla dünyaya gelen bebeklerde, annenin vajinal ve intestinal florasından aktarılan *Lactobacillus* ve *Bacteroides* türlerinin baskınlığı, bağışıklık toleransının gelişiminde kritik bir rol oynar (Tamburini vd., 2016).

Sezaryen doğum, steril ortamdaki doğum koşulları nedeniyle mikrobiyal çeşitliliği azaltmakta ve erken dönemde disbiyoz riskini artırmaktadır (Tang vd., 2025). Ancak bu farklılıkların kısmen emzirme, tamamlayıcı beslenme ve çevresel faktörlerle dengelenebileceği gösterilmiştir. Mikrobiyal gelişimin bu evreleri, ilerleyen yaşam dönemlerinde obezite, alerjik hastalıklar ve otoimmün bozukluklar gibi kronik durumlara duyarlılığı etkileyebilmektedir (Wang vd., 2020; Köroğlu vd., 2025).

Bu nedenle, mikrobiyotanın evrimi ve doğumla başlayan yolculuğunu anlamak; yalnızca biyolojik bir merak konusu değil, aynı zamanda halk sağlığı, klinik uygulama ve hastalık önleme stratejileri açısından da kritik önemdedir (Suárez-Martínez vd., 2023; Tamburini vd., 2016). Bu bölümde, anne karnındaki mikrobiyal maruziyetten başlayarak doğum şekli, beslenme biçimi, ek gıda dönemi ve çevresel etkiler gibi faktörlerin mikrobiyota gelişimi üzerindeki belirleyici rolleri sistematik biçimde ele alınacaktır.



**Şekil 1.** Yaşam boyu bağırsak mikrobiyotasının gelişimi (Schoultz vd., 2025).

## 1. Anne Karnında Mikrobiyal Maruziyet

İnsanlarda sindirim sistemi mikrobiyotası intrauterin dönemde oluşmaya başlar (Karatay, 2019). Gebelik sırasındaki vajinal mikrobiyota, tıpkı gebe olmayan kadınlarda olduğu gibi ağırlıklı olarak *Laktobasil* türlerinden oluşur. Gebelik süresince büyük ölçüde stabil kalan bu yapı, CST I–III ve V’in baskınlığıyla düşük çeşitliliğe doğru ilerler. *Lactobacilli*, vajinadan maternal-fetal ara yüzeye geçebilecek patojenlere karşı önemli bir koruyucu bariyer işlevi görmektedir (Köroğlu Onat, 2024).

Uzun yıllar boyunca fetüsün steril bir ortamda geliştiği varsayılmış olsa da, son yıllarda yapılan moleküler düzeydeki analizler bu görüşü değiştirmiştir. Plasenta, amniyotik sıvı ve göbek kordonu kanında saptanan mikrobiyal DNA bulguları, anne karnında sınırlı da olsa mikrobiyal maruziyetin gerçekleştiğini düşündürmektedir (Sinha vd., 2024; Xie vd., 2025). Bu mikrobiyal izlerin maternal oral, vajinal ve gastrointestinal mikrobiyotadan hematogen veya lenfatik yollarla fetüse taşınabileceği öne sürülmektedir (Selma-Royo vd., 2024).

Gebelik süreci bağırsak mikrobiyomunda önemli değişikliklerle karakterizedir. Trimester ilerledikçe birey içi mikrobiyal çeşitlilik artarken bireyler arası çeşitlilik azalır; bu değişim genellikle *Proteobacteria* artışı ve *Faecalibacterium* azalması ile ilişkilidir. *Proteobacteria*'nın inflamatuvar durumlarla, *Faecalibacterium*'un ise anti-inflamatuvar etkilerle bağlantılı olması nedeniyle, üçüncü trimesterdeki mikrobiyota profili inflamatuvar bağırsak hastalıklarına benzer bir görünüm sergileyebilir. Bununla birlikte, bu mikrobiyal değişikliklerin gebelikte enerji depolanması ve fetal büyümeyi destekleyici yararlı etkiler sağlayabileceği de belirtilmektedir (Gebbe vd., 2016; Köroğlu Onat, 2024).

Plasantanın gebeliği koruyucu bir bariyer oluşturduğu düşünülse de, son çalışmalar sağlıklı gebeliklerde dahi plasenta ve amniyotik sıvıda bakteri varlığını ortaya koymuştur. Erken çalışmalarda plasenta örneklerinin yaklaşık %21'inde bakteriler tespit edilmiş, daha yeni metagenomik analizler ise term ve preterm doğumlar ile antenatal enfeksiyon varlığına göre mikrobiyal profillerin farklılaştığını göstermiştir (Satokari, 2009; Madan vd., 2016). Plasentadaki bakteriyel

bileşimin oral mikrobiyotaya benzerlik göstermesi, mikroorganizmaların hematogen yolla geçişini düşündürmekte ve periodontal hastalıklarla preterm doğum arasındaki ilişkiyi desteklemektedir (Gabbe vd., 2016; Köroğlu Onat, 2024).

## **2. Doğum Şekline Göre Mikrobiyota Oluşumu**

Doğum anı, bebeğin mikrobiyal ekosistemle ilk kez karşılaştığı kritik bir dönemdir. Vajinal doğum sırasında bebek, annenin vajinal ve perineal florasıyla temas ederek *Lactobacillus*, *Prevotella*, *Bacteroides* ve *Bifidobacterium* gibi yararlı mikroorganizmaları edinir. Bu erken kolonizasyon, bağışıklık sisteminin mikroorganizmaları tanıma, yararlı ve zararlı türleri ayırt etme ve immün tolerans geliştirme süreçlerini başlatır (Suárez-Martínez vd., 2023; Matharu vd., 2022; Dzidic vd., 2018; Tang vd., 2025).

Sezaryen doğumda ise bebek doğrudan annenin cilt florasıyla karşılaştığından, erken kolonizasyon *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium* ve *Enterococcus* gibi deri kaynaklı fakültatif patojenlerle sınırlı kalır. Bu durum, mikrobiyal çeşitliliğin azalmasına ve koloni gelişiminin gecikmesine yol açabilir (Inchingolo vd., 2024; Martineau & Clemente, 2021; Barinova vd., 2024). Nitekim sezaryenle doğan bebeklerin mikrobiyal profilleri maternal vajinal floradan ziyade cilt florasına benzerken, *Bacteroides* türlerinin dışkıda ilk aylarda son derece düşük düzeylerde olduğu gösterilmiştir (Gevers vd., 2012; Dominguez vd., 2016; Madan vd., 2016). Erken dönemdeki bu farklılıklar daha sonraki yaşamda alerji, astım ve obezite gibi immün ve metabolik hastalıklara yakınlıkla ilişkilendirilmektedir (Wang vd., 2020; Busi vd., 2021).

Bu süreçte ten tene temas uygulaması, hem mikrobiyal aktarımın doğala en yakın şekilde devam etmesini hem de yenidoğan uyumu ile emosyonel bağlanmanın güçlenmesini destekler (Indrio & Marchese, 2024). Emzirmenin kesintisiz sürdürülmesi de sezaryenle doğan bebeklerde mikrobiyal farklılıkların zamanla dengelenmesine katkıda bulunmaktadır (Coker vd., 2020; Stinson vd., 2025).

Doğum şeklinin yalnızca neonatal mikrobiyotayı değil, aynı zamanda bağışıklık sisteminin olgunlaşma sürecini de belirlediği gösterilmiştir. Vajinal doğan bebeklerde daha erken ve çeşitlilik bakımından zengin mikrobiyal kolonizasyon gelişirken, sezaryenle doğan bebeklerde bu süreç hem gecikmekte hem de farklı bir yönde ilerlemektedir. Boylamsal çalışmalar, vajinal doğumla doğan bebeklerde bir yıl sonrasında bile daha yüksek alfa çeşitliliği görüldüğünü bildirmektedir (Busi vd., 2021; Reyman vd., 2019).

Öte yandan vajinal mikrobiyomun yapısı yalnızca bebeğin mikrobiyotasını değil, gebelik sonuçlarını da etkileyebilir. Anormal vajinal flora, kısa servikal uzunluk ve preterm doğum öyküsü gibi risk etmenleri ile birlikte değerlendirildiğinde mikrobiyal dengesizliklerin erken doğum riskini artırabileceği ileri sürülmektedir. Ancak vajinal, servikal, uterin ve plasental mikrobiyotanın erken doğum mekanizmasındaki rolleri hâlen tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır (Örüklü & Hotun Şahin, 2018).

Son yıllarda sezaryen sonrası vajinal mikrobiyotanın bebeğe aktarılmasını amaçlayan “vajinal tohumlama (vaginal seeding)” yaklaşımı gündeme gelmiş olsa da, enfeksiyon riski nedeniyle bu

yöntemin güvenliği ve etkinliği konusunda görüş birliği bulunmamaktadır (Catassi vd., 2024; DuPont & Salge, 2023).

Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, doğum modunun yalnızca bağırsak mikrobiyotasını değil, bağışıklık gelişimi ve uzun dönem sağlık sonuçlarını şekillendiren temel bir biyolojik süreç olduğu anlaşılmaktadır. Doğum şekline bağlı mikrobiyota farklılıkları, yaşam boyu sağlığı etkilediği düşünülen “mikrobiyal programlama” kavramını güçlü biçimde desteklemektedir (Horwell vd., 2024).

### **3. Emzirme, Mama ile Beslenme ve Mikrobiyota**

Doğum sonrası dönemde beslenme şekli, bebek mikrobiyotasının olgunlaşmasında belirleyici bir faktördür. Yaşamın ilk 1000 günü, bağırsak mikrobiyotasının çeşitlilik kazanması ve bağışıklık sisteminin programlanması açısından kritik bir dönemdir (Indrio & Marchese, 2024). Emzirme, hem mikrobiyal hem de immünolojik açıdan optimal kolonizasyonu destekleyen temel bir biyolojik süreçtir. Anne sütüyle beslenen bebeklerde, *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* türlerinin belirgin şekilde baskın olduğu; bu bakterilerin kısa zincirli yağ asitleri üretimi yoluyla inflamatuvar yanıtları dengelediği ve bağırsak bariyer bütünlüğünü güçlendirdiği bildirilmektedir (Li vd., 2024; Stinson vd., 2025).

Anne sütü sadece mikroorganizmaları değil, aynı zamanda bu mikropların büyümesini destekleyen insan sütü oligosakkaritleri (HMO), immünoglobulinler ve lizozim gibi biyolojik bileşenleri de içermektedir. Bu kompleks yapı, probiyotik bakterilerin büyümesini teşvik ederken patojenlerin bağlanması engelleyerek doğal bir prebiyotik etki oluşturur (Зaxapoba vd., 2024). Ayrıca, anne sütüyle

alınan mikrobiyal türler genellikle anne bağırsak mikrobiyotasından kaynaklanır; bu da “entero-mamari aks” olarak bilinen mikrobiyal geçiş yolunun varlığını desteklemektedir (Xie vd., 2025).

Formül mamayla beslenen bebeklerde ise bağırsak mikrobiyotasının bileşimi farklı bir yörünge izler. Çeşitliliğin erken dönemde artmasına rağmen, *Bacteroidaceae*, *Clostridiaceae* ve *Enterobacteriaceae* gibi türlerin baskın hale geldiği, buna karşın *Bifidobacterium* oranının azaldığı saptanmıştır (Dogra vd., 2021; Coker vd., 2020). Bu farklılık, pH dengesinin değişmesine, mukozal bağışıklıkta farklılaşmalara ve alerjik duyarlılığın artmasına yol açabilmektedir (Reyman vd., 2019). Emzirmenin sezaryen doğumla ilişkili mikrobiyota bozulmalarını kısmen geri kazandırdığı, özellikle *Bacteroides* ve *Lactobacillus* gibi türlerin yeniden kolonizasyonunu desteklediği gösterilmiştir (Stinson vd., 2025; Barinova vd., 2024).

Anne sütü ve formül mama ile beslenmenin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar, erken yaşam kolonizasyonunun beslenme türüne bağlı olarak önemli farklılıklar gösterdiğini ortaya koymaktadır. Ma ve arkadaşlarının (2020) 91 term bebek üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada, sadece anne sütü ile beslenen bebeklerde 40. günde mikrobiyal çeşitliliğin formül mama ile beslenenlere kıyasla daha düşük olduğu, ancak altıncı ayda belirgin biçimde arttığı bildirilmiştir. Anne sütüyle beslenen bebeklerde *Bifidobacterium* ve *Bacteroides* düzeylerinin daha yüksek, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lachnospiraceae*, *Veillonella* ve *Clostridioides* düzeylerinin formülle beslenen bebeklere göre daha düşük olduğu gözlenmiştir. Ayrıca iki farklı formül mama grubunun da

kendi içinde farklı mikrobiyal profiller oluşturduğu saptanmıştır. Bu bulgular, anne sütünün erken mikrobiyota gelişiminde daha seçici ve koruyucu bir mikrobiyal çevre sağladığını ve bu farklılıkların uzun dönem sağlık sonuçlarını etkileyebileceğini göstermektedir (Ma vd., 2020).

Boylamsal kohort çalışmalarına göre, sadece anne sütüyle beslenen bebeklerde mikrobiyal çeşitlilik daha düşük ama daha stabil bir profille seyretmekte, bu durum bağışıklık toleransı ve mukozal olgunlaşma açısından koruyucu etki yaratmaktadır (Horwell vd., 2024; Li vd., 2024). Buna karşılık, formül veya kombine beslenmede mikrobiyota olgunlaşması erken gerçekleşmekte, ancak bu erken olgunlaşma uzun vadede disbiyoz ve metabolik hastalık riskini artırabilmektedir (Madan vd., 2016; Vacca vd., 2022).

Bir diğer konuda maternal diyetin anne sütü mikrobiyotasını etkileyebileceğine yönelik kanıtların giderek artmasıdır (Ünal & Yılmaz, 2024). Diyetteki probiyotikler, çoklu doymamış yağ asitleri, lif ve çeşitli mikro besin öğeleri, entero-mammary yolağı üzerinden meme bezine ulaşarak süt mikrobiyal çeşitliliğini ve bileşimini değiştirebilmektedir (Demmelair vd., 2020; LeMay-Nedjelski vd., 2021). Bazı çalışmalar, özellikle laktasyon dönemindeki posa, magnezyum, vitamin C ve K alımlarının belirli bakteri aileleriyle pozitif ilişkili olduğunu; çoklu doymamış yağ asitlerinin ise hem anne sütü yağ asidi içeriğini hem de dolaylı olarak bebek mikrobiyotasını etkileyebileceğini göstermektedir (Ede, 2019; Nishimura vd., 2014; Gomez-Gallego vd., 2016). Hayvan ve insan çalışmalarında, annenin probiyotik tüketiminin meme bezi ve/veya süt mikrobiyotasını

değiştirebileceği, ancak bu aktarımın tüm probiyotik türlerinde aynı olmadığı görülmüştür (Dotterud vd., 2015; Treven vd., 2015). Bununla birlikte, prebiyotik takviyelerinin anne sütü mikrobiyal kompozisyonu üzerindeki etkisinin sınırlı olduğu da bildirilmektedir (Padilha vd., 2019). Genel olarak mevcut bulgular, maternal diyetin anne sütü mikrobiyotasını etkileyebileceğini düşündürse de bu ilişkinin mekanizmaları ve bebek sağlığına yansımaları konusunda daha güçlü kanıtlara ihtiyaç vardır (Gomez-Gallego vd., 2016).

Sonuç olarak, emzirmenin sadece beslenme biçimi değil, aynı zamanda epigenetik, immünolojik ve mikrobiyal düzenleme açısından yaşamın ilerleyen dönemlerinde hastalık riskini azaltan temel bir biyolojik mekanizma olduğu söylenebilir (Indrio & Marchese, 2024; Li vd., 2024). Bu nedenle, halk sağlığı düzeyinde emzirmeyi teşvik eden politikalar, erken yaşam mikrobiyotasının sağlıklı biçimde şekillenmesi için kritik öneme sahiptir.

#### **4. Ek Gıda Dönemi ve Mikrobiyal Olgunlaşma**

Ek gıda dönemine geçiş, bebek mikrobiyotasının kompozisyonunda ve fonksiyonel kapasitesinde en büyük dönüşümün yaşandığı dönemdir. Yaşamın 6. ayından itibaren anne sütüne ek olarak katı gıdaların verilmesiyle bağırsak florasında önemli bir yeniden yapılanma başlar. Bu dönem, “mikrobiyal olgunlaşma penceresi” olarak tanımlanmakta ve hem bağışıklık sisteminin hem de metabolik yolların kalıcı biçimde programlandığı kritik bir süreç olarak kabul edilmektedir (Li vd., 2024; Indrio & Marchese, 2024).

Katı gıdaların çeşitlenmesiyle birlikte, *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* filumlarının oranı artmakta; bu değişim, mikrobiyotanın yetişkin

benzeri bir profile dönüşümünü başlatmaktadır (Stinson vd., 2025; Vacca vd., 2022). Lifli ve bitkisel içerikli gıdalar, kısa zincirli yağ asidi (SCFA) üretimini artırarak inflamasyonu düzenlemekte ve mukozal bariyerin olgunlaşmasını desteklemektedir (Horwell vd., 2024). Buna karşın, yüksek proteinli veya yağlı diyetler *Clostridium* ve *Enterobacteriaceae* gibi potansiyel patojen taksonların artışıyla ilişkilendirilmiştir (Madan vd., 2016; Barinova vd., 2024).

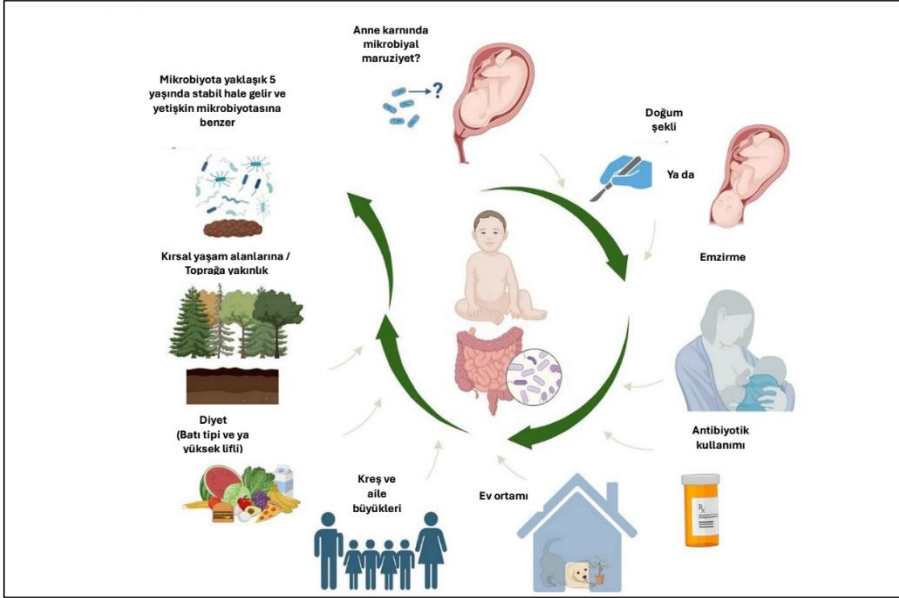
Ek gıdaya geçişle birlikte emzirmenin sürdürülmesi, mikrobiyotadaki çeşitlilik artışını dengelemekte ve aşırı disbiyoz gelişimini önlemektedir. Özellikle anne sütüyle eş zamanlı katı gıda alımı, *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* türlerinin oranını koruyarak immün toleransın devamını sağlamaktadır (Dogra vd., 2021; Coker vd., 2020). Bunun tersine, erken süttten kesme veya yalnızca formül mamaya geçiş, mikrobiyota olgunlaşmasının hızlı fakat dengesiz bir şekilde ilerlemesine neden olmaktadır (Reyman vd., 2019). Uzunlamasına yapılan çok merkezli bir kohort çalışması, katı gıdaya geçiş sonrası 3-5 yıl içinde mikrobiyotanın erişkin benzeri stabil bir düzene ulaştığını göstermiştir (Stinson vd., 2025). Ancak bu süreçte antibiyotik kullanımı, aşırı hijyen uygulamaları veya yetersiz diyet çeşitliliği gibi çevresel faktörler, bağırsak ekosisteminin kalıcı biçimde bozulmasına neden olabilmektedir (Suárez-Martínez vd., 2023; Busi vd., 2021).

Sonuç olarak, ek gıda döneminde mikrobiyal çeşitlilikteki artış, immünolojik olgunlaşma ve metabolik esneklik için temel oluşturur. Bu dönemin dengeli yönetilmesi, yaşam boyu sağlık üzerinde belirleyici etkilere sahiptir. Bu nedenle, beslenme rehberleri yalnızca makro ve mikro besin içeriğine değil, aynı zamanda mikrobiyota dostu gıda

çeşitliliğinin sağlanmasına da odaklanmalıdır (Li vd., 2024; Horwell vd., 2024).

## 5. Erken Çocuklukta Çevresel Etkiler ve Mikrobiyota

Erken çocukluk dönemi, mikrobiyal kolonizasyonun dinamik yapısının çevresel faktörlerden en yoğun şekilde etkilendiği dönemdir. Doğum şekli ve beslenme biçimi kadar antibiyotik kullanımı, hijyen uygulamaları, yaşam koşulları ve sosyoekonomik çevre de mikrobiyotanın olgunlaşma seyrini belirlemektedir (Şekil 2) (Suárez-Martínez vd., 2023; Horwell vd., 2024).



**Şekil 2.** Mikrobiyal senfoni: Yaşamın ilk beş yılında kolonik mikrobiyota gelişimini en çok etkileyen değişkenler (Horwell vd., 2024).

### **5.1. Antibiyotik Kullanımı**

Antibiyotik kullanımı, özellikle yaşamın ilk yıllarında bağırsak mikrobiyotasını en belirgin şekilde bozan çevresel faktörlerden biridir. Erken dönemde kullanılan antibiyotikler mikrobiyal çeşitliliği azaltarak faydalı bakterilerin baskılanmasına ve disbiyoz gelişimine yol açmaktadır (Dzidic vd., 2018; Wang vd., 2020). Bu değişiklikler kısa vadede ishal ve kandida kolonizasyonu gibi sorunlara neden olurken, uzun vadede obezite, astım ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi kronik durumlara yatkınlığı artırabilmektedir (Busi vd., 2021). Boylamsal çalışmalar, antibiyotik maruziyetinin özellikle sezaryenle doğan bebeklerde mikrobiyota dengesizliğini daha da belirgin hâle getirdiğini göstermektedir (Suárez-Martínez vd., 2023; Sinha vd., 2024). Mikrobiyotanın bireyler arasında genellikle nispeten stabil bir yapıya sahip olduğu bilinmesine rağmen antibiyotikler bu dengeyi en belirgin etkileyen etkenlerden biridir. Antibiyotik tedavisi farklı bireylerde farklı düzeylerde mikrobiyal kayıplara yol açmakta; bazı türlerin eski seviyelerine ulaşması aylar alabilirken, mikrobiyal çeşitlilikteki azalma çoğu zaman uzun süre devam etmektedir. Ayrıca bağırsak ekosistemi antibiyotik sonrasında yeniden şekillenirken, fırsatçı ve dirençli bakterilerin kolonizasyonuna daha açık hâle gelebilmekte; bu durum da mikrobiyotanın direnç genleri için bir rezervuar hâline dönüşmesine zemin hazırlamaktadır. Böylelikle sık antibiyotik kullanımı, yalnızca geçici bir mikrobiyal bozulmaya değil, aynı zamanda uzun vadeli sağlık risklerine de katkıda bulunmaktadır. (Karatay, 2019).

## 5.2. Hijyen Hipotezi ve Çevresel Maruziyet

Hijyen hipotezi, şehirleşme, aşırı hijyen uygulamaları ve mikroorganizmalarla temasın azalmasının çocuklarda alerjik ve otoimmün hastalık riskini artırdığını öne sürmektedir (Strachan, 1989; Tamburini vd., 2016). Yaşamın erken döneminde mikrobiyal uyarının yetersiz kalması, özellikle sezaryen doğum, steril yaşam koşulları ve sık antibiyotik kullanımı gibi faktörlerle birleştiğinde bağışıklık sisteminin sağlıklı biçimde olgunlaşmasını engelleyerek Th1/Th2 dengesini bozmakta ve immün toleransın gelişimini zayıflatmaktadır (Ekinci, 2015; Yıldızdaş, 2016). Buna karşılık, kırsal alanlarda veya çiftlik ortamında büyüyen çocukların daha zengin bir çevresel mikrobiyal çeşitliliğe maruz kaldıkları ve bu nedenle alerji prevalanslarının daha düşük olduğu bildirilmektedir (Meropol & Edwards, 2015). Bu bulgular, çevresel mikroplarla erken temasın immün sistem gelişiminde kritik bir rol oynadığını ve perinatal dönemdeki mikrobiyal çeşitliliğin doğal killer T hücreleri gibi immün bileşenler üzerinde kalıcı etkiler oluşturabileceğini göstermektedir (Olszak vd., 2012; Adamczak vd., 2024).

Evciil hayvan beslemek, özellikle köpek ve kediyle temas, çocukluk döneminde mikrobiyal çeşitliliği artıran bir başka faktördür. Hayvan teması, *Lactobacillus* ve *Bacteroides* türlerinin zenginleşmesini destekleyerek bağışıklık modülasyonuna katkı sağlar (Sinha vd., 2024). Ayrıca, dış ortamda oynama, toprak ve bitki mikroorganizmalarına maruz kalma, bağırsak mikrobiyotasının metabolik kapasitesini artırmaktadır (Horwell vd., 2024).

Sonuç olarak, modern yaşam tarzının getirdiği abartılı hijyen anlayışı, çocukların mikrobiyal maruziyetini azaltmakta ve özellikle sanayileşmiş toplumlarda alerjik hastalık prevalansındaki artışı açıklayan önemli mekanizmalardan biri olarak değerlendirilmektedir (Çatak, Demirci, & Yaman, 2021).

### **5.3. Sosyoekonomik Durum ve Yaşam Tarzı Faktörleri**

Sosyoekonomik düzey, beslenme çeşitliliği, konut koşulları, şehirleşme düzeyi ve sağlık hizmetlerine erişim gibi değişkenler aracılığıyla mikrobiyota kompozisyonunu dolaylı biçimde etkilemektedir (Adamczak vd., 2024). Düşük gelirli bölgelerde sık görülen enfeksiyonlar ve yetersiz beslenme, mikrobiyal çeşitliliği sınırlarken; yüksek gelirli toplumlarda aşırı hijyen ve düşük mikrobiyal maruziyet farklı bir disbiyoz biçimini ortaya çıkarabilmektedir (Tamburini vd., 2016).

Genel olarak, erken çocukluk döneminde çevresel faktörlerin mikrobiyota gelişimi üzerindeki etkileri çok boyutludur. Antibiyotik kullanımının dikkatli yönetimi, aşırı steril yaşam koşullarının azaltılması, doğayla etkileşim ve dengeli beslenme gibi stratejiler, sağlıklı bir mikrobiyal ekosistemin oluşumuna katkı sağlayabilir (Dzidic vd., 2018; Adamczak vd., 2024).

## **6. Sonuç ve Öneriler**

Son on yılda yapılan araştırmalar, mikrobiyotanın yaşamın en erken dönemlerinden itibaren insan sağlığı üzerindeki belirleyici rolünü ortaya koymuştur. Bu süreç doğum öncesi mikroplarla temasla başlayarak, doğum şekli, emzirme, ek gıda dönemi ve çevresel faktörlerle birlikte dinamik bir biçimde evrilmektedir (Suárez-Martínez

vd., 2023). Vajinal doğum, faydalı maternal mikrobiyotanın transferini teşvik ederek bebekte mikrobiyal çeşitliliği artırmakta; buna karşın sezaryen doğum gecikmiş ve farklılaşmış bir kolonizasyon paternine yol açmaktadır (Matharu vd., 2022; Stinson vd., 2025). Emzirme ve dengeli tamamlayıcı beslenme uygulamaları bu farkları azaltmakta ve immün sistem olgunlaşmasını desteklemektedir (Indrio & Marchese, 2024; Li vd., 2024).

Mikrobiyota gelişimindeki değişimler yalnızca erken dönemdeki sağlık sonuçlarını değil, yaşam boyu metabolik ve nöroimmün dengeleri de etkilemektedir. Bu nedenle **“ilk 1000 gün”** kavramı, yalnızca beslenme politikalarında değil, mikrobiyal programlama stratejilerinde de temel bir referans noktası haline gelmiştir (Sinha vd., 2024).

Son yıllarda yapılan boylamsal ve metagenomik çalışmalar, anne-bebek mikrobiyal etkileşimini çok boyutlu biçimde inceleyerek, mikrobiyota gelişimini etkileyen genetik, çevresel ve davranışsal faktörlerin kesişim noktalarını tanımlamıştır (Adamczak vd., 2024). 2024-2025 döneminde yapılan büyük ölçekli analizler, özellikle gerginlik düzeyinde mikrobiyal iletim mekanizmaları, emzirmenin tamponlayıcı etkileri ve tamamlayıcı beslenme sırasında diyet geçişlerinin rolü üzerine yoğunlaşmıştır (Horwell vd., 2024)

Gelecek araştırmalar, mikrobiyal çeşitliliğin yalnızca taksonomik düzeyde değil, metabolik işlev ve konakçı etkileşimi boyutunda da incelenmesini gerektirmektedir. Mikrobiyota değişikliklerinin hastalık riskine veya fizyolojik esnekliğe nasıl dönüştüğünü anlamak için metagenomik, metatranskriptomik ve metabolomik verilerin entegre kullanımı önerilmektedir (Lawson vd., 2024; Li vd., 2024). Ayrıca,

örnek toplama ve biyoinformatik analiz süreçlerinde metodolojik standardizasyon, araştırmalar arası karşılaştırılabilirliği ve klinik çeviriyi artıracaktır (Schimmel vd., 2022).

Politika düzeyinde, doğum ve beslenme uygulamalarının optimize edilmesi, gereksiz sezaryenlerin azaltılması, emzirmeyi destekleyen halk sağlığı programlarının güçlendirilmesi ve antibiyotik kullanımının rasyonelleştirilmesi, sağlıklı mikrobiyota gelişimi için öncelikli stratejiler olarak öne çıkmaktadır (Busi vd., 2021). Uzun vadeli olarak ise, erken mikrobiyota profillerinin erişkinlikteki hastalık sonuçlarıyla ilişkilendirildiği çok merkezli izlem çalışmaları, önleyici tıp uygulamaları ve bireyselleştirilmiş beslenme stratejileri için bilimsel temel oluşturacaktır (Horwell vd., 2024).

Sonuç olarak, mikrobiyota yalnızca bir biyolojik sistem değil, anne karnındaki süreçten itibaren insan yaşamının tüm evrelerini şekillendiren ekolojik bir kimliktir. Bu nedenle, multidisipliner yaklaşımlar ve bütünlleştirici halk sağlığı politikaları, geleceğin “*mikrobiyota temelli sağlık paradigması*”nın temelini oluşturacaktır.

## Kaynaklar

- Adamczak, A. M., Werblińska, A., Jamka, M., & Walkowiak, J. (2024). Maternal-Foetal/Infant Interactions-Gut Microbiota and Immune Health. *Biomedicines*, 12(3), 490. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12030490>
- Barinova, B. V., Ivanov, D. O., Buhtyreva, I. O., Dudurich, V. V., Polev, D. E., & Artouz, E. E. (2024). *Impact of the method of delivery and feeding practice on the gut microbiome of infants in the postnatal period. Journal of Obstetrics and Woman Disease*, 73(4), 5–18. <https://doi.org/10.17816/jowd630240>
- Barrientos, G., Ronchi, F., & Conrad, M. L. (2024). Nutrition during pregnancy: Influence on the gut microbiome and fetal development. *American journal of reproductive immunology (New York, N.Y. : 1989)*, 91(1), e13802. <https://doi.org/10.1111/aji.13802>
- Bhattacharyya, C., Barman, D., Tripathi, D., Dutta, S., Bhattacharya, C., Alam, M., Choudhury, P., Devi, U., Mahanta, J., Rasaily, R., Basu, A., & Paine, S. K. (2023). Influence of Maternal Breast Milk and Vaginal Microbiome on Neonatal Gut Microbiome: a Longitudinal Study during the First Year. *Microbiology spectrum*, 11(3), e0496722. <https://doi.org/10.1128/spectrum.04967-22>
- Busi, S. B., de Nies, L., Habier, J., Wampach, L., Fritz, J. V., Heintz-Buschart, A., May, P., Halder, R., de Beaufort, C., & Wilmes, P. (2021). Persistence of birth mode-dependent effects on gut microbiome composition, immune system stimulation and

- antimicrobial resistance during the first year of life. *ISME communications*, 1(1), 8. <https://doi.org/10.1038/s43705-021-00003-5>
- Catassi, G., Mateo, S. G., Occhionero, A. S., Esposito, C., Giorgio, V., Aloï, M., Gasbarrini, A., Cammarota, G., & Ianaro, G. (2024). The importance of gut microbiome in the perinatal period. *European journal of pediatrics*, 183(12), 5085-5101. <https://doi.org/10.1007/s00431-024-05795-x>
- Coker, M. O., Hoen, A. G., Dade, E., Lundgren, S., Li, Z., Wong, A. D., Zens, M. S., Palys, T. J., Morrison, H. G., Sogin, M. L., Baker, E. R., Karagas, M. R., & Madan, J. C. (2020). Specific class of intrapartum antibiotics relates to maturation of the infant gut microbiota: a prospective cohort study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 127(2), 217-227. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15799>
- Çatak, J., Demirci, A., & Yaman, M. (2021). Besin alerjileri ve mikrobiyota. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, (27), 902-910. <https://doi.org/10.31590/ejosat.998654>
- 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. <https://doi.org/10.1093/cdn/nzaa027>
- Dogra, S., Sakwinska, O., Soh, S. E., Ngom-Bru, C., Brück, W. M., Berger, B., Brüssow, H., Karnani, N., Lee, Y. S., Yap, F., Chong, Y. S., Godfrey, K. M., & Holbrook, J. D. (2015). Rate of establishing the gut microbiota in infancy has consequences for

- future health. *Gut microbes*, 6(5), 321–325.  
<https://doi.org/10.1080/19490976.2015.1078051>
- Dominguez-Bello, M. G., De Jesus-Laboy, K. M., Shen, N., et al. (2016). Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nature Medicine*, 22(3), 250-253. <https://doi.org/10.1038/nm.4039>
- Dotterud, C. K., Avershina, E., Sekelja, M., Simpson, M. R., Rudi, K., Storrø, O., Johnsen, R., & Øien, T. (2015). Does maternal perinatal probiotic supplementation alter the intestinal microbiota of mother and child? *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 61(2), 200-207.  
<https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000000781>
- DuPont, H. L., & Salge, M. M. H. (2023). The Importance of a Healthy Microbiome in Pregnancy and Infancy and Microbiota Treatment to Reverse Dysbiosis for Improved Health. *Antibiotics*, 12(11), 1617. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12111617>
- Dzidic, M., Boix-Amorós, A., Selma-Royo, M., Mira, A., & Collado, M. C. (2018). Gut Microbiota and Mucosal Immunity in the Neonate. *Medical sciences (Basel, Switzerland)*, 6(3), 56.  
<https://doi.org/10.3390/medsci6030056>
- Ede, G. (2019). *Anne süütünün ve yenidoğanın intestinal mikrobiyotasının maternal beslenme ile ilişkisi* [Doktora tezi, Hacettepe Üniversitesi].
- Gevers, D., Knight, R., Petrosino, J. F., Huang, K., McGuire, A. L., Birren, B. W., Nelson, K. E., White, O., Methé, B. A., & Huttenhower, C. (2012). The Human Microbiome Project: a

- community resource for the healthy human microbiome. *PLoS biology*, 10(8), e1001377. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001377>
- Gomez-Gallego, C., Garcia-Mantrana, I., Salminen, S., & Collado, M. C. (2016). The human milk microbiome and factors influencing its composition and activity. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 21(6), 400-405. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2016.05.003>
- Horwell, E., Bearn, P., & Cutting, S. M. (2024). A microbial symphony: A literature review of the factors that orchestrate the colonization dynamics of the human colonic microbiome during infancy and implications for future health. *Microbiome Research Reports*, 4(1), 1-20. <https://doi.org/10.20517/mrr.2024.32>
- Inchingolo, F., Inchingolo, A. D., Palumbo, I., Trilli, I., Guglielmo, M., Mancini, A.,
- Palermo, A., Inchingolo, A. M., & Dipalma, G. (2024). The impact of cesarean section delivery on intestinal microbiota: mechanisms, consequences, and perspectives—a systematic review. *International journal of molecular sciences*, 25(2), 1055. <https://doi.org/10.3390/ijms25021055>
- Indrio, F., & Marchese, F. (2024). Microbiota in the first 1000 days: Effect on health and diseases. *Global pediatricsnull*, 8, 100162. <https://doi.org/10.1016/j.gpeds.2024.100162>
- Karatay, E. (2019). Mikrobiyota, prebiyotik ve probiyotikler. *Anadolu Güncel Tıp Dergisi*, 1(3), 68-71.

- Köroğlu Onat, C. (2024). *Gebelik ve mikrobiyota*. In A. Dinç (Ed.), *Sağlık & Bilim 2024: Ebelik-IV* (pp. 101–108). Efe Akademi Yayınları.
- Köroğlu, E., Üstündağ, Y., Karadağ, K. Z., & Çalık, İ. (2025). Bağırsak mikrobiyotası ve mukozal bariyer disfonksiyonunun otoimmün hastalıkların patogenezindeki rolü. Y. Üstündağ & Z. Aşçı Toraman (Ed.), *Mikrobiyotaya multidisipliner yaklaşım* (ss. 281–296). Ubak Yayınları.
- Lawson, M. A., Dalby, M. J., Caim, S., Richardson, L. C., Koulman, A., Kiu, R., Gall, G. L., & Hall, L. J. (2024). Early life milk diets shape infant gut microbiota: evidence of microbial plasticity in response to breast and formula milk. *bioRxiv*, 2024-09. <https://doi.org/10.1101/2024.09.22.614312>
- LeMay-Nedjelski, L., Asbury, M. R., Butcher, J., Ley, S. H., Hanley, A. J., Kiss, A., Unger, S., Copeland, J. K., Wang, P. W., Stintzi, A., & O'Connor, D. L. (2021). Maternal diet and infant feeding practices are associated with variation in the human milk microbiota at 3 months postpartum in a cohort of women with high rates of gestational glucose intolerance. *The Journal of Nutrition*, 151(2), 320-329. <https://doi.org/10.1093/jn/nxaa248>
- Li, J., Dizzell, S., Jones, S. L., Kanji, S., Lau, J., Mousseau, A., Yousuf, E. I., Holloway, A. C., Ratcliffe, E. M., Stearns, J. C., Morrison, K. M., & Hutton, E. K. (2024). Early life exposures and the development of the infant gut microbiome: A review. *Canadian*

- Journal of Midwifery Research and Practice, 18 (2), 8-24.  
<https://doi.org/10.22374/cjmrp.v18i2.56>
- Li, J., Dizzell, S., Jones, S. L., Kanji, S., Lau, J., Mousseau, A., Yousuf, E. I., Holloway, A. C., Ratcliffe, E. M., Stearns, J. C., Morrison, K. M., & Hutton, E. K. (2024). Early life exposures and the development of the infant gut microbiome: A review. *Canadian Journal of Midwifery Research and Practice*, 18 (2), 8-24.  
<https://doi.org/10.22374/cjmrp.v18i2.56>
- Ma, J., Li, Z., Zhang, W., Zhang, C., Zhang, Y., Mei, H., ... & Wu, D. (2020). Comparison of gut microbiota in exclusively breast-fed and formula-fed babies: a study of 91 term infants. *Scientific reports*, 10(1), 15792.
- Madan, J. C., Madan, J. C., Hoen, A. G., Lundgren, S. N., Farzan, S. F., Cottingham, K. L., Morrison, H. G., Sogin, M. L., Li, H., Moore, J. H., Moore, J. H., & Karagas, M. R. (2016). Association of cesarean delivery and formula supplementation with the intestinal microbiome of 6-week-old infants. *JAMA Pediatrics*, 170 (3), 212-219.  
<https://doi.org/10.1001/JAMAPEDIATRICS.2015.3732>
- Martineau, E., & Clemente, J. C. (2021). Impact of delivery mode in early life microbiome and risk of disease. In *The Human Microbiome in Early Life* (pp. 109-133). Academic Press.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818097-6.00005-5>
- Meropol, S. B., & Edwards, A. (2015). Development of the infant intestinal microbiome: A bird's eye view of a complex

- process. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*, 105(4), 228-239. <https://doi.org/10.1002/BDRC.21114>
- Nishimura, R. Y., Barbieiri, P., de Castro, G. S., Jordao Jr, A. A., Perdoná, G. D. S. C., & Sartorelli, D. S. (2014). Dietary polyunsaturated fatty acid intake during late pregnancy affects fatty acid composition of mature breast milk. *Nutrition*, 30(6), 685-689. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.11.002>
- Olszak, T., An, D., Zeissig, S., Vera, M. P., Richter, J., Franke, A., ... & Blumberg, R. S. (2012). Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function. *Science*, 336(6080), 489-493. <https://doi.org/10.1126/science.1219328>
- Öröklü, C., & Şahin, N. H. (2018). Erken doğum ve mikrobiyota ilişkisi. *İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, (4), 383-392.
- Padilha, M., Danneskiold-Samsøe, N. B., Brejnrod, A., Hoffmann, C., Cabral, V. P., Iaucci, J. M., Sales, C. H., Fisberg, R. M., Cortez, R. V., Brix, S., Taddei, C. R., Kristiansen, K., & Saad, S. M. I. (2019). The human milk microbiota is modulated by maternal diet. *Microorganisms*, 7(11), 502. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7110502>
- Rahman, S. (2025). *Emzirme ve mikrobiyota*. Y. Üstündağ & Z. Aşçı Toraman (Ed.), *Mikrobiyotaya multidisipliner yaklaşım* (ss. 78–110). UBAK Yayınevi.
- Rey Reyman, M., Houten, M. A. V., Baarle, D. V., Bosch, A. A. T. M., Man, W. H., Chu, M. L. J. N., Arp, K., Watson, R. L., Sanders,

E. A. M., Fuentes, S., Bogaert, D., & Bogaert, D. (2019). Impact of delivery mode-associated gut microbiota dynamics on health in the first year of life.. *Nature Communications*, 10 (1), 4997-4997.

<https://doi.org/10.1038/S41467-019-13014-7>

Satokari, R., Grönroos, T., Laitinen, K., Salminen, S., & Isolauri, E. (2009). Bifidobacterium and Lactobacillus DNA in the human placenta. *Letters in applied microbiology*, 48(1), 8-12.

Schoultz, I., Claesson, M. J., Dominguez-Bello, M. G., Fåk Hållenius, F., Konturek, P., Korpela, K., Laursen, M. F., Penders, J., Roager, H., Vatanen, T., Öhman, L., & Jenmalm, M. C. (2025). Gut microbiota development across the lifespan: Disease links and health-promoting interventions. *Journal of internal medicine*, 297(6), 560-583. <https://doi.org/10.1111/joim.20089>

Selma-Royo, M., Dubois, L., Manara, S., Armanini, F., Cabrera-Rubio, R., Vallès-Colomer, M., González, S., Parra-Llorca, A., Escuriet, R., Bode, L., Martínez-Costa, C., Segata, N., & Collado, M. C. (2024). Birthmode and environment-dependent microbiota transmission dynamics are complemented by breastfeeding during the first year. *Cell Host & Microbe*, 32 (6), 996-1010. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2024.05.005>

Sinha, T., Brushett, S., Fernández-Pato, A., Garmaeva, S., Andreu-Sánchez, S., Spreckels, J. E., Mallon, C. A., Kuzub, N., Gois, M. B., Kruk, M., Jankipersadsing, S. A., Dekens, J., Gaćeša, R., Bang, C., Perenboom, C., Franke, A., Tytgat, H. L. P., Mottaz, S. C., Peters, L. L., ... Zhernakova, D. V. (2024). Pregnancy and

- early life gut microbiome: Influencing factors and health implications. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-5334252/v1>
- Stinson, L. F., Norrish, I., Mhembere, F., Cheema, A. S., Mullally, C. A., Payne, M. S., & Geddes, D. T. (2025). Seeding and feeding: nutrition and birth-associated exposures shape gut microbiome assembly in breastfed infants. *Gut microbes*, 17(1), 2557981.
- Strachan, D. P. (1989). Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ: British Medical Journal*, 299(6710), 1259. <https://doi.org/10.1136/bmj.299.6710.1259>
- Suárez-Martínez, C., Santaella-Pascual, M., Yagüe-Guirao, G., & Martínez-Graciá, C. (2023). Infant gut microbiota colonization: Influence of prenatal and postnatal factors, focusing on diet. *Frontiers in Microbiology*, 14, 1236254. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1236254>
- Tamburini, S., Shen, N., Wu, H. C., & Clemente, J. C. (2016). The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nature medicine*, 22(7), 713-722.
- Tang, M., & Marroquin, R. (2022). The role of the gut microbiome in the intergenerational transmission of the obesity phenotype: A narrative review. *Frontiers in Medicine*, 9, 1057424. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1057424>
- Treven, P., Mrak, V., Bogovič Matijašić, B., Horvat, S., & Rogelj, I. (2015). Administration of probiotics *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Lactobacillus gasseri* K7 during pregnancy and lactation changes mouse mesenteric lymph nodes and mammary gland

- microbiota. *Journal of Dairy Science*, 98(4), 2114-2128.  
<https://doi.org/10.3168/jds.2014-8519>
- Ünal, E. M., & Yılmaz, S. E. (2024). Maternal diyetin anne sütü aracılığıyla bebeğin mikrobiyota gelişimine etkisi. *Sağlık Akademisyenleri Dergisi*, 11(4), 608-614.
- Vacca, M., Raspini, B., Calabrese, F. M., Porri, D., Giuseppe, R. D., Chieppa, M., Liso, M., Cerbo, R., Civardi, E., Garofoli, F., Cena, H., & Angelis, M. D. (2022). The establishment of the gut microbiota in 1-year-aged infants: From birth to family food. *European Journal of Nutrition*, 61 (5), 2517-2530.  
<https://doi.org/10.1007/s00394-022-02822-1>
- Wang, S., Egan, M., Ryan, C. A., Boyaval, P., Dempsey, E. M., Ross, R. P., & Stanton, C. (2020). A good start in life is important-perinatal factors dictate early microbiota development and longer term maturation. *Fems Microbiology Reviews*, 44 (6), 763-781.  
<https://doi.org/10.1093/FEMSRE/FUAA030>
- Xie, H., Meng, L., Duan, X., Liang, X., Huang, T., Ma, G., Luo, H., Xiaomei, T., & Xiao, X. (2025). Establishment of the early gut microbiota in vaginally delivered infants: The influence of maternal gut microbiota outweighs vaginal microbiota. *Microbiology spectrum*, 13 (9), e01775-25.  
<https://doi.org/10.1128/spectrum.01775-25>
- Yıldızdaş, H. Y. (2016). Probiyotikler ve çocuklarda bağışıklık sistemi. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi*, 8(3), 5-10.

## **BÖLÜM 3:**

### **MİKROBİYOTAYI ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

Dr. Öğr. Üyesi Özge PALANCI AY

#### **Giriş**

İnsan vücudunda yalnızca insan hücreleri değil, aynı zamanda çok sayıda mikroorganizma da bulunmaktadır (El-Sayed vd., 2021). Vücudun tüm anatomik bölgelerinde yaşayan bu mikroorganizmaların (bakteriler, mantarlar, protozoalar vb.) oluşturduğu topluluk mikrobiyota olarak adlandırılmaktadır (İslam vd., 2024). Başka bir ifade ile mikrobiyota, insan vücudunda yer alan tüm mikroorganizmaların toplamını ifade etmektedir. Mikrobiyal topluluklar; gastrointestinal sistem, oral mukoza, tükürük, cilt, kulaklar, ürogenital sistem ve organların mukozal yüzeyleri dâhil olmak üzere vücudun pek çok bölgesinde bulunur (El-Sayed vd., 2021).

Mikrobiyota, insan sağlığının sürdürülmesinde kritik rol oynamaktadır. Sindirim ve bağışıklık sisteminin işleyişine katkıda bulunmakta; besin metabolizması, vitamin sentezi ve patojenlere karşı korunma gibi birçok biyolojik süreçte görev almaktadır (Hasan & Yang, 2019). Literatürde mikrobiyotada meydana gelen değişimlerin; alerjiler, diyabet, nörolojik bozukluklar, obezite, otoimmün hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar ve gastrointestinal hastalıklar gibi çeşitli sağlık sorunlarıyla ilişkili olduğu vurgulanmaktadır (Emir & Tatar, 2023; Leis vd., 2020). Her bireyin mikrobiyota kompozisyonu farklıdır ve bu çeşitliliği etkileyen birçok faktör bulunmaktadır (Emir & Tatar,

2023). Mikrobiyota, insan yaşamı boyunca değişim gösterse de özellikle yaşamın erken evrelerinde kazanılan mikrobiyal çeşitlilik uzun vadeli sağlık sonuçları açısından belirleyicidir (José vd., 2019). Mikrobiyotanın oluşumunda intrauterin dönemden itibaren birçok faktör rol oynamaktadır. Bebeğin doğum şekli, anne sütü veya formül mama ile beslenmesi, gestasyon yaşı, bireyin beslenme, yaşam tarzı alışkanlıkları, antibiyotikler ve ilaç kullanımı mikrobiyotayı etkileyen faktörler arasındadır (Mueller vd., 2015; Redondo-Useros vd., 2020; Tunçer & Yılmaz, 2021; Zhu vd., 2024). Mikrobiyotanın oluşumunda en belirleyici faktör ise anne faktörüdür (Güdül Öz & Balcı Yangın, 2020).

### **Anne Sağlığı ve Mikrobiyota**

Gebelik süreci, maternal mikrobiyota dahil annenin tüm vücut sistemlerini etkileyerek değişikliklere yol açabilmektedir. Bu değişiklikler yalnızca annenin fizyolojik süreçlerini değil fetüsün mikrobiyal kolonizasyonunu da etkilemektedir (Mueller vd., 2015). Gebelik döneminde özellikle maternal vajinal ve bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler kritik öneme sahiptir (Leis vd., 2020). Çünkü vajinal doğum sırasında bu bölgelerden yenidoğana dikey mikrobiyal geçiş olmaktadır. Dikey mikrobiyal geçiş patojen bir mikroorganizmanın doğumdan hemen önceki dönemde ve doğumdan sonraki dönemde anneden bebeğe aktarılmasıyla gerçekleşir (Di Simone vd., 2020). Bu geçiş amniyon sıvısı, plasenta, doğum kanalı, anne sütü ve doğum sonrası anne ile bebeğinin doğrudan teması ile gerçekleşmektedir (Nacar & Taşhan, 2021). Böylece bebek, yaşamın ilk

anlarından itibaren annenin mikrobiyotası ile karşılaşmakta olup bağışıklık sisteminin oluşmasında, metabolik süreçlerin şekillenmesi ve uzun dönem sağlık sonuçları üzerinde belirleyici rol oynamaktadır (Bokulich vd., 2016).

Doğum şekli, yenidoğanın mikrobiyotasının yapılanmasında önemli bir belirleyicidir (Zhu vd., 2024). Doğum sırasında yenidoğanın ilk büyük mikrobiyal kolonizasyonu doğumda, annenin mikrobiyotasıyla oluşmaktadır (Dominguez-Bello vd., 2016). Vajinal doğum ile doğan bebeklerin mikrobiyotası maternal vajinal mikrobiyotaya benzeyen bakteri toplulukları yönünden zengin iken, sezaryen ameliyatı ile doğan bebeklerin mikrobiyota yapısı maternal cilt mikrobiyotası yönünden zengindir (Demir, 2023; Zhu vd., 2024). Yapılan çalışmalarda sezaryen ameliyatı ile doğan bebeklerin mikrobiyal çeşitliliği vajinal doğum ile doğan bebeklere göre daha düşük olduğu belirtilmektedir (Kim vd., 2019; Leis vd., 2020). Yine yapılan bir çalışmada sezaryen ameliyatı ile doğan bebeklerde, maternal mikrobiyota maruziyetinin azalmasından dolayı alerji, astım, obezite ve tip 1 diyabet gelişme riskinin arttığı belirtilmektedir (Bokulich vd., 2016).

Gebelik süresi, özellikle bebeğin bağırsak mikrobiyotasının oluşumunu etkileyen önemli faktörlerden biridir. Miadında (zamanında) ve erken doğan (prematüre) bebeklerin mikrobiyotaları arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır (Demir, 2023; Nacar & Taşhan, 2021). Yapılan çalışmalarda erken doğan bebeklerin mikrobiyotasında patojen özelliğe sahip bakterilere zamanında doğan bebeklere göre daha fazla rastlandığı ve zamanında doğmuş olan

bebeklerin dışkı mikrobiyotasının çeşitliliğinin daha fazla olduğu belirtilmektedir (Demir, 2023; Henderickx vd., 2019; Nacar & Taşhan, 2021).

Maternal beslenme, gebelik ve emzirme döneminde hem anne hem de yenidoğanın mikrobiyotasını etkileyen önemli bir faktördür (Demir, 2023; Gdl z & Balcı Yangın, 2020). Anne diyetinde prebiyotik, probiyotik, lif ve bitkisel polisakkaritlerden zengin besinlerin yer alması, mikrobiyal çeşitliliği ve bağırsak mikrobiyota yapısını olumlu yönde desteklerken; alkol, fazla kafein ve zararlı maddeler içeren besinler mikrobiyal gelişimi olumsuz etkileyebilmektedir (Demir, 2023). Bu etkiler, gebelik sırasında annenin mikrobiyotasında görülen değişiklikler aracılığıyla fetüse ve erken yaşamda bebeğin bağırsak mikrobiyotasına aktarılır (Kurtbeyeğlu & Caferoğlu Akın, 2023). Yapılan çalışmalarda mikrobiyal kolonizasyonun uterusu başlayabileceği ve doğum sonrası emzirme yoluyla devam edebileceği ne sürülmektedir (Collado vd., 2016; Kurtbeyeğlu & Caferoğlu Akın, 2023). Bu nedenle, gebelik ve emzirme döneminde dengeli ve yeterli maternal beslenmenin sürdürülmesi, hem anne hem de yenidoğanın sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır. (Demir, 2023; Kurtbeyeğlu & Caferoğlu Akın, 2023).

Anne sütü, bebeğin mikrobiyotasının şekillenmesinde en temel ve en etkili kaynaktır (Dinleyici, 2020). Anne sütü içerdiği zengin mikrobiyal çeşitlilik ve prebiyotik bileşenler aracılığıyla bebeğin bağırsak kolonizasyonunu yönlendiren ve patojenlere karşı doğal koruma sağlayan eşsiz bir besindir (Iozzo & Sanguinetti, 2018; Nacar & Taşhan,

2021). Anne sütü ve formül mama ile beslenen bebeklerin bağırsak mikrobiyotaları arasında farklılıklar bulunmakta olup anne sütüyle beslenen yenidoğanların bağırsaklarında yararlı bakterilerinin sayısı fazla iken formül mama ile beslenen bebeklerde daha çok patojen özellikte olan bakteriler bulunmaktadır (Mueller vd., 2015; Tunçer & Yılmaz, 2021).

Gebelik, doğum şekli ve anne sütü ile beslenme gibi maternal faktörler bebeğin mikrobiyotasının niteliğini belirleyen temel faktörlerdendir (Dinleyici, 2020; Nacar & Ta  shan, 2021; Zhu vd., 2024). Bu süreçte maternal faktörler kadar bireyin ilaç kullanımı, yaşam tarzı ve beslenme davranışları da mikrobiyal çeşitliliği etkileyen faktörlerdendir.

### **İlaç Kullanımı**

İnsan mikrobiyotasını etkileyen faktörlerden biri kullanılan ilaçlardır. Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar, proton pompası inhibitörleri, opioidler, laksatifler gibi yaygın olarak kullanılan ilaçlar mikrobiyotanın bileşimi ve işlevine ciddi zararlar verebilmektedir (Emir & Tatar, 2023; Weersma vd., 2020). Proton pompası inhibitörleri özellikle bağırsak mikrobiyomunda kolonizasyon direncinin azalmasına ve enterik enfeksiyonların gelişmesine yol açabilmektedir (Weersma vd., 2020). Günümüzde yaygın olarak kullanılan ilaçlardan biri de antibiyotiklerdir. Antibiyotik kullanımı mikrobiyotanın bileşimini etkileyen önemli faktörlerden olmakla birlikte mikrobiyotanın sayı ve çeşitliliğinde azalmaya neden olmaktadır (Hasan & Yang, 2019). Antibiyotiklerin aşırı kullanımıyla birlikte,

antibiyotiklere dirençli patojenler artmakta, aynı zamanda yararlı bakterilerin de azalmasına neden olarak mikrobiyal çeşitliliği düşürebilmekte ve özellikle bağırsak mikrobiyotasının bozulmasına yol açabilmektedir (Francino, 2016; Hou vd., 2022; Karatay, 2019). Bu bağlamda özellikle gebelik, doğum ve doğum sonu dönemde kullanılan antibiyotik bebeğin bağırsak mikrobiyotasını önemli ölçüde etkilemektedir (Mueller vd., 2015). Gebelik döneminde kullanılan antibiyotik mikrobiyal disbiyozise neden olarak çocukluk döneminde, astım, obezite ve epilepsi riskini artırabilmektedir (Tunçer & Yılmaz, 2021). Yine sezaryen ameliyatı ile antibiyotiklerin birlikteliğinde mikrobiyotanın anne ve yenidoğan arasında doğal geçişini değiştireceği ve bu durumunda bağışıklık sistemi ve bebek sağlığı üzerinde potansiyel etkileri olabileceği belirtilmektedir (Leis vd., 2020; Tunçer & Yılmaz, 2021). Bu bağlamda mikrobiyota sağlığının korunması için ilaçlar gerekli olduğu durumlarda kullanılmalıdır.

## **Beslenme Şekli**

Bireyin beslenme alışkanlıkları mikrobiyotayı etkileyen faktörler arasında yer almakla birlikte bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonunda önemli bir faktördür (Demirer & Güneş, 2023). Bireyin tüketmiş olduğu besinler gastrointestinal sistemde bulunan mikroorganizmalarında besin kaynağı olduğu için tüketilen besinlerin çeşitliliğine göre bağırsak mikrobiyotasının bileşimi de değişkenlik gösterecektir (Koca vd., 2024). Ayrıca besinlerin sadece spesifik bileşimi değil, aynı zamanda bireyin yemek saatlerini ve beslenme davranışlarını da içeren uzun vadeli beslenme alışkanlıkları, bağırsak

mikrobiyotasında değişikliklere neden olmaktadır (Redondo-Useros vd., 2020).

Karbonhidratlar, konak ve bağırsak mikrobiyotası için temel bir enerji kaynağıdır. Özellikle sindirilemeyen karbonhidratların fermentasyonu kolonun enerji döngüsünü şekillendiren kritik bir süreçtir (Houghton vd., 2016; Özdemir, A., Büyüktuncer Demirel, 2017). Batı tarzı, işlenmiş ve liften fakir karbonhidrat tüketiminin artışı obezite prevalansındaki yükselişle ilişkilendirilmiştir (Koca vd., 2024). Özellikle yüksek fruktoz alımının karaciğerde steatozu artırdığı, bağırsak geçirgenliğini bozarak endotoksin düzeylerini yükselttiği ve disbiyozise yol açtığı belirtilmektedir (Houghton vd., 2016; Redondo-Useros vd., 2020).

Yüksek proteinli diyetlerde bitkisel veya hayvansal olma durumuna göre kullanılan protein kaynağı, bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonunu etkilemektedir (Conlon & Bird, 2014). Hayvansal protein yönünden zengin bir beslenme düzeninde, bağırsak mikrobiyotasında sağlık açısından risk oluşturabilecek mikroorganizmaların sayısında artış olurken buna karşılık yararlı ve koruyucu mikroorganizmaların sayısı azalacaktır (Houghton vd., 2016; Koca vd., 2024). Ayrıca peynir altı suyu proteini ve bezelye proteini gibi bitkisel ya da süt kaynaklı proteinlerin tüketilmesi, bağırsak için faydalı mikrobiyal grupların çoğalmasına, potansiyel olarak zararlı ve hastalıkla ilişkili türlerin ise azalmasına katkı sağlamaktadır (Kılınç & Uçar, 2022). Bu nedenle yüksek hayvansal protein alımının, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve kardiyovasküler risklerde artışla

ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Houghton vd., 2016; Koca vd., 2024).

Yüksek yağlı diyetlerin tüketimi kalp damar hastalıkları için önemli bir risk faktörü olup, bu riskin tekli ve çoklu doymamış yağların diyetle eklenmesiyle azaltılabileceği belirtilmektedir (Kılınç & Uçar, 2022). Doymuş yağlar açısından zengin, tekli ve çoklu doymamış yağlar bakımından fakir bir yapıya sahip olan batı tarzı beslenme alışkanlığı, düşük posa ile yüksek yağ, protein ve rafine karbonhidrat içeriği nedeniyle başta obezite olmak üzere çeşitli sağlık sorunlarına yol açmaktadır (Kılınç & Uçar, 2022; Koca vd., 2024). Bu beslenme biçimi ayrıca bağırsak mikrobiyotasında yararlı kabul edilen bazı bakteri gruplarının yoğunluğunu azaltarak bağırsak sağlığını olumsuz etkileyebilmektedir (Houghton vd., 2016).

### **Probiyotik ve Prebiyotikler**

Probiyotikler, yeterli miktarda alındığında insan sağlığını koruyan ve olumlu yönde etkileyen canlı mikroorganizmalardır (Hasan & Yang, 2019). Konak dokuya yerleşerek patojen bakterilerin kolonizasyonunu engeller, yararlı mikroorganizmaların gelişimini destekler ve böylece gastrointestinal mikrobiyota dengesinin korunmasına katkı sağlar (Hou vd., 2022). Ayrıca, patojenlerin bağırsak yüzeyine tutunmasını önleyerek, epitel bariyer bütünlüğünü destekleyerek ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesine aracılık ederek konağın immün yanıtlarını güçlendirebilir (Emir & Tatar, 2023).

Prebiyotikler, gastrointestinal mikroorganizmaların aktivitesinde veya kompozisyonunda seçici değişikliklere yol açan ve bu yolla konağa fayda sağlayan sindirilemeyen bileşenler olarak tanımlanmaktadır (Hasan & Yang, 2019; Özdemir & Büyüktuncer Demirel, 2017). Prebiyotiklerin tüketimi, probiyotik bakterilerin seçici olarak çoğalmasını teşvik ederek patojen kolonizasyonunu engelleyebileceği ve bağışıklık sisteminin işlevselliğini artırabileceği bildirilmektedir (Hou vd., 2022).

Bu kapsamda, gebelik ve doğum sonrası dönemde probiyotik ve prebiyotik içeren gıdaların anne beslenmesine dahil edilmesi, yalnızca annenin mikrobiyotasını desteklemekle kalmayıp bebeğin mikrobiyota gelişimi üzerinde de olumlu etkiler oluşturabilmektedir (Demir, 2023).

### **Yaşam Tarzı Faktörleri**

Mikrobiyotayı etkileyen faktörler çok boyutlu olmakla birlikte bireyin mikrobiyota dengesini etkileyen önemli faktörlerden biri yaşam tarzıdır. Akut ve kronik stresin bağışıklık sisteminin sağlıklı bir şekilde etkinleştirilmesinden, bağışıklığın baskılanmasına kadar uzanan zıt sağlık etkileri vardır (Conlon & Bird, 2014). Bu nedenle stres sadece beyni etkilemekle kalmaz, aynı zamanda beyin-bağırsak mikrobiyota eksenini aracılığıyla da bağışıklık sistemi ve gastrointestinal sistem gibi diğer sistemleri de etkiler (Conlon & Bird, 2014; Redondo-Useros vd., 2020). Stres beyin-bağırsak eksenini üzerinden kolonik motor aktiviteyi etkileyerek bağırsak mikrobiyota profilini değiştirebilir ve yararlı bakteri türlerinin azalmasına yol açabilir (Conlon & Bird, 2014). Stres, hem bağırsak mikrobiyotası hem de beyin fonksiyonları üzerinde çift

yönlü etkilere sahiptir ve bu nedenle bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler beyin fonksiyonlarını ve ruh hâlini de etkileyebilir (Ünal, 2020). Ayrıca stres, bağırsak bariyeri geçirgenliğine zarar verebilir iltihaplanma ve disbiyoz gelişimi gibi sorunlara yol açabilir (Redondo-Useros vd., 2020; Ünal, 2020).

Uyku düzeni, bağırsak mikrobiyotasının bileşimini ve işlevini etkileyen yaşam tarzı faktörlerinden birisidir (Seredyński vd., 2024). Birey için yetersiz uyku vücudu için önemli bir stres kaynağı olup bazı proinflamatuvar sitokinlerin artışına ve sirkadiyen ritmin bozulmasına yol açabilmektedir (Redondo-Useros vd., 2020). Bu ritim bozukluğu, çeşitli hormonların ve bağırsak mikroorganizmalarının aktivitesini etkileyerek mikrobiyota dengesinin bozulmasına neden olabilmektedir (Sen vd., 2021). Bireyin uyku kalitesinin iyi olduğu durumlarda bazı yararlı bakterilerin vücutta daha yüksek düzeyde bulunması ve bilişsel performansta artış ile ilişkilendirilmiştir (Redondo-Useros vd., 2020; Seredyński vd., 2024). Literatürde uyku ve mikrobiyota etkileşimindeki mekanizmalar tam olarak açıklanamamış olsa da GABA ve serotonin gibi nörotransmitterlerin bazı bağırsak bakterileri tarafından üretildiği ve bu moleküllerin uyku düzeninde kritik rol oynadığı bilinmektedir (Redondo-Useros vd., 2020). Ayrıca obez bireylerde yetersiz uyku, geç kronotip ve yüksek kalorili yiyeceklere yönelim gibi alışkanlıklar sirkadiyen ritmi bozarak leptin ve ghrelin gibi iştah düzenleyici hormonlarda değişikliklere yol açmaktadır. Bu nedenle yetersiz uyku, beslenme davranışları ve bağırsak mikrobiyota yapısı arasında karşılıklı bir etkileşim olduğu kabul edilmektedir (Demirer & Güneş, 2023).

Fiziksel aktivite, bireydeki mikrobiyota bileşimini ve çeşitliliğini olumlu yönde etkileyen yaşam tarzı faktörlerinden birisidir (Çelik & Ayyıldız, 2022). Fiziksel olarak daha aktif bireylerin, hareketsiz kişilere kıyasla vücutlarında daha fazla bakterilere sahip olup, bu durum diyet ve fiziksel aktivitenin birlikteliği ile bağırsak mikrobiyotasını şekillendirdiği bildirilmektedir (Conlon & Bird, 2014; Redondo-Useros vd., 2020). Orta düzeyde fiziksel aktivite, kaslardaki kolesterol, glikoz ve lipid metabolizmasını düzenleyen daha yüksek bütirat seviyeleri ile bakteriyel fonksiyonları etkilemektedir. Ayrıca, bu düzeyde egzersizler bağırsak IgA üretimini ve belirli lenfosit popülasyonlarını uyararak immün yanıtı güçlendirebilir ve bağırsak geçiş süresini kısaltarak bağırsak mikrobiyotası bileşimini önemli ölçüde şekillendirmektedir (Mach & Fuster-Botella, 2017; Redondo-Useros vd., 2020). Mikrobiyota ve egzersiz arasındaki ilişki veya fonksiyonlar tam olarak bilinmemekle birlikte; literatürde yapılmış olan bazı çalışmalarda fiziksel aktivitenin bağırsak mikrobiyota kompozisyonu üzerinde etkisi olduğu belirtilmiştir (Koca vd., 2024; Mach & Fuster-Botella, 2017).

## **Sonuç**

Mikrobiyota, insan sağlığı için önemli bir unsur olmakla birlikte maternal faktörler, beslenme, yaşam tarzı, ilaç kullanımı gibi faktörlerden etkilenmektedir. Bu faktörler mikrobiyotanın bileşimini şekillendirmekle birlikte bireyin bağışıklık sisteminin güçlenmesi, metabolik işlevlerinin düzenlenmesi ve yaşam boyu sağlık sonuçlarının iyileştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Özellikle gebelik ve emzirme dönemlerinde maternal mikrobiyota, fetüs ve yenidoğanın

erken yaşam mikrobiyal kolonizasyonunu belirleyerek uzun vadeli sağlık ve hastalık risklerini etkilemektedir. Sonuç olarak, mikrobiyotayı etkileyen faktörlerin bütüncül olarak ele alınması ve özellikle anne-çocuk sağlığı bağlamında değerlendirilmesi; koruyucu sağlık hizmetlerinin güçlendirilmesi, hastalıkların erken dönemde önlenmesi ve yaşam boyu sağlığın desteklenmesi için önemlidir. Bu doğrultuda, hemşireler başta olmak üzere sağlık profesyonelleri mikrobiyota odaklı yaklaşımları klinik uygulamalara entegre etmesi ve toplumda farkındalık oluşturabilmesi önerilmektedir.

## Kaynakça

- Bokulich, N. A., Chung, J., Battaglia, T., Henderson, N., Jay, M., Li, H., D. Lieber, A., Wu, F., Perez-Perez, G. I., Chen, Y., Schweizer, W., Zheng, X., Contreras, M., Dominguez-Bello, M. G., & Blaser, M. J. (2016). Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Science Translational Medicine*, 8(343), 343ra82. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aad7121>
- Çelik, M. N., & Ayyıldız, F. (2022). Egzersiz ve Bağırsak Mikrobiyotası Arasındaki İlişki. *İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 7(2), 365–372.
- Collado, M. C., Rautava, S., Aakko, J., Isolauri, E., & Salminen, S. (2016). Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Scientific Reports*, 6(October 2015), 1–13. <https://doi.org/10.1038/srep23129>
- Conlon, M., & Bird, A. (2014). The Impact of Diet and Lifestyle on Gut Microbiota and Human Health. *Nutrients*, 7(1), 17–44. <https://doi.org/10.3390/nu7010017>
- Demir, R. (2023). Mikrobiyotanın Yenidoğan Özelinde İncelenmesi ve Yenidoğan Mikrobiyotasını Etkileyen Faktörler. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi*, 20(3), 1962–1967. <https://doi.org/10.38136/jgon.1081210>
- Demirer, B., & Güneş, M. (2023). Beslenme ve Fiziksel Aktivite ile Mikrobiyota Modülasyonunun Obezite Üzerine Etkileri. In A.

Bilgili (Ed.), *Sağlık Bilimlerinde Güncel Tartışmalar* (1. baskı, pp. 75–88). BİDGE Yayınları.

[https://www.researchgate.net/profile/Buesra-Demirer/publication/374976764\\_Beslenme\\_ve\\_Fiziksel\\_Aktivite\\_ile\\_Mikrobiyota\\_Modulasyonunun\\_Obezite\\_Uzerine\\_Etkileri/links/653a161e24bbe32d9a6f26ff/Beslenme-ve-Fiziksel-Aktivite-ile-Mikrobiyota-Moduelasyonunun-Obezite-Uezerine-Etkileri.pdf#page=75](https://www.researchgate.net/profile/Buesra-Demirer/publication/374976764_Beslenme_ve_Fiziksel_Aktivite_ile_Mikrobiyota_Modulasyonunun_Obezite_Uzerine_Etkileri/links/653a161e24bbe32d9a6f26ff/Beslenme-ve-Fiziksel-Aktivite-ile-Mikrobiyota-Moduelasyonunun-Obezite-Uezerine-Etkileri.pdf#page=75)

Di Simone, N., Santamaria Ortiz, A., Specchia, M., Tersigni, C., Villa, P., Gasbarrini, A., Scambia, G., & D'Ippolito, S. (2020). Recent Insights on the Maternal Microbiota: Impact on Pregnancy Outcomes. *Frontiers in Immunology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.528202>

Dinleyici, M. (2020). Anne Sütü Mikrobiyotası. *OSMANGAZİ JOURNAL OF MEDICINE*, 25–29. <https://doi.org/10.20515/otd.683619>

Dominguez-Bello, M. G., De Jesus-Laboy, K. M., Shen, N., Cox, L. M., Amir, A., Gonzalez, A., Bokulich, N. A., Song, S. J., Hoashi, M., Rivera-Vinas, J. I., Mendez, K., Knight, R., & Clemente, J. C. (2016). Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nature Medicine*, 22(3), 250–253. <https://doi.org/10.1038/nm.4039>

El-Sayed, A., Aleya, L., & Kamel, M. (2021). Microbiota's role in health and diseases. *Environmental Science and Pollution*

*Research*, 28(28), 36967–36983. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-14593-z>

Emir, A., & Tatar, T. (2023). Mikrobiyotaya Etki Eden Bazı Etmenler. *Kastamonu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 2(3), 166–175.

Francino, M. P. (2016). Antibiotics and the Human Gut Microbiome: Dysbioses and Accumulation of Resistances. *Frontiers in Microbiology*, 6. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01543>

Güdül Öz, H., & Balcı Yangın, H. (2020). En Önemli Miras Anne Mikrobiyotası. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 7(3), 285–291. <https://doi.org/10.31125/hunhemsire.834219>

Hasan, N., & Yang, H. (2019). *Factors affecting the composition of the gut microbiota , and its modulation.* 1–31. <https://doi.org/10.7717/peerj.7502>

Henderickx, J. G. E., Zwartink, R. D., van Lingen, R. A., Knol, J., & Belzer, C. (2019). The Preterm Gut Microbiota: An Inconspicuous Challenge in Nutritional Neonatal Care. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00085>

Hou, K., Wu, Z. X., Chen, X. Y., Wang, J. Q., Zhang, D., Xiao, C., Zhu, D., Koya, J. B., Wei, L., Li, J., & Chen, Z. S. (2022). Microbiota in health and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4>

- Houghton, D., Stewart, C., Day, C., & Trenell, M. (2016). Gut Microbiota and Lifestyle Interventions in NAFLD. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(4), 447. <https://doi.org/10.3390/ijms17040447>
- Iozzo, P., & Sanguinetti, E. (2018). Early Dietary Patterns and Microbiota Development: Still a Way to Go from Descriptive Interactions to Health-Relevant Solutions. *Frontiers in Nutrition*, 5. <https://doi.org/10.3389/fnut.2018.00005>
- Islam, M., Mahbub, N. U., & Grant, G. (2024). *Gut bacteria : an etiological agent in human pathological conditions*. October, 1–20. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1291148>
- José, M., Compte, J., Moriano-gutierrez, S., Vallès, Y., Jiménez-hernández, N., Pons, X., Artacho, A., & Francino, M. P. (2019). Metabolic adaptation in the human gut microbiota during pregnancy and the first year of life. *EBioMedicine*, 39, 497–509. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.10.071>
- Karatay, E. (2019). Mikrobiyota, probiyotik ve prebiyotikler. *Anadolu Güncel Tıp Dergisi*, 1(3), 68–71.
- Kim, H., Sitarik, A. R., Woodcroft, K., Johnson, C. C., & Zoratti, E. (2019). Birth Mode, Breastfeeding, Pet Exposure, and Antibiotic Use: Associations With the Gut Microbiome and Sensitization in Children. *Current Allergy and Asthma Reports*, 19(4), 17–19. <https://doi.org/10.1007/s11882-019-0851-9>
- Kılınç, G. E., & Uçar, A. (2022). Farklı Beslenme Şekilleri ve İntestinal

- Mikrobiyota. *Sağlık Bilimlerinde Değer*, 12(1), 164–170.  
<https://doi.org/10.33631/sabd.1055528>
- Koca, M., Koca, E. E., & Ünal Turhan, E. (2024). Relationship of nutrition and physical activity with gut microbiota. *Food and Health*, 10(2), 160–168. <https://doi.org/10.3153/FH24015>
- Kurtbeyoğlu, E., & Caferoğlu Akın, Z. (2023). Maternal Beslenme , Mikrobiyota ve Krononütrisyon. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 12(4), 2059–2067.
- Leis, R., Carmen, M., Amores, C., Idis-icsiii, N. P., Santiago, U. De, Compostela, D., & De, T. (2020). *Factors influencing microbiota* . 20(december), 17–35.
- Mach, N., & Fuster-Botella, D. (2017). Endurance exercise and gut microbiota: A review. *Journal of Sport and Health Science*, 6(2), 179–197. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2016.05.001>
- Mueller, N. T., Bakacs, E., Combellick, J., Grigoryan, Z., & Maria, G. (2015). The infant microbiome development: mom matters. *Trends in Molecular Medicine*, 21(2), 109–117. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.12.002>.The
- Nacar, G., & Taşhan, S. T. (2021). Kadın Sağlığı ve Mikrobiyota. *Kadın Sağlığı ve Hemşireliği Dergisi*, 7(1), 48–70.
- Özdemir, A., Büyüktuncer Demirel, Z. (2017). Beslenme ve mikrobiyota ilişkisi. *J Biotechnol and Strategic Health Res*, 1(Special Issue), 25–33.

- Redondo-Useros, N., Nova, E., González-Zancada, N., Díaz, L. E., Gómez-Martínez, S., & Marcos, A. (2020). Microbiota and Lifestyle: A Special Focus on Diet. *Nutrients*, 12(6), 1776. <https://doi.org/10.3390/nu12061776>
- Sen, P., Molinero-Perez, A., O’Riordan, K. J., McCafferty, C. P., O’Halloran, K. D., & Cryan, J. F. (2021). Microbiota and sleep: awakening the gut feeling. *Trends in Molecular Medicine*, 27(10), 935–945. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2021.07.004>
- Seredyński, T., Mądry, W., Mazurkiewicz, A., Kołodziej, M., Męczyńska, J., Saiuk, N., Kozicz, M. A., Wojciechowska, A., Marcicka, J., & Salasa, W. (2024). Unraveling the Influence of Lifestyle Choices on Microbiota Diversity – A Comprehensive Review. *Journal of Education, Health and Sport*, 66, 50074. <https://doi.org/10.12775/JEHS.2024.66.012>
- Tunçer, N., & Yılmaz, H. Ö. (2021). Anne ve Bebek Sağlığında İntestinal Mikrobiyota ve Probiyotikler. *BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ DERGİSİ*, 6, 14–25.
- Ünal, S. (2020). Mikrobiyata, Stres ve Anksiyete Bozuklukları. In S. Ünal (Ed.), *Mikrobiyata ve Psikiyatrik Hastalıklar* (1. Baskı, pp. 19–23). Türkiye Klinikleri. [https://www.researchgate.net/profile/Suheyyla-Unal/publication/343239351\\_Mikrobiyata\\_Stres\\_ve\\_Anksiyete\\_Bozukluklari\\_Microbiota\\_Stress\\_and\\_Anxiety\\_Disorders/links/5](https://www.researchgate.net/profile/Suheyyla-Unal/publication/343239351_Mikrobiyata_Stres_ve_Anksiyete_Bozukluklari_Microbiota_Stress_and_Anxiety_Disorders/links/5)

flf0edb299bf1720d68768f/Mikrobiyata-Stres-ve-Anksiyete-  
Bozukluklari-Microbiota-Stress-and-Anxiety-Disorders.pdf

Weersma, R. K., Zhernakova, A., & Fu, J. (2020). Interaction between drugs and the gut microbiome. *Gut*, 69(8), 1510–1519. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-320204>

Zhu, B., Edwards, D. J., Spaine, K. M., Edupuganti, L., Matveyev, A., Serrano, M. G., & Buck, G. A. (2024). The association of maternal factors with the neonatal microbiota and health. *Nature Communications*, December 2023. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-49160-w>

## BÖLÜM 4:

### MİKROBİYOTANIN FONKSİYONLARI

Arş. Gör. Şura DAL

Prof. Dr. İlknur KAHRİMAN

#### Giriş

İnsan vücudu, yalnızca insan hücrelerinden değil, aynı zamanda onu çevreleyen ve sayıca insan hücrelerinden fazla olan mikrobiyal topluluklardan oluşan karmaşık bir ekosistemdir (Gilbert vd., 2018). Mikrobiyota, başta gastrointestinal sistem olmak üzere deri, ağız, solunum yolları ve ürogenital kanal gibi mukozal yüzeylerde yerleşik olan bakteriler, arkealar, virüsler ve mantarlardan oluşmaktadır (Louis vd., 2017). Bu mikrobiyom insan genomundan yaklaşık 100 kat daha fazla genetik materyal içermektedir (Gilbert vd., 2018).

İnsan mikrobiyotası ile konak organizma arasındaki simbiyotik ilişki; gastrointestinal mikrobiyota, enerji metabolizması, immün yanıtın düzenlenmesi, mukozal bariyer bütünlüğünün sağlanması, vitamin sentezi, sinir sistemiyle etkileşim ve hormonal regülasyon gibi çok sayıda fizyolojik işlevde hayati rollere sahiptir (Louis vd., 2017; Parada Venegas vd., 2019; Peng vd., 2009). Bu yönüyle mikrobiyota, yalnızca pasif bir yaşam formu değil, konak organizmanın bütüncül sağlığını etkileyen aktif bir biyolojik düzenleyici olarak değerlendirilmektedir (Ríos-Covián vd., 2016; Koh vd., 2016).

Beslenme alışkanlıkları, doğum şekli ve yaşamın erken dönemlerindeki çevresel maruziyetler mikrobiyotanın yapısını doğrudan etkilerken; bu etki, bireyin ilerleyen yaşamındaki sağlık durumu üzerinde kalıcı ve belirleyici bir rol oynamaktadır (Tanaka & Nakayama, 2017). Mikrobiyotanın sağlık üzerindeki bu belirleyici rolü sadece gastrointestinal sistem düzeyinde değil, aynı zamanda sistemik etkilerle ilişkili pek çok kronik hastalık açısından etkili olmaktadır (Ríos-Covián vd., 2016).

Sağlıklı bireylerde mikrobiyal çeşitlilik oldukça yüksektir ve bu çeşitlilik, fizyolojik dengenin korunması açısından kritik öneme sahiptir (Tanaka & Nakayama, 2017). Ancak bu dengeyi bozan antibiyotik kullanımı, sezaryen doğum, yetersiz emzirme, yanlış beslenme ve kronik stres gibi faktörler, mikrobiyotada “disbiyozis” adı verilen yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açabilmektedir (Tanaka & Nakayama, 2017; Furusawa vd., 2013). Disbiyotik durumlar, başta inflamatuvar bağırsak hastalıkları, obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, nörolojik bozukluklar ve ruhsal sorunlar olmak üzere pek çok kronik hastalığın patofizyolojisiyle ilişkilendirilmiştir (Mallick vd., 2024; Mohajeri vd., 2018).

Mikrobiyota, fizyolojik sistemler üzerindeki etkilerini; mikrobiyal metabolitler, sinyal iletimi, nörotransmitter üretimi ve bağışıklık yanıtının düzenlenmesi gibi çeşitli biyolojik mekanizmalar aracılığıyla gerçekleştirmektedir (Parada Venegas vd., 2019, Koh vd., 2016; Tanaka & Nakayama, 2017). Bu nedenle günümüzde mikrobiyota, yalnızca gastrointestinal sağlığın değil aynı zamanda metabolik, immünolojik,

nörolojik ve kardiyovasküler sistemlerin sürdürülebilirliği açısından da merkezî bir konumda yer almaktadır (Gilbert vd., 2018; Louis vd., 2017).

### **Mikrobiyotanın Fizyolojik Sistemlerdeki Rolü**

İnsan mikrobiyotası; sindirim, bağışıklık, sinir, endokrin ve kardiyovasküler sistemler başta olmak üzere çok sayıda fizyolojik sistemin işleyişine katılan aktif bir biyolojik yapı olarak tanımlanmaktadır (Gilbert vd., 2018).

Mikrobiyota, sindirim sistemindeki temel görevlerinden biri olarak, kompleks karbonhidratları fermente eder ve bu süreçte kısa zincirli yağ asitleri (SCFA'lar) üretir (Louis & Flint, 2017). Özellikle bütirat, propiyonat ve asetat gibi bileşikler, kolon epitel hücreleri için temel enerji kaynağını oluşturur (Gilbert vd., 2018; Louis & Flint, 2017). Ayrıca bu bileşikler mukus üretimini artırarak bağırsak bariyerinin güçlenmesine katkı sağlar (Parada Venegas vd., 2019). SCFA'lar; claudin-1, occludin ve zonula occludens-1 (ZO-1) gibi sıkı bağlantı proteinlerinin üretimini artırarak bağırsak epitelinin bütünlüğünü korur ve patojen mikroorganizmaların ve toksinlerin sistemik dolaşıma geçişini engeller (Peng vd., 2009). Ayrıca bağırsak pH'sını düşürerek zararlı bakterilerin çoğalmasını baskılar (Ríos-Covián vd., 2016). Tüm bu mekanizmalar aracılığıyla mikrobiyota, yalnızca sindirim sürecine değil aynı zamanda bağışıklık sistemiyle etkileşime girerek genel bağırsak sağlığının sürdürülebilmesine de önemli katkılar sağlamaktadır (Koh vd., 2016).

Yaşamın erken dönemlerinde mikrobiyota ile bağışıklık sistemi arasındaki etkileşim, immün sistemin sağlıklı gelişimi için kritik öneme sahiptir (Koh vd., 2016; Tanaka & Nakayama, 2017). Doğum şekli, emzirme süresi ve antibiyotik kullanımı gibi faktörler mikrobiyal kolonizasyonun bileşimini etkileyerek immün sistemin olgunlaşma sürecini doğrudan şekillendirmektedir (Tanaka & Nakayama, 2017). Mikrobiyotaya ait yapısal bileşenler ve metabolitler özellikle düzenleyici T hücrelerinin farklılaşmasını destekleyerek immün toleransın oluşumuna katkı sağlamaktadır (Belkaid & Hand, 2014).

Mikrobiyota kökenli sinyaller, konak bağışıklık sistemini uyarma görevini üstlenen “pattern recognition receptor (PRR)” ailesine ait Toll-like reseptörler (TLR’ler) aracılığıyla algılanmaktadır (Furusawa vd., 2013). Bu etkileşim, özellikle dendritik hücrelerin sitokin üretimini arttırarak, immün yanıtının türünü ve gücünü belirlemektedir. Özellikle TLR2 ve TLR4 gibi reseptörler, bağırsak mikroorganizmaları tarafından aktive edilerek, mukozal bağışıklık yanıtlarının sürdürülmesinde önemli role sahiptir (Belkaid & Hand, 2014). Ayrıca IL-10 ve TGF- $\beta$  gibi antienflamatuvar sitokinlerin salınımını uyararak, bağışıklık sisteminin konak dokuya ya da çevresel antijenlere karşı aşırı yanıt geliştirmesini önleyen immün mekanizmalarının sürdürülmesine katkı sağlamaktadır (Furusawa vd., 2013).

Bağırsak mikrobiyotası, IgA üretimini destekleyerek mukozal bağışıklık yanıtlarının güçlenmesine ve patojen kolonizasyonunun sınırlandırılmasına da katkı sağlamaktadır (Belkaid & Hand, 2014; Furusawa vd., 2013). Mikrobiyotaya ait kısa zincirli yağ asitlerinin

özellikle de butiratın, T hücrelerinin farklılaşmasını artırdığı ve bu sayede otoimmün hastalıklar ile alerjik yanıtların önlenmesine katkı sağladığı bilinmektedir (Mallick vd., 2024).

Bağırsak mikrobiyotası ile merkezi sinir sistemi arasındaki çift yönlü etkileşim, literatürde "bağırsak-beyin eksen" olarak tanımlanmaktadır (Belkaid & Hand, 2014). Bu eksen, nörogelişim süreçlerinin yanı sıra stres yanıtı ve davranışsal işlevlerin düzenlenmesinde temel bir rol üstlenmektedir (Belkaid & Hand, 2014). Yapılan çalışmalar, özellikle *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türleri gibi yararlı bağırsak bakterilerinin serotonin, GABA ve dopamin gibi nörotransmitterlerin sentezine katkı sağladığını ortaya koymaktadır (Diaz Heijtz vd., 2010; Mohajeri vd., 2018). Bu nörokimyasal bileşikler; beynin duygudurum düzenleme, stresle başa çıkma ve davranışsal tepkiler oluşturma işlevlerinde kritik roller üstlenmektedir (Cheng vd., 2024).

Mikrobiyota tarafından sentezlenen kısa zincirli yağ asitleri, vagus siniri aracılığıyla merkezi sinir sistemine doğrudan sinyal iletmektedir (Mansuy-Aubert & Ravussin, 2023; Dalile vd., 2019). Yapılan deneysel çalışmalar, SCFA'ların beyindeki enflamatuvar yanıtları baskıladığını; öğrenme ve hafıza süreçleriyle ilişkili beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF) düzeylerini artırdığını ve stres tepkilerini dengelediğini ortaya koymuştur (Dalile vd., 2019; Silva vd., 2020). Ayrıca SCFA'ların, depresyon fizyopatolojisinde, hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aksının düzenlenmesi ve inflamatuvar yanıtların kontrolü gibi çeşitli biyolojik mekanizmalar üzerinden etkili olduğu bilinmektedir (Cheng vd., 2024; Silva vd., 2020). Bunun yanı sıra, SCFA'ların merkezi sinir

sisteminde mikrogial hücre aktivasyonunu baskılayarak nöroenflamatuvar yanıtları azalttığı; bu etkisini ise nükleer faktör kappa B (NF-κB) sinyal yollarını inhibe ederek gösterdiği bilinmektedir. (Cheng vd., 2024).

Mikrobiyota, özellikle enerji metabolizması ve hormonal düzenleme süreçlerinde önemli rol oynamaktadır (Canfora vd., 2015). SCFA'lar, bağırsakta yer alan enteroendokrin hücreleri uyararak, tokluk hissini artıran glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve peptid YY (PYY) gibi hormonların salınımını destekler (Canfora vd., 2015; Byrne vd., 2015). GLP-1, pankreastan insülin sekresyonunu uyarırken; PYY mide boşalmasını yavaşlatarak iştah kontrolü ve tokluk hissini düzenler (Byrne vd., 2015). Ayrıca SCFA'lar, karaciğer ve kas hücrelerinde enerji dengesini düzenleyen AMP-activated protein kinase (AMPK) adlı enzimi aktive ederek hücrelerin glukozu daha verimli kullanmasını ve yağ asitlerini enerjiye dönüştürmesini sağlayarak insülin duyarlılığını artırır ve metabolik dengeye katkı sağlar (Gao vd., 2009).

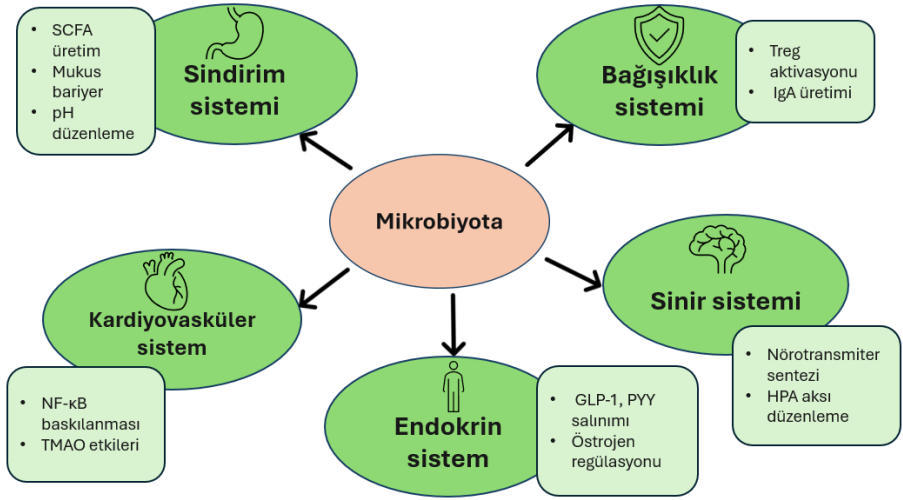
Mikrobiyotaya ait bazı enzimler; özellikle β-glukuronidaz, karaciğerde konjuge edilip safra yoluyla atılan östrojen türevlerini bağırsakta yeniden aktive ederek bu hormonların enterohepatik dolaşıma katılmasını sağlar. Böylece dolaşımdaki östrojen seviyelerinin korunmasına yardımcı olur ve hormonal dengenin sürdürülebilmesinde önemli bir rol oynamaktadır (Kwa vd., 2016).

SCFA'lar, damar endotel hücrelerinde antiinflamatuvar etkiler göstererek vasküler sağlığın korunmasına ve kan basıncının düzenlenmesine yardımcı olmaktadır (Canfora vd., 2015). Damar

endotel hücrelerinde yer alan “nükleer faktör kappa B” (NF-κB) yolaklarını baskılayarak, bağışıklık yanıtı ve inflamatuvar süreçlerde görev alan genlerin aktivitesini düzenlemektedir (Cheng vd., 2024). Aşırı aktive olduğunda damar duvarında enflamasyonu tetiklemekte, SCFA’lar bu yolu inhibe ederek damar bütünlüğünü korumakta ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler bozuklukların gelişimini önlemeye yardımcı olmaktadır (Han vd., 2024)

Öte yandan, mikrobiyotada dengenin bozulduğu disbiyotik durumlarda bazı zararlı metabolitlerin üretimi artmaktadır (Gilbert vd., 2018). Bu metabolitlerden biri olan trimetilamin-N-oksit (TMAO), özellikle kırmızı et ve yüksek yağlı diyetlerle ilişkili olarak bağırsakta oluşur ve karaciğerde metabolize edilmektedir (Han vd., 2024). TMAO’nun, endotelyal disfonksiyon, aterosklerotik plak oluşumu ve hipertansiyon gibi süreçlerle kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (Jarmukhanov vd., 2024). Bu nedenle, mikrobiyal çeşitliliğin korunması ve faydalı metabolit üretiminin desteklenmesi, kardiyovasküler sağlığın sürdürülebilmesi açısından kritik öneme sahiptir (Gilbert vd., 2018; Canfora vd., 2015).

Bu nedenle sağlıklı bir mikrobiyota, yalnızca gastrointestinal sistemin değil, bütüncül fizyolojik işleyişin korunması açısından kritik öneme sahiptir (Mansuy-Aubert & Ravussin, 2023; Kwa vd., 2016). Mikrobiyotanın sağlıklı kalabilmesi ise ancak prebiyotik ve probiyotik açısından zengin bir diyet, akılcı antibiyotik kullanımı, stres yönetimi ve düzenli yaşam alışkanlıklarıyla sürdürülebilir hale gelmesi ile mümkündür (Gilbert vd., 2018; Furusawa vd., 2013; Cheng vd., 2024).



**Şekil 1.** Mikrobiyotanın Sistemlere Etkisi

## Mikrobiyotanın Sağlık Üzerindeki Olumlu Katkıları

Mikrobiyota tarafından sentezlenen metabolitler; yalnızca besinlerin sindirimine değil, aynı zamanda konak sağlığının korunmasına da çok yönlü katkılar sağlamaktadır (Louis & Flint, 2017; Ríos-Covián vd., 2016; 7). Bu moleküller, kolon epitel hücrelerine enerji sağlamaktan koagülasyon süreçlerini düzenlemeye, DNA sentezi ve hücre yenilenmesi gibi temel fizyolojik işlevlerin desteklenmesine kadar geniş bir etki alanına sahiptir (Ríos-Covián vd., 2016; Rowland vd., 2017; LeBlanc vd., 2013).

### Sindirim Sistemine Katkıları

Bağırsak mikrobiyotası, sindirim sürecinde önemli göreve sahiptir, özellikle kompleks polisakkaritlerin parçalanması ve fermente edilmesi yoluyla konak organizmanın enerji elde etmesine katkı sağlamaktadır (Louis & Flint, 2017). İnsan vücudu; diyetle bulunan selüloz,

hemiselüloz, pektin ve dirençli nişasta gibi birçok kompleks karbonhidratı sindirecek enzimlere sahip değildir (Ríos-Covián vd., 2016). Ancak kalın bağırsakta yerleşik olan mikrobiyal topluluklar, bu bileşikleri SCFA'lara dönüştürerek hem enerji üretimine yardımcı olur hem de bağırsak sağlığını düzenlemektedir (Ríos-Covián vd., 2016; Jarmukhanov vd., 2024).

SCFA'lar; özellikle asetat, propiyonat ve bütirat gibi metabolitler kolon epitel hücreleri için temel enerji kaynağını oluşturur (Rowland vd., 2017). Bütirat, kolonositler tarafından okside edilerek doğrudan enerjiye dönüştürülürken; propiyonat karaciğere taşınarak glukoneogeneze, asetat ise periferik dokularda lipogenez ve kolesterol sentezinde kullanılmaktadır (LeBlanc vd., 2013). Bu metabolitlerin aynı zamanda bağırsağın pH'ını düşürerek zararlı patojenlerin çoğalmasını sınırladığı ve simbiyotik mikroorganizmaların çoğalmasını desteklediği bilinmektedir (Magnusdottir vd., 2015). Ayrıca mikrobiyota, safra asitlerinin dehidroksilasyonu ve yeniden dönüştürülmesi süreçlerine katılarak yağların emilimini kolaylaştırır (Ridlon vd., 2006). Bazı mikroorganizmalar ise gaz üretimi, vitamin sentezi ve amino asitlerin deaminasyonu gibi işlevlerle sindirimi destekleyen çeşitli metabolitlerin üretiminde rol oynamaktadır (Rowland vd., 2017; Sasi vd., 2023). Özellikle mikrobiyotanın peptidaz ve glukozidaz enzimleri, protein ve karbonhidratların sindirilmesine katkı sağlamaktadır (Turroni vd., 2018).

Sonuç olarak, bağırsak mikrobiyotası yalnızca kompleks besin bileşenlerinin sindirimini ve emilimini kolaylaştırmakla kalmaz; aynı

zamanda kısa zincirli yağ asitleri, vitaminler ve çeşitli amino asit türevleri gibi metabolitlerin sentezi yoluyla konağın fizyolojik dengesini çok yönlü olarak destekler (Louis vd., 2017; Ríos-Covián vd., 2016; Tanaka & Nakayama, 2017). Bu mikrobiyal ürünler; kolon epitel hücrelerine enerji sağlamanın yanı sıra, kanın pıhtılaşma mekanizmalarının düzenlenmesi, DNA sentezi ve hücre proliferasyonu gibi temel biyolojik süreçlerin sürdürülmesinde de önemli roller üstlenmektedir (Ríos-Covián vd., 2016; LeBlanc vd., 2013; Magnusdottir vd., 2015). Bu nedenle mikrobiyota, sadece bağırsakla sınırlı kalmayan etkileriyle hem sindirim sistemi içinde hem de vücudun genel işleyişinde kilit bir rol oynamaktadır (Koh vd., 2016).

### **Vitamin Üretimi**

Mikrobiyota, su ve yağda çözünebilen çeşitli vitaminlerin sentezinde önemli bir rol üstlenmektedir (Rowland vd., 2017; Magnúsdóttir vd., 2015). B grubu vitaminlerinden B1 (tiamin), B2 (riboflavin), B6 (piridoksin), B7 (biyotin), B9 (folat) ve B12 (kobalamin) ile K vitamini (menaquinon) sentezi, bağırsak mikrobiyotası tarafından gerçekleştirilmektedir (Rowland vd., 2017; Degnan vd., 2014). Bu vitaminler, enerji üretimi, DNA ve nükleotid sentezi, metilasyon döngülerinin düzenlenmesi, sinir sistemi işlevlerinin sürdürülmesi, eritrosit üretimi ve koagülasyon gibi çeşitli biyokimyasal süreçlerde görev almaktadır (Rowland vd., 2017; Magnúsdóttir vd., 2015). Belirli prokaryotik mikroorganizmalar tarafından sentezlenebilen B12 vitamini, nükleik asit sentezi, nöronal miyelinizasyon ve eritropoez gibi temel fizyolojik süreçlerde koenzim olarak görev yapmaktadır (Degnan

vd., 2014). B9 vitamini, nükleotid sentezi ve metilasyon döngülerinde görev alırken; B7 vitamini, karboksilaz enzimlerinin kofaktörü olarak glukoneogenez, yağ asidi sentezi ve aminoasit metabolizmasında aktif rol oynamaktadır (Rowland vd., 2017).

K vitamini, yağda çözünebilen bir vitamin olarak karaciğerde faktör II, VII, IX ve X'un  $\gamma$ -karboksilasyon süreciyle aktive edilmesini sağlamakta ve bu yolla hemostazın sağlanmasında görev almaktadır (Shea vd., 2014). Mikrobiyota, menaquinon yani K2 vitamini formunun sentezinden sorumludur; özellikle *Bacteroides*, *Eubacterium* ve *Enterobacteriaceae* familyasına ait bakteriler, bağırsakta farklı uzunluklardaki menaquinon izomerlerini üretmektedir. Bu mikrobiyal kaynaklı K vitamini, bağırsak epitelinden emilerek sistemik dolaşıma geçmekte ve karaciğerde hemostazı düzenleyen enzim sistemlerinde aktif rol oynamaktadır (Beulens vd., 2013). Ayrıca, vasküler sağlığın korunmasında görevli matris Gla proteini (MGP) gibi K vitamini bağımlı proteinlerin karboksilasyonuna katkı sağlayarak arteriyel kalsifikasyonun önlenmesine de yardımcı olmaktadır (Nesci vd., 2023). Germ-free hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalarda, mikrobiyotadan yoksun organizmalarda bu vitaminlerin biyoyararlanımının azaldığı ve bu durumun fizyolojik bozukluklara yol açtığı gösterilmiştir (Rowland vd., 2017).

Bağırsak mikrobiyotası, konakta sentezlenemeyen çeşitli su ve yağda çözünebilen vitaminlerin üretiminde önemli bir rol üstlenmektedir (Rowland vd., 2017). Mikrobiyota kaynaklı mikrobiyal sentezi, özellikle barsak lümeninde gerçekleşmekte ve sentezlenen ürünler,

bağırsak epitelinden emilerek sistemik dolaşıma katılmaktadır (Rowland vd., 2017; Nesci vd., 2023). Örneğin, sadece belirli prokaryotik mikroorganizmalar tarafından sentezlenebilen B12 vitamini, nükleik asit sentezi, nöronal miyelinizasyon ve eritropoez gibi süreçlerde koenzim olarak görev yapmaktadır (Degnan vd., 2014). Aynı şekilde, mikrobiyota tarafından üretilen K2 vitamini, karaciğerde pıhtılaşma faktörlerinin  $\gamma$ -karboksilasyonunu sağlayarak hemostazda kritik rol oynamakta ve bazı K vitamini bağımlı proteinlerin aktivasyonu yoluyla vasküler sağlığın korunmasına katkıda bulunmaktadır (Degnan vd., 2014, Nesci vd., 2023). Germ-free hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, mikrobiyotanın yokluğu durumunda bu vitaminlerin düzeylerinde düşüş gözlemlenmiştir. Bu bulgular, mikrobiyota kaynaklı vitamin sentezinin fizyolojik denge açısından önemini ortaya koymaktadır (Rowland vd., 2017).

### **Bağıışıklık Sistemine Katkıları**

Yaşamın erken dönemlerinde mikrobiyotaya ait antijenler, konağın immün sistemiyle teması sonrası immün toleransın oluşmasına katkıda bulunmaktadır (Belkaid & Hand, 2014). Özellikle yaşamın ilk yılları, immün toleransın gelişimi için çok önemlidir, bu süreçte mikrobiyotaya ait sinyaller, dendritik hücreler ve makrofajlar üzerinde düzenleyici olarak görev alan T hücrelerinin farklılaşmasını desteklemektedir (Furusawa vd., 2013). Özellikle kısa zincirli yağ asitlerinden biri olan bütirat, kolondaki T hücrelerinin çoğalmasını uyarak antiinflamatuvar sitokinlerin üretimini arttırmakta ve böylece aşırı inflamatuvar yanıtların gelişmesini önlemektedir (Furusawa vd., 2013; Cait vd.,

2018). Bu mekanizma ile aynı zamanda otoimmün hastalıkların gelişme riskini azaltan immün regülasyonu da desteklenmiş olmaktadır (Zegarra-Ruiz vd., 2021).

Mikrobiyal antijenler, TLR reseptörleri aracılığıyla algılanır ve özellikle TLR2 ve TLR4 üzerinden iletilen sinyaller, immün yanıtın dengelenmesine ve bağırsak bariyerinin korunmasına katkı sağlamaktadır (Belkaid & Hand, 2014; Furusawa vd., 2013). Bu etkileşimler sayesinde, immün sistem çevresel antijenlere veya konak dokularına karşı aşırı tepki vermezler (Kamada, vd., 2013). SCFA'ların, özellikle bütiratın, astım gibi alerjik hastalıklarda tip 2 inflamasyonu baskılayarak hava yolu hiperreaktivitesini ve semptomları azalttığı bilinmektedir (Cait vd., 2018, Trompette, vd., 2014).

Mikrobiyota, aynı zamanda mukozal bağışıklığın temel bileşeni olan immünoglobulin A üretimini uyarak patojenlerin mukozaya tutunmasını engeller ve lokal immün savunmayı güçlendirmektedir (Belkaid & Hand, 2014). Kommensal bakteriler, IgA üretimini artırırken aynı zamanda antijenlere karşı IgE yanıtları baskılayarak alerjik duyarlılığı azaltmaktadır (Trompette, vd., 2014). Aynı zamanda, IgA üretiminin artışıyla birlikte mukozal savunma güçlenirken hem lokal hem de sistemik bağışıklık sağlanmaktadır (Furusawa vd., 2013).

Disbiyotik durumlarda tolerojenik yanıtların yerini proinflamatuvar yanıtlar almaktadır; bu da astım gibi alerjik hastalıklar, otoimmün bozukluklar ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarıyla ilişkilendirilmektedir (Cheng vd., 2024; Zegarra-Ruiz vd., 2021; Trompette, vd., 2014). Tüm bu mekanizmalar birlikte

değerlendirildiğinde, mikrobiyotanın bağışıklık sistemi üzerindeki etkisi yalnızca koruyucu değil; aynı zamanda tolerojenik ve inflamasyon dengeleyici bir role de sahiptir (Belkaid & Hand, 2014; Kamada, vd., 2013; Trompette, vd., 2014).

### **Psikobiyotik Etkiler**

Bağırsak mikrobiyotası, psikolojik sağlığın korunmasında etkili bir nöroimmün modülatör olarak tanımlanmakta; bağırsak-beyin eksenini aracılığıyla duygudurumun dengelenmesi, stresle başa çıkma kapasitesi ve bilişsel işlevler üzerinde önemli bir rol üstlenmektedir (Cheng vd., 2024). Özellikle *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türleri, serotonin, GABA ve dopamin gibi nörotransmitterlerin sentezinde gerekli bileşiklerin üretimini aktif olarak desteklemektedir (Diaz Heijtz vd., 2010; Mohajeri vd., 2018). Bu nöroaktif bileşikler, merkezi sinir sisteminde duygudurumun düzenlenmesi, anksiyete kontrolü ve stres tepkilerinin yönetilmesinde aktif görev almaktadır (Mallick vd., 2024).

SCFA'lar, vagus siniri aracılığıyla merkezi sinir sistemiyle iletişim kurarak nörotransmisyon ve duygudurum düzenlenmesine katkı sağlamaktadır (Mansuy-Aubert & Ravussin, 2023). Yapılan deneysel çalışmalar, SCFA'ların beyin türevli nörotrofik faktör düzeylerini artırarak öğrenme, bellek ve nöroplastisite süreçlerini desteklediğini ortaya koymaktadır (Dalile vd., 2019). Ayrıca SCFA'ların HPA aksını düzenlediği ve mikrogial hücre aktivitesini baskılayarak nöroenflamatuvar yanıtları azalttığı bilinmektedir (Cheng vd., 2024).

Özellikle *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* gibi probiyotik türler tarafından üretilen butiratın, BDNF düzeylerini artırarak sinaptik

plastisiteyi destekler ve bu yolla öğrenme ile hafıza işlevlerine katkı sağlar (Mallick vd., 2024; Dalile vd., 2019). Mikrobiyal sinyaller, mikrogial hücrelerin olgunlaşmasını ve beyin dokusundaki enflamatuvar süreçlerin dengelenmesini sağlayarak, sinir ve bağışıklık sistemi arasındaki iletişimi düzenlemeye katkı sağlamaktadır (Belkaid & Hand, 2014; Furusawa vd., 2013).

Disbiyotik durumlar, depresyon, anksiyete, otizm spektrum bozuklukları ve dikkat eksikliği gibi nöropsikiyatrik bozuklukların etiopatogenezinde önemli bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (Mallick vd., 2024; Cheng vd., 2024; Cryan vd., 2020). Bu nedenle, çocukluk ve ergenlik dönemlerinde sağlıklı bir mikrobiyota gelişimi, yalnızca gastrointestinal sağlık için değil aynı zamanda bilişsel işlevlerin sürdürülmesi, emosyonel denge ve psikiyatrik hastalıkların önlenmesi açısından da kritik bir rol oynamaktadır (Mohajeri vd., 2018; Cheng vd., 2024). Mikrobiyal çeşitliliğin yüksek olması, düşük anksiyete ve düzenli HPA aksı aktivitesi ile ilişkili bulunurken; disbiyotik durumlar ise depresyon, anksiyete ve bilişsel işlev bozukluklarıyla ilişkilendirilmiştir (Mallick vd., 2024; Cryan vd., 2020). Dolayısıyla mikrobiyotanın dengesi, yalnızca gastrointestinal değil, aynı zamanda bilişsel ve duygusal sağlığın da temel belirleyicilerinden biridir (Diaz Heijtz vd., 2010; Mallick vd., 2024).

### **Metabolik Sağlığın Düzenlenmesine Katkısı**

Bağırsak mikrobiyotası, enerji metabolizmasının düzenlenmesinde merkezi bir rol oynamaktadır (Canfora vd., 2015, Byrne vd., 2015; Gao vd., 2009). SCFA'lar özellikle asetat, propiyonat ve bütirat, bağırsak

epitel hücreleri tarafından üretilerek metabolik dengenin sağlanmasında aktif görev almaktadır (Canfora vd., 2015). Bu metabolitler, enteroendokrin hücreleri uyararak iştahı düzenleyen glukagon benzeri GLP-1 ve PYY gibi hormonların salınımını artırmakta ve bu sayede glisemik kontrol ile enerji alımını düzenlemektedir (Byrne vd., 2015).

Ayrıca SCFA'lar, karaciğer ve iskelet kasında AMP- AMPK aktivasyonunu uyararak glukoz alımını artırmakta ve lipogenez süreçlerini baskılayarak insülin duyarlılığını sağlamaktadır (Dalile vd., 2019; Gao vd., 2009). Bu mekanizma ile mikrobiyota, insülin direnci, obezite ve tip 2 diyabet gibi metabolik bozukluklara karşı koruyucu etki göstermektedir (Canfora vd., 2015). Özellikle disbiyotik mikrobiyota ile düşük SCFA düzeyleri ve glukoz metabolizmasında bozulma arasında doğrudan ilişki olduğu ifade edilmektedir (Ríos-Covián vd., 2016).

### **Kardiyovasküler Sistemin Korunmasına Katkısı**

Bağırsak mikrobiyotası asetat, propiyonat ve bütirat gibi SCFA'lar ile, damar endotel hücrelerinde antiinflamatuvar etkiler göstererek vasküler fonksiyonların korunmasına katkı sağlamaktadır (Mansuy-Aubert & Ravussin, 2023; Cait vd., 2018). SCFA'lar, NF- $\kappa$ B gibi proinflamatuvar transkripsiyon faktörlerini inhibe ederek endotelyal inflamasyonu baskılar; bu etki, aterosklerotik plak gelişiminin önlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır (Gao vd., 2009; Wilson Tang vd., 2013).

Ayrıca SCFA'lar, nitrik oksit üretimini artırarak vazodilatasyonu destekler ve böylece arteriyel elastisiteyi koruyarak kan basıncının regüle edilmesine katkı sağlamaktadır (Mansuy-Aubert & Ravussin,

2023). Özellikle propiyonat, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini baskılayarak hipertansiyona karşı koruyucu etkiler oluşturmaktadır (Pluznick vd., 2012).

Bağırsak mikrobiyotası tarafından kolin ve karnitin gibi besin bileşenlerinden sentezlenen trimetilamin, karaciğerde trimetilamin-N-oksit formuna dönüştürülür (Han vd., 2024). TMAO, damar endotelinde disfonksiyon, inflamasyon ve aterosklerotik plak oluşumu gibi patofizyolojik süreçleri tetikleyerek kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (Jarmukhanov vd., 2024). Ayrıca TMAO düzeylerindeki artışın; kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü ve inme gibi ciddi kardiyovasküler klinik tablolarla anlamlı biçimde ilişkili olduğu bilinmektedir (Wilson Tang vd., 2013). Mikrobiyal çeşitliliğin korunması, zararlı metabolitlerin oluşumunu azaltırken, faydalı bakterilerin çoğalmasını destekleyerek kardiyovasküler sistemi korumaya yardımcı olmaktadır (Cait vd., 2018).

## **Sonuç**

İnsan mikrobiyotası, yalnızca bağırsakla sınırlı bir yapı değil; çok sayıda fizyolojik sistemi etkileyen, aktif ve dinamik bir biyolojik sistem olarak değerlendirilmektedir (Gilbert vd., 2018; Rowland vd., 2017). Mikrobiyota, sindirimden bağışıklığa, sinir sisteminden hormonal düzenlemelere kadar çeşitli fizyolojik süreçlerin düzenlenmesinde işlevsel bir rol üstlenmektedir (Parada Venegas vd., 2019; Belkaid & Hand, 2014; Cheng vd., 2024). Bu işlevlerin temelinde, mikrobiyal metabolitlerin üretimi, sinyal iletimi ve immün yanıtın düzenlenmesi

gibi biyolojik süreçler yer almaktadır (Ríos-Covián vd., 2016; Koh vd., 2016; Dalile vd., 2019; Canfora vd., 2015; Kwa vd., 2016). Mikrobiyal dengenin bozulması ise, yalnızca bağırsak sağlığını değil; aynı zamanda metabolik, nörolojik ve kardiyovasküler sistemleri etkileyen pek çok kronik hastalıkla ilişkilendirilen kritik bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (Tanaka & Nakayama, 2017; Furusawa vd., 2013; Cheng vd., 2024; Han vd., 2024). Bu nedenle, prebiyotik ve probiyotik açıdan zengin bir beslenme düzeni, akılcı antibiyotik kullanımı, stresin yönetilmesi ve sağlıklı yaşam alışkanlıklarının sürdürülmesi, mikrobiyal dengeyi korumak açısından büyük önem taşımaktadır (Gilbert vd., 2018, Koh vd., 2016; Cheng vd., 2024; Rowland vd., 2017). Güncel bilimsel bulgular, mikrobiyotanın yalnızca hastalıkların önlenmesinde değil; aynı zamanda tedavi süreçlerinin desteklenmesinde ve kişiselleştirilmiş sağlık yaklaşımlarının geliştirilmesinde de potansiyel bir hedef olduğunu göstermektedir (Mohajeri vd., 2018; Rowland vd., 2017). Bu bağlamda, mikrobiyotanın fizyolojik sistemlerle olan ilişkisini daha derinlemesine anlamaya yönelik disiplinler arası araştırmaların artırılması; koruyucu sağlık uygulamalarının güçlendirilmesi ve mikrobiyota temelli klinik yaklaşımların yaygınlaştırılması açısından öncelikli bir gerekliliktir (Koh vd., 2016; Mohajeri vd., 2018; Canfora vd., 2015; Rowland vd., 2017).

## Kaynakça

- Belkaid, Y., & Hand, T. W. (2014). Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*, 157(1), 121–141. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.011>
- Beulens, J. W. J., Booth, S. L., van den Heuvel, E. G. H. M., Stoecklin, E., Baka, A., & Vermeer, C. (2013). The role of menaquinones (vitamin K2) in human health. *British Journal of Nutrition*, 110(8), 1357–1368. <https://doi.org/10.1017/S0007114513001013>
- Byrne, C. S., Chambers, E. S., Morrison, D. J., & Frost, G. (2015). The role of short-chain fatty acids in appetite regulation and energy homeostasis. *International Journal of Obesity*, 39(9), 1331–1338. <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.84>
- Cait, A., Hughes, M. R., Antignano, F., Cait, J., Dimitriu, P. A., Maas, K. R., Reynolds, L. A., Hacker, L., Mohr, J., Finlay, B. B., Zaph, C., McNagny, K. M., & Mohn, W. W. (2018). Microbiome-driven allergic lung inflammation is ameliorated by short-chain fatty acids. *Mucosal Immunology*, 11(3), 785–795. <https://doi.org/10.1038/mi.2017.75>
- Canfora, E. E., Jocken, J. W., & Blaak, E. E. (2015). Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nature Reviews Endocrinology*, 11(10), 577–591. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.128>
- Cheng, J., Hu, H., Ju, Y., Liu, J., Wang, M., Liu, B., & Zhang, Y. (2024). Gut microbiota-derived short-chain fatty acids and depression:

- deep insight into biological mechanisms and potential applications. *General Psychiatry*, 37(1), e101374. <https://doi.org/10.1136/gpsych-2023-101374>
- Cryan, J. F., O'Riordan, K. J., Sandhu, K., Peterson, V., & Dinan, T. G. (2020). The gut microbiome in neurological disorders. *The Lancet Neurology*, 19(2), 179–194. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30356-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30356-4)
- Dalile, B., Van Oudenhove, L., Vervliet, B., & Verbeke, K. (2019). The role of short-chain fatty acids in microbiota–gut–brain communication. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 16(8), 461–478. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0157-3>
- Degnan, P. H., Barry, N. A., Mok, K. C., Taga, M. E., & Goodman, A. L. (2014). Vitamin B12 as a modulator of gut microbial ecology. *Cell Metabolism*, 20(5), 769–778. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.10.002>
- Diaz Heijtz, R., Wang, S., Anuar, F., Qian, Y., Björkholm, B., Samuelsson, A., Hibberd, M. L., Forssberg, H., & Pettersson, S. (2011). Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(7), 3047–3052. <https://doi.org/10.1073/pnas.1010529108>
- 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., Hase, K., Kimura, I.,

- Ohno, H., Hori, S., Atarashi, K., & Honda, K. (2013). Butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature*, 504(7480), 446–450. <https://doi.org/10.1038/nature12721>
- Gao, Z., Yin, J., Zhang, J., Ward, R. E., Martin, R. J., Lefevre, M., Cefalu, W. T., & Ye, J. (2009). Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. *Diabetes*, 58(7), 1509–1517. <https://doi.org/10.2337/db08-1637>
- Gilbert, J. A., Blaser, M. J., Caporaso, J. G., Jansson, J. K., Lynch, S. V., & Knight, R. (2018). Current understanding of the human microbiome. *Nature Medicine*, 24(4), 392–400. <https://doi.org/10.1038/nm.4517>
- Han, J. M., Wang, Z. H., Li, X. X., Ma, H. F., Liu, C., Liang, Y. J., Yang, X., Liu, G. Q., & Xie, X. P. (2024). Relationship between trimethylamine N-oxide and the risk of hypertension in patients with cardiovascular disease: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 103(1), e36784. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000036784>
- Jarmukhanov, Z., Mirzabayeva, G., Torebekova, Z., Tazhibayeva, S., Sharip, A., Alibekova, R., Tulebekova, G., Yessimbekova, M., Issayeva, G., Nurgaliyeva, K., Makhambet, A., Shurin, G. V., Rzaev, M., Kurmasheva, Z., Sharipov, D., Mukhtarova, A., Issabekova, A., & Shurin, M. R. (2024). Trimethylamine N-oxide and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Microbiology*, 15, 1440241. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1440241>

- Kamada, N., Seo, S. U., Chen, G. Y., & Núñez, G. (2013). Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nature Reviews Immunology*, 13, 321–335. <https://doi.org/10.1038/nri3430>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041>
- Kwa, M., Plottel, C. S., Blaser, M. J., & Adams, S. (2012). The intestinal microbiome and estrogen receptor–positive female breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 108(8), djw029. <https://doi.org/10.1093/jnci/djw029>
- LeBlanc, J. G., Chain, F., Martín, R., Bermúdez-Humarán, L. G., Courau, S., & Langella, P. (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., & Flint, H. J. (2017). Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environmental Microbiology*, 19(1), 29–41. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.13589>
- Magnusdottir, S., Ravcheev, D., de Crécy-Lagard, V., & Thiele, I. (2015). Systematic genome assessment of B-vitamin biosynthesis suggests co-operation among gut microbes. *Frontiers in Genetics*, 6, 148. <https://doi.org/10.3389/fgene.2015.00148>

- Mallick, R., Basak, S., Das, R. K., Banerjee, A., Paul, S., Pathak, S., & Duttaroy, A. K. (2024). Roles of the gut microbiota in human neurodevelopment and adult brain disorders. *Frontiers in Neuroscience*, 18, 1446700. <https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1446700>
- Mansuy-Aubert, V., & Ravussin, Y. (2023). Short chain fatty acids: the messengers from down below. *Frontiers in Neuroscience*, 17, 1197759. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1197759>
- Mohajeri, M. H., Brummer, R. J. M., Rastall, R. A., Weersma, R. K., Harmsen, H. J. M., Faas, M., & Eggersdorfer, M. (2018). The role of the microbiome for human health: from basic science to clinical applications. *European Journal of Nutrition*, 57(Suppl 1), 1–14. <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1703-4>
- Nesci, A., Carnuccio, C., Ruggieri, V., D'Alessandro, A., Di Giorgio, A., Santoro, L., Gasbarrini, A., Santoliquido, A., & Ponziani, F. R. (2023). Gut microbiota and cardiovascular disease: Evidence on the metabolic and inflammatory background of a complex relationship. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(10), 9087. <https://doi.org/10.3390/ijms24109087>
- Parada Venegas, D., De la Fuente, M. K., Landskron, G., González, M. J., Quera, R., Dijkstra, G., Harmsen, H. J., Faber, K. N., & Hermoso, M. A. (2019). Short chain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation. *Frontiers in Immunology*, 10, 277. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00277>

- Peng, L., Li, Z. R., Green, R. S., Holzman, I. R., & Lin, J. (2009). Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers. *The Journal of Nutrition*, 139(9), 1619–1625. <https://doi.org/10.3945/jn.109.104638>
- Ridlon, J. M., Kang, D. J., & Hylemon, P. B. (2006). Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. *Journal of Lipid Research*, 47(2), 241–259. <https://doi.org/10.1194/jlr.R500013-JLR200>
- Ríos-Covián, D., Ruas-Madiedo, P., Margolles, A., Gueimonde, M., de Los Reyes-Gavilán, C. G., & Salazar, N. (2016). Intestinal short chain fatty acids and their link with diet and human health. *Frontiers in Microbiology*, 7, 185. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00185>
- Rowland, I., Gibson, G., Heinken, A., Scott, K., Swann, J., Thiele, I., & Tuohy, K. (2018). Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *European Journal of Nutrition*, 57(1), 1–24. <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1445-8>
- Sasi, M., Kumar, S., Hasan, M., S R, A., Garcia-Gutierrez, E., Kumari, S., Prakash, O., Nain, L., Sachdev, A., & Dahuja, A. (2023). Current trends in the development of soy-based foods containing probiotics and paving the path for soy-synbiotics. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 63(29), 9995–10013. <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2078272>

- Shea, M. K., Cushman, M., Booth, S. L., Burke, G. L., Chen, H., & Kritchevsky, S. B. (2014). Associations between vitamin K status and haemostatic and inflammatory biomarkers in community-dwelling adults. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Thrombosis and Haemostasis*, 112(3), 438–444. <https://doi.org/10.1160/TH13-12-1003>
- Silva, Y. P., Bernardi, A., & Frozza, R. L. (2020). The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 25. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00025>
- Tanaka, M., & Nakayama, J. (2017). Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergology International*, 66(4), 515–522. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2017.07.010>
- Trompette, A., Gollwitzer, E. S., Yadava, K., Sichelstiel, A. K., Sprenger, N., Ngom-Bru, C., Blanchard, C., Junt, T., Nicod, L. P., Harris, N. L., & Marsland, B. J. (2014). Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nature Medicine*, 20(2), 159–166. <https://doi.org/10.1038/nm.3444>
- Turroni, F., Milani, C., Duranti, S., Ferrario, C., Lugli, G. A., Mancabelli, L., van Sinderen, D., & Ventura, M. (2018). Bifidobacteria and the infant gut: an example of co-evolution and natural selection. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 75(1), 103–118. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2672-0>

Zegarra-Ruiz, D. F., El Beidaq, A., Iniguez, A. J., Lubrano Di Ricco, M., Kang, Z., Cai, G., Choi, J., Bonofiglio, D., Chang, M., & Reboldi, A. (2021). A diet-sensitive commensal *Lactobacillus* strain mediates TLR7-dependent systemic autoimmunity. *Cell Host & Microbe*, 29(3), 528–544.e9. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.01.003>

## BÖLÜM 5:

# MİKROBİYOTAYLA İLİŞKİLİ ÇOCUKLUK ÇAĞI HASTALIKLARI

Öğr. Gör. Berrin GÖGER

Prof. Dr. İlknur KAHRİMAN

### Giriş

İnsan, mikroplarla yakın bir simbiyotik ilişkiye sahiptir. İnsan vücudu yaklaşık 10-100 trilyon mikrobiyal hücreye ev sahipliği yapar. Bu mikropların çoğu sıcak, istikrarlı ve ötrofik bir ortam sağladığı için esas olarak bağırsakta bulunur. Vücudun farklı bölgelerindeki mikrobiyal bileşimde önemli değişkenlik vardır ve sağlıklı ile hastalık arasında büyük bir fark vardır. Mikrobiyota terimi bazen mikrobiyom terimi ile birbirinin yerine kullanılsa da “mikrobiyota” terimi belirli bir ortamda yaşayan organizmaları ifade ederken “mikrobiyom” terimi ise, belirli bir ortamdaki mikroorganizmaları ve genomlarını ifade eder (Saeed vd., 2022). Bu mikroorganizmaların çoğu bağırsakta yaşar. Mikrobiyota, insan genomuna etkili bir şekilde büyük miktarda gen ekler ve potansiyel olarak onu 200 kata kadar artırabilir (Pascal vd., 2018).

Bağırsak bakterileri, bağışıklık sisteminin düzenlenmesi, besin metabolizması ve hastalık önleme dahil olmak üzere bir dizi fizyolojik süreci etkileyerek insan sağlığının korunmasında önemli bir rol oynar (Islam vd., 2024). Besin emilimi, metabolik düzenleme, bağışıklık sistemi modülasyonu ve hatta nörolojik fonksiyonları etkileme dahil olmak üzere temel fizyolojik süreçlerin ayrılmaz bir parçasıdır

(Rowland vd., 2018; Saban Güler vd., 2025). Bağırsak mikroplarının dengesi, genel sağlığın korunması için çok önemlidir. Bu karmaşık system; sindirim, bağışıklık tepkisi ve beyin sağlığı dahil olmak üzere birçok vücut fonksiyonunu etkiler (Tilg ve Kaser, 2011; Sharma vd., 2025). Bu tür mikrobiyal disbiyozdaki dengesizlikler, inflamatuvar bağırsak hastalığı, obezite, diyabet, kardiyovasküler bozukluklar ve kanserler dahil olmak üzere bir dizi kronik rahatsızlıkla ilişkilendirilmiştir (Catalkaya vd., 2020).

Çocukluk dönemi mikrobiyota ve bağışıklık gelişimi için çok önemli bir dönemdir. Bu dönemde mikrobiyom gelişiminin ve olgunlaşmasının bozulması, sağlık problemlerine yol açabilmektedir (Peroni vd., 2020). Son yıllarda yapılan çalışmalar, bağırsak mikrobiyotası ile vücut kompozisyonu arasındaki ilişkinin giderek daha belirgin hâle geldiğini göstermektedir. Mikrobiyal çeşitlilik ve bileşim; besin emilimi, metabolik süreçler, bağırsak-beyin ekseninin düzenlenmesi ve inflamatuvar yanıtların şekillenmesi üzerinde etkili olarak farklı metabolik ve vücut ağırlığı profilleriyle ilişkilendirilmektedir (Indiani vd., 2018; Sundaram ve Borthakur, 2021; Abenavoli vd., 2019; Saban Güler vd., 2025). Şimdiye kadar yapılan birçok çalışma da insan vücudundaki en büyük ve en karmaşık mikro ekosistem olan bağırsak mikrobiyotasının sağlık ve hastalıkta son derece önemli roller oynadığını göstermiştir (Guyton ve Alverdy, 2017; Lathrop vd., 2011; Wilson Tang ve Hazen, 2016; Tremaroli ve Backhed, 2012).

Özellikle gastrointestinal sistem (GİS) boyunca yer alan bağırsak mikrobiyotası, patojen kolonizasyonunu engelleyerek önemli bir

savunma işlevi üstlenmektedir. Bu koruyucu etki; bakteriyel metabolitlerin üretimi, besinler için rekabet ve konakçının doğuştan gelen bağışıklık yanıtının uyarılması gibi doğrudan ve dolaylı mekanizmalarla gerçekleşmektedir. Ayrıca normal bağırsak mikrobiyotası; besin metabolizması, ilaç ve diğer maddelerin işlenmesi, bağırsak mukozal bariyer bütünlüğünün korunması ve zararlı patojenlere karşı bariyer oluşturulması gibi birçok kritik fonksiyonu yerine getirir (Izzeddine vd., 2025).

Mikrobiyotanın bileşimi; konakçının genetik özellikleri, bağışıklık fenotipi ve fiziksel durumu ile çevresel maruziyetler de dahil olmak üzere birçok faktör tarafından belirlenmektedir. Özellikle çevresel faktörlerin bağırsak ekosistemini olumsuz etkilemesi sonucunda disbiyoz gelişebilir. Disbiyoz, normal bağırsak mikrobiyotasının işlevsel bütünlüğünün bozulması ve bunun yerine enfeksiyonlara, obeziteye, metabolik sendromlara ve alerjik hastalıklara yatkınlığı artırabilen zararlı veya dengesiz mikrobiyal toplulukların yerleşmesi olarak tanımlanmaktadır. Bu doğrultuda, bağırsak mikrobiyotasındaki dengenin bozulması yalnızca gastrointestinal sistemde değil, aynı zamanda uzak organ ve sistemlerde de çeşitli hastalıkların ortaya çıkmasına yol açabilmektedir (Sirisinha, 2016).

Bağırsak mikrobiyotası; bağırsak gelişimi, immün sistemin olgunlaşması ve çocuğun fiziksel ile zihinsel gelişimi üzerinde kritik bir role sahiptir. Mikrobiyota bileşimi, hem konakçıya ait hem de mikrobiyal çeşitli faktörler tarafından şekillenir. Konakçı faktörleri arasında yaş, genetik yapı, genel sağlık durumu, beslenme

alışkanlıkları, ilaç kullanımı, bağırsak pH'ı, motilite ve geçiş süresi, mukus salgıları, immünoglobulinler ve oksidasyon-redüksiyon potansiyeli yer almaktadır. Mikrobiyal faktörler ise besin bulunabilirliği, bakteriler arası iş birliği ya da rekabet ve bakteri adezyonu gibi mekanizmaları içerir.

Bağırsak, bölgesel olarak farklı fizyolojik koşullara sahip olduğundan, her bölge kendine özgü bir mikrobiyal topluluk barındırmaktadır. Bağırsak mikrobiyotası; lokal ve sistemik hastalıkların patogeneğinde rol alarak vücudun farklı organ sistemleriyle etkileşim kurar. Bu nedenle, mikrobiyota bozuklukları çocukluk çağında otizm spektrum bozukluğu, büyüme-gelişme geriliği, beslenme yetersizlikleri, çölyak hastalığı, nekrotizan enterokolit, *Helicobacter pylori* enfeksiyonları, fonksiyonel gastrointestinal bozukluklar ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi pek çok sağlık sorunuyla ilişkili yaygın bir etyolojik unsur olarak karşımıza çıkmaktadır (Saeed vd., 2022).

Bu bölümde güncel literatürde yer alan ve sıklıkla bağırsak mikrobiyotasına odaklanan çocuklarda bozulmuş mikrobiyota maruziyetinin yol açtığı obezite ve metabolik bozukluklar, gastrointestinal (GI) sorunlar, nörogelişimsel ve psikiyatrik bozukluklar, otoimmün hastalıklar ve enfeksiyonlara duyarlılık başlıkları altında çok sayıda hastalığa ayrıntılı olarak yer verildi.

### **1.1. Obezite ve Metabolik Bozukluklar**

Obezite, kardiyometabolik hastalıklar ve çeşitli sağlık sorunları için artmış riskle ilişkili anormal veya aşırı vücut yağ birikimi olarak

tanımlanmaktadır (Xu vd., 2024). Çocuklar ve ergenlerde obezite ise vücut kitle indeksinin (VKİ) yaş ve cinsiyete göre  $\geq$  %95 percentilde olması şeklinde sınıflandırılmaktadır (LBD Double Burden of Malnutrition Collaborators, 2020). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2020 yılı verilerine göre beş yaş altı yaklaşık 39 milyon çocuğun ve 5-19 yaş arası 340 milyondan fazla çocuk ve ergenin aşırı kilo veya obezite ile karşı karşıya olduğunu bildirmiştir (WHO, 2021a; WHO, 2021b).

Çocukluk çağı obezitesi son yıllarda küresel ölçekte hızla artış göstermektedir. 1990 yılında beş yaş altı çocuklar ve ergenlerde yaklaşık %8 olarak bildirilen aşırı kilo (obezite dâhil) yaygınlığı, 2022 yılına gelindiğinde %20'ye yükselmiştir. Bu artış eğiliminin devam etmesi durumunda, 2025 yılına kadar aşırı kilolu çocuk sayısının 70 milyona ulaşabileceği öngörülmektedir (Musa vd., 2024). Dünya Obezite Federasyonu'nun (World Obesity Federation [WOF], 2024) raporlarında da benzer şekilde çocukluk çağı obezitesinin küresel bir halk sağlığı sorunu hâline geldiği vurgulanmaktadır. Mevcut verilere göre dünya genelinde yaklaşık 159 milyon çocuk obezite ile yaşamaktadır ve bu sayının 2030 yılına kadar 250 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir; bu durum her beş çocuktan birinin obez olabileceğini göstermektedir (WOF, 2024; World Obesity, 2024). Tüm bu bulgular, çocukluk çağında obezitenin yalnızca yaygınlığının arttığını değil, aynı zamanda gelecekte daha ağır bir hastalık yükü oluşturabileceğini ortaya koymaktadır.

Bağırsak mikrobiyotası, konakçının metabolik fonksiyonu üzerindeki önemli etkisi nedeniyle obezitede önemli bir faktördür. Obez çocukların akranlarına göre daha az çeşitli bağırsak topluluklarına sahip olduğu ve bağırsak mikrobiyotası ile metabolik işlev bozuklukları arasında nedensel bir ilişki olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (Ussar vd., 2015). Bağırsak mikrobiyal bolluğundaki değişiklikler, mikrobiyal toplulukların benzersiz özelliklerini şekillendirir ve insan sağlığını ve hastalıklarını etkileyebilir. Bağırsak mikrobiyotası, kısa zincirli yağ asitleri de dahil olmak üzere sindirim yoluyla çeşitli maddeler üretir, adipogenezi ve hormon üretimini destekler. Bu nedenle, obeziteyle ilişkili mikrobiyota, mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini aracılığıyla konakçı enerji metabolik homeostazını, insülin direncini, iltihabı ve merkezi iştahı değiştirerek obezitenin gelişmesine katkıda bulunur (Lu vd., 2024).

Obezitenin önlenmesi ve yönetiminin çocukluk çağında başlaması önerilmektedir. Obeziteye yatkınlığın, genetik ve çevresel etkenler arasındaki karmaşık bir etkileşime bağlı olduğu bilinmektedir. Geleneksel olarak çocukluk çağı obezitesinin temel nedenleri, yetersiz beslenme alışkanlıkları ve fiziksel aktivite eksikliği ile açıklanmaktadır; ancak güncel araştırmalar, kısa uyku süresi, düşük kalsiyum alımı, olumsuz beslenme davranışları ve bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler gibi farklı faktörlerin de obezite gelişiminde önemli rol oynadığını göstermektedir (Sanchez vd., 2015).

Çalışmalar, obezitenin çocuklarda bağırsak mikrobiyotasının bileşimindeki çeşitliliği ve göreceli dağılımındaki değişiklikleri etkilediğini tutarlı bir şekilde raporlamaktadır. Obez ve normal kilolu çocuklardaki bağırsak mikrobiyotasının karşılaştırılması, *Firmicutes* (bakterilerin gram-pozitif hücre duvarına sahip şubesi)'in önemli ölçüde daha yüksek ve *Bacteroidetes* (bağırsağın mikrobiyal besin ağını sürdüren kolonizatörler)'in daha düşük miktarını ortaya koymuş ve diyet kontrolünün ardından, bu iki şubenin oranlarında bir tersine dönme gözlemlenmiş ve bu da kilo kaybını sağlamıştır. Bağırsak *Bacteroidetes* ve *Firmicutes* oranlarındaki bu değişikliğin potansiyel olarak çocukluk çağı obezitesiyle bağlantılı olabileceği de belirtilmiştir (Abdallah-Ismael vd., 2011; Riva vd., 2017).

Erken çocukluk dönemi, mikrobiyota değişiklikleri ile karakterize edilen bir gelişim dönemidir. Bağırsak mikrobiyotasının kolonizasyonu fetal dönemde veya doğumdan kısa bir süre sonra başlar ve 3-4 yaşına kadar devam ederek bu yaşta stabiliteye ulaşır (Haffajee ve Sidney, 2009; Koenig vd., 2011; Vallès vd., 2014; Backhed, 2015; Chu vd., 2017). Bu dönemde bağırsak mikrobiyotasının bozulmasının, 12-14 yaşlarındaki bireylerde kilo alımı ve obezite gelişimi üzerinde etkili olabileceği öngörülmüştür (Karlsson vd., 2012). Obez çocuklarda bağırsak mikrobiyotası çeşitliliğinin azaldığı ve bakteriyel topluluk yapısının normal kilodaki akranlarına göre değişiklikler gösterdiği de rapor edilmiştir (Luo vd., 2025).

Vücut ağırlığı kontrolü, enerji homeostazisi ve inflamasyon etkileri dolayısıyla bağırsak mikrobiyotası obezitenin patofizyolojisinde rol oynamaktadır (Sanchez vd., 2015). Disbiyoz olarak bilinen bağırsak mikrobiyotası bileşimindeki bir değişikliğin varlığı, hem yetişkinlerde (Schwiertz vd., 2010; Andoh vd., 2016) hem de obezitesi olan çocuklarda (Petraroli vd., 2021; Barczyńska vd., 2018; Riva vd., 2017; Bai vd., 2019) tanımlanmıştır. Obezite disbiyozunun sonuçları ise dislipidemi, insülün direnci ve hipertansiyon gibi metabolik değişikliklerin gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (Devaraj vd., 2013; Baothman vd., 2016; Vallianou vd., 2019; Vazquez-Moreno vd., 2021). Dahası obezite sırasında, bağırsak mikrobiyotası bileşiminde ve işlevselliğinde bir dengesizlik ve toplu olarak bağırsak disbiyozu olarak adlandırılan bakteri zenginliği ve çeşitliliğinde de bir azalma bildirilmiştir (Volland vd., 2021).

Mikrobiyal metabolitler; iştah kontrolü, lipid ve glikoz metabolizması ile enerji harcaması gibi süreçler üzerinde etkili olduklarından obezite ile yakından ilişkilidir. Diğer bir ifadeyle, diyet, fiziksel aktivite, bağırsak mikroflorası ve mikrobiyal metabolitler arasındaki karşılıklı etkileşim, obezitenin gelişiminde doğrudan veya dolaylı rol oynamaktadır. Obeziteye bağlı metabolik bozukluklar yalnızca çocukların normal büyüme ve gelişimini olumsuz etkilemekle kalmamakta; tip 2 diyabet (T2DM), kardiyovasküler hastalıklar, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı ve meme ile karaciğer gibi bazı kanser türlerinin insidansının ve mortalite oranlarının artmasına da neden olmaktadır (Lee vd., 2022). Bu hastalıklar çoğunlukla erişkin dönemde

ortaya çıksa da risk, çocukluk çağındaki metabolik programlanmadan etkilenmekte olup erken dönemde risk faktörlerinin düzeltilmesiyle hafifletilebilmekte veya önlenebilmektedir (Giorgio vd., 2013; Dattilo vd., 2012).

Elde edilen kanıtlar, bağırsak mikrobiyotasının enerji dengesi, yağ depolanması, lipid ve glikoz metabolizması, bağırsak bariyerinin bütünlüğünün korunması, düşük dereceli inflamasyonun başlatılması, bağırsak hormonları aracılığıyla tokluk kontrolü ve konak genetiğiyle etkileşim gibi çeşitli mekanizmalar üzerinden metabolik hastalıkların gelişimine katkıda bulunduğunu göstermektedir (Sun vd., 2018). Ayrıca artan kanıtlar, bağırsak mikrobiyotası ile yağ dokusu arasında bir iletişim eksenini bulunduğunu ve bu eksenin metabolik bozukluklara yol açabildiğini ortaya koymaktadır (Hersoug vd., 2016). Bu mekanizmalar; lipopolisakkarit (LPS), kısa zincirli yağ asitleri (SCFA'lar) ve safra asidi metabolitlerinin etkileriyle açıklanmakta olup, gelişmekte olan çocuk fizyolojisinde paralel veya sinerjik şekilde rol oynayabilmektedir. Kısa zincirli yağ asitleri, konakçı için önemli bir enerji kaynağı olmanın yanı sıra anti-inflamatuar etkiler göstermekte, iştah kontrolüne katkı sağlamakta ve glikoz ile lipid metabolizmalarının düzenlenmesinde kritik görevler üstlenmektedir (He vd., 2020). Koh ve arkadaşları (2018) ile Serena ve arkadaşları (2018) tarafından da mikrobiyal olarak üretilen histidin metaboliti imidazol propionat ve mikrobiyal metabolit süksinat gibi pro-inflamatuar yollarla aracılık edilen metabolik hastalıklarda rol oynayan diğer mikrobiyota bağımlı metabolitler de tanımlanmıştır (Koh vd., 2018; Serena vd., 2018).

Aşırı kilo gelişiminin ve ilgili metabolik düzensizliğin tahmini ve erken müdahalesi, obezite salgınını azaltmak için önleyici sağlık hizmetlerinin temel taşıdır. Çocukların diyet düzenlerini ve yaşam tarzlarını değiştirmek faydalı olsa da bir diğer müdahale yöntemi de diyetle bağlı metabolik işlev bozukluğu riskini artıran faktörleri azaltmaktır. Genleri, çevreyi ve bağışıklık sistemini birbirine bağlayan önemli bir faktör olarak giderek daha fazla rol üstlenen bağırsak mikrobiyotası metabolik sağlığın düzenlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Bu bağlamda, bağırsak mikrobiyotası umut verici bir hedef temsil etmektedir (Jian vd., 2021).

Petraroli ve arkadaşları değiştirilebilir faktörler de dahil olmak üzere obezitenin çok faktörlü kökeni göz önüne alındığında, çocukluk çağı hem uygun yaşam tarzlarının teşvik edilmesi hem de olası tetikleyicilere müdahale edilerek obezitenin önlenmesine yatırım yapmak için altın çağ olarak tanımlanmıştır (Petraroli vd., 2021). Bu altın çağ aynı zamanda çocukluk önemine ithafen bir gelişim penceresi olarak da adlandırılmaktadır. Doğum öncesi, doğumdan sonra, bebeklerin bağırsak yolları yaşamın ilk 3 yılında zayıftan yoğun mikrobiyal kolonizasyona doğru kademeli olarak hareket eder, bağışıklık ve endokrin sistemlerinin olgunlaşmasında rol oynar. Doğum şekli (vajinal veya sezaryen), emzirmenin kesilmesi ve katı gıdaların verilmesi, yetişkin benzeri bir bağırsak mikrobiyotasına geçişi yönlendiren başlıca faktörlerdir ve yaşamın erken dönemlerindeki mikrobiyota, obeziteye neden olan yüksek yağlı diyet veya antibiyotik

tedavisi gibi çevresel faktörlerin neden olduğu bozulmalara karşı benzersiz bir şekilde hassastır (Backhed vd., 2015; Chelimo vd., 2020).

Beslenme, mikrobiyota bileşiminin temel belirleyicisidir. Obezitenin batı tarzı yüksek yağlı diyetler mikrobiyotayı bozar ve metabolik hastalık riskini artırır (Yoo vd., 2021; Turnbaugh vd., 2008). Yanlış beslenme alışkanlıkları disbiyozun ilk tetikleyicileri arasındadır ve diyetin büyük etkisi, anne sütü alan çocuklarla, anne sütü almayan çocukları karşılaştıran çalışmalarla da doğrulanmıştır (Hunsberger, 2012). Bazı mikroorganizmaların obezitenin gelişimini destekleme veya engelleme kapasitesi olduğu görülmektedir. Mikroorganizmaların besin maddelerini substrat olarak kullanmasıyla oluşan belirli metabolitlerin beyin-bağırsak eksenini, bağırsak-karaciğer eksenini, bağırsak-adacık eksenini, bağırsak-yag eksenini, bağırsak-kas eksenini, bağırsak-testis eksenini ve/veya diğer yollar aracılığıyla vücut metabolizmasını etkileyebilmektedir. Diyetle tetiklenen obezitede bağırsak mikrobiyotası ile diğer organlar arasındaki ilişkiye bakıldığında, bağırsak mikrobiyotasının enerji, glikoz, lipid ve kas proteininin vücut metabolizmasıyla yakından ilişkili olduğu ve bunun esas olarak bağırsak-beyin/karaciğer/lipit/kas eksenini tarafından aracılık edildiği bildirilmiştir (Zhou vd., 2023).

Bununla birlikte çocukluk çağında antibiyotiğe maruz kalmanın da bağırsak mikrobiyotası bileşiminde altı aydan uzun süren belirgin değişikliklere yol açtığı raporlanmıştır (Korpela vd., 2016). Saari ve arkadaşları (2015), doğumdan 24 aya kadar 6.114 sağlıklı erkek ve 5.948 sağlıklı kız çocuğunun kilo, boy ve ilaç kullanımları hakkında

veri toplayarak, 6 aylıktan önce veya bebeklik döneminde tekrarlayan şekilde antibiyotik maruziyetinin sağlıklı çocuklarda artmış vücut kütlesi ile ilişkili olduğu sonucuna varmıştır (Saari vd., 2015).

Çin'deki çok merkezli kohort çalışmaları da benzer sonuçlara ulaşarak, antibiyotiklere tekrarlayan doğum öncesi maruziyet, 7 yaşındaki çocukluk çağı obezitesi ile ilişkilendirilmiş ve artan sayıda antibiyotik maruziyetiyle daha yüksek bir eğilim görüldüğünü raporlanmıştır (Wang vd., 2018). Bağırsak mikroflorasındaki erken değişimin dışarıdan telafi edebilmesinde prebiyotikler, probiyotikler ve bunları içeren yiyecekler potansiyel araçlar olarak görülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre probiyotik; yeterli miktarda alındığında konakçıya sağlık yararı sağlayan canlı mikroorganizmalardır. Bu mikroorganizmaların; güvenli olması, antibiyotik direncini yatay aktarım yoluyla iletmemesi, bağırsak ortamında canlı kalabilmesi, patojen mikroorganizmalarla rekabet edebilmesi ve bağışıklık sistemini uyarıcı etki gösterebilmesi beklenmektedir (FAO/WHO Working Group, 2011; Plaza-Diaz, 2019).

## **1.2. Gastrointestinal Sorunlar**

Gastrointestinal sistem (GİS), virüsler ile bakteriler, arkeler ve ökaryotlardan oluşan geniş bir mikrobiyal topluluğa ev sahipliği yapmaktadır; bu topluluk mikrobiyota olarak adlandırılmaktadır (Bäckhed vd., 2005). Sağlıklı bir bireyin GİS'inde yer alan mikroorganizmaların toplam kütlesi yaklaşık 1–1,5 kg olup, 1000'den fazla tür içerdiği ve toplam bakteri sayısının  $10^{14}$ 'e ulaşabildiği bildirilmektedir. Üst sindirim sisteminde bakteri yoğunluğu yaklaşık

$10^2$ – $10^4$  CFU/mL iken, ileumda bu sayı  $10^6$ – $10^8$  CFU/mL düzeyine ulaşmaktadır. Bağırsak mikrobiyotası yoğunluğunun en yüksek olduğu distal kolonda ise  $10^{10}$ – $10^{12}$  CFU/mL düzeyinde bir mikrobiyal popülasyon bulunmaktadır.

İyi dengelenmiş bir bağırsak mikrobiyomu; besin emilimi, sindirim ve bağışıklık yanıtının düzenlenmesi gibi temel fizyolojik süreçleri destekleyerek GİS sağlığının korunmasında kritik rol oynar (Islam vd., 2024). Bağırsak mikroflorasının homeostatik dengesi konakçı için hayati öneme sahiptir; bu dengedeki bozulmalar bağırsağı patojenik etkenlere karşı daha savunmasız hâle getirebilir (Magnussoni vd., 2024). Ayrıca bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen çeşitli mikrobiyal metabolitler, bağırsak bariyer bütünlüğü, immün yanıt, enerji metabolizması ve nöroendokrin fonksiyonların düzenlenmesi gibi pek çok süreçte önemli rol üstlenmektedir (Park vd., 2015).

Bağırsak mikrobiyotasındaki dengenin bozulması, yani disbiyoz, konak fizyolojisinin birçok yönünü tehdit edebilmekte ve farklı hastalıklarla güçlü şekilde ilişkilendirilmektedir. Antibiyotik kullanımı, aşırı yağ-şeker-alkol tüketimi, pH değişiklikleri, yüksek protein alımı, düzensiz yaşam tarzı, stres ve depresyon gibi faktörler mikrobiyal çeşitliliği azaltarak disbiyozu tetikleyebilir (Islam vd., 2024). Bu durum; inflamatuvar bağırsak hastalığı, irritabl bağırsak sendromu, kronik kabızlık ve kolorektal kanser gibi çeşitli GİS bozukluklarının yanı sıra sistemik hastalıkların gelişimine de katkıda bulunmaktadır.

### *1.2.1. İrritabl Bağırsak Sendromu*

GİS ile ilişkili hastalık tablolarından biri karın rahatsızlığı ve düzensiz bağırsak hareketleriyle karakterize bir semptom grubu olan irritable bağırsak sendromudur (İBS) (Saha, 2014). Bozulmuş bağırsak hareketliliği (Shaidullo vd., 2021), viseral hassasiyet (Li vd., 2020), bağırsak-beyin ekseninin nöral disfonksiyonu (Suganya ve Koo, 2020), otonom sinir sistemi disfonksiyonu (Mazur vd., 2012), ve hastalığın ilerlemesinde rol oynayan psikolojik faktörler (Van Tilburg vd., 2013) hastalığın patofizyolojisini oluşturmaktadır. İBS yönetiminde probiyotik ve prebiyotik kullanımı yaygın bir yaklaşımdır. Bu ürünlerin, bağırsak hareketliliğini iyileştirerek ve bağırsak mikroflorasını düzenleyerek sendromun yaygın semptomları olan ishal ve kabızlığın hafifletilmesine katkı sağladığı bildirilmektedir (Martoni vd., 2020).

### *1.2.2. Kolorektal Kanser*

Mikrobiyota ile ilişkili gastrointestinal hastalıklardan bir diğeri olan kolorektal kanserin patogeneğinde; bağırsak mikrobiyal kompozisyonu, bu mikroorganizmaların metabolik aktiviteleri ve konakçı ile etkileşimleri önemli rol oynamaktadır. Kolorektal kanser hastalarında, özellikle kısa zincirli yağ asitleri üreten komensal bakterilerin azalması ve proinflamatuvar patojenik mikroorganizmaların artması ile karakterize belirgin bir mikrobiyal disbiyoz saptanmıştır.

Fruktooligosakkarit, ksilooligosakkarit, polidekstroz ve dirençli dekstrin içeren prebiyotik formülasyonların ise kolorektal kanserli hastalarda cerrahi girişim öncesi ve sonrasında bağışıklık yanıtına ilişkin belirteçlerde anlamlı iyileşmeler sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca bu prebiyotiklerin uygulanması, komensal bakterilerin artışı ve fırsatçı patojenlerin azalması gibi bağırsak mikrobiyal popülasyonunda önemli değişikliklere yol açmıştır (Sanchez-Alcoholado vd., 2020).

### **1.3. Nörogelişimsel ve Psikiyatrik Bozukluklar**

Bağırsak mikrobiyotası nörolojik sağlığı etkileyerek nörotransmitterlerin biyosentezine katkıda bulunur ve merkezi sinir sistemi (MSS) ile sürekli bir iletişim hâlinde (Mitrea vd., 2022; Bagga vd., 2017). MSS ile gastrointestinal mikrobiyota arasındaki bu çift yönlü etkileşim, nörogelişimsel ve psikiyatrik bozuklukların yanı sıra beyin tümörlerinin gelişimi ve ilerlemesi üzerinde de belirleyici rol oynayabilmektedir (Ma vd., 2019). Bağırsak mikrobiyotasındaki dengenin bozulması; Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, otizm spektrum bozuklukları, anksiyete ve depresyon gibi önemli nörolojik ve psikiyatrik bozukluklarla ilişkili bulunmuştur (Faysal vd., 2025).

#### *1.3.1. Otizm Spektrum Bozuklukları*

Çocukluk çağında dünya çapında en yaygın hastalıkların başında artan erken nörogelişimsel sağlık bozuklukları ile otizm spektrum bozukluğu (OSB) gelmektedir. "Otizm" terimi başlangıçta şizofreni teşhisi konan hastalarda kendini geri çekmenin davranışsal semptomlarını karakterize etmek için kullanılmıştır. Ancak, çocukluk çağında artan bir insidansa

sahip olan ve bazı zorluk ve güçlüklerin yanı sıra davranış farklılıkları ve sosyal iletişimi de içeren sendromu tanımlamak için de kullanılmıştır. Ek olarak, yeme alışkanlıklarına yansıyanlar da dahil olmak üzere kısıtlayıcı ve tekrarlayıcı davranış örüntüleri not edilmiştir (Sauer vd., 2021; Conti vd., 2024).

Yaygın bir kaygı durumunun da eşlik ettiği OSB terimi, asperger sendromu, çocukluk çağı dezintegratif bozukluğu vb. gibi heterojen bir nörogelişimsel bozukluk grubunu kapsayan şemsiye terimdir. Tüm bu bozukluklarda genellikle üç yaşına kadar fark edilen üç temel özellik ise sosyal etkileşimlerdeki zorluklar, konuşma bozuklukları ve tekrarlayan veya kısıtlı davranışların başlangıcıdır (Fattorusso vd., 2019). OSB'nin küresel insidansı yaklaşık %1 (Botelho vd., 2024) olmakla birlikte Ravaei ve arkadaşlarına (2023) göre insidansın %2'ye kadar çıktığı öne sürülmüştür (Ravaei vd., 2023).

Son zamanlarda, bağırsak, bağışıklık ve metabolizma bozukluğu, düşük detoksifikasyon gibi MSS dışındaki süreçlerin OSB gelişiminde kritik bir rol oynadığı görülmektedir (Karaahmet Farhat vd., 2025). GİS, OSB'ye odaklanan yeni çalışmalarda anahtar rol olarak görülmektedir. Bağırsak geçirgenliği ile mikrobiyota ve beyin arasındaki karşılıklı etkileşimi belirten bağırsak-beyin eksenini kapsamlı araştırmaların temel konusudur. Bu çalışmalar hem prenatal hem de postnatal çocuklarda ve annelerinde bağırsak disbiyozunun ortaya çıkmasının OSB nöropatolojisinde önemli bir bağlantı olduğunu belirtmiştir (Sauer vd., 2021; Bagni ve Suzanne Zukin, 2019; Fattorusso vd., 2019).

Bakteri sayısının bileşimi ve oranı, beynin ve işlevlerinin gelişimi için gereklidir. Bağırsak ve beyin işlevi ile sağlık arasındaki bağlantının karşılıklılığına ve iki yönlülüğüne özel vurgu yapılması gerekliliği ifade edilmektedir (Sabit vd., 2021). Sun ve arkadaşlarının (2023), insan bağırsak mikrobiyotasının oluşumu için en kritik dönemi ve nörogelişim üzerindeki etkilerini araştıran çalışmaları, maternal prenatal bağırsak mikrobiyomunun, bir çocuğun gelişiminin ilk yıllarında o çocuğun mikrobiyotasından daha önemli olduğunu kaydetmiştir. Maternal prenatal mikrobiyotada *Fusobacteria'nın* varlığı, daha iyi ince motor becerileriyle ilişkilendirilmiştir (Sun vd, 2023).

OSB hastalarında, nörotipik hastalara göre GİS rahatsızlıklarının yaklaşık 4.4 kat daha sık görüldüğü, başlıca semptomların ise karın ağrısı, kabızlık ve ishal olduğu rapor edilmiştir (Voung ve Hsiao, 2017; Liu ve ark., 2021). Bu semptomlar "**sızdıran bağırsak**" adı verilen bir durumla ilişkilidir ve OSB etiolojisinde önemli bir rol oynadığı kanıtlanmıştır. Disbiyoz, sızdıran bağırsağın gelişmesine güçlü bir şekilde katkıda bulunur. Sızdıran bağırsak, bağırsak mukozasının bütünlüğünün bozulması ve patojenlerin zararlı metabolitlerinin geçişine karşı düşük derecede koruma anlamına gelir (Al-Ayadhi vd., 2021). Bu durum doğrudan kan-beyin bariyerini etkileyerek bağırsak-beyin ekseninde bağırsak-beyin arasında bağlantının kopmasına neden olabilir ve OSB olan çocuklarda görülen kronik inflamasyonun devam etmesini teşvik eder (Tonkaz vd., 2023). OSB'de GİS sorunlarını hafifletmek amacıyla meyve, sebze ve tam tahıl yemeyi teşvik eden yüksek lifli diyetler ve

prebiyotikler faydalı bakterilerin büyümesini teşvik edebilir. Postbiyotikler ise bağırsak bakterileri tarafından prebiyotikleri sindirdiklerinde üretilen yararlı bileşikler olarak bu döngünün içerisinde yer alır (Aguliar-Toala vd., 2018; Salminen vd., 2021).

### *1.3.2. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu*

Bilişsel işlev örüntüsünün sürekli bozukluğu ile karakterize, klinik olarak öncelikle aşırı hareketlilik, dikkatsizlik ve aşırı dürtüsellik olmak üzere üç gruba ayrılabilen semptomlarla kendini gösteren nörogelişimsel bir diğer bozukluk ise dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB)'dur. DEHB, çocuklarda ve ergenlerde teşhis edilen en yaygın nörogelişimsel bozukluklardan biridir (Thomas vd., 2015). Etiyolojisi karmaşık olmakla birlikte, genetik, çevresel ve perinatal hasarla ilişkili faktörler gibi bozukluğun oluşumunu etkileyebilecek bir dizi faktör gösterilmiştir (Grimm vd., 2020).

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) için risk faktörlerine yönelik güncel araştırmalarda bağırsak mikrobiyotasındaki değişimlerin ve disbiyozun nörogelişimsel süreçler ve klinik belirtiler üzerindeki olası etkileri giderek daha fazla vurgulanmaktadır (Sandgren ve Brummer, 2018). Erken dönem probiyotik müdahaleleri, ilerleyen yaşlarda DEHB gelişme olasılığını azaltabilmekte ve bu nedenle probiyotik ve prebiyotik tedaviler, bağırsak-GİS-beyin eksenine dayanarak DEHB için umut vadeden yeni terapötik yaklaşımlar sunmaktadır (Kalenik vd., 2021).

Bağırsak mikrobiyotasının çeşitli psikiyatrik bozukluklarda rolüne ilişkin araştırmalar da hızla artmaktadır. Özellikle otizm spektrum bozukluğu (Toh ve Allen-Vercoe, 2015), şizofreni (Dinan vd., 2014), hiperaktivite (Pärtty vd., 2015) ve depresyon (Dash vd., 2015) gibi klinik tablolarda mikrobiyota değişikliklerinin bilişsel ve davranışsal sonuçlar üzerinde etkili olabileceği bildirilmiştir.

### *1.3.3. Epilepsi*

Çocuklarda beyin gelişimini etkileyen en yaygın kronik nörolojik bozukluklardan biri olan epilepsi (Shorvon, 2011), önemli bir klinik heterojenlik göstermektedir. Epilepsili bireylerin yaklaşık üçte birinde, birden fazla antiepileptik ilaca rağmen nöbetlerin kontrol altına alınamadığı ilaca dirençli epilepsi tablosu gelişmektedir (Kwan vd., 2010). Son yıllarda yapılan çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasının bağırsak-mikrobiyota-beyin eksenini aracılığıyla nöroinflamasyon ve nörotransmitter dengesi gibi süreçleri etkileyerek ilaca dirençli epilepsinin gelişiminde önemli bir rol oynayabileceğini ortaya koymuştur (Chatzikonstantinou vd., 2021).

Bağırsak mikrobiyotası profillerini incelemeyi amaçlayan güncel bir çalışmada, düzenli oral diyet alan ve 3-18 yaş aralığında bulunan toplam 86 çocuk değerlendirilmiştir. Katılımcılar Uluslararası Epilepsiyle Savaş Ligi (ILAE) sınıflamasına göre üç gruba ayrılmıştır: 26 sağlıklı kontrol, 31 ilaca duyarlı epilepsi hastası ve 29 ilaca dirençli epilepsi hastası. İlaca dirençli epilepsisi olan bireyler ise, anti-nöbet ilacı tedavisine yanıtlarına göre alt gruplara ayrılmış; bir yıl içinde nöbet sıklığında %75'ten fazla azalma gösteren 13 hasta "ilaca yanıt

veren”, 16 hasta ise “ilaca yanıt vermeyen” olarak sınıflandırılmıştır. Dışkı örnekleri kayıt sırasında toplanmış ve 16S rRNA dizileme yöntemiyle analiz edilmiştir. Analiz bulguları, epilepsili çocuklarda belirgin bağırsak mikrobiyal disbiyozu ortaya koymuştur. Çalışmanın sonuçları, bağırsak mikrobiyotasına yönelik tedavi yaklaşımlarının ilaca dirençli epilepsili çocuklarda anti-nöbet ilaçlarının etkinliğini artırmaya yardımcı olabileceğini düşündürmektedir (Yuwattana vd., 2025).

#### *1.3.4. Serebral Palsi-Epilepsili Serebral Palsi*

Serebral palsy (SP), doğumdan önce, doğum sırasında veya doğumdan sonra ortaya çıkan; gelişmemiş beyin dokusu, konjenital malformasyonlar, intrauterin enfeksiyonlar veya perinatal dönemde meydana gelen beyin hasarı (erken doğum, düşük doğum ağırlığı, asfiksi, hipoksik-iskemik ensefalopati, nükleer sarılık, travma, enfeksiyon vb.) gibi faktörlere atfedilen ilerleyici olmayan bir beyin hasarı sonucunda gelişen nörogelişimsel bir bozukluktur (Wu vd., 2025). SP sıklıkla epilepsi gibi diğer nörolojik durumlarla birliktelik gösterebilmekte olup, epilepsi insidansının SP’li bireylerde %18–44,3 arasında değiştiği bildirilmiştir (Wu vd., 2025).

Epilepsili serebral palsy (ESP), genellikle bebeklik veya erken çocukluk döneminde; çoğunlukla yaşamın ilk 4–5 yılında ve sık olarak ilk yıl içinde ortaya çıkmaktadır. SP’li çocuklarda epilepsi için başlıca risk faktörleri arasında yenidoğan nöbetleri, düşük doğum ağırlığı, intrakraniyal kanama, beyin hasarı, maternal hipertansiyon, sezaryen doğuma bağlı gri ve beyaz madde lezyonları ile beyin yapısal

anormallikleri yer almaktadır (Sadowska vd., 2020; Abdel Maksoud vd., 2021; Karatoprak vd., 2019).

Gastrointestinal problemler ESP'li bireylerde oldukça yaygındır. Özellikle kabızlık bazı çalışmalarda %100'e varan oranlarda rapor edilmiştir. Ayrıca karın şişkinliği ve üst gastrointestinal kanama görülme olasılığının da arttığı bildirilmektedir (Huang vd., 2019; Peng vd., 2023). Hem SP hem de ESP'de diyet ve oral mikrobiyota, bağırsak mikrobiyomu bileşimini etkileyerek gastrointestinal işlevselliği belirgin biçimde etkileyebilmektedir. Probiyotik ve diyet lifi destekli müdahalelerin kabızlığı ve bilişsel işlevleri iyileştirme potansiyeline sahip olduğu ve tedavi stratejisi olarak değerlendirilebileceği ifade edilmektedir (Wu vd., 2025).

Mevcut kanıtlar, bağırsak mikrobiyota-bozukluklarının bağırsak–mikrobiyota–beyin eksenini üzerinden nöro-davranışsal ve gastrointestinal fonksiyon bozukluklarına yol açabileceğini göstermektedir. Bunun temel nedeni bağırsak mikrobiyotasının sinir, bağışıklık ve endokrin yollar aracılığıyla MSS aktivitelerini etkileyebilmesidir (Sampson ve Mazmanian, 2015). Bu nedenle disbiyozun, çocuklarda otizm spektrum bozukluğu (OSB), depresyon, SP ve ESP gibi psikiyatrik ve nörolojik bozukluklarla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Araştırma sonuçları, bağırsak mikrobiyotasını hedefleyen probiyotik ve lif bazlı müdahalelerin klinik açıdan umut vadettiğini göstermektedir (Wu vd., 2025).

### *1.3.5. Diğer Psikiyatrik Bozukluklar*

Bağırsak mikrobiyotası, yaşamın erken dönemlerinden itibaren hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) ekseninin gelişiminde ve yaşam boyu stres yanıtlarının düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Hayvan deneyleri, stres tepki sisteminin doğumda tam olarak olgunlaşmadığını ve bağırsak bakterilerinin kolonizasyonu ile eş zamanlı olarak doğum sonrası dönemde gelişmeye devam ettiğini göstermektedir (Foster ve McVey Neufeld, 2013). Mikrobiyotanın MSS üzerindeki etkisinin, stres devrelerinin nöronal aktivasyonunun modülasyonu yoluyla gerçekleşebildiği bildirilmektedir. Ayrıca hayvan modellerinde probiyotik uygulamalarının kaygı benzeri ve depresif davranışlarda belirgin iyileşmeler sağladığı gösterilmiştir (Lyte vd., 1998; Desbonnet vd., 2010).

Mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini kapsamlı biçimde araştırılmış olsa da, ilk çalışmalar öncelikle iştah ve tokluk gibi gastrointestinal süreçlerin nörolojik kontrolüne odaklanmıştır. Ancak güncel kanıtlar, bağırsak mikrobiyota yapısının stres faktörleri ve ilişkili HPA eksenini aktivitesi tarafından da modüle edildiğini ortaya koymaktadır (Cerdo vd., 2016). Hem erken yaşam stresinin hem de yetişkinlikte maruz kalınan kronik stresin mikrobiyal kompozisyon üzerinde uzun vadeli etkiler oluşturabileceği öne sürülmektedir (Cryan ve Dinan, 2012). Ayrıca kronik depresyon vakalarında, stresle ilişkili bir süreç olan artmış bakteriyel translokasyonun gözlemlendiği bildirilmiştir (Maes vd., 2012).

İnsan çalışmalarında probiyotiklerin depresyon ve anksiyete belirtileri üzerindeki etkilerine yönelik araştırmalar sınırlı olmakla birlikte; mevcut klinik kanıtlar, probiyotik müdahalelerin antidepresif ve anksiyolitik potansiyel taşıyabileceğini desteklemektedir. Örneğin, çift kör, plasebo kontrollü bir randomize çalışmada, 30 gün boyunca *Lactobacillus helveticus* R0052 ve *Bifidobacterium longum* R0175 içeren probiyotik kombinasyonu verilen bireylerin anksiyete, depresyon ve stres düzeylerinde anlamlı azalmalar rapor edilmiştir (Messaoudi vd., 2011).

Bağırsak mikrobiyotasından türetilen kısa zincirli yağ asitleri ve serotonin gibi metabolitlerin dolaşım yoluyla beyin işlevlerini etkileyebildiği; bu etkilerin duygu durumunu ve davranışı değiştirerek depresyon benzeri belirtilerin ortaya çıkmasını tetikleyebileceği veya hafifletebileceği ileri sürülmektedir (Zhu vd., 2022). Hem hayvan hem de insan çalışmalarından elde edilen bulgular, probiyotiklerin ve prebiyotiklerin mikrobiyota yapısı ve nörokimyasal sinyaller üzerinde etkili olabildiğini, bazı klinik çalışmalarda ise depresyon semptomlarında iyileşme olasılığı sunduğunu göstermektedir (Zhu vd., 2022; Radford-Smith ve Anthony, 2023).

#### **1.4. Otoimmün Hastalıklar**

Otoimmün hastalıklar, bağışıklık sisteminin bilinmeyen nedenlerle vücudun kendi dokularına karşı anormal bir immün yanıt geliştirmesi sonucu ortaya çıkan kronik bozukluklardır (Ventelä vd., 2023). Bu hastalıkların çocukluk çağında daha farklı görülme paternlerine sahip olması dikkat çekicidir; çünkü bağışıklık sistemi henüz gelişmekte

olduğundan erken yaşamda başlayan otoimmün hastalıkların, yetişkinlik döneminde görülen otoimmün hastalıklardan farklı risk faktörleri ve klinik seyir gösterebileceği belirtilmektedir (Ahn vd., 2024).

Otoimmün hastalıklar; organa özgü (örneğin Tip 1 diyabet) veya sistemik (örneğin sistemik lupus eritematozus) olarak sınıflandırılabilir. Çocukluk çağında en sık görülen otoimmün hastalıklar arasında inflamatuvar bağırsak hastalıkları, juvenil idiyopatik artrit, Tip 1 diyabet, otoimmün tiroidit ve çölyak hastalığı yer almaktadır (Minelli vd., 2018; Costello vd., 2022; Głowińska-Olszewska vd., 2020; Maahs vd., 2010; Müller vd., 2013).

#### *1.4.1. Diyabet*

Bağırsak mikrobiyotasındaki disbiyozun, Tip 1 diyabette (T1D) pankreas  $\beta$ -hücre yıkımına katkıda bulunan olası mekanizmalardan biri olduğu öne sürülmektedir. Ayrıca mikrobiyota bileşiminin değerlendirilmesi, bireylerin çocukluktan itibaren obezite ve diyabete ilerleme riskinin belirlenmesinde biyobelirteç olarak kullanılabilir (Grigorescu ve Dumitrascu, 2016).

Tüm diyabet vakalarının yaklaşık %10'unu oluşturan T1D, Tip 2 diyabete kıyasla daha az görülmektedir (Diabetes, 2010). T1D genellikle çocukluk veya erken yetişkinlik döneminde ortaya çıkar ve pankreas adacıklarında otoimmün hasarın serolojik ve genetik belirteçlerle desteklendiği durumlarda tanı almaktadır (Liese vd., 2006; Thunander vd., 2008; Maahs vd., 2010). Diyabet, kontrolsüz kan şekeri

yüksekliğine bağlı ciddi komplikasyonlarla seyreden kronik bir metabolik hastalıktır.

Bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin diyabet patogeneğinde etkili olduğu artık giderek daha fazla kabul görmektedir. Disbiyozun yalnızca diyabetin ortaya çıkışını değil, aynı zamanda komplikasyonların gelişimini de etkileyerek çoklu organ sistemini olumsuz etkileyebildiğı bildirilmektedir. Ek olarak, bağırsak mikrobiyotası çeşitli antidiyabetik ilaçların glisemiği düşürücü etkilerinin düzenlenmesinde rol oynayarak diyabet yönetiminde kilit bir konuma gelmiştir (Baars vd., 2024).

T1D’de disbiyoz; bağırsak bariyer bütünlüğünün bozulması, immün toleransın azalması ve otoimmün yanıtın aktivasyonu gibi mekanizmalar üzerinden insülin üreten  $\beta$ -hücrelerin hasarını tetikleyebilmektedir (Nikola ve Iva, 2024). Nitekim gözlemsel çalışmalar, diyabetes mellitusu olan bireylerin bağırsak mikrobiyotasında bütirat üreten bakterilerin azaldığını ve dışkı kısa zincirli yağ asit (SCFA) düzeylerinin sağlıklı bireylere kıyasla daha düşük olduğunu göstermiştir (Birkeland vd., 2020). Bu durum, metabolik süreçlerin bozulmasına ek olarak sistemik inflamasyonun artmasına da katkıda bulunmaktadır.

#### *1.4.2. Sistemik Lupus Eritematozus*

Sistemik lupus eritematozus (SLE), yaygın inflamasyon ile karakterize karmaşık bir otoimmün bozukluktur. Klinik belirtileri, cilt ve eklem tutulumundan akciğer, böbrek, kalp ve merkezi sinir sistemi gibi hayati

organlarda ciddi hasarlara kadar geniş bir yelpazede değişmektedir. Hastalığın şiddeti hafiften yaşamı tehdit eden tablolara kadar uzanır ve tanı, nükleer antijenlere karşı serum otoantikorlarının varlığına dayanmaktadır (Bragazzi vd., 2019).

SLE patogeneğinde doğuştan gelen bağışıklık sistemi önemli rol oynamaktadır (Danieli vd., 2024). Son yıllarda yapılan araştırmalar, hastalığın gelişimi ve ilerlemesi ile bağırsak mikrobiyotasının bileşimi arasında güçlü bir ilişki olabileceğini göstermiştir. Hevia ve ark. (2014) tarafından yürütülen bir çalışmada, SLE hastalarında belirgin bağırsak disbiyozisi gözlenmiş; özellikle Firmicutes/Bacteroidetes oranının sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı şekilde azaldığı rapor edilmiştir.

Benzer şekilde, Luo ve ark. (2018) tarafından yapılan çalışmada aktif SLE hastalarının bağırsak mikrobiyotasının hem çeşitlilik açısından daha sınırlı hem de daha yüksek oranda gram negatif bakteriler içerdiği bildirilmiştir. Bu bulgular, bağırsak mikrobiyota dengesizliğinin SLE patofizyolojisine katkıda bulunabileceğini desteklemektedir.

Hastalığın yönetiminde ilaç tedavisine ek olarak yaşam tarzı düzenlemeleri, özel diyet uygulamaları, prebiyotik/probiyotik takviyeleri, mikrobiyota modülasyonu ve oksidatif stresin kontrolü gibi kişiselleştirilmiş yaklaşımların hasta iyilik hâli ve tedaviye uyumu artırma potansiyeline sahip olduğu belirtilmektedir (Danieli vd., 2024).

#### *1.4.3. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı*

Esas olarak iki kronik GİS bozukluğu olan Crohn hastalığı ve ülseratif koliti ifade eden bir şemsiye terim olan inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), aktif hastalık ve remisyon dönemleri olan kronik tekrarlayan hastalık seyri ile karakterizedir. Hastalığın alevlenmeleri sırasında hastalar karın ağrısı, ishal, kanlı dışkı ve mukus akıntısı gibi dışkı anormallikleri ve/veya sistemik inflamasyon belirtileri gibi çeşitli semptomlardan muzdariptir. Semptomlar iki durum arasında benzer olabilir, ancak patolojik ayırt edici özellikler ve patofizyolojik süreçlerle ilgili önemli farklılıklar da vardır (Chang, 2020).

Genom çapındaki ilgili çalışmalar, mikrobiyom gibi faktörlerle birlikte iltihabı başlatabilen ve sürdürebilen doğuştan bağışıklık ve adaptif bağışıklık düzensizliğinin bir kombinasyonuna işaret eden gen varyantlarını ortaya çıkarmıştır. Doğuştan gelen bağışıklık bozuklukları arasında bağırsak bariyerindeki işlevsel anormallikler de İBH insidansını artırmıştır. Ek olarak bağırsak mikrobiyotasının bileşimi ve çeşitliliğinin sadece İBH'nin oluşumuyla değil aynı zamanda şiddeti ve fenotipi ile de bağlantılı olabileceği de rapor edilmiştir. Genetik ve hastalığı etkileyen çevresel faktörlerin farkına varılmasıyla hasta bakımındaki iyileşmelerin süreceği belirtilmektedir (Chauhan ve Rieder, 2025).

Hastalığın gelişiminde, genetik faktörler, immün yetersizlik, bağırsak mikrobiyotasındaki dengesizlikler, çevresel etkiler ve bağırsak sağlığının çeşitli yönlerini içeren çok faktörlü bir durum bildirilmiştir (Yuan vd., 2023). Bağırsak mikrobiyotası, bağırsak bakterilerine karşı

aşırı bağışıklık tepkisine yol açan bozulmuş bir bağışıklık toleransını içerdiğinden inflamatuvar bağırsak hastalığında önemli bir rol oynar. Hastalık tablosu sıklıkla bağırsak mikrobiyomunun değiştirilmiş bir bileşimini sergiler (Zou ve Ng, 2018; Zhang vd., 2022).

- İBH'li bireylerde, normalde yararlı olan bazı bakteri türleri azalır (örneğin: *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bifidobacterium*).
- Zararlı bakterilerin (örneğin: *Escherichia coli*) artışı gözlenir.
- Bu değişim, barsak mukozasında hasar ve iltihaplanma ile ilişkilidir.

Çoğu çalışma, İBH hastalarında bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğinin azaldığını göstermiştir (Frank vd., 2007; Manichanh vd., 2005; Willing vd., 2010). İBD hastalarında bağırsak mikrobiyotasının değişen bileşimine ilişkin en tutarlı gözlemler, Firmicutes'te azalma ve Proteobacteria'da artıştır (Frank vd., 2007; Manichanh vd., 2005; Gophna vd., 2006; Scanlan vd., 2006; Peterson vd., 2008). İBD hastalarında gözlemlenen bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğinin azalması büyük ölçüde Firmicutes çeşitliliğindeki azalmadan kaynaklanmaktadır. Firmicutes arasında, özellikle *Faecalibacterium prausnitzii* olmak üzere *Clostridium leptum* gruplarında bir azalma birçok çalışmada bildirilmiştir (Manichanh vd., 2005; Sokol vd., 2008; Wang vd., 2014).

Enterobacteriaceae, Bacteroides, Bifidobacteria türleri, Lactobacillus türleri ve *Escherichia coli* ile ilgili sonuçlar çalışmalar arasında tutarlı değildir. Çalışmalar arası tutarsızlıkları açıklayan çeşitli faktörler olabilir: (1) örnek kaynağı (biyopsi veya dışkı), (2) örnek alma yeri (iltihaplı veya iltihapsiz bölgeler), (3) hastalık aktivitesi (aktif veya

durgun), (4) ilaç, (5) diyet, (6) yaş, (7) sigara kullanımı ve (8) mikrobiyotayı analiz etmek için kullanılan yöntemlerdir (Andoh vd., 2011; Takaishi vd., 2008).

#### *1.4.4. Çölyak Hastalığı*

Çölyak hastalığı, dünya nüfusunun %1-2'sini etkileyerek her yaş grubunda görülebilen ve prevalansı giderek artan yaygın bir otoimmün hastalıktır. Genetik yatkınlığı bulunan bireylerde gluten alımıyla tetiklenir ve ince bağırsak mukozasında villöz atrofiye yol açan inflamasyon ile karakterizedir. Hastalığın gelişiminde rol oynayan mekanizmalar ise hâlâ tam olarak aydınlatılamamıştır (Kelley vd., 2025).

Bağırsak mikrobiyotası ve mikrobiyal metabolitlerin çölyak hastalığındaki rolü, özellikle epigenetik mekanizmalar üzerinden T düzenleyici hücreleri (Treg) etkileyebilme potansiyelleriyle araştırılmaktadır. Çölyak hastalarında FOXP3'ün işlevsel olmayan bir eklenmiş formunun artmış ekspresyonu bildirilmiştir; bu değişimin, disbiyoz ve yetersiz bütirat üretiminden kaynaklanabileceği ve otoimmünite riskini artırabileceği öne sürülmüştür (Olivares vd., 2018).

Çölyak hastalığının bağırsak mikrobiyotasında disbiyozu tetikleyebileceği; bunun da Enterobacteriaceae ve Bacteroides fragilis gibi proinflamatuvar patojenik türlerin artmasına ve Lactobacillus ile Bifidobacterium gibi antiinflamatuvar mutualist bakterilerin azalmasına yol açabileceği belirtilmiştir (Verdu vd., 2015; Galipeau vd., 2015). Her ne kadar mevcut kanıtlar heterojenlik gösterse de hem çocuk hem de

yetişkin çölyak hastalarında yapılan çalışmalar, mikrobiyota bileşimindeki değişiklikler ile hastalık arasında anlamlı bir ilişki olduğunu desteklemektedir (Valitutti vd., 2019).

Sonuç olarak, bağırsak mikrobiyotasını hedefleyen diyet stratejilerinin ve mikrobiyota modülasyonunun, konak bağışıklığını destekleyerek çölyak hastalığına karşı dayanıklılığı artırma potansiyeline sahip olduğu bildirilmektedir (De Angelis vd., 2016).*1.4.5. Atopik Dermatit*

Otoimmün hastalıklar yüksek kalıtım oranına sahiptir ve yukarıda verilen hastalıklara ek olarak aynı zamanda atopik dermatit hastalığıyla da genetik olarak bağlantılı olduğu öne sürülmektedir (Ahn vd., 2024). Çocuklarda otoimmün hastalıklarının tahmini küresel yaygınlığı %5 olarak belirtilmiştir ancak görülme sıklığı coğrafi bölgelere göre değişmektedir (Głowińska-Olszewska vd., 2020; Wang vd., 2015). Çocukluk döneminde ortaya çıkan otoimmün hastalıklar için en yüksek görülme sıklığı oranları Finlandiya'da bildirilmiştir (Savolainen vd., 2003; Mobasser vd., 2020). Atopik dermatitin eşlik eden hastalıkları arasında astım, gıda alerjisi ve alerjik rinit gibi diğer atopik durumlar da iyi bilinmektedir ve bunlara atopik yürüyüş adı verilir (Avena-Woods, 2017).

Çocukluk dönemi otoimmün hastalıkları, alerjik hastalıkların artan prevalansında insan mikrobiyom bozulmasının merkezi bir rolüne işaret etmektedir ve son yıllardaki çalışmalar dünya çapında birçok gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin, şu anda sağlık sistemleri için önemli bir yük oluşturan astım, atopik dermatit ve besin alerjisi gibi alerjik hastalıkların prevalansında çarpıcı bir artış kaydetmiştir (Peroni

vd., 2020). Bu hastalıklar ayrıntılı olarak ele alındığında; bağırsak mikrobiyomunun bileşimi ve metabolik aktiviteleri, oral toleransın gelişimi ile yakından ilişkili görünmektedir (Dzidic vd., 2018). Çocukluk çağında mikrobiyom ve atopik dermatit ilişkisine bakıldığında yaş, cinsiyet, etnik köken, iklim, ultraviyole maruziyeti ve yaşam tarzı faktörleri gibi çeşitli faktörlerin cilt mikrobiyomunun bileşimini etkileyebileceği görülmektedir (Byrd vd., 2018).

Epidermal bariyer disfonksiyonu, doğuştan gelen/edinilmiş immün yanıtlar ve bozulmuş deri mikrobiyal biyoçeşitliliği (Huang vd., 2017), *Staphylococcus aureus*'un *Staphylococcus epidermidis* üzerindeki baskınlığı ile mikrobiyal çeşitlilik kaybı, atopik dermatitin hem akut hem de kronik cilt bölgelerinde karakteristik bir özelliği olarak karşımıza çıkmaktadır (Baurecht vd., 2018). Bu hastaların bağırsak mikrobiyomunda sağlıklı kontrollere göre daha düşük *Bifidobacterium* konsantrasyonları vardır ve bu sayımlar hastalığın ciddiyeti ile ters orantılıdır (Watanabe vd., 2003). Oral *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* suşları ile doğum öncesi ve sonrası takviyenin, T hücresi aracılı yanıtlardaki değişiklikler nedeniyle bebeklerde atopik dermatit riskini azaltabileceğine dair kanıtlar da mevcuttur (Rø vd., 2017).

Çocukların %25'ini etkileyen kronik ve kaşıntılı bir inflamatuvar dermatoz olan atopik dermatit (AD) de de Javad ve arkadaşları (2015), AD hastalarında artan oral *Candida* kolonizasyonu bulmuşlardır; bu, AD'nin şiddetiyle pozitif korelasyon göstermiştir (Javad vd., 2015). Bununla birlikte, Leibovici ve arkadaşları (2008), AD hastalarında

dillerdeki *Candida* prevalansının normal kontrollerden daha düşük olduğunu ve oral *Candida* enfeksiyonu ile AD arasında bir ilişki olmadığını bildirmiştir (Leiboici vd., 2008).

#### 1.4.6. Besin alerjisi

Güncel literatür, alerjik ve sağlıklı bireyler arasında oral mikrobiyota bileşimi ve çeşitliliği açısından belirgin farklılıklar bulunduğunu giderek daha fazla vurgulamakta; oral mikrobiyotadaki değişikliklerin alerjik hastalıkların gelişimiyle güçlü bir ilişki içinde olduğunu ortaya koymaktadır. Buna göre, mikrobiyota çeşitliliğinin azalması ve mikrobiyom bileşimindeki bozulmalar, alerjik hastalık riskini artıran disbiyozise yol açabilmektedir (Zhang vd., 2025; Bellando-Randone vd., 2021; Zubeldia-Varela vd., 2022). İnsan mikrobiyotasının önemli bir parçası olan oral mikrobiyota, ağız boşluğunda yaşayan mikroorganizmaları ifade eder. Yüzbinlerce türe ev sahipliği yapan oral boşluk, GİS'den sonra insan vücudunda en bol bulunan ikinci mikrobiyota olarak kabul edilir (Arweiler ve Netuschil, 2016; Verma vd., 2018; Zhang vd., 2018). Ho ve arkadaşları (2021), fıstık alerjisi olan bireylerin azalmış *Lactobacillales*, *Bacteroidales* (*Prevotella*), *Bacillales* ve artmış *Neisseriales spp.* ile karakterize belirgin bir oral mikrobiyom sergilediğini bulmuşlardır. Bu benzersiz mikrobiyom profili, azalmış oral kısa zincirli yağ asitleri (asetat, bütirat ve propiyonat) ve yükselmiş interlökin (IL)-4 salgılanması ile korelasyon göstermiştir (Ho vd., 2021).

Mortha ve arkadaşları (2014), kommensal mikroorganizmaların, bağırsakta immün homeostaza ve diyet antijenlerine oral toleransın

gelişmesine katkıda bulunan doğuştan gelen miyeloid ve lenfoid hücreler arasındaki karışmayı desteklediğini göstermiştir (Mortha vd., 2014).

Besin alerjisi olan 14 çocuk ve gıda alerjen duyarlılığı olan 87 çocukta oluşan prospektif bir çalışma ise *Haemophilus*, *Dialister*, *Dorea* ve *Clostridium* cinslerinin gıda duyarlılığı olan katılımcılarda azaldığını, buna karşın *Citrobacter*, *Oscillospira*, *Lactococcus* ve *Dorea* cinslerinin besin alerjisi katılımcılarda yetersiz kaldığını göstermiştir (Savage vd., 2017). Ayrıca, yer fıstığı alerjisi olan kişilerde de alerjik olmayan kontrollere kıyasla mikrobiyal zenginliğin azaldığı bildirilmiştir (Hua vd., 2016). Bağırsak mikrobiyomunun gıda toleransının gelişimine katkıda bulunduğunu gösteren deneysel bulgular, mikrobiyal modülasyonun (belirli bir ortamda mikrobiyal topluluk yapısının ve/veya işlevinin kasıtlı olarak değiştirilmesi) besin alerjisi için potansiyel bir terapötik strateji olabileceğini de düşündürmektedir (Hol vd., 2008).

#### 1.4.7. Astım

Çocukluk çağında mikrobiyota ve astım arasındaki ilişkiyi inceleyen kanıtlar akciğer mikrobiyomunun erken yaşlardaki bileşiminin solunum sağlığı veya hastalığının gelişimini etkileyebileceğini göstermektedir (Bisgaard vd., 2007; Mansbach vd., 2020). Epidemiyolojik kanıtlar, bir çiftlik ortamında büyüyen ve erken yaşamdan beri çeşitli mikrobiyal topluluklara maruz kalan çocukların daha düşük alerji insidansına sahip olduğunu göstermektedir (Ege vd., 2011). Dahası erken yaşamdaki bağırsak mikrobiyal bozulmalarının alerjik hava yolu iltihabının

gelişimini de etkileyebileceğini göstermektedir. İnsanlarda doğum öncesi ve sonrası antibiyotiklere maruz kalma, astım gelişme riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (Metsälä vd., 2015).

Kanada Sağlıklı Bebek Boylamsal Gelişim Çalışması kapsamında yürütülen araştırma, 3 aylıkken bağırsak mikrobiyomunun analizi, çocukluk çağı astımı riski taşıyan bebekler arasında *Lachnospira*, *Veillonella*, *Faecalibacterium* ve *Rothia* cinslerinin bakteri taksonlarında bir azalma olduğunu göstermiştir (Arrieta vd., 2015). Bir başka gözlemsel kohort çalışmasında da 1 yaşında *Lachnospiraceae*, *Faecalibacterium* ve *Dialister'in* azalması, 5 yaşında astım riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (Stokholm vd., 2018). Oral probiyotik takviyesinin astımla ilişkili sonuçlar üzerindeki etkisini inceleyen çalışmaların bir sistematik incelemesi ise, probiyotik alan çocuklarda astım kontrolü ve akciğer fonksiyonu açısından kontrol gruplarına kıyasla anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir (Lin vd., 2018).

Sağlıklı bireylerde, mikrobiyota üst solunum yollarından alt solunum yollarına doğru sürekli ve tüm solunum yolu, burun ve ağız boşluklarından alveollere kadar uzanan tek bir ekosistem olarak kabul edilmelidir (Bassis vd., 2015; Espuela-Ortiz vd., 2019). Burun ve ağız boşluklarından gelen patojenler akciğerlere girerek hava yolu iltihabına ve astımın tetiklenmesine neden olabilir (Gaeckle vd., 2020; Hu vd., 2021).

Bununla birlikte, Bassis ve arkadaşları (2015), tarafından yapılan çalışmalar, sağlıklı akciğer mikrobiyotasının nazal mikrobiyotadan

ziyade oral mikrobiyotaya önemli ölçüde benzediğini bulmuştur (Bassis vd., 2015). Benzer şekilde, Durack ve arkadaşları (2020), akciğer mikrobiyotasının bolluğunun oral mikrobiyota ile ilişkili olduğunu ancak nazal mikrobiyota ile ilişkili olmadığını göstermiştir (Durack vd., 2020).

Arweiler ve arkadaşları (2021), tarafından yapılan bir çalışmada da sağlıklı kontrollere kıyasla astımlı çocukların tükürüğünde ve dış biyofilminde daha güçlü bir mikrobiyal değişim bildirilmiş ve 14 farklı takson tanımlanmıştır. Bu sonucun alerjik astım ve oral mikrobiyota arasında bir korelasyon olduğu raporlanmıştır (Arweiler vd., 2021). Genel olarak, akciğer mikrobiyotasına benzer şekilde oral mikrobiyota, akciğer mikrobiyal kolonizasyonunun ana kaynağı olarak hizmet eder. Ağız sağlığı bozulduğunda akciğerler enfeksiyona karşı daha duyarlı hale gelir ve astım gibi çeşitli akciğer hastalıklarına yol açar (Gaeckle vd., 2020). Kore'de yapılan kesitsel bir çalışma da öznel zayıf ağız sağlığı durumunun astım ve alerjik rinit ile önemli ölçüde ilişkili olduğu sonucuna varmıştır. Bulgular oral mikrobiyota ile alerjik rinit arasında potansiyel bir bağlantı olduğunu ortaya çıkarmıştır (Wee vd., 2020).

#### *1.4.8. Henoch-Schönlein Purpurası*

Bir diğer en sık görülen çocukluk çağı vaskülit olan Henoch-Schönlein purpurası (HSP)'dir. IgA vaskülit (IgAV) olarak da bilinir, küçük kan damarlarının duvarlarında IgA içeren immün komplekslerin birikmesiyle karakterize sistemik bir vaskülitir (Heineke vd., 2017; Trnka, 2013). HSP'nin yıllık insidansı 100.000 çocukta 10-20'dir. Etkilenen bireylerin %90'ından fazlası 10 yaşın altındadır ve ortalama

başlangıç yaşı 6'dır (Hetland vd., 2017). Klinik olarak her iki alt ekstremitede palpabl purpura, artralji veya artrit, Gİ ağrı veya kanama ve mezanjiyal IgA birikimleri olan glomerülonefrit varlığı ile tanınır (Pillebout ve Sunderkötter, 2021).

Bir vaka-kontrol çalışmasında Chen ve arkadaşları (2018), HSP'li çocuklar ve sağlıklı kontroller arasında oral mikrobiyotada önemli farklılıklar bulmuşlardır (Chen vd., 2018). Başka bir vaka-kontrol çalışmasında da Pang ve arkadaşları (2021), Henoch-Schönlein purpura nefriti (HSPN) olan 20 çocuktan ve 14 sağlıklı kontrolden alınan kalın beyaz dil kaplaması örneklerini 16S rRNA dizilimi yoluyla analiz etmiştir. HSPN grubu, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha düşük mikrobiyal zenginlik ve çeşitlilik gösterdiği rapor edilmiştir (Pang vd., 2021).

Ağız boşluğu, çevresel maruziyetler ve konak bağışıklığı arasında önemli bir ara yüz görevi görür; bu nedenle, mikrobiyal dengeyi yeniden sağlamak, bağışıklık homeostazını yeniden sağlamaya ve alerjik tepkilere karşı duyarlılığı azaltmaya yardımcı olabilir. Oral mikrobiyotanın bileşimi ve çeşitliliği ile alerjik astım, alerjik rinit, atopik dermatit ve gıda alerjileri gibi alerjik hastalıklar arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir (Zhang vd., 2025).

#### *1.4.9. Cilt Otoimmün Hastalıkları*

Cilt otoimmün hastalıklarının da özellikle genetik olarak duyarlı bireylerde, dış çevresel faktörler tarafından tetiklendiği bilinmektedir (Clemente vd., 2018). Ancak, konak ve mikrobiyota arasındaki ortak

evrimsel süreçler nedeniyle, otoimmün cilt hastalıklarının gelişiminde mikroçevrenin, özellikle bağırsak mikrobiyomunun rolü öne çıkmaktadır (Pereira vd., 2022).

Mikrobiyotanın homeostazında bozulma olan disbiyozis, bağırsak mikrobiyomu ile bağışıklık sistemi arasındaki simbiyotik ilişkiyi bozarak otoimmün cilt hastalıklarının gelişimine katkıda bulunma potansiyeline sahiptir (Mahmud vd., 2022). Mikrobiyota disbiyozunun otoimmün cilt hastalıklarından biri olan sedef hastalığının başlangıcı ve ilerlemesiyle ilişkili olan besin emilimini ve metabolizmasını da bozabileceği belirtilmiştir (Li vd., 2023). Çalışmalar, mikrobiyota disbiyozunun bağışıklık tepkilerini düzenleyerek ve inflamasyonu teşvik ederek sedef hastalığına katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (Agarwal vd., 2024).

Sistemik skleroz/skleroderma (SSc) tablosunda, esas olarak deri, akciğerler ve bağırsakta vasküler hasar ve multiorgan fibrozisi görülmektedir (Ho vd., 2017). SSc hastalarında bütiratın kolon mukozasında antiinflamatuvar ve antioksidan özelliklere sahip olması nedeniyle semptomları daha da kötüleştiren bütirat üreten bakterileri kayıplarının görüldüğü rapor edilmiştir (Patrone vd., 2017).

Kabarcıklı cilt hastalıklarından pemfigus vulgaris (PV) ve büllöz pemfigoid (BP), sırasıyla desmoglein 1 ve 3 ve hemidesmozomlara karşı otoantikorlarla karakterize, keratinosit adezyonunda bozukluğa neden olan otoimmün büllöz hastalıklardır (Huang vd., 2019; Han vd., 2024). Normal bağırsak florasının T hücresi farklılaşmasını ve sitokin yollarını düzenlediği düşünülmektedir ve bu nedenle bağırsak

mikrobiyotasının disbiyozu hastalık patogenezinin gelişmesine ve ilerlemesine katkıda bulunabilir (Huang vd., 2019).

Genel olarak, PV ve BP hastalarında, mikrobiyal kompozisyonda belirgin değişimlerle birlikte, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında bağırsak mikrobiyotası çeşitliliği ve zenginliği azaldı. Bu değişiklikler, bağırsak mikrobiyomunun bu hastalıkların patogenezindeki rolünü öne sürmekte ve bu hastalıkların yönetiminde mikrobiyom hedefli tedavilerin potansiyelini vurgulamaktadır (Huang vd., 2019; Han vd., 2024; Guo vd., 2023; Wang vd., 2023; Hu vd., 2023; Liu vd., 2023).

Bağırsak mikrobiyomu disbiyozu ile alopesi areata (AA) arasındaki bağlantı, henüz tam mekanizmaların tanımlanmamış olmasına rağmen, araştırmalar devam etmektedir. AA, saç folikülünün korunduğu saç dökülmesi olarak ortaya çıkar (Ryguła vd., 2024). Bağırsak mikrobiyomu çeşitliliğine ilişkin bulgular karışıktır; bazı çalışmalar zenginliğin ve taksonomik çeşitliliğin azaldığını bildirirken, diğerleri önemli bir fark bulamamıştır (Moreno-Arrones vd., 2020; Lu vd., 2021; Rangu vd., 2021; Brzychcy vd., 2022).

Genetik veya çevresel faktörler, özellikle de oksidatif strese neden olan faktörler tarafından tetiklenebilen vitiligo tablosunda ise bağırsak mikrobiyom kompozisyonunda bütirat, oksidatif stres ve vitiligo otoimmünitesindeki temel faktörler olan otoantijen üretiminde rol oynayan mitokondriyal reaktif oksijen türlerini azaltır. Bu nedenle, bu bütirat üreten bağırsak bakterilerinin eksikliği oksidatif stresi artırabilir ve potansiyel olarak vitiligo gelişimine katkıda bulunabilir (Luan vd., 2023).

Sağlıklı mikrobiyom popülasyonlarını yeniden oluşturarak homeostazisi teşvik etmeyi ve hastaların semptomlarını düzenlemeyi amaçlayan yeni tedavi yöntemlerine odaklanan araştırmalarla mikrobiyom ile otoimmün hastalıkların patogenezi arasındaki ilişkiyi kurmak hastalık gelişimi üzerindeki etkisini araştırmak, aynı zamanda sistemik tedavilerin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkisine ve hastalık patogenezi hedeflemedeki etkinliğine ışık tutmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu vurgulanmıştır (Agarwal vd., 2024).

### **1.5. Enfeksiyonlara Duyarlılık**

Hastalıkların başlangıç hızına ve süresine göre bulaşıcı hastalıklar akut ve kronik enfeksiyonlar olarak ayrılabilir. Akut enfeksiyon, birkaç gün süren ani ve hızlı hastalık başlangıcı ile karakterize edilirken, kronik enfeksiyon, uzun yıllar süren latent ve yavaş hastalık başlangıcı ile karakterizedir (Rai vd., 2021; Lyon ve Rossman, 2017).

İnsan mikrobiyotası, konak-patojen etkileşimlerini düzenlediği ve konakçının akut veya kronik enfeksiyonlara duyarlılığını etkilediği için son zamanlarda odak noktası haline gelmiştir. Ortakçı mikroplar, kolonizasyonlarını ve virülansını etkilemek için istilacı patojenlerle doğrudan etkileşime girebilir veya alternatif olarak, anti-enfeksiyöz yanıtı şekillendirmek için konakla etkileşime girebilir. Böylece, mikrobiyota, konaklar ve patojenler, enfeksiyonların sonucunu belirlemek için topluca üç yönlü, birbirine bağlı bir ağ oluştururlar. Artan kanıtlar, tıbbi tedavi, besin durumu ve bölgesel çeşitlilik gibi dış çevresel faktörlerin bu karmaşık mikrobiyota-konak-patojen

etkileşim ağının düzenlenmesinde kritik rol oynadığını desteklemektedir (Fang vd., 2024).

Homeostatik mikrobiyal toplulukların konakçının metabolik ve bağışıklık fonksiyonlarının sürdürülmesinde önemli bir faktör olarak hizmet ettiği ve bunların disbiyozunun çeşitli hastalıkların ortaya çıkmasına yol açacağı giderek daha fazla kabul görmektedir (Witkowski vd., 2020; Gurung vd., 2020; Garrett, 2019; Vamanu ve Rai, 2021). Daha ayrıntılı bakıldığında mikrobiyal patojenler, bir konakla etkileşime girdiklerinde farklı enfeksiyon stratejileri kullanmak üzere evrimleşmişlerdir; konakta hızlı büyüme ve yayılma ile akut bir enfeksiyona neden olurlar veya hayatta kalma nişlerini sürekli olarak sürdürerek kronik bir enfeksiyon oluştururlar (Fang vd., 2024).

Bazı virüs türleri (influenza ve koronavirüs gibi) ve bakteriler (Streptococcus gibi), ani başlayan inflamasyon ve hastalığın hızla ilerlemesiyle karakterize edilen ve tipik olarak ateş, baş ağrısı veya yorgunluk gibi semptomların görüldüğü akut konak hastalığına neden olma eğiliminde olan patojenleri temsil eder. Akut enfeksiyonlarda mikrobiyotanın işlevinin araştırıldığı çalışmalardan elde edilen kanıtlar, insan mikrobiyotasının doğrudan istilacı patojenlere karşı koyarak akut enfeksiyonların ortadan kaldırılmasına katkıda bulunduğunu göstermektedir. Enfeksiyon üzerine patojenler genellikle konak hücre yüzeyindeki giriş reseptörleriyle etkileşime girerek konak hücrelerini istila ederken, bu süreç konak mikrobiyotası tarafından önlenabilir. Örneğin, öksürük, balgam ve ateşle birlikte konak akut solunum yolu

hastalığına neden olan son derece bulaşıcı ve patojenik bir koronavirüs olan şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü 2 (SARS-CoV-2), anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'ye (ACE2) bağlanarak konak hücrelerine girer, ancak komensal bağırsak mikrobiyotası, GİS'de SARS-CoV-2 enfeksiyonunu önlemek için kolon epitel ACE2 ekspresyonunu inhibe edebileceği rapor edilmiştir (Edwinson vd., 2021). Ek olarak, insan mikrobiyotasından salınan bazı ürünler doğrudan anti-viral veya anti-mikrobiyal aktiviteler gösterdiğini, hücre tabanlı bir tarama platformu kullanan Piscotta ve arkadaşları (2021) insan mikrobiyotasından anti-SARS-CoV-2 biyoaktiviteleri gösteren bir grup metabolit tanımlamışlardır (Piscotta vd., 2021).

Mikrobiyotanın kronik enfeksiyonlardaki işlevlerine bakıldığında, kronik enfeksiyonlar sırasında konakçının enfeksiyon önleyici bağışıklığında komensal mikropların yararlı rolünün, koruyucu bağışıklık hücrelerinin farklılaşmasını ve işlevini sağlamakla bağlantılı olduğu bildirilmiştir (Termén vd., 2019). Dahası, metabolize edilmemiş kısa zincirli yağ asitleri gibi bu metabolitlerin bazıları periferik dolaşıma girebilir ve bu sayede solunum yolu dahil olmak üzere vücudun distal bölgelerindeki bağışıklık hücresi gelişimini etkileyebileceği belirtilmektedir (Wypych vd., 2019). Bu nedenle, bağırsak mikrobiyotasının konakçılarının kronik solunum yolu hastalıklarıyla mücadelesinde temel rol oynadığı muhtemel görülmektedir. Bu araştırma kanıtlarını destekler nitelikte ise Dumas ve arkadaşları (2018), homeostatik bağırsak mikrobiyotası topluluklarını, gelişimi konak-mikrobiyota etkileşimleri gerektiren doğuştan gelen

lenfositlerden oluşan bir popülasyon olan konak mukozasıyla ilişkili değişmez T hücrelerinin işlevlerini sürdürerek *M. tuberculosis*'in akciğer kolonizasyonuna karşı erken korumaya katkıda bulunduğu belirtilmiştir (Dumans vd., 2018).

Enfeksiyonla ilgili komorbitelerde mikrobiyotanın işlevlerine yönelik kanıtlar, kanser, metabolik hastalıklar ve otoimmün hastalıklar gibi enfeksiyonla ilişkili eş-morbiditelerin seyrini şekillendirmede konak mikrobiyotasının potansiyel bir rolü olduğunu göstermektedir. Kanser gelişimi ile enfeksiyon, özellikle kronik enfeksiyonlar arasındaki patojenik ilişki giderek daha fazla ilgi görmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, akciğer kanseri hastalarının sıklıkla kronik veya tekrarlayan bakteriyel, fungal hatta eş-enfeksiyonlarla komplike olduğunu göstermektedir (Qiao vd., 2015). Kansere ek olarak, kalıcı enfeksiyonların görüldüğü hastalar, insülin eksikliğinden kaynaklanan hiperglisemi ile karakterize kronik bir metabolik bozukluk olan DM gibi metabolik hastalıklar geliştirme açısından yüksek risk altındadır (Casqueiro vd., 2012). Bununla birlikte enfeksiyonla ilişkili otoimmün hastalıklar da konak mikrobiyotasının disbiyozu ile ilişkilendirilmiştir (Gong vd., 2023).

Bağırsak inflamatuvar bozukluklarına ek olarak, bağırsak mikrobiyotasının disbiyozu da solunum sistemindeki otoimmün tepkilerden sorumlu tutulmuştur (Bacher vd., 2019).

Komensal mikrobiyota, istilacı patojenler üzerinde ilk kolonizasyonlarını önlemek için dışlayıcı etkiler gösterir. GİS’de, patojenik bakteri *H. pylori* ile *Fusobacterium*, *Neisseria* ve *Prevotella* dahil olmak üzere Gİ komensaller arasındaki birlikte dışlayıcı etkileşimlerin gastrik hastalıkların seyrini etkilediği kabul edilmiştir (Guo vd., 2020). Dahası, bağırsakta *Dorea* ve *Coprococcus* bakteri türlerinin yüksek bolluğu, konakçının *Campylobacter* enfeksiyonuna direnciyle ilişkilendirilmiştir.

Bu nedenle, komensal mikrobiyota tarafından yönlendirilen doğrudan dışlayıcı etkiler, konakçıya patojenlerin ilk enfeksiyonuna karşı direnç kazandırır (Kampmann vd., 2016). Ek olarak, insan mikrobiyotası, öncelikle *E. coli* ve *psödomonadlarda* bulunan temas bağımlı inhibisyonla istilacı patojenlerin büyümesini de engelleyebilir (Aoki vd., 2005; Hood vd., 2010).

Bozulmuş mikrobiyotayla ilişkili çocukluk çağında görülen sağlık problemleri için Tablo 1.’e bakınız.

**Tablo 1.** Bozulmuş mikrobiyotayla ilişkili çocukluk çağında görülen sağlık problemlerinin özeti

| Hastalık                             | Mikrobiyota ile ilişkili Etiyoloji *                                                                                                                                                                                                                    | Semptomlar *                                                                                                                              | Hastalığın görüldüğü yaş grubu                                        | Önerilen/ Etkili çözüm yolları *                                    |
|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Obezite ve metabolik hastalıklar     | -Maternal diyet<br>-Maternal enfeksiyonlar<br>-Maternal probiyotik kullanımı<br>-Genetik yatkınlık<br>-Çevre/aile tipi<br>-Coğrafi bölge<br>-Doğum şekli<br>-Doğum kilosu<br>-Gestasyonel yaş<br>-Beslenme (anne sütü-formül mama)<br>-Antibiyotik kul. | Kardiyovasküler hastalıklar<br>-Aşırı vücut yağlanması<br>-Enfeksiyon<br>-Fiziksel aktivitede güçlük<br>-Uyku apnesi<br>-Nefes darlığı... | -Obezitenin temelleri yaklaşık 3 yaşında atılmaya başlamaktadır       | -Probiyotik ve prebiyotikler<br>-Diyet<br>-Fiziksel egzersiz...     |
| GİS/ İnflamatuvar bağırsak hastalığı | -Genetik faktörler<br>-İmmün yetmezlik<br>-Çevresel etkenler...                                                                                                                                                                                         | -Karın ağrısı,<br>-Kilo kaybı,<br>-İshal,<br>-Halsizlik...                                                                                | Genellikle ergenlik dönemi                                            | Probiyotikler ve prebiyotikler                                      |
| GİS/ İrritabl Bağırsak Sendromu      | -Bozulmuş bağırsak hareketliliği<br>-Viseral hassasiyet<br>-Bağırsak-beyin ekseninin nöral disfonksiyonu<br>-Otonom sinir sistemi disfonksiyonu<br>-Psikolojik faktörler...                                                                             | -Karın ağrısı,<br>-Gıda intoleransı,<br>-Tekrarlayan ishal veya kabızlık<br>-Dışkıda mukus...                                             | Genellikle ergenlik dönemi itibarıyla yetişkinlikte daha sık görülür. | Probiyotikler ve prebiyotikler                                      |
| GİS/ Kolorektal kanser               | -Disbiyozis<br>-Metabolik faktörler...                                                                                                                                                                                                                  | -Tekrarlayan ishal veya kabızlık<br>-Anemi<br>-Kilo kaybı...                                                                              | Her yaş grubunda görülebilir.                                         | Cerrahi prosedürlerden önce ve sonra probiyotikler ve prebiyotikler |

|                                                                                                           |                                                                                                                                                                 |                                                                        |                                                                          |                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Nörogelişimsel ve psikiyatrik bozukluklar /Otizm spektrum bozuklukları                                    | -Disbiyozis ve Bağışıklık ve metabolizma bozukluğu, -Düşük detoksifikasyon ...                                                                                  | -Kısıtlayıcı ve tekrarlayıcı davranış örüntüleri -Sızdıran bağırsak... | 3 yaş itibariyle tanı koyulabilir.                                       | -Meyve, sebze ve tam tahıl yemeyi teşvik eden yüksek lifli diyetler -Prebiyotikler |
| Nörogelişimsel ve psikiyatrik bozukluklar/ Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu                       | -Bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler ve dengesizlikler ile bunların nörogelişimsel bozuklukların oluşumu ve klinik seyri üzerindeki potansiyel etkisi ... | -Aşırı hareketlilik, -Dikkatsizlik -Aşırı dürtüsellik                  | Çocukluk ve ergenlik dönemleri                                           | Probiyotikler ve prebiyotikler                                                     |
| Nörogelişimsel ve psikiyatrik bozukluklar/ Serebral palsili epilepsi                                      | -Genetik faktörler -Metabolik bozukluklar...                                                                                                                    | -Nöbetler -Kabızlık                                                    | Genellikle doğumdan sonraki ilk yıl içinde                               | Probiyotikler ve diyet lifi ile yapılan müdahaleler                                |
| Nörogelişimsel ve psikiyatrik bozukluklar/ Diğer psikiyatrik bozukluklar (Depresyon, anksiyete, stres...) | -Artmış bakteriyel translokasyon -Genetik faktörler -Metabolik bozukluklar -Bağırsak-beyin eksenindeki değişiklikler                                            | -Kronik depresyon -Aşırı stres -Anksiyete...                           | Yaşamın erken dönemleri itibariyle yaşam boyu süregelen bir tablo        | Probiyotikler ve prebiyotikler                                                     |
| Otoimmün hastalıklar/ Diyabet                                                                             | -Bağırsak bariyerinin bozulması ve otoimmün yanıtın aktivasyonu yoluyla T1 diyabete katkıda bulunması                                                           | -Yüksek kan şekeri seviyesi                                            | Yaşamın erken dönemleri itibariyle yaşam boyu süregelen kronik bir tablo | -Diyet                                                                             |

|                                                         |                                                                                                                                    |                                                                                                                  |                                                                                                              |                                                                                       |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Otoimmün hastalıklar/Sistemik lupus eritamatozus        | -Disbiyoz                                                                                                                          | -Cilt ve eklemlerin hafif tutulumundan akciğerler, böbrekler, kalp ve sinir sistemi gibi organlarda kritik hasar | Her yaş grubunda görülebileceği gibi daha çok 15 yaş sonrasında ortaya çıkar.                                | -Hasta eğitimi, -Patojen aşılama, -Özel bir diyet, -Düzenleyici metabolit takviyeleri |
| Otoimmün hastalıklar/Çölyak hastalığı                   | -Değişmiş bağırsak mikrobiyotası - Dengesiz bütirat üretimi                                                                        | -Kronik kabızlık veya ishal -Karın ağrısı -Şişkinlik -Bulantı-kusma -Büyüme-gelişme geriliği                     | Her yaş grubunda görülebilir                                                                                 | -Özel bir diyet                                                                       |
| Otoimmün hastalıklar/Atopik dermatit                    | -Bozulmuş deri mikrobiyal biyoçeşitliliği                                                                                          | -Kaşıntı...                                                                                                      | -Erken çocukluk döneminde başlayabileceği gibi bu durum süt çocukluğu döneminin devamı olarak da görülebilir | Probiyotikler -Cilt nemlendiricileri ...                                              |
| Otoimmün hastalıklar/Besin alerjisi                     | -Mikrobiyota çeşitliliğinin kaybı ve mikrobiyomun bileşimindeki değişiklikler                                                      | -Bulantı-kusma -Atopik dermatit -Karın ağrısı                                                                    | Her yaş grubunda görülebilir                                                                                 | -Özel diyet                                                                           |
| Otoimmün hastalıklar/Astım                              | -Akciğer mikrobiyomunun erken yaşlarda bileşiminde bozulma -Oral mikrobiyotada değişimler -Bağırsak mikrobiyotasında değişiklikler | -Dispne -Öksürük -Göğüs ağrısı...                                                                                | -Erken çocukluk dönemi itibarıyla her yaş grubunda                                                           | -Ağız sağlığına dikkat edilmesi -İlaçlar -Doğru beslenme...                           |
| Otoimmün hastalıklar/Henoch-Schönlein Purpurası         | -Oral mikrobiyotada değişimler                                                                                                     | -Karın ağrısı -Mide bulantısı -Kusma -Kanlı dışkı...                                                             | -Ortalama başlangıç yaşı 6                                                                                   | -Bağırsıklık homeostazının dengede tutulması                                          |
| Otoimmün hastalıklar/Cilt Otoimmün Hastalıkları (Sedef) | -Bağırsak mikrobiyomundaki değişiklikler                                                                                           | -Ciltte lezyonlar -Kaşıntı -Döküntü...                                                                           | -Erken çocukluk dönemi itibarıyla her yaş grubunda                                                           | Semptomatik tedaviler                                                                 |

|                                                    |           |                                                                |                                 |     |                          |
|----------------------------------------------------|-----------|----------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----|--------------------------|
| hastalığı,<br>SSc, PV,<br>BP, AA,<br>Vitiligo)     |           |                                                                |                                 |     |                          |
| Enfeksiyon<br>hastalıkları<br>(Akut,<br>kronik...) | -Disbiyoz | -Ateş<br>-Solunum<br>sıkıntısı<br>-Bulantı-kusma<br>-Diyare... | -Her<br>grubunda<br>görülebilir | yaş | Semptomatik<br>tedaviler |

Kaynaklar: Abdallah-Ismail vd., 2011; Riva vd., 2017; Zou ve Ng, 2018; Zhang vd., 2022; Martoni vd., 2020; Sanchez-Alcoholado vd., 2020; Aguliar-Toala vd., 2018; Salminen vd., 2021; Al-Ayadhi vd., 2021; Kalenik vd., 2021; Wu vd., 2025; Maes vd., 2012; Nikola ve Iva, 2024; Danieli vd., 2024; Kelley vd., 2025; Peroni vd., 2020; Savage vd., 2017; Bisgaard vd., 2007; Mansbach vd., 2020; Heineke vd., 2017; Trnka, 2013; Pereira vd., 2022; Agarwal vd., 2024

## **1.6. Mikrobiyotayla İlişkili Çocukluk Çağı Hastalıklarında Pediatri Hemşiresinin Rolü**

Çocuklarda büyüme-gelişme ve uzun vadede sağlığın sürdürülebilirliği için bağırsak mikrobiyotasının sağlıklı gelişimine odaklanılmalıdır (Kadim vd., 2024). Çocuklarda sağlıklı bir mikrobiyota topluluğunun oluşumu doğum öncesinde başlar. Fetal dönemde annenin diyeti, geçirmiş veya geçirmekte olduğu enfeksiyonlara karşı ilaç kullanımı (özellikle antibiyotikler), annenin kullandığı probiyotikler ve yaşadığı çevrenin analiziyle başlayan hemşirelik bakımı, neonatal periyotta da doğum şekli, doğum ağırlığı ve gestasyonel yaşı da içerisine alarak devam eder ve çocukluk çağı boyunca beslenme, ailenin yaşam tarzı, çevre ve antibiyotiklere maruziyet gibi birçok faktörü içeren kapsamlı bir izleme süreci haline gelir (Backhed vd., 2015; Chelimo vd., 2020). Çocukluk çağına hastalıklara neden olacak mikrobiyota değişikliklerinin önlenmesi için özellikle erken çocukluk dönemi olmak üzere tüm çocukluk çağı pediatri hemşirelerine eşsiz bir müdahale fırsatı sunabilir. Emzirme süresinin uzaması, emzirme durumunun istenilen seviyede veya mümkün olmadığı durumlarda bebek mamalarına prebiyotik eklenmesi ve (Castanys-Munoz vd., 2016) erken ten tene temas mikrobiyal toplulukları kolonize etmek ve geliştirmek için kritik uygulamalardır (Woo vd., 2024). Pediatri hemşireleri özellikle klinik ortamlarda çocuklarla en uzun ve en sık temas halinde olan sağlık profesyonelleri olarak mikrobiyota sağlığını iyileştirmede önemli bir konumdadır (Woo vd., 2024).

Pediatric hemşireleri bakım verici, eğitici, araştırmacı, karar verici, rehabilite edici, yönetici, tedavi edici ve danışman rollerini üstlenerek gerek klinik ortamda hastaya özgü faktörler gerekse çevresel faktörlerden kaynaklanabilecek sorunların tüm yelpazesini anlamak, mikrobiyotadaki belirli değişikliklerin hastalıklara nasıl katkıda bulunduğunu ve farmakolojik ve non-farmakolojik müdahalelerin pratikte kullanılmasını içeren destekleyici ve çocuk sağlığını koruyucu bir pozisyonda yer almalıdır (Çetinkaya vd., 2017; Woo vd., 2024; DeVine vd., 2022). Çetinkaya ve arkadaşları da (2017), çocuk ve ailenin kaliteli bakım almasında, mortalite ve morbidite oranının düşmesinde, hastanede kalış süresinin azalmasında, hastalık semptomlarının kontrolünde, hasta memnuniyetinin artırılmasında ve maliyet etkin bakım gibi kaliteli bakım verebilmeleri için hemşirelerin eğitim almalarının gerekliliği vurgulamıştır (Çetinkaya vd., 2017).

## **Sonuç**

Mikrobiyal çeşitliliği ve bileşimi prenatal, neonatal ve postnatal periodda çocuk sağlığı için kritik bir unsurdur. Sonuçlarımız çeşitli hastalıkların patogeneğinde yer alan bozulmuş mikrobiyotanın rolü hakkında literatürü sentezlemektedir. İnsan mikrobiyotasındaki dengesizlik bazı bakteri türlerinin aşırı büyümesi ile karakterize edilirken, diğer bakterilerin göreceli bolluğunun azalmasıdır. Cilt, ağız ve bağırsakta yaşayan komensal mikrobiyotadaki disbiyoz, sağlıktan hastalığa geçişi belirleyen önemli bir faktördür. Bozulmuş mikrobiyota ile ilişkili obezite ve komorbiditeleri, GİS problemleri, nörolojik ve otoimmün patolojiler ile enfeksiyöz durumlar erken yaşam itibarıyla

ocuk sağlığını tehdit etme potansiyeline sahiptir. Disbiyoz ile mücadelede sağlıklı homeostazın sürdürülmesi, etkili terapötik müdahalelerin geliştirilmesi ve her metabolizmaya özgü kişiselleştirilmiş tedavilerin uygulanması birçok etyolojik unsurun yer aldığı bu hastalıkların başlangıcını, ilerlemesini ve şiddetini etkileyebilecek yeni yolların sunulmasında oldukça değerlidir.

## Kaynaklar

- Abdallah-Ismail, N., Ragab, S. H., Abd-Elbaky, A., Shoeib, A. R., Alhosary, Y., & Fekry D. (2011). Frequency of Firmicutes and Bacteroidetes in gut microbiota in obese and normal weight Egyptian children and adults. *Archives of Medical Science*, 7 (3), 501-507. <https://doi.org/10.5114/aoms.2011.23418>
- Abdel Maksoud, Y. H., Suliman, H. A., ElSAYED Abdulsamea, S., Mohamed Kamal N., Al-Shokray, A. H., Ibrahim, A. O., Elshorbagy, H. H., Fathallah, M. G. E. D., Attia, A. M., & Elsadek, A.E. (2021). Risk factors of intractable epilepsy in children with cerebral palsy. *Iranian Journal of Child Neurology*, 15 (4), 75-87. <https://doi.org/10.22037/ijcn.v15i3.31556>
- Abenavoli, L., Scarpellini, E., Colica, C., Boccuto, L., Salehi, B., Sharifi-Rad, J., Aiello, V., Romano, B., De Lorenzo, A., Izzo, A. A., & Capasso, R. (2019). Gut Microbiota and Obesity: A Role for Probiotics. *Nutrients*, 11(11), 2690. <https://doi.org/10.3390/nu11112690>
- Al-Ayadhi, L., Zayed, N., Bhat, R. S., Moubayed, N. M. S., Al-Muammar, M. N., & El-Ansary, A. (2021). The use of biomarkers associated with leaky gut as a diagnostic tool for early intervention in autism spectrum disorder: a systematic review. *Gut Pathogens*, 13, Article, 54. <https://doi.org/10.1186/s13099-021-00448-y>

- Agarwal, P., Wolfe, S. M., Sanabria, B., PharmD, G. N. P., Alamgir, M., & Rao, B. K. (2024). Evaluating the role of the gut microbiota in autoimmune skin diseases: A scoping review. *JAAD Reviews*, 2, 67-73. <https://doi.org/10.1016/j.jdrv.2024.09.002>
- Aguliar-Toala, J. E., Garcia-Varela, R., Garcia, H. S., Mata-Haro, V., Gonzalez-Cordova, A. F., Vallejo-Cordoba, B., & Hernandez-Mendoza, A. (2018). Postbiotics: An evolving term within the functional foods field. *Trends in Food Science & Technology*, 75, 105-114. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2018.03.009>
- Ahn, J., Shin, S., Lee, G. C., Han, B. E., Lee, E., Ha, E. K., Shin, J., Lee, W. S., Kim, J. H., Han, M. Y. (2024). Unraveling the link between atopic dermatitis and autoimmune diseases in children: Insights from a large-scale cohort study with 15-year follow-up and shared gene ontology analysis. *Allergology International*, 73 (2), 243-254. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2023.12.005>
- Andoh, A., Imaeda, H., Aomatsu, T., Inatomi, O., Bamba, S., Sasaki, M., Saito, Y., Tsujikawa, T., Fujiyama, Y. (2011). Comparison of the fecal microbiota profiles between ulcerative colitis and Crohn's disease using terminal restriction fragment length polymorphism analysis. *Journal of Gastroenterology* 46, 479-486. <https://doi.org/10.1007/s00535-010-0368-4>
- Andoh, A., Nishida, A., Takahashi, K., Inatomi, O., Imaeda, H., Bamba, S., Kito, K., Sugimoto, M., & Kobayashi, T. (2016). *Journal of*

*Clinical Biochemistry and Nutrition*, 59, 65-70.  
<https://doi.org/10.3164/JCBN.15-152>

Arrieta, M. C., Stiemsma, L. T., Dimitriu, P. A., Thorson, L., Russell, S., Yurist-Doutsch, S., Kuzeljevic, B., Gold, M. J., Britton, H. M., Lefebvre, D. L., Subbarao, P., Mandhane, P., Becker, A., McNagny, K. M., Sears, M. R., Kollmann, T., The Child Study Investigators, Mohn, W. W., Turvey, S. E., & Finlay, B. B. (2015). Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Science Translational Medicine*, 7, 307ra152.  
<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aab2271>

Arweiler, N. B., & Netuschil, L. (2016). The Oral Microbiota. A. Schwartz (Ed.), *Microbiota of the Human Body, Advances in Experimental Medicine and Biology, Springer International Publishing*, 45-60. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-31248-4\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-319-31248-4_4)

Arweiler, N. B., Rahmel, V., Alhamwe, B. A., Alhamdan, F., Zemlin M., Boutin, S., Dalpke, A., & Renz, H. (2021). Dental biofilm and saliva microbiome and its interplay with pediatric allergies. *Microorganisms*, 9 (6), 1330.  
<https://doi.org/10.3390/microorganisms9061330>

Aoki, S. K., Pamma, R., Hernday, A. D., Bickham, J. E., Braaten, B. A., & Low, D. A. (2005). Contact-dependent inhibition of growth in *Escherichia Coli* *Science*, 309, 1245-1248.  
<https://doi.org/10.1126/science.1115109>

- Avena-Woods, C. (2017). Overview of atopic dermatitis. *The American journal of managed care*. 23 (8), 115-123.
- Baars, D. P., Fondevila, M. F., Meijnikman, A. S., & Nieuwdorp, M. (2024). The central role of the gut microbiota in the pathophysiology and management of type 2 diabetes. *Cell Host & Microbe*, 32 (8), 1280-1300. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2024.07.017>
- Backhed, F., Ley, R. E., Sonnenburg, J. L., Peterson, D. A., & Gordon, J. I. (2005). Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*, 307 (5717), 1915–1920. <https://doi.org/10.1126/science.1104816>
- Backhed, F., Roswall, J., Peng, Y., Feng, Q., Jia, H., Kovatcheva-Datchary, P., Li, Y., Xia, Y., Xie, H., Zhong, H., Khan, M. T., Zhang, J., Li, J., Xiao, L., Al-Aama, J., Zhang, D., Lee, Y. S., Kotowska, D., Colding, C.,...Wang, J. (2015). Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell Host & Microbe*, 17 (5): 690-703. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.05.012>
- Bacher, P., Hohnstein, T., Beerbaum, E., Röcker, M., Blango, M. G., Kaufmann, S., Röhm, J., Eschenhagen, P., Grehn, C., Seidel, K., Rickertz, V., Lozza, L., Stervbo, U., Nienen, M., Babel, N., Milleck, J., Assenmacher, M., Cornely, O. A., Ziegler, M., Wisplinghoff, H., Heine, G., & ... (2019). Human Anti-fungal Th17 Immunity and Pathology Rely on Cross-Reactivity

- against *Candida albicans*. *Cell*, 176 (6), p1340-1355.  
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.01.041>
- Bagga, D., Reichert, J. L., Koschutnig, K., Aigner, C. S., Holzer, P., Koskinen, K., Moissl-Eichinger, C., & Schöpf, V. (2017). Probiotics drive gut microbiome triggering emotional brain signatures. *Gut Microbes*, 9 (6), 486-496.  
<https://doi.org/10.1080/19490976.2018.1460015>
- Bagni, C., & Suzanne Zukin, R. (2019). A synaptic perspective of fragile X syndrome and autism spectrum disorders. *Neuron*, 101, 1070-1088. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.02.041>
- 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), Article, e12480.  
<https://doi.org/10.1111/ijpo.12480>
- Barczyńska, R., Litwin, M., Sliżewska, K., Szalecki, M., Berdowska, A., Bandurska, K., Libudzisz, Z., & Kapuśniak, J. (2018). Bacterial Microbiota and Fatty Acids in the Faeces of Overweight and Obese Children. *Polish Journal of Microbiology*, 67(3), 339-345. <https://doi.org/10.21307/pjm-2018-041>
- 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, Article, e00037-15.  
<https://doi.org/10.1128/mBio.00037-15>

Baothman, O. A., Zamzami, M. A., Taher, I., Abubaker, J., & Abu-Farha, M. (2016). The role of Gut Microbiota in the development of obesity and Diabetes. *Lipids in Health and Disease*, 15, Article, 108. <https://doi.org/10.1186/s12944-016-0278-4>

Baurecht, H., Rühlemann, M. C., Rodríguez, E., Thielking, F., Harder, I., Erkens, A. S., Stölzl, D., Ellinghaus, E., Hotze, M., Lieb, W., Wang, S., Heinsen-Groth, F. A., Franke, A., & Weidinger, S. (2018). Epidermal lipid composition, barrier integrity, and eczematous inflammation are associated with skin microbiome configuration. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 141(5), 1668-1676. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.01.019>

Bellando-Randone, S., Russo, E., Venerito, V., Matucci-Cerinic, M., Iannone, F., Tangaro, S., & Amedei, A. (2021). Exploring the oral microbiome in rheumatic diseases, state of art and future prospective in personalized medicine with an AI approach. *Journal of Personalized Medicine*, 11 (7), 625. <https://doi.org/10.3390/jpm11070625>

Bisgaard, H., Hermansen, M. N., Buchvald, F., Loland, L., Brydesholt Halkjaer, L., Bønnelykke, K., Brasholt, M., Heltberg, A., Vissing, N. H., Thorsen, S. V., Stage, M., & Pipper, C. B. (2007). Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in

- neonates. *The New England Journal of Medicine*, 357 (15), 1487–1495. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052632>
- Birkeland, E., Gharagozlian, S., Birkeland, K. I., Valeur, J., Måge, I., Rud, I., & Aas A. M. (2020). Prebiotic effect of inulin-type fructans on faecal microbiota and short-chain fatty acids in type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *European Journal of Nutrition*, 59, 3325-3338. <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02282-5>
- Bragazzi, N. L., Watad, A., Damiani, G., Adawi, M., Amital, H., & Shoenfeld Y. (2019). Role of anti-DNA auto-antibodies as biomarkers of response to treatment in systemic lupus erythematosus patients: hypes and hopes. Insights and implications from a comprehensive review of the literature. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 19 (11), 969-978. <https://doi.org/10.1080/14737159.2019.1665511>
- Botelho, R. M., Ana Lucia, M. S., & Borbely A. U. (2024). The autism spectrum disorder and its possible origins in pregnancy. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 21(3), 244. <https://doi.org/10.3390/ijerph21030244>
- Brzychey, K., Drózd, I., Skoczylas, S., Płoszaj, T., Sobolewska-Sztychny, D., Skibinska, M., Narbutt, J., & Lesiak, A. (2022). *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii*, 39 (6): 1162-1170. <https://doi.org/10.5114/ada.2022.120453>

- Borre, Y. E., O'Keeffe, G. W., Clarke, G., Stanton, C., Dinan, T. G., & Cryan J. F. (2014). Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends in Molecular Medicine*, 20 (9), 509-518. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2014.05.002>
- Bravo, J. A., Forsythe, P., Chew, M. V., Escaravage, E., Savignac, H. M., Dinan, T. G., Bienenstock, J., & Cryan, J. F. (2011). Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108 (38), 16050-16055. <https://doi.org/10.1073/pnas.1102999108>
- Bradley, E., & Haran, J. (2024). The human gut microbiome and aging. *Gut Microbes*, 16, Article, 2359677. <https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2359677>
- Byrd, A. L., Belkaid, Y., Segre, J. A. (2018). The human skin microbiome. *Nature Reviews Microbiology*, 16, 143-155. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.157>
- Castanys-Munoz, E., Martin, M., Vazquez, E. (2016). Building a Beneficial Microbiome from Birth. *Advances in Nutrition*, 7(2), 323-330. <https://doi.org/10.3945/an.115.010694>
- Casqueiro, J., Casqueiro, J., & Alves, C. (2012). Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 16, S27-S36. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.94253>

- Catalkaya, G., Venema, K., Lucini, L., Rocchetti, G., Delmas, D., Daglia, M., A De Filippis A., Xiao H., Quiles JL., Xiao J., Capanolu E. (2020). Interaction of dietary polyphenols and gut microbiota: Microbial metabolism of polyphenols, influence on the gut microbiota, and implications on host health. *Food Frontiers*, 1(2): 109-133.
- Cerdo, T., Garcia-Valdes, L., Altmae, S., Ruiz, A., Suarez, A., & Campoy, C. (2016). Role of microbiota function during early life on child's neurodevelopment. *Trends in Food Science & Technology*, 57, 273-288. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2016.08.007>
- Chelimo, C., Camargo Jr., C. A., Morton, S. M. B., & Grant C. C. (2020). Association of repeated antibiotic exposure up to Age 4 years with body mass at age 4.5 years. *JAMA Network*, 3 (1), e1917577. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.17577>
- Chang, J.T. (2020). Pathophysiology of inflammatory bowel diseases. *New England Journal of Medicine*, 383 (27), 2652-2664. <https://doi.org/10.1056/NEJMr2002697>
- Chatzikonstantinou, S., Gioula, G., Kimiskidis, V. K., McKenna, J., Mavroudis, I., & Kazis D. (2021). The gut microbiome in drug-resistant epilepsy. *Epilepsia Open*, 6 (1), 28-37. <https://doi.org/10.1002/epi4.12461>

- Chauhan, G., & Rieder, F. (2025). The Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases. *Surgical Clinics of North America*, 105 (2), 201-215.
- Chen, B., Wang, J., Wang, Y., Zhang J., Zhao, C., Shen, N., Yang, J., Gai, Z., & Zhang, L. (2018). Oral microbiota dysbiosis and its association with Henoch-Schönlein Purpura in children. *International Immunopharmacology*, 65, 295-302. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.10.017>
- 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. <https://doi.org/10.1038/nm.4272>
- Clemente, J. C., Manasson, J., & Scher, J. U. (2018). The role of the gut microbiome in systemic inflammatory disease. *BMJ*, 360, Article, j5145. <https://doi.org/10.1136/bmj.j5145>
- Collado, M. C., Calabuig, M., & Sanz, Y. (2007). Differences between the fecal microbiota of coeliac infants and healthy controls. *Current Issues Intestinal Microbiology*, 8 (1), 9–14.
- Conti, M.V., Santero, S., Breda, C., Basilico, S., de Filippo, G., Luzzi, A., Voto, L., Cavagnola, R., Tomasinelli, C. E., & Cena H. (2024). Autism Spectrum Disorder and collective catering service: results of the pilot study FOOD-AUT. *Frontiers in*

*Nutrition*, 10, Article, 1298469.  
<https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1298469>

Cryan, J. F., & Dinan T. G. (2012). Mind-altering microorganisms: The impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, 13 (10), 701-712.  
<https://doi.org/10.1038/nrn3346>

Costello, R., McDonagh, J., Hyrich, K. L., & Humphreys, J. H. (2022). Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis in the United Kingdom, 2000-2018: results from the Clinical Practice Research Datalink. *Rheumatology*, 61 (6), 2548-2554.  
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab714>

Çetinkaya, B., Turan, T., Ceylan, S. S., Bayar Şakın, N. (2017). Pediatri hemşirelerinin rol ve fonksiyonlarını uygulama durumlarının belirlenmesi. *Pamukkale Tıp Dergisi*, 2: 152-156. doi: 10.5505/ptd.2017.15579

Danieli, M. G., Antonelli, E., Longhi, E., Gangemi, S., & Allegra, A. (2024). The role of microbiota and oxidative stress axis and the impact of intravenous immunoglobulin in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity Reviews*, 23 (9), Article, 103607.  
<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2024.103607>

Dash, S., Clarke, G., Berk, M., & Jacka F. N. (2015). The gut microbiome and diet in psychiatry: Focus on depression. *Current Opinion in Psychiatry*, 28 (1), 1-6.  
10.1097/YCO.0000000000000117

- Dattilo, A. M., Birch, L., Krebs, N. F., Lake, A., Taveras E. M., & Saavedra, J. M. (2012). Need for early interventions in the prevention of pediatric overweight: a review and upcoming directions. *Journal of Obesity*, 2012 (1), Article, 123023. <https://doi.org/10.1155/2012/123023>
- De Angelis, M., Vannini, L., Di Cagno, R., Cavallo, N., Minervini, F., Francavilla, R., Ercolini, D., & Gobbetti, M. (2016). Salivary and fecal microbiota and metabolome of celiac children under gluten-free diet. *International Journal of Food Microbiology*, 239, 125-132. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2016.07.025>
- Desbonnet, L., Garrett, L., Clarke, G., Kiely, B., Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2010). Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience*, 170 (4), 1179-1188. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.08.005>
- De Sousa Moraes, L. F., Grzeskowiak, L. M., De Sales Teixeira, T. F., & Gouveia Peluzio Mdo, C. (2014). Intestinal microbiota and probiotics in celiac disease. *Clinical Microbiology Reviews*, 27 (3), 482–489. <https://doi.org/10.1128/cmr.00106-13>
- Devaraj, S., Hemarajata, P., & Versalovic, J. (2013). The human gut microbiome and body metabolism: implications for obesity and diabetes. *Clinical Chemistry*, 59 (4), 617-628. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2012.187617>

- DeVine, M. N., MacBrayne, C. E., Child, J., Blackmer, A. B. (2022). Pharmacological Management of Pediatric *Clostridioides difficile* Infection: Clarifying the Controversies. *Journal of Pediatric Health Care*, 36(2): 181-192. <https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2021.06.005>
- Diabetes, D. O. F. (2010). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 33(Supplement\_1), S62–S69. <https://doi.org/10.2337/dc10-S062>
- Dinan, T., Borre, Y., & Cryan, J. (2014). Genomics of schizophrenia: Time to consider the gut microbiome&quest. *Molecular Psychiatry*, 19 (12), 1252-1257. <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2014.93>
- Drabińska N., Krupa-Kozak U., & Jarocka-Cyrta E. (2020). Intestinal Permeability in Children with Celiac Disease after the Administration of Oligofructose-Enriched Inulin into a Gluten-Free Diet-Results of a Randomized, Placebo-Controlled, Pilot Trial. *Nutrients*, 12 (6), Article, 1736. <https://doi.org/10.3390/nu12061736>
- Dumas, A., Corral, D., Colom, A., Levillain, F., Peixoto, A., Hudrisier, D., Poquet, Y., & Neyrolles, O. (2018). The Host Microbiota Contributes to Early Protection Against Lung Colonization by *Mycobacterium tuberculosis*. *Frontiers in Immunology*, 9, 2656. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02656>

- Durack, J., Christian, L. S., Nariya, S., Gonzalez, J., Bhakta, N. R., Ansel, K. M., Beigelman, A., Castro, M., Dyer, A.-M., Israel, E., Kraft, M., Martin, R. J., Mauger, D. T., Peters, S. P., Rosenberg, S. R., Sorkness, C. A., Wechsler, M. E., Wenzel, S. E., White S. R., Lynch S. V., Boushey, H. A., & Huang, Y. J. (2020). Distinct associations of sputum and oral microbiota with atopic, immunologic, and clinical features in mild asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 146 (5), 1016-1026. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.03.028>
- Dzidic, M., Abrahamsson, T., Artacho, A., Collado, M. C., Mira, A., & Jenmalm, M. C. (2018). Oral microbiota maturation during the first 7 years of life in relation to allergy development. *Allergy*, 73, 2000-2011. <https://doi.org/10.1111/all.13449>
- Džidić-Krivić, A., Kusturica, J., Sher, E. K., Selak, N., Osmančević N., Farhat, E. K., & Sher F. (2023). Effects of intestinal flora on pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs. *Drug metabolism reviews*, 55 (1-2), 126-139. <https://doi.org/10.1080/03602532.2023.2186313>
- Edwinson, A., Yang, L., Chen, J., & Grover M. (2021). Colonic expression of *Ace2*, the SARS-CoV-2 entry receptor, is suppressed by commensal human microbiota. *Gut Microbes*, 13, Article, 1984105. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1984105>

- Ege, M. J., Mayer, M., Normand, A. C., Genuneit, J., Cookson, W. O., Braun-Fahrlander, C., Heederik, D., Piarroux, R., & von Mutius, E. (2011). Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *The New England Journal of Medicine*, 364 (8), 701–709. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007302>
- Espuela-Ortiz, A., Lorenzo-Diaz F., Baez-Ortega, A., Eng, C., Hernandez-Pacheco, N., Oh, S. S., Lenoir, M., Burchard, E. G., Flores, C., & Pino-Yanes, M. (2019). Bacterial salivary microbiome associates with asthma among african american children and young adults. *Pediatric Pulmonology*, 54, 1948-1956. <https://doi.org/10.1002/ppul.24504>
- Fang, Y., Lei, Z., Zhang, L., Liu, C. H., & Chai, Q. (2024). Regulatory functions and mechanisms of human microbiota in infectious diseases. *hLife*, 2(10), 496-513. <https://doi.org/10.1016/j.hlif.2024.03.004>
- Fattorusso, A., Di Genova, L., Dell’Isola, G. B., Mencaroni, E., Esposito S. (2019). Autism spectrum disorders and the gut microbiota. *Nutrients*, 11(3), 521. <https://doi.org/10.3390/nu11030521>
- Faysal, Md., Zehravi, M., Amin, A., Rab, S. O., Jahnavi, P., Arjun, U. V. N. V., Gupta, J. K., Billah, A. A. M., Vodeti, R., Prasad, P. D., Aseri, S. S. S., Siddiqui, F. A., & Emrran, T. B. (2025). Clinical Insights into the Mechanisms of Infectious Microbes and Microbiota in Chronic Neurologic and Psychiatric Diseases.

*Patholog-Research and Practice*, In Press, Journal Pre-proof,  
Article, 156090. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2025.156090>

Foster, J. A., & McVey Neufeld, K. A. (2013). Gut–brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends in Neurosciences*, 36 (5), 305-312.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2013.01.005>

Frank, D. N., Amand, A. L., Feldman, R. A, Boedeker, E. C., Harpaz, N., Pace, N. R. (2007). Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proceedings of the national academy of sciences*, 104 (34): 13780-13785.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.0706625104>

Gaeckle, N. T., Pragman, A. A., Pendleton, K. M., Baldomero, A. K., & Criner, G. J. (2020). The oral-lung axis: the impact of oral health on lung health. & Respiratory Care, 65, 1211-1220.  
<https://doi.org/10.4187/respcare.07332>

Galipeau, H. J., McCarville, J. L., Huebener, S., Litwin, O., Meisel, M., Jabri, B., Sanz, Y., Murray J. A., Jordana, M., Alaedini, A., Chirido, F. G., & Verdu, E. F. (2015). Intestinal microbiota modulates gluten-induced immunopathology in humanized mice. *The American Journal of Pathology*, 185, 2969-2982. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.07.018>

Ganguly, N. K., Bhattacharya, S. K., Sesikeran, B., Nair, G. B., Ramakrishna, B. S., Sachdev, H. P. S., Batish, V. K.,

- Kanagasabapathy, A. S., Vasantha, M., Kathuria, S. C., Katoch, V. M., Satyanarayana, K., Toteja, G. S., Manju, R., Spriha, R., Bhan, M. K., Rajesh, K., & Hemalatha, R. (2011). ICMR-DBT Guidelines for Evaluation of Probiotics in Food. *The Indian Journal of Medical Research*, 134(1), 22-25.
- Garrett, W. S. (2019). The gut microbiota and colon cancer. *Science*, 364, 1133-1135. <https://doi.org/10.1126/science.aaw2367>
- GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin, A., Forouzanfar, M. H., Reitsma, M. B., Sur, P., Estep, K., & Lee, A. (2017). Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *The New England Journal of Medicine*, 377 (15), 1496-1497. <https://doi.org/10.1056/nejmc1710026>
- Ghosh, A. (2014). Explaining Overweight and Obesity in Children and Adolescents of Asian Indian Origin The Calcutta Childhood Obesity Study. *Indian Journal of Public Health*, 58 (2), 125-128. <https://doi.org/10.4103/0019-557X.132290>
- Głowińska-Olszewska, B., Szabłowski, M., Panas, P., Żoła Dek. K., Jamiołkowska- Sztabkowska, M., Milewska, A. J., Kadłubiska, A., Polkowska, A., Łuczyński, W., & Bossowski, A. (2020). Increasing co-occurrence of additional autoimmune disorders at diabetes type 1 onset among children and adolescents diagnosed in years 2010-2018-single-center study. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 476, <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00476>

- Giorgio, V., Prono, F., Graziano, F., & Nobili V. (2013). Pediatric non alcoholic fatty liver disease: old and new concepts on development, progression, metabolic insight and potential treatment targets. *BMC Pediatrics*, 13, Article, 40. <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/13/40>
- Gong, J., Yu, J., Yin, S., Ke, J., Wu, J., Liu, C., Luo, Z., Cheng, W. M., Xie, Y., Chen, Y., He, Z., & Lan, P. (2023). Mesenteric adipose tissue-derived *Klebsiella variicola* disrupts intestinal barrier and promotes colitis by type VI secretion system. *Advanced Science*, 10, Article 2205272. <https://doi.org/10.1002/advs.202205272>
- Grimm, O., Kranz, T. M., & Reif A. (2020). Genetics of ADHD: what should the clinician know? *Current Psychiatry Reports*, 22, Article, 18. <https://doi.org/10.1007/s11920-020-1141-x>
- Grigorescu, I., & Dumitrascu, D. L. (2016). Implication of gut microbiota in diabetes mellitus and obesity. *Acta Endocrinologica (Bucharest)*, 12 (2), 206-214. <https://doi.org/10.4183/aeb.2016.206>
- Guo, Y., Zhang, Y., Gerhard, M., Gao, J. J., Mejias-Luque, R., Zhang L., Vieth, M., Ma, J-L., Bajbouj, M., Suchanek, S., Liu, W-D., Ulm, K., Quante, M., Li, Z-X., Zhou, T., Schmid, R., Classen, M., Li, W-Q., You, W-C., & Pan, K-P. (2020). Effect of *Helicobacter pylori* on gastrointestinal microbiota: a population-based study in

- Linqu, a high-risk area of gastric cancer. *Gut*, 69:1598–1607.  
<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319696>
- Gophna, U., Sommerfeld, K., Gophna, S., Doolittle, W. F., Veldhuyzen van Zanten, S. J.O. (2006). Differences between Tissue-Associated Intestinal Microfloras of Patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Journal of Clinical Microbiology*, 44(11): 4136–4141. doi:10.1128/jcm.01004-06
- Guo, Z., Yiu, N., Hu, Z., Zhou, W., Long, X., Yang, M., Liao, J., Zhang, G., Lu, Q., & Zhao, M. (2023). Alterations of fecal microbiome and metabolome in pemphigus patients. *Journal of Autoimmunity*, 141, Article, 103108.  
<https://doi.org/10.1016/j.jaut.2023.103108>
- Gurung, M., Li, Z., You, H., Rodrigues, R., Jump D. B., Morgun, A., & Shulzhenko, N. (2020). Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *eBioMedicine*, 51, Article 102590.  
<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.11.051>
- Guyton, K., Alverdy, J. C. (2017). The gut microbiota and gastrointestinal surgery. *Nature Reviews. Gastroenterology & hepatology*, 14(1): 43-54. Doi:10.1038/nrgastro.2016.139.
- Haffajee, A. D., & Sidney, S. S. (2009). Relation of body mass index, periodontitis and *Tannerella forsythia*. *Journal of clinical periodontology*, 36, 89–99. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01356.x>

- Han, M., Hong, J. Y., Jaipalli, S., Rajput, C., Lei, J., Hinde, J. L., Chen, Q., Hershenson, N. M., Bentley, J. K., & Hershenson, M. B. (2017). IFN- $\gamma$  blocks development of an asthma phenotype in rhinovirus-infected baby mice by inhibiting type 2 innate lymphoid cells. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 56(2), 242-251. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2016-0056OC>
- Han, Z., Fan, Y., Wu, Q., Guo, F., Li, S., Hu, X., Zuo, & Y. G. (2024). Comparison of gut microbiota dysbiosis between pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid. *International Immunopharmacology*, 128, Article 111470. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.111470>
- He, J., Zhang, P., Shen, L., Niu, L., Tan, Y., Chen, L., Zhao, Y., Bai, L., Hao, X., Li, X., Zhang, S., & Zhu, L. (2020). Short-Chain Fatty Acids and Their Association with Signalling Pathways in Inflammation, Glucose and Lipid Metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*, 21 (17), Article, 6356. <https://doi.org/10.3390/ijms21176356>
- Heineke, M. H., Ballering, A. V., Jamin, A., Ben Mkaddem, S., Monteiro, R. C., & Van Egmond, M. (2017). New insights in the pathogenesis of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein purpura). *Autoimmunity Reviews*, 16 (12), 1246-1253. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.10.009>

- Hersoug, L. G., Møller, P., & Loft, S. (2016). Gut microbiota-derived lipopolysaccharide uptake and trafficking to adipose tissue: implications for inflammation and obesity. *Obesity Reviews*, 17 (4), 297-312. <https://doi.org/10.1111/obr.12370>
- Hevia, A., Milani, C., López, P., Cuervo, A., Arbolea, S., Duranti, S., Turróni, F., Gonzalez, S., Suarez, A., Gueimonde, M., Ventura, M., Sanchez, B., Margolles, A. (2014). Intestinal dysbiosis associated with systemic lupus erythematosus. *mBio*, 5 (5), Article, e01548-14 <https://doi.org/10.1128/mBio.01548-14>
- Hetland, L. E., Susrud, K. S., Lindahl, K. H., & Bygum, A. (2017). Henoch-Schönlein purpura: a literature review. *Acta Dermato-Venereologica*, 97, 1160-1166. <https://doi.org/10.2340/00015555-2733>
- Ho, H., Chun, Y., Jeong, S., Jumreornvong, O., Sicherer, S. H., Bunyavanich, S. (2021). Multidimensional study of the oral microbiome, metabolite, and immunologic environment in peanut allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 148 (2), 627-632.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.03.028>
- Ho, K. J., & Varga, J. (2017). Early-life gut dysbiosis: a driver of later-life fibrosis? *Journal of Investigative Dermatology*, 137 (11), 2253-2255. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.08.017>
- Hol, J., van Leer, E. H., Elink Schuurman, B. E., de Ruiter, L. F., Samsom, J. N., Hop, W., Neijens, H. J., Jongste, J. C., & Nieuwenhuis, E. E. S. (Cow's Milk Allergy Modified by

- Elimination and Lactobacilli study group) (2008). The acquisition of tolerance toward cow's milk through probiotic supplementation: A randomized, controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 121(6), 1448-1454. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.03.018>
- Hood, R. D., Singh, P., Hsu, F., Güvener, T., Carl, M. A., Trinidad, R. R. S., Silverman, J. M., Ohlson, B. B., Hicks, K. G., Plemel, R. L., Li, M., Schwarz, S., Wang, W. Y., Merz, A. J., Goodlett, D. R., & Mougous, J. D. (2010). A type VI secretion system of *Pseudomonas aeruginosa* targets a toxin to bacteria. *Cell Host & Microbe*, 7 (1), 25-37. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2009.12.007>
- Huang, S., Mao, J., Zhou, L., Xiong, X., & Deng, Y. (2019). The imbalance of gut microbiota and its correlation with plasma inflammatory cytokines in pemphigus vulgaris patients. *Scandinavian Journal of Immunology*, 90 (3), Article e12799. <https://doi.org/10.1111/sji.12799>
- Hua, X., Goedert, J. J., Pu, A., Yu, G., & Shi, J. (2016). Allergy associations with the adult fecal microbiota: analysis of the American Gut Project. *EBioMedicine*, 3, 172-179. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.11.038>
- Hu, T., Dong, Y., Yang, C., Zhao, M., & He, Q. (2021). Pathogenesis of Children's allergic diseases: refocusing the role of the gut

- microbiota. *Frontiers in Physiology*, 12 (2021), Article 749544. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.749544>
- Hu, X., Wu, Q., Fan, Y., Guo, F., Li, S., Zhang, S., & Zuo, Y. G. (2023). Identification of gut microbiota dysbiosis in bullous pemphigoid under different disease activity. *Experimental Dermatology*, 32 (12), 2149-2159. <https://doi.org/10.1111/exd.14965>
- Huang, C., Li, Y., Feng, X., Li, D., Li, X., Ouyang, Q., Dai, W., Wu, G., Zhou, Q., Wang, P., Zhou, K., Xu, X., Li, S., & Peng, Y. (2019). Distinct Gut Microbiota Composition and Functional Category in Children With Cerebral Palsy and Epilepsy. *Frontiers in Pediatric*, 7, 394. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00394>
- Huang, Y., Marsland, B., Bunyavanich, S., O'Mahony, L., Leung, D., Muraro, A., Thomas, A., & Fleisher, M. D. (2017). The microbiome in allergic disease: Current understanding and future opportunities—2017 PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 139(4), 1099-1110. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.02.007>
- Hunsberger, M., Lanfer, A., Reeske, A., Veidebaum, T., Russo, P., Hadjigeorgiou, C., Moreno, L. A., Molnar, D., De Henauw, S., Lissner, L., & Eiben, G. (2012). Infant feeding practices and prevalence of obesity in eight European countries – the IDEFICS

- study. *Public Health Nutrition*, 16(2), 219–227.  
<https://doi.org/10.1017/S1368980012003850>
- Indiani, C. M. D. S. P., Rizzardi, K. F., Castelo, P. M., Ferraz, L. F. C., Darrieux, M., & Parisotto, T. M. (2018). Childhood Obesity and Firmicutes/Bacteroidetes Ratio in the Gut Microbiota: A Systematic Review. *Childhood Obesity*, 14(8), 501-509.  
<https://doi.org/10.1089/chi.2018.0040>
- Islam, M. M., Mahbub, N.U., Hong, S-T., Chung, H-J. (2024). Gut bacteria: an etiological agent in human pathological conditions. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 14, Article, 1291148. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1291148>
- Izzeddine, N. A., Ahmad, K., Bacha, C., Jabbour, M., Najjar, M., Salhab, S., Ghaieh, H. E., Kanaan A., Azar, S., Khattar, Z. A., Harb, F. (2025). The microbial guardians: Unveiling the role of gut microbiota in shaping neurodegenerative disease. *IBRO Neuroscience Reports* 19: 17-37.  
<https://doi.org/10.1016/j.ibneur.2025.05.014>
- Javad, G., Taheri Sarvtin, M., Hedayati, M. T., Hajheydari, Z., Yazdani, J., Shokohi, T. (2015). Evaluation of *Candida* Colonization and specific humoral responses against candida albicans in patients with atopic dermatitis. *BioMed Research International*, 2015, 1-5.  
<https://doi.org/10.1155/2015/849206>

- Jian, C., Carpen, N., Helve, O., De Vos, W. M., Korpela, K., & Salonen, A. (2021). Early-life gut microbiota and its connection to metabolic health in children: Perspective on ecological drivers and need for quantitative approach. *eBioMedicine*, 69, Article, 103475. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103475>
- Kadim, M., Karyana, I. P. G., Darma, A., Yosia, M., Basrowi, R. W., Dilantika, C., Sundjaya, T., & Wasito, E. (2024). Current Landscape and Overview of Gastrointestinal Health in Indonesian Children: A Scoping Review. *The Open Public Health Journal*, 17, <https://doi.org/10.2174/0118749445339403240916105656>
- Kalenik, A., Kardaś, K., Rahnama, A., Sirojć, K., & Wolańczyk T. (2021). Gut microbiota and probiotic therapy in ADHD: a review of current knowledge. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 110, Article 110277. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110277>
- Kampmann, C., Dicksved J., Engstrand, L., & Rautelin, H. (2016). Composition of human faecal microbiota in resistance to *Campylobacter* infection. *Clinical Microbiology and Infection*, 22, 61.e1-61.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.09.004>
- Karaahmet Farhat, E., Banjari, I., Dzidic-Krivic, A., Ejubovic, M., & Karaahmet Sher, E. (2025). Gut microbiota mediated regulation of vitamin B homeostasis in autism spectrum disorders. *Brain Research*, 1860, Article, 149661.

- Karatoprak, E., Sözen, G., & Saltık S. (2019). Risk factors associated with epilepsy development in children with cerebral palsy. *Child's Nervous System*, 35 (7), 1181-1187. <https://doi.org/10.1007/s00381-019-04152-w>
- Karlsson, C. L., Onnerfält, J., Xu, J., Molin, G., Ahrné, S., & Thorngren-Jerneck K. (2012). The microbiota of the gut in preschool children with normal and excessive body weight. *Obesity (Silver Spring)*, 20 (11), 2257-2261. <https://doi.org/10.1038/oby.2012.110>
- Kelley, K., Dogru, D., Huang, Q., Yang, Y., Palm, N. W., Altindis, E., & Ludvigsson, J. (2025). Children who develop celiac disease are predicted to exhibit distinct metabolic pathways among their gut microbiota years before diagnosis. *Microbiology Spectrum*, 13 (3), <https://doi.org/10.1128/spectrum.01468-24>
- Koenig, J. E., Spor, A., Scalfone, N., Fricker, A. D., Stombaugh, J., Knight, R., Angenent, L. T., & Ley, R. E. (2011). Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(Suppl 1):4578–4585. <https://doi.org/10.1073/pnas.1000081107>
- Koh, A., Molinaro, A., & Ståhlman M. (2018). Microbially Produced Imidazole Propionate Impairs Insulin Signaling through mTORC1. *Cell*, 175(4), 947-961. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.09.055>

- Korpela, K., Salonen, A., Virta, L. J., Kekkonen, R. A., Forslund, K., Bork, P., & de Vos, W. M. (2016). Intestinal microbiome is related to lifetime antibiotic use in Finnish pre-school children. *Nature Communications*, 7, Article, 10410. <https://doi.org/10.1038/ncomms10410>
- Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A. T., Brodie, M. J., Allen Hauser W., Mathern, G., Moshe, S. L., Perucca, E., Wiebe, S., & French, J. (2010). Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 51 (6), 1069-1077. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x>
- 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. doi: 10.1038/nature10434.
- LBD Double Burden of Malnutrition Collaborators. (2020). Mapping local patterns of childhood overweight and wasting in low- and middle-income countries between 2000 and 2017. *Nature Medicine* 26: 750-759.
- Lee, S. H., Park, S. Y., & Choi, C. S. (2022). Insulin resistance: from mechanisms to therapeutic strategies. *Diabetes & Metabolism Journal*, 46(1), 15-37. <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0280>

- Leibovici, V., Alkalay, R., Hershko, K., Ingber, A., Westerman, M., Leviatan-Strauss, N., & Hochberg, M. (2008). Prevalence of *Candida* on the tongue and intertriginous areas of psoriatic and atopic dermatitis patients. *Mycoses*, 51 (1), 63-66. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2007.01443.x>
- Li, B., Luo, X. F., Liu, S. W., Zhao, N., Li, H. N., Zhang, W., Chen, Y. Y., Bao, A., & Wang, J. (2020). Abdominal massage reduces visceral hypersensitivity via regulating GDNF and PI3K/AKT signal pathway in a rat model of irritable bowel syndrome. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, Article, 3912931. <https://doi.org/10.1155/2020/3912931>
- Liese, A. D., D'Agostino, R. B. J., Hamman, R. F., Kilgo, P. D., Lawrence, J. M., Liu, L. L., Loots, B., Linder, B., Marcovina, S., Rodriguez, B., Standiford, D., & Williams, D. E. (2006). The burden of diabetes mellitus among US youth: prevalence estimates from the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics*, 118 (4), 1510-1518. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0690>
- Li, R., Guo, Q., Zhao, J., Kang, W., Lu, R., Long, Z., Huang, L., Chen, Y., Zhao, A., Wu, J., Yin, Y., & Li, S. (2023). Assessing causal relationships between gut microbiota and asthma: evidence from two sample Mendelian randomization analysis. *Frontiers in Immunology*, 14, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1148684>

- Lin, J., Zhang, Y., He, C., & Dai, J. (2018). Probiotics supplementation in children with asthma: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 54 (9), 953-961. <https://doi.org/10.1111/jpc.14126>
- Liu, X., van Beek, N., Cepic, A., Andreani, N. A., Chung, C. J., Hermes, B. M., Yilmaz, K., Benoit, S., Drenovska, K., Gerdes, S., Glaser, R., Goebeler, M., Günther, C., von Georg, A., Hammers, C. M., Holtsche, M. M., Hübner, F., Kiritsi, D., Schauer, F., Linnenmann, B., Huilaja, L.,...& Baines, J. F. (2023). The gut microbiome in bullous pemphigoid: implications of the gut-skin axis for disease susceptibility. *Frontiers in Immunology*, 14, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1212551>
- Liu, Z., Mao, X., Dan, Z., Pei, Y., Xu, R., Guo, M., Liu, K., Zhang, F., Chen, J., Su, C., Zhuang, Y., Tang, J., Xia, Y., Qin, L., Hu, Z., & Liu, X. (2021). Gene variations in Autism Spectrum Disorder are associated with alternation of gut microbiota, metabolites and cytokines. *Gut Microbes*, 13(1), Article, 1854967. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1854967>
- Luan, M., Niu, M., Yang P., Han, D., Zhang, Y., Li, W., He, Q., Zhao, Y., Mao, B., Chen, J., Mou, K., & Li, P. (2023). Metagenomic sequencing reveals altered gut microbial compositions and gene functions in patients with non-segmental vitiligo. *BMC Microbiology*, 23, Article, 265. <https://doi.org/10.1186/s12866-023-03020-7>

- Lu, J., Zhang, P., Hu, R., Qi, S., Zhao, Y., Miao, Y., Han, Y., Zhou, L., & Yang, Q. (2021). Gut microbiota characterization in Chinese patients with alopecia areata. *Journal of Dermatological Science*, 102 (2), 109-115. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2021.04.003>
- Lu, M., Feng, R., Li, M., Liu, L., Xiao, Y., Liu, Y., Yin, C. (2024). Causal relationship between gut microbiota and childhood obesity: A Mendelian randomization study and case-control study. *Clinical Nutrition ESPEN*, 63; 197- 206
- Luo, X. M., Edwards, M. R., Mu, Q., Yu, Y., Vieson, M. D., Reilly, C. M., Ansar Ahmed, S., & Bankole, A. A. (2018). Gut Microbiota in Human Systemic Lupus Erythematosus and a Mouse Model of Lupus. *ASM Journals/ Applied and Environmental Microbiology*, 84 (4), Article, e02288-17. <https://doi.org/10.1128/AEM.02288-17>.
- Luo, Y., Li, M., Luo, D., & Tang, B. (2025). Gut Microbiota: An Important Participant in Childhood Obesity. *Advances in Nutrition*, 16 (2), Article 100362. <https://doi.org/10.1016/j.advnut.2024.100362>
- Lyon, S. M., & Rossman, M. D. (2017). Pulmonary tuberculosis. *Microbiology spectrum*, 5(1), TNMI7-0032-2016. <http://dx.doi.org/10.1128/microbiolspec.TNMI7-0032-2016>
- Lyte, M., Varcoe, J. J., & Bailey, M. T. (1998). Anxiogenic effect of subclinical bacterial infection in mice in the absence of overt

immune activation. *Physiology & Behavior*, 65 (1), 63-68.  
[https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(98\)00145-0](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(98)00145-0)

Ma, Q., Xing, C., Long, W., Wang, H. Y., Liu, Q., & Wang, R.-F. (2019). Impact of microbiota on central nervous system and neurological diseases: the gut-brain axis. *Journal of Neuroinflammation*, 16, Article, 53. 1-14.  
<https://doi.org/10.1186/s12974-019-1434-3>

Maahs, D. M., West, N. A., Lawrence, J. M., & Mayer-Davis E. J. (2010). Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 39, 481-497.  
<https://doi.org/10.1016/j.ecl.2010.05.011>

Maes, M., Kubera, M., Leunis, J.-C., & Berk M. (2012). Increased IgA and IgM responses against gut commensals in chronic depression. *Journal of Affective Disorders*, 141 (1), 55-62.  
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.02.023>

Magnussoni A., Shiaden, S. M. J., Ardalan, M., Swolin-Eide, D., & Elfvin, A. (2024). Gut microbiota differences in five-year-old children that were born preterm with a history of necrotizing enterocolitis: A pilot trial. *iScience*, 27(7), Article, 110325.  
<https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.110325>

Mahmud, M. R., Akter, S., Tamanna, S. K., Mazumder, L., Esti, I. Z., Banerjee, S., Akter, S., Hasan, R., Acharjee, M., Hossain, S., & Pirttila, A. M. (2022). Impact of gut microbiome on skin health: gut-skin axis observed through the lenses of therapeutics and skin

diseases. *Gut Microbes*, 14 (1), Article, 2096995.  
<https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2096995>

Manichanh, C., Rigottier-Gois, L., Bonnaud, E., Gloux, K., Pelletier, E., Frangeul, L., Nalin, R., Jarrin, C., Chardon, P., Marteau P., Roca, J., Dore, J. (2005). Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut* 55 (2): 205–211. doi:10.1136/gut.2005.073817

Mansbach, J. M., Luna, P. N., Shaw, C. A., Hasegawa, K., Petrosino, J. P., Piedra, P. A., Sullivan, A. F., Espinola, J. A., Stewart, C. J., & Camargo, C. A. (2020). Increased *Moraxella* and *Streptococcus* species abundance after severe bronchiolitis is associated with recurrent wheezing. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 145 (2), 518-527. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.10.034>

Martoni, C. J., Srivastava, S., & Leyer, G. J. (2020). Lactobacillus acidophilus DDS-1 and Bifidobacterium lactis UABla-12 Improve Abdominal Pain Severity and Symptomology in Irritable Bowel Syndrome: Randomized Controlled Trial. *Nutrients* 12 (2), Article, 363. <https://doi.org/10.3390/nu12020363>

Marasco, G., Di Biase, A. R., Schiumerini, R., Eusebi, L. H., Iughetti, L., Ravaioli F., Scaioli, E., Colecchia, A., & Festi, D. (2016). Gut microbiota and celiac disease. *Digestive Diseases and Sciences*, 61, 1461–1472. <https://doi.org/10.1007/s10620-015-4020-2>

- Mayer, E. A. (2000). The neurobiology of stress and gastrointestinal disease. *Gut*, 47 (6), 861-869.  
<https://doi.org/10.1136/gut.47.6.861>
- Mazur, M., Furgala, A., Jablonski, K., Mach, T., & Thor, P. (2012). Autonomic nervous system activity in constipation-predominant irritable bowel syndrome patients. *Medical Science Monitor*, 18(8), 493-499. <https://doi.org/10.12659/MSM.883269>
- Messaoudi, M., Violle, N., Bisson, J. F., Desor, D., Javelot, H., & Rougeot, C. (2011). Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in healthy human volunteers. *Gut Microbes*, 2(4), 256-261.  
<https://doi.org/10.4161/gmic.2.4.16108>
- Metsälä, J., Lundqvist, A., Virta, L. J., Kaila, M., Gissler, M., Virtanen, S. M. (2015). Prenatal and post-natal exposure to antibiotics and risk of asthma in childhood. *Clinical & Experimental Allergy*, 45 (1), 137-145. <https://doi.org/10.1111/cea.12356>
- Minelli, R., Gaiani, F., Kayali, S., Di Mario F., Fornaroli, F., Leandro, G., Nouvenne, A., Vincenzi, F., & De' Angelis, G. L. (2018). Thyroid and celiac disease in pediatric age: a literature review. *Acta Biomedica*, 89 (9-S), 11-16.  
<https://doi.org/10.23750/abm.v89i9-S.7872>
- Mitreă, L., Nemeș, S.-A., Szabo, K., Teleky, B.-E., & Vodnar, D.-C. (2022). Guts imbalance imbalances the brain: a review of gut

microbiota association with neurological and psychiatric disorders. *Frontiers in Medicine*, 9, Article 813204.

Mobasser, M., Shirmohammadi, M., Amiri, T., Vahed, N., Hosseini Fard, H., & Ghojzadeh, M. (2020). Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: a systematic review and meta-analysis. *Health Promotion Perspectives*, 10, 98-115. <https://doi.org/10.34172/hpp.2020.18>

Moreno-Arrones, O. M., Serrano-Villar, S., Perez-Brocal, V., Saceda-Corrado, D., Morales-Raya, C., Rodriguez-Barata, R., Moya, A., Jaen-Olasolo, P., & Vano-Galvan, S. Analysis of the gut microbiota in alopecia areata: identification of bacterial biomarkers (2020). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 34 (2), 400-405. <https://doi.org/10.1111/jdv.15885>

Morita, A., Chudnovskiy, A., Hashimoto, D., Bogunovic, M., Spencer, S. P., Belkaid, Y., & Merad, M. (2014). *Science*, 343(6178), Article, 1249288. <https://doi.org/10.1126/science.1249288>

Musa, S., Al-Dahshan, A., Kehyayan, V. (2024). Title: A Qualitative Systematic Review of Parental Perceptions, Motivators, and Barriers to Management of Childhood Obesity. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. 17: 4749-4765.

Müller, K. E., Lakatos, P. L., Arató, A., Kovács, J. B., Várkonyi, Á., Szucs, D., Szakos, E., Sólyom, E., Kovács, M., Polgár, M., Nemes, É., Guthy, I., Tokodi,

- I., Tóth, G. Horváth, Á., Tárnok, A., Csoszánszki, N., Balogh, M., Vass, N., Bódi, P., Dezsőfi, Gárdos A. L., et al. (2013). Incidence, Paris classification, and follow-up in a nationwide incident cohort of pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 57 (5), 576-582. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31829f7d8c>
- Nawab, T., Khan, Z., Khan, I., & Ansari, M. (2014). Influence of Behavioral Determinants on the Prevalence of Overweight and Obesity among School Going Adolescents of Aligarh. *Indian Journal of Public Health*, 58 (2), 121-124. <https://doi.org/10.4103/0019-557X.132289>
- Nikola, L., & Iva, L. (2024). Gut microbiota as a modulator of type 1 diabetes: A molecular perspective. *Life Sciences*, 359, Article, 123187. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.123187>
- Nobrega, R., Costa, C. F. F. A., Cerqueira, O., Ines, A., Carrola, J., & Gonçalves, C. (2025). Association between gut microbiota and pediatric obesity – a systematic review. *Nutrition*, In Press, Journal Pre-proof, Article, 112875. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2025.112875>
- Olivares, M., Benitez-Paez, A., De Palma, G., Capilla, A., Nova, E., Castillejo, G., Varea, V., Marcos, A., Garrote, J. A., Polanco, I., Donat, E., Ribes-Koninckx, C., Calvo, C., Ortigosa, L., Palau, F., & Sanz, Y. (2018). Increased prevalence of pathogenic bacteria in

- the gut microbiota of infants at risk of developing celiac disease: The PROFICEL study. *Gut Microbes*, 9 (6), 551-558. <https://doi.org/10.1080/19490976.2018.1451276>
- Olivares, M., Castillejo, G., Varea, V., & Sanz, Y. (2014). Double-blind, randomised, placebo-controlled intervention trial to evaluate the effects of *Bifidobacterium longum* CECT 7347 in children with newly diagnosed coeliac disease. *British Journal of Nutrition*, 112 (1), 30–40. <https://doi.org/10.1017/S0007114514000609>
- Pang, S., Zhao, S., Bai, X., Song, N., Wang S., Yu, J., Zhang, J., & Ding, X. (2021). Variations of tongue coating microbiota in children with Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Microbial Pathogenesis*, 160, Article, 105192. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.105192>
- Park, J., Kim, M., Kang, S. G., Jannasch, A. H., Cooper, B., Patterson, J., & Kim, C. H. (2015). Short-chain fatty acids induce both effector and regulatory T cells by suppression of histone deacetylases and regulation of the mTOR-S6K pathway. *Mucosal Immunology*, 8 (1), 80–93. <https://doi.org/10.1038/mi.2014.44>
- Pärty, A., Kalliomäki, M., Wacklin, P., Salminen, S., & Isolauri E. (2015). A possible link between early probiotic intervention and the risk of neuropsychiatric disorders later in childhood: A randomized trial. *Pediatric Research*, 77 (6), 823-828. <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/pr.2015.51>

- Pascal, M., Perez-Gordo, M., Caballero, T., Escribese, M. M., Longo, M. N. L., Luengo, O., Manso, L., Matheu, V., Seoane, E., Zamorano, M., Labrador, M., & Mayorga, C. (2018). *Microbiome and Allergic Diseases*, 9, Article, 1584. [https://doi: 10.3389/fimmu.2018.01584](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01584)
- Patrone, V., Puglisi, E., Cardinali, M., Schnitzler, T. S., Svegliati, S., Festa, A., Gabrielli, A., & Morelli, L. (2017). Gut microbiota profile in systemic sclerosis patients with and without clinical evidence of gastrointestinal involvement. *Scientific Reports*, 7, Article, 14874. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14889-6>
- Peng, Y., Chiu, A. T. G., Li, V. W. Y., Zhang, X., Yeung, W. L., Chan, S. H. S., & Tun, H. M. (2023). The role of the gut-microbiome-brain axis in metabolic remodeling amongst children with cerebral palsy and epilepsy. *Frontiers in Neurology*, 14, Article, 1109469. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1109469>
- Pereira, M. S., Redanz, S., & Kriegel, M. A. (2022). Skin deep: the role of the microbiota in cutaneous autoimmunity. *Journal of Investigative Dermatology*, 142(3), 834-840. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2021.12.005>
- Peroni, D. G., Nuzzi, G., Trambusti, I., Di Cicco, M. E., & Comberiati, P. (2020). Microbiome Composition and Its Impact on the Development of Allergic Diseases. *Frontiers in Immunology*, 11, Article, 700. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00700>

- Peterson, D. A., Frank, D. N., Pace, N. R., Gordon, J. I. (2008). Metagenomic Approaches for Defining the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases. *Cell Host & Microbe* 3(6): 417-427.
- Petraroli, M., Castellone, E., Patianna, V., & Esposito, S. (2021). Gut Microbiota and Obesity in Adults and Children: The State of the Art. 9, 1-9. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.657020>
- Pillebout, E., & Sunderkötter, C. (2021). IgA vasculitis. *Seminars in immunopathology*, 43, 729-738. <https://doi.org/10.1007/s00281-021-00874-9>
- Piscotta, F. J., Hoffmann, H. H., Choi, Y. J., Small, G. I., Ashbrook, A. W., Koirala B., Campbell, E. A., Darst, S. A., Rice, C. M., & Brady, S. F. (2021). Metabolites with SARS-CoV-2 Inhibitory Activity Identified from Human Microbiome Commensals. *mSphere*, 6(6), Article e0071121. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00711-21>
- Plaza-Diaz, J., Ruiz-Ojeda, F. J., Gil-Campos, M., Gil, A. (2019). Mechanisms of action of probiotics. *Advances in Nutrition*, 10 (1), 49-66. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy063>
- Qiao, D., Wang, Z., Lu, Y., Wen, X., Li, H., & Zhao, H. (2015). A retrospective study of risk and prognostic factors in relation to lower respiratory tract infection in elderly lung cancer patients. *American Journal of Cancer Research*, 5 (1), 423-432.

- Rai, K. R., Shrestha, P., Yang, B., Chen, Y., Liu, S., Maarouf, M., & Chen, J. L. (2021). *Frontiers in Microbiology*, 12, Article, 672026. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.672026>
- Radford-Smith, D. E., & Anthony D. C. (2023). Prebiotic and probiotic modulation of the microbiota-gut-brain Axis in depression. *Nutrients*, 15 (8),1880. <https://doi.org/10.3390/nu15081880>
- Rangu, S., Lee, J. J., Hu, W., Bittinger, K., & Castelo-Soccio, L. (2021). Understanding the gut microbiota in pediatric patients with alopecia areata and their siblings: a pilot study. *JID Innovations*, 1(4), Article, 1000051. <https://doi.org/10.1016/j.xjidi.2021.100051>
- Ravaei, A., Emanuele, M., Nazzaro, G., Fadiga, L., & Rubini M. (2023). Placental DNA methylation profile as predicting marker for autism spectrum disorder (ASD). *Molecular Medicine*, 29, Article, 8. <https://doi.org/10.1186/s10020-022-00593-3>
- Riiser, A. (2015). The human microbiome, asthma, and allergy. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 11, Article, 35. <https://doi.org/10.1186/s13223-015-0102-0>
- Riva, A., Borgo, F., Lassandro, C., Verduci, E., Morace, G., Borghi, E., & Berry, D. (2017). Pediatric obesity is associated with an altered gut microbiota and discordant shifts in *Firmicutes* populations. *Environmental microbiology*, 19, 95-105. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.13463>

- Rowland, I., Gibson, G., Heinken, A., Scott, K., Swann, J., Thiele, I., Tuohy, K. (2018). Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *European Journal of Nutrition*, 57: 1-24.
- Rø, A. D. B., Simpson, M. R., Rø, T. B., Storrø, O., Johnsen, R., Videm, V., & Øien, T. (2017). Reduced Th22 cell proportion and prevention of atopic dermatitis in infants following maternal probiotic supplementation. *Clinical & Experimental Allergy*, 47 (8), 1014-1021. <https://doi.org/10.1111/cea.12930>
- Ryguła, I., Pikiewicz, W., Grabarek, B. O., Wójcik, M., & Kaminiów, K. (2024). The role of the gut microbiome and microbial dysbiosis in common skin diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 25 (4), 1984. <https://doi.org/10.3390/ijms25041984>
- Saban
- Güler, M., Arslan, S., Ağagündüz, D., Cerqua, I., Pagano, E., Berni Canani, R., & Capasso, R. (2025). Butyrate: A potential mediator of obesity and microbiome via different mechanisms of actions. *Food Research International*, 199, Article, 115420. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2024.115420>
- Sabit, H., Tombuloglu, H., Rehman, S., Almandil, N. B., Cevik, E., Abdel-Ghany, S., Rashwan, S, Abasiyanik, M. F., Wayne, M. M. Y. (2021). Gut microbiota metabolites in autistic children: An

epigenetic perspective. *Heliyon*, 7, Article, e06105.  
<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06105>

Sadowska, M., Sarecka-Hujar, B., & Kopyta, I. (2020a). Cerebral palsy: current opinions on definition, epidemiology, risk factors, classification and treatment options. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 16, 1505-1518.  
<http://doi.org/10.2147/NDT.S235165>

Sadowska, M., Sarecka-Hujar, B., & Kopyta I. (2020b). Evaluation of risk factors for epilepsy in pediatric patients with cerebral palsy. *Brain Sciences*, 10 (8), 481.  
<https://doi.org/10.3390/brainsci10080481>

Saeed, N. K., Al-Beltagi, M., Bediwy, A. S., El-Sawaf, Y., & Toema, O. (2022). Gut microbiota in various childhood disorders: Implication and indications. *World journal of gastroenterology*, 28(18), 1875-1901.

Saha, L. (2014). Irritable bowel syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment, and evidence-based medicine. *World Journal of Gastroenterology*, 20 (22), 6759–6773.  
<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i22.6759>

Salminen, S., Collado, M. C., Endo, A., Hill, C., Lebeer, S., Quigley, E. M. M., Sanders, M. E., Shamir, R., Swann, J. R., Szajewska, H., & Vinderola, G. (2021). The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the

definition and scope of postbiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 18, 649-667.

Sampson, T. R., & Mazmanian, S. K. (2015). Control of brain development, function, and behavior by the microbiome. *Cell Host & Microbe*, 17 (5), 565-576.  
<https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.04.011>

Sanchez-Alcoholado, L., Ramos-Molina, B., Otero, A., Laborda-Illanes, A., Ordonez, R., Medina, J. A, Gomez-Millan, J., & Queipo-Ortuno, M. I. (2020). The role of the gut microbiome in colorectal cancer development and therapy response. *Cancers*, 12 (6), Article, 1406. <https://doi.org/10.3390/cancers12061406>

Sanchez, M., Panahi, S., & Tremblay, A. (2015). Childhood obesity: a role for gut microbiota? *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 12 (1), 162-175.  
<https://doi.org/10.3390/ijerph120100162>

Sandgren, A. M., & Brummer R. J. M. (2018). ADHD-originating in the gut? The emergence of a new explanatory model. *Medical Hypotheses*, 120, 135-145.  
<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2018.08.022>

Savolainen, E., Kaipiainen-Seppänen, O., Kröger, L., & Luosujärvi, R. (2003). Total incidence and distribution of inflammatory joint diseases in a defined population: results from the Kuopio 2000 arthritis survey. *The Journal of Rheumatology*, 30, 2460-2468.

- Sauer, A. K., Stanton, J., Hans, S., & Grabrucker A. (2021). Autism spectrum disorders: etiology and pathology. *Exon Publications*, 1-15  
<https://doi.org/10.36255/exonpublications.autismspectrumdisorders.2021.etiology>
- Scanlan, P. D., Shanahan, F., O'Mahony, C., Marchesi, J. R. (2006). Culture-Independent Analyses of Temporal Variation of the Dominant Fecal Microbiota and Targeted Bacterial Subgroups in Crohn's Disease. *Journal of Clinical Microbiology*, 44(11): 3980–3988. doi:10.1128/jcm.00312-06
- Schwartz, A., Taras, D., Schäfer, K., Beijer, S., Bos, N. A., Donus, C., Hard, P. D. (2010). Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity*, 18, 190-195.  
<https://doi.org/10.1038/oby.2009.167>
- Serena, C., Ceperuelo-Mallafré, V., & Keiran N. (2018). Elevated circulating levels of succinate in human obesity are linked to specific gut microbiota. *The ISME Journal*, 12(7), 1642-1657.  
<https://doi.org/10.1038/s41396-018-0068-2>
- 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.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2016.01.013>
- Shaidullov, I. F., Sorokina, D. M., Sitdikov, F. G., Hermann, A., Abdulkhakov, S. R., & Sitdikova, G. F. (2021). Short chain fatty

- acids and colon motility in a mouse model of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterology*, 21, Article, 37.  
<https://doi.org/10.1186/s12876-021-01613-y>
- Sharma, N., Garg, Y., Sahoo, N.R., Saxena, S., Kumar, S., Singh S., Singh A. (2025). Capecitabine in the modern management of colon cancer: Clinical outcomes and perspectives. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 104, Article 106545  
<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2024.106545>
- Shorvon, S. D. (2011). The causes of epilepsy: changing concepts of etiology of epilepsy over the past 150 years. *Epilepsia*, 52 (6), 1033-1044.  
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03051.x>
- Singh, A., Dawson, T. M., & Kulkarni S. (2021). Neurodegenerative disorders and gut-brain interactions. *The Journal of Clinical Investigation*, 131 (13), Article, e143775.  
<https://doi.org/10.1172/JCI143775>
- Sirisinha, S. (2016). The potential impact of gut microbiota on your health: current status and future challenges. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, 34: 249-264 DOI 10.12932/AP0803
- Skinner, A. C., & Skelton, J. A. (2014). Prevalence and trends in obesity and severe obesity among children in the United States, 1999-2012. *JAMA Pediatrics*, 168 (6), 561-566.  
<https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.21>

- Sokol, H., Pigneur, B., Watterlot, L., Lakhdari, O., Bermúdez-Humarán, LG., Gratadoux, J-J., Blugeon, S., Bridonneau, C., Furet, J-P., Corthier, G., Grangette, C., Vasquez, N., Pochart, P., Trugnan, G., Thomas, G., Blottière, HM., Doré, J., Marteau, P., Seksik P., Langella P. (2008). *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105 (43): 16731-16736. <https://doi.org/10.1073/pnas.0804812105>
- Sun, L., Ma, L., Ma, Y., Zhang, F., Zhao, C., & Nie Y. (2018). Insights into the role of gut microbiota in obesity: pathogenesis, mechanisms, and therapeutic perspectives. *Protein & Cell*, 9 (5), 397-403. <https://doi.org/10.1007/s13238-018-0546-3>
- Stokholm, J., Blaser, M. J., Thorsen, J., Rasmussen, M. A., Waage, J., Vinding, R. K., Schoos, A. M. M., Kunoe, A., Fink, N. R., Chawes, B. L., Bonnelykke, K., Brejnrod, A. D., Mortensen, M. S., Al-Soud, W. A., Sorensen, S. J., & Bisgaard, H. (2018). Maturation of the gut microbiome and risk of asthma in childhood. *Nature Communications*, 9, Article, 141. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02573-2>
- Suganya, K., & Koo, B. S. (2020). Gut-brain axis: role of gut microbiota on neurological disorders and how probiotics/prebiotics beneficially modulate microbial and immune pathways to improve brain functions. *International Journal of Molecular*

*Sciences*, 21 (20), Article, 7551.  
<https://doi.org/10.3390/ijms21207551>

Sundaram, S., & Borthakur, A. (2021). Altered intestinal epithelial nutrient transport: an underappreciated factor in obesity modulated by diet and microbiota. *Biochemical Journal*, 478 (5), 975-995. <https://doi.org/10.1042/BCJ20200902>

Sun, Z., Lee-Sarwar, K., Kelly, R. S., Lasky-Su, J. A., Litonjua, A. A., Weiss, S.T., Liu Y.-Y. (2023). Revealing the importance of prenatal gut microbiome in offspring neurodevelopment in humans. *EBioMedicine*, 90, Article, 104491. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104491>

Takaishi, H., Matsuki, T., Nakazawa, A., Takada, T., Kado, S., Asahara, T., Kamada, N., Sakuraba, A., Yajima, T., Higuchi, H., Inoue, N., Ogata, H., Iwao, Y., Nomoto, K., Tanaka, R., Hibi, T. (2008). Imbalance in intestinal microflora constitution could be involved in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *International Journal of Medical Microbiology*, 298 (5-6): 463-472. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2007.07.016>

Tang, W. H. W., Kitai, T., & Hazen, S. L. (2017). Gut microbiota in cardiovascular health and disease. *Circulation Research*, 120 (7), 1183-1196. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309715>

Termén S., Tollin, M., Rodriguez, E., Sveinsdóttir, S. H., Jóhannesson, B., Cederlund, A., Sjövall, J., Agerberth, B., & Gudmundsson, G. H. (2019). PU.1 and bacterial metabolites

- regulate the human gene *CAMP* encoding antimicrobial peptide LL-37 in colon epithelial cells. *Molecular Immunology*, 45 (15), 3947-3955. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2008.06.020>
- Thomas, R., Sanders, S., Doust, J., Beller, E., & Glasziou P. (2015). Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*, 135, 994-1001. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-3482>
- Thunander, M., Petersson, C., Jonzon, K., Fornander, J., Ossiansson, B., Torn, C., Edvardsson, S., & Landin-Olsson, M. (2008). Incidence of type 1 and type 2 diabetes in adults and children in Kronoberg, Sweden. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 82 (2), 247-255. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2008.07.022>
- Thompson -Chagoyan, O. C., Vieites, J. M., Maldonado, J., Edwards, C., & Gil, A. (2010). Changes in faecal microbiota of infants with cow's milk protein allergy—a Spanish prospective case-control 6 -month follow-up study. *Pediatric Allergy and Immunology*, 36 (6), e394-e400. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2009.00961.x>
- Tilg, H., Kaser, A. (2011). Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction. *The Journal of clinical investigation*, 121 (6): 2126-2132.
- Tonkaz, Y., Gülsüm, I. S., Esin, B. T., Uslu, H., & Dursun O. B. (2023). Determinants of leaky gut and gut microbiota differences in children with autism spectrum disorder and their siblings. *Journal*

*of Autism and Developmental Disorders*, 53, 2703-2716.  
<https://doi.org/10.1007/s10803-022-05540-z>

Toh, M. C., & Allen-Vercoe, E. (2015). The human gut microbiota with reference to autism spectrum disorder: Considering the whole as more than a sum of its parts. *Microbial Ecology in Health and Disease*, 26, Article, 26309.  
<http://dx.doi.org/10.3402/mehd.v26.26309>

Tremaroli, V., Backhed, F. (2012). Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*, 489 (7415): 242-9.  
doi: 10.1038/nature11552.

Trnka, P. (2013). Henoch–Schönlein purpura in children. *Journal of Paediatric and Child Health*, 49 (12), 995-1003.  
<https://doi.org/10.1111/jpc.12403>

Turnbaugh, P. J., Bäckhed, F., Fulton, L., & Gordon J. I. (2008). Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host & Microbe*, 3(4), 213-223. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2008.02.015>

Ussar, S., Griffin, N. W., Bezy, O., Fujisaka, S., Vienberg, S., Softic, S., Deng, L., Bry, L., Gordon, J. I., Kahn, C. R. (2015). Interactions between Gut Microbiota, Host Genetics and Diet Modulate the Predisposition to Obesity and Metabolic Syndrome. *Cell Metabolism*, 22(3): 516-530.

Vallès, Y., Artacho, A., Pascual-García, A., Ferrús, M. L., Gosalbes, M. J., Abellán, J. J., & Francino, M. P. (2014). Microbial succession

- in the gut: directional trends of taxonomic and functional change in a birth cohort of Spanish infants. *Plos Genetics*, 10, Article, e1004406. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004406>
- Valitutti, F., Cucchiara, S., & Fasano, A. (2019). Celiac Disease and the Microbiome. *Nutrients*, 11 (10), Article, 2403; <https://doi.org/10.3390/nu11102403>
- Vallianou, N., Stratigou, T., Christodoulatos, G. S., & Dalamaga, M. (2019). Understanding the role of the gut microbiome and microbial metabolites in obesity and obesity-associated metabolic disorders: current evidence and perspectives. *Current Obesity Reports*, 8, 317-332. <https://doi.org/10.1007/s13679-019-00352-2>
- Vamanu, E., & Rai S. N. (2021). The link between obesity, microbiota dysbiosis, and neurodegenerative pathogenesis. *Diseases*, 9, 45. <https://doi.org/10.3390/diseases9030045>
- Van Tilburg, M. A., Palsson, O. S., & Whitehead, W. E. (2013). Which psychological factors exacerbate irritable bowel syndrome? Development of a comprehensive model. *Journal of Psychosomatic Research*, 74(6), 486–492. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2013.03.004>
- Vascellari, S., Palmas, V., Melis, M., Pisanu, S., Cusano, R., Uva, P., Perra, D., Madau, V., Sarchioto, M., Oppo, V., Simola, N., Morelli, M., Santoru, M. L., Atzori, L., Melis, M., Cossu, G., & Manzin, A. (2020). Gut Microbiota and Metabolome Alterations

- Associated with Parkinson's Disease. *mSystems*, 5 (5), <https://doi.org/10.1128/msystems.00561-20>
- Vazquez-Moreno, M., Perez-Herrera, A., Locia-Morales, D., Dizzel, S., Meyre, D., Stearns, J. C., & Cruz, M. (2021). Association of gut microbiome with fasting triglycerides, fasting insulin and obesity status in Mexican children. *Pediatric Obesity*, 16 (5), e12748.
- Ventelä, J., Alanko, A., Auvinen, A., Lohi, O., & Nikkilä, A. (2023). Dual direction associations between common autoimmune diseases and leukemia among children and young adults: A systematic review. *Cancer Epidemiology*, 86, Article, 102411. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2023.102411>
- Verdu, E. F., Galipeau, H. J., & Jabri, B. (2015). Novel players in coeliac disease pathogenesis: Role of the gut microbiota. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 12, 497-506. <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nrgastro.2015.90>
- Verma, D., Garg, P. K., & Dubey, A. K. (2018). Insights into the human oral microbiome. *Archives of Microbiology*, 200, 525-540. <https://doi.org/10.1007/s00203-018-1505-3>
- Voland, L., Le Roy, T., Debédats, J., & Clément K. (2021). Gut microbiota and vitamin status in persons with obesity: A key interplay. *Obesity Reviews*, 23 (2), e13377. <https://doi.org/10.1111/obr.13377>

- Vuong, H. E., & Hsiao, E. Y. (2017). Emerging roles for the gut microbiome in autism spectrum disorder. *Biological Psychiatry*, 81(5), 411-423. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.08.024>
- Yoo, W., Zieba, J. K., Foegeding, N. J., Torres, T. P., Shelton, C. D., Shealy, N. G., Byndloss, A. J., Cevallos, S. A., Gertz, E., Tiffany, C. R., Thomas, J. D., Litvak, Y., Nguyen, H., Olsan, E. E., Bennett, B. J., Rathmell, J. C., Major, A. S., Baumler, A. J., & Byndloss, M. X. (2021). High-fat diet-induced colonocyte dysfunction escalates microbiota-derived trimethylamine *N*-oxide. *Science*, 373 (6556), 813-818. <https://doi.org/10.1126/science.aba3683>
- Yuan, S., Wang, K. S., Meng, H., Hou, X. T., Xue, J. C., Liu, B. H., Cheng, W. W., Li, J., Zhang, H. M., Nan, J. X., & Zhang, Q. G. (2023). The gut microbes in inflammatory bowel disease: Future novel target option for pharmacotherapy. *BioMedicine & Pharmacotherapy*, 165, Article, 114893.
- Yu wattana, R., Suparan, K., Kerdphoo, S., Arunsak, B., Sanguanserm sri, C., Katanyuwong, K., Chattipakorn, N., Wiwattanadittakul, N., & Chattipakorn, S. C. (2025). Altered gut microbiome profiles in epileptic children are associated with spectrum of anti-seizure medication responsiveness. *Brain Research*, 1849, Article, 149367. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2024.149367>

- Wang, B., Liu, J., Zhang, Y., Yan, C., Wang, H., Jiang, F., Li, F., Zhang, J. (2018). Prenatal exposure to antibiotics and risk of childhood obesity in a multicenter cohort study. *American Journal of Epidemiology*, 187(10), 2159–2167. <https://doi.org/10.1093/aje/kwy122>
- Wang, L., Wang, F.-S., & Gershwin, M. E. (2015). Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *Journal of Internal Medicine*, 278, 369-395. <https://doi.org/10.1111/joim.12395>
- Wang, W., Chen, L., Zhou, R., Wang, X., Song, L., Huang, S., Wang, G., Xia B. (2014). Increased proportions of Bifidobacterium and the Lactobacillus group and loss of butyrate-producing bacteria in inflammatory bowel disease. *Journal of clinical microbiology*, 52(2): 398–406. <https://doi.org/10.1128/jcm.01500-13>
- Wang, Y., Xia, X., Zhou, X., Zhan, T., Dai, Q., Zhang, Y., Zhang, W., Shu, Y., Li, W., & Xu, H. (2023). Association of gut microbiome and metabolites with onset and treatment response of patients with pemphigus vulgaris. *Frontiers in Immunology*, 14, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1114586>
- Watanabe, S., Narisawa, Y., Arase, S., Okamatsu, H., Ikenaga, T., Tajiri, Y., & Kumemura, M. (2003). Differences in fecal microflora between patients with atopic dermatitis and healthy control subjects. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 111 (3), 587-591. <https://doi.org/10.1067/mai.2003.105>

- Wee, J. H., Yoo, D. M., Byun, S. H., Lee, H.-J., Park, B., Park, M. W., & Choi, H. G. (2020). Subjective oral health status in an adult Korean population with asthma or allergic rhinitis. *Medicine*, 99 (43), Article, e22967. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022967>
- Willing, B. P., Dicksved, J., Halfvarson, J., Andersson, A.F., Lucio, M., Zheng, Z., Jarnerot, G., Tysk, C., Jansson, J. K., Engstrand, L. (2010). A pyrosequencing study in twins shows that gastrointestinal microbial profiles vary with inflammatory bowel disease phenotypes. *Gastroenterology*, 139 (1844–1854): e1841. doi:10.1053/j.gastro.2010.08.049
- Wilson Tang, W. H., Hazen, S. L. (2017). Microbiome, trimethylamine N-oxide, and cardiometabolic disease. *Translational research: the journal of laboratory and clinical medicine* 179: 108-115. doi: 10.1016/j.trsl.2016.07.007
- Witkowski, M., Weeks, T. L., & Hazen S. L. (2020). Gut microbiota and cardiovascular disease. *Circulation Research*, 127, 553-570. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316242>
- Woo, H., Hwang, J., Lee, H. (2024). Exploring determinants of the microbiome in high-risk NICU infants: A scoping review. *Journal of Neonatal Nursing* 30 (6): 529-538. <https://doi.org/10.1016/j.jnn.2024.03.010>
- World Health Organization; World Obesity Federation (2018). *Taking action on childhood obesity*.

<https://policycommons.net/artifacts/543989/taking-action-on-childhood-obesity/1521108/>

World Health Organization (2021a). Obesity and overweight. [internet]. World Heal. Organ. Fact sheets (2021), p. 1 [cited 2025 April 10] <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

World Health Organization (2021b). Obesity and overweight. [Erişim tarihi: 10.04.2025]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>(open in a new window)

World Obesity. Global atlas on childhood obesity. (2024). [Erişim tarihi: 1.07.2025]. [Erişim adresi]: <https://www.worldobesity.org/membersarea/global-atlas-on-childhood-obesity>

World Obesity Federation. (2024). Prevalence of Obesity. [Erişim tarihi: 11.04.2025]. [Erişim adresi: [https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/wof-files/WOF\\_Childhood\\_Obesity\\_Atlas\\_Report\\_Oct19\\_V2.pdf](https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/wof-files/WOF_Childhood_Obesity_Atlas_Report_Oct19_V2.pdf)].

Wu, H., Huang, C., & Xiong, S. (2025). Gut microbiota as a potential therapeutic target for children with cerebral palsy and epilepsy. *Brain and Development*, 47(1), Article, 104286. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2024.09.002>

Wypych, T.P., Wickramasinghe, L. C., & Marsland B. J. (2019). The influence of the microbiome on respiratory health. *Nature*

*Immunology*, 20, 1279-1290. <https://doi.org/10.1038/s41590-019-0451-9>

Xu, H., Zhu, W., Qin, X., Chen, Z., & Gao, X. (2024). The Prevalence of Childhood Obesity Depends on Which Body Composition and Anthropometric Measurement and Cutoff Were Used. *Measurement in Physical Education and Exercise Science*, 28(3), 283-293. <https://doi.org/10.1080/1091367X.2024.2319305>

Zhang, R., Shi, J., Xu, Y., Yao, S., Raghavan, V., & Wang, J. (2025). The role of the oral microbiota in allergic diseases: Current understandings and future trends. *Microbiological Research*, 299, Article, 128254. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2025.128254>

Zhang, Y., Si, X., Yang, L., Wang, H., Sun, Y., & Liu, N. (2022). Association between intestinal microbiota and inflammatory bowel disease. *Animals Models and Experimental Medicine*, 5, 311–322. <https://doi.org/10.1002/ame2.12255>

Zhang, Y., Wang, X., Li, H., Ni, C., Du, Z., & Yan, F. (2018). Human oral microbiota and its modulation for oral health. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 99, 883-893. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.01.146>

Zhou, M., Johnston, L. J., Wu, C., & Ma, X. (2023). Gut microbiota and its metabolites: Bridge of dietary nutrients and obesity-related diseases. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 63(18), 3236-3253. <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1986466>

- Zhu, F., Tu, H., & Chen, T. (2022). The microbiota-gut-brain Axis in depression: the potential pathophysiological mechanisms and microbiota combined Antidepressant effect. *Nutrients*, 14 (10), 2081. <https://doi.org/10.3390/nu14102081>
- Zubeldia-Varela, E., Barker-Tejeda, T., Obeso, D., Villaseñor, A., Barber, & Pérez-Gordo, M. (2022). Microbiome and allergy: new insights and perspectives. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology*, 32, 327-344. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0852>
- Zuo, T., & Ng, S. C. (2018). The gut microbiota in the pathogenesis and therapeutics of inflammatory bowel disease. *Frontiers in Microbiology*, 9, <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02247>

## BÖLÜM 6:

### ÇOCUKLARDA MİKROBİYOTA İLE TEDAVİ VE HEMŞİRELİK

Arş. Gör. Ayçin Ezgi ÖNEL  
Prof. Dr. Hatice BAL YILMAZ

#### 1. Giriş

Son yıllarda insan mikrobiyotasının sağlık üzerindeki belirleyici rolü giderek daha fazla anlaşılmakla birlikte özellikle çocukluk çağında mikrobiyota gelişimi, kritik bir araştırma alanı hâline gelmiştir (Akagawa & Kaneko, 2022; Durğut & Yağmur, 2020). Mikrobiyota, başta gastrointestinal sistem olmak üzere deri, ağız, solunum ve ürogenital sistem gibi vücudun çeşitli bölgelerinde bulunan milyarlarca mikroorganizmadan oluşan karmaşık bir ekosistemdir. Bu mikroorganizmalar konakçı ile simbiyotik bir ilişki içinde bulunmakta ve bağışıklık sisteminin olgunlaşması, sindirim fonksiyonları, enfeksiyonlara karşı koruma ve metabolik denge gibi pek çok yaşamsal süreçte aktif rol oynamaktadır (Afzaal et al., 2022; El-Sayed et al., 2021; Hou et al., 2022).

Çocukluk dönemi, mikrobiyotanın şekillendiği ve dışsal etkilere en açık olduğu önemli bir biyolojik süreci temsil eder. Yapılan çalışmalar, insan bağırsak mikrobiyotasının büyük ölçüde yaşamın ilk üç yılı içinde

oluştüğunu göstermektedir (Akagawa & Kaneko, 2022; Notarbartolo et al., 2023). Doğum şekli, beslenme türü, antibiyotik ve diğer ilaçların kullanımı, gebelik yaşı, kardeş sayısı, evcil hayvan varlığı, diyet ve hijyen koşulları gibi pek çok çevresel ve bireysel faktör çocukluk çağında mikrobiyota yapısını etkileyebilmektedir (Vandenplas et al., 2020; Akagawa & Kaneko, 2022). Bağırsak mikrobiyotasındaki dengenin bozulması olarak tanımlanan disbiyozis, yaşamın erken dönemlerinde ortaya çıktığında, bireyin ileriki yaşamında sağlık üzerinde kalıcı etkiler yaratabilir. Bu durum; alerjik hastalıklar, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, irritabl bağırsak sendromu, nekrotizan enterokolit, diyabet, obezite, kardiyovasküler hastalıklar, otizm spektrum bozuklukları ve ani bebek ölümü sendromu gibi çeşitli hastalıkların gelişimiyle ilişkilendirilmiştir (Akagawa & Kaneko, 2022). Bu bağlamda, çocukluk çağında mikrobiyotaya yönelik tedavi yaklaşımlarının uygulanması yalnızca mevcut sağlık sorunlarının yönetiminde değil, aynı zamanda ilerleyen yaşlardaki sağlık sürecinin şekillenmesinde de stratejik bir rol oynayabilir.

Probiyotikler, prebiyotikler, sinbiyotikler, fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT), kişiselleştirilmiş beslenme uygulamaları ve postbiyotikler gibi mikrobiyotayı hedef alan tedavi yaklaşımları; çocuklarda gastrointestinal hastalıklar, atopik bozukluklar, obezite ve nörogelişimsel sorunlar gibi pek çok sağlık durumunun yönetiminde umut vadeden seçenekler sunmaktadır (Saeed et al., 2022; Szajewska et al., 2023; Ashaolu et al., 2025). Bu yöntemler, özellikle pediatrik gastrointestinal ve nöropsikiyatrik bozuklukların tedavisinde artan

sıklıkla uygulanmakta olup; her bir yöntemin kendine özgü endikasyonları ve bilimsel kanıt düzeyleri literatürde tanımlanmıştır.

Bu çerçevede hemşirelik disiplini, yalnızca tedavi uygulamalarının yürütülmesinde değil, aynı zamanda ebeveyn eğitimi, sağlıklı yaşam tarzının teşviki, erken belirti tanıma, beslenme danışmanlığı ve hasta takibinde de önemli bir rol oynamaktadır. Mikrobiyotaya dayalı girişimlerin çocuk sağlığına entegrasyonunda hemşirelerin bilgi, tutum ve becerileri belirleyici unsurlardandır.

## **2. Probiyotik, Prebiyotik ve Sinbiyotik Takviyeler**

### **2.1. Probiyotiklerin Tanımı, Etki Mekanizmaları ve Uygulama**

Probiyotikler, yeterli miktarda uygulandığında konakçı üzerinde sağlık açısından fayda sağlayan canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanmaktadır. Bu tanım, Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (Food and Agriculture Organization-FAO)/ Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization-WHO) tarafından oluşturulmuş ve bilimsel otoriteler ile düzenleyici kurumlarca uluslararası düzeyde kabul görmüştür. Bu tanım, probiyotik ürünlerin geliştirilmesi, değerlendirilmesi ve etiketlenmesinde temel bir çerçeve sunmaktadır (Ganguly et al., 2011).

Buna ek olarak, probiyotik olarak değerlendirilen bir mikroorganizmanın:

- Genetik ve fenotipik özelliklerinin detaylı şekilde karakterize edilmiş olması,
- Hedeflenen kullanım grubu (örneğin çocuklar) için güvenli kabul edilmesi,
- En az bir randomize kontrollü insan çalışmasıyla etkinliğinin desteklenmesi,
- Ürün formülasyonu içinde raf ömrü boyunca canlılığını ve etkili dozunu koruyabilmesi gerekmektedir (Binda et al., 2020).

Probiyotik bilimindeki ilerlemeler doğrultusunda, klasik tanımı tamamlayan bazı yeni kavramlar da literatüre girmiştir. Paraprobiyotikler canlı olmayan veya inaktif hale getirilmiş probiyotik hücreler olup, uygun koşullarda sağlık üzerinde olumlu etkiler gösterebilirler. Postbiyotikler ise probiyotik mikroorganizmaların metabolik aktiviteleri sonucunda üretilen, konakçıya yarar sağlayan metabolitler, hücre bileşenleri veya sinyal molekülleridir (Zendeboodi et al., 2020).

Probiyotikler, yeterli miktarda alındığında bağırsak, bağışıklık sistemi ve diğer fizyolojik sistemlerle etkileşime girerek konakçı sağlığına fayda sağlayan canlı mikroorganizmalardır. Bu etkiler, hem lokal (bağırsak düzeyinde) hem de sistemik (bağırsak-beyin, bağırsak-karaciğer ve bağırsak-akciğer eksenleri üzerinden) mekanizmalarla gerçekleşmektedir. Probiyotiklerin etkileri genellikle mikrobiyota

modülasyonu, immün yanıt düzenlenmesi ve epitel bariyer bütünlüğünün korunması gibi yollarla ortaya çıkar. Temel etki mekanizmaları aşağıdaki gibidir.

- *Bağırsak bariyerinin güçlendirilmesi:* Probiyotikler, bağırsak hücreleri arasında yer alan ve bariyer görevini üstlenen bağlantı proteinlerinin üretimini destekleyerek, bağırsak mukozasının bütünlüğünü korur. Aynı zamanda mukus üretimini teşvik ederek patojenlerin epitele yapışmasını zorlaştırır ve inflamasyon yanıtını azaltıcı rol oynar.
- *Bağıışıklık sisteminin modülasyonu:* Probiyotikler, konak bağışıklık sistemi üzerinde önemli etkiler gösterir. Anti-inflamatuar sitokinlerin (örneğin, IL-10) üretimini artırırken, pro-inflamatuar sitokinleri (örneğin, TNF- $\alpha$ ) baskılar. Böylece bağışıklık sistemi dengesini ve toleransını düzenleyerek aşırı veya uygunsuz immün yanıtları engeller.
- *Patojenlerle rekabetçi dışlama:* Probiyotikler, bağırsağa zararlı mikroorganizmaların yerleşmesini fiziksel (bağlanma bölgeleri için rekabet) ve biyokimyasal (besin maddeleri için rekabet) yollarla engeller. Bu süreç, “rekabetçi dışlama” olarak adlandırılır ve mikrobiyal dengenin korunmasına katkı sağlar (Ashaolu, Greff & Varga, 2025; Javanshir et al., 2021).
- *Antimikrobiyal bileşiklerin üretimi:* Probiyotikler, zararlı mikroorganizmaları inhibe eden organik asitler (örneğin, laktik asit), bakteriyosinler ve hidrojen peroksit gibi antimikrobiyal

maddeler üretir. Bu bileşikler, patojenlerin çoğalmasını doğrudan baskılayabilir.

- *Mikrobiyota ve metabolit modülasyonu*: Probiyotikler, bağırsak mikrobiyomunun kompozisyonunu ve fonksiyonunu değiştirerek yararlı etkiler sağlar. Özellikle kısa zincirli yağ asitlerinin (SCFA'lar, örneğin, bütirat) üretimini teşvik ederek epitel sağlığını ve immün regülasyonu desteklerler.
- *Konak gen ifadesinin düzenlenmesi*: Bazı probiyotikler, konakta yer alan bağışıklıkla ilişkili genlerin ve mikroRNA'ların ekspresyonunu modüle eder. Bu etki, inflamasyon yanıtı ve bağırsak bariyer fonksiyonları üzerinde belirleyici olabilir.
- *Konak otofajisi ile etkileşim*: Otofaji, hücresel streslere karşı koruyucu bir mekanizmadır. Probiyotikler, bu süreci düzenleyerek epitel hücre sağlığının korunmasına ve bağışıklık savunmalarının güçlendirilmesine katkıda bulunabilir (Sadeghloo et al., 2024).
- *Ek bilgiler*
  - *Türe özgü etkiler*: Tüm probiyotikler aynı etkiyi göstermez. Etkinlikleri, kullanılan suş (örneğin *Lactobacillus rhamnosus* GG veya *Bifidobacterium infantis*) ve konakçının yaşı, sağlık durumu gibi faktörlere bağlı olarak değişebilir (Vincenzi, Goettert & de Souza, 2021).
  - *Sistemik etkiler*: Probiyotiklerin etkisi sadece gastrointestinal sistemle sınırlı değildir. Bağırsak-beyin eksenini, bağırsak-karaciğer eksenini ve bağırsak-akciğer

ekseni gibi yollarla nörolojik, metabolik ve solunum sistemleri üzerinde de olumlu etkiler gözlenebilir (Ashaolu et al., 2025).

- *Etkileyici moleküller:* Probiyotiklerin faydalı etkilerinden sorumlu olan bakteriyosinler, ekzopolisakkaritler ve lipopolisakkarit benzeri yapıtaşları gibi moleküller hem mikrobiyal dengeyi hem de konak hücre yanıtlarını yönlendirir (Gao et al., 2022).

#### 2.1.1. Çocuklarda Sık Kullanılan Probiyotik Suşlar ve Klinik Kullanım Alanları

Probiyotiklerin çocukluk çağındaki kullanımı, özellikle gastrointestinal sistemle ilişkili hastalıklarda yaygınlaşmıştır. Ancak her probiyotik suşunun etkisi aynı değildir; bu nedenle klinik etki, kullanılan suşa ve hastalığın niteliğine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Klinik kılavuzlar, mevcut bilimsel kanıtlar doğrultusunda bazı probiyotiklerin belirli durumlarda kullanımını önermektedir.

*Akut gastroenterit:* Bazı probiyotik suşlar, çocuklarda ishal süresini kısaltma, dışkı miktarını azaltma ve hastanede kalış süresini sınırlama potansiyeline sahiptir. Bu amaçla en sık önerilen suşlar; *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), *Saccharomyces boulardii* ve *Limosilactobacillus reuteri* DSM 17938'dir. Bu suşların kısa süreli (genellikle 5–7 gün) kullanımı önerilmekte olup, etkileri çoğunlukla ishal süresinin azalması yönündedir. Bununla birlikte, bazı suş kombinasyonları (örneğin, LGG ve *L. reuteri* birlikte) için de benzer

faydalar bildirilmiştir. Buna karşın, *Lactobacillus helveticus* ve bazı *Bacillus clausii* suşlarının bu endikasyonda etkisiz olduğu bildirilmiştir ve önerilmemektedir.

*Antibiyotikle ilişkili ishal:* Antibiyotik kullanımı sırasında gelişebilecek ishali önlemek amacıyla yüksek dozda LGG veya *S. boulardii* kullanımı önerilmektedir. Bu yaklaşım hem ayaktan izlenen hem de hastanede yatan çocuklar için geçerli olabilir.

*Hastane kaynaklı ishalin önlenmesi:* Hastanede kalış süresi boyunca *L. rhamnosus* GG kullanımı, nazokomiyal ishal riskini azaltabilir. Ancak *L. reuteri* bu amaçla etkisiz bulunmuştur.

*Nekrotizan enterokolit riski olan prematüreler:* Prematüre bebeklerde, bağırsak duvarı olgunlaşması ve patojen kolonizasyonunun önlenmesi amacıyla bazı probiyotik kombinasyonları (örneğin, *B. infantis*, *B. lactis*, *Streptococcus thermophilus*) ve LGG önerilmektedir. Diğer bazı suşlar (örneğin, *B. breve*, *S. boulardii*) için bu endikasyonda öneri yapılamamaktadır.

*Helicobacter pylori enfeksiyonu:* *H. pylori* eradikasyon tedavisine ek olarak *S. boulardii* kullanımı, tedavi başarısını artırabilir ve gastrointestinal yan etkileri azaltabilir.

*İnfanıl kolik:* Emzirilen bebeklerde görülen gaz sancılarında *L. reuteri* DSM 17938 ve *B. lactis* BB-12 suşlarıyla yapılan çalışmalar olumlu

sonuçlar göstermektedir. Ancak mama ile beslenen bebeklerde etkilerine dair yeterli veri bulunmamaktadır.

*Fonksiyonel karın ağrıları ve irritabl barsak sendromu:* Fonksiyonel abdominal ağrılarda *L. reuteri* ve LGG, ağrı şiddeti ve sıklığını azaltma açısından önerilmektedir.

*Fonksiyonel konstipasyon:* ocuklarda kabızlık tedavisinde probiyotik kullanımının etkinliği gösterilemediği için önerilmemektedir.

*Yetersiz kanıt olan alanlar:* ocuklarda lyak hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalıkları (lseratif kolit, Crohn hastalığı), ince bağırsakta bakteri aşırı çoğalması ve pankreatit gibi durumlar için probiyotik kullanımı konusunda henüz yeterli bilimsel kanıt yoktur. Bu nedenle bu alanlarda probiyotik kullanımına ilişkin öneri sunulamamaktadır.

Özetle ocuklarda en sık kullanılan probiyotik suşlar arasında *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Saccharomyces boulardii*, *Bifidobacterium lactis* ve *L. reuteri* DSM 17938 ne çıkmaktadır. Bu mikroorganizmalar, başta gastroenterit ve antibiyotiğe bağlı ishal olmakzere çeşitli durumlarda faydalı olabilir. Ancak her suşun etki profili farklıdır ve kullanım kararı bireysel özellikler, risk faktörleri ve mevcut bilimsel kanıtlar göz önünde bulundurulurken hekim tarafından verilmelidir (Szajewska et al., 2023; Jankiewicz et al., 2022).

## 2.2. Prebiyotiklerin Tanımı ve Etki Mekanizmaları

Prebiyotikler, çocuklarda bağırsak mikrobiyotasını desteklemek ve bağışıklık sistemini güçlendirmek amacıyla giderek daha fazla ilgi görmektedir. Uluslararası Probiyotik ve Prebiyotikler Bilimsel Derneği'nin (International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics – ISAPP) mutabakat panelinde prebiyotik tanımında önemli bir değişikliğe gidilmiş; bu doğrultuda prebiyotikler, 'konakçı mikroorganizmalar tarafından seçici olarak kullanılan ve sağlık yararı sağlayan substratlar' olarak tanımlanmıştır (Gibson et al., 2017). Prebiyotikler, insan tarafından sindirilemeyen ancak bağırsakta yaşayan faydalı mikroorganizmalar tarafından fermente edilebilen besin bileşenleridir. En temel etkileri, bağırsak mikrobiyotasını olumlu yönde şekillendirmeleri ve bu süreçte üretilen metabolitler aracılığıyla sistemik sağlık üzerinde çok yönlü katkılar sağlamalarıdır.

*Seçici fermentasyon ve mikrobiyota kompozisyonunun modülasyonu:* Prebiyotiklerin başlıca etkisi, belirli yararlı mikroorganizmalar (özellikle *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* türleri) tarafından seçici olarak fermente edilmeleridir. Bu etkileşim, mikrobiyota kompozisyonunu daha dengeli ve sağlıklı bir profile doğru kaydırır. Bu süreçte zararlı mikroorganizmaların baskılanması, mikrobiyal çeşitliliğin artması ve konak sağlığının desteklenmesi sağlanır.

*Kısa zincirli yağ asitleri (SCFA) üretimi:* SCFA'lar, bağırsak sağlığı ile sınırlı kalmayan, sistemik düzeyde etkiler gösterebilen güçlü biyoaktif moleküllerdir. Prebiyotiklerin fermentasyonu sonucunda başlıca asetat,

propiyonat ve bütirat gibi kısa zincirli yağ asitleri ortaya çıkar. Bu bileşiklerin sağlık üzerindeki başlıca etkileri şunlardır:

- Kolon epitel hücrelerine enerji sağlamak,
- Bağırsak bariyer bütünlüğünü güçlendirmek,
- Bağırsak pH'ını düşürerek patojen üremesini sınırlamak,
- Bağırsaklık sisteminin düzenlenmesine katkı sunmak,
- İnflamatuvar süreçlerin baskılanmasına yardımcı olmak.

*Bağırsaklık sistemi üzerindeki etkiler:* SCFA'ların ve diğer prebiyotik türevli metabolitlerin, bağışıklık hücreleri üzerinde immün modülatör etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu etkiler kapsamında; anti-inflamatuvar sitokinlerin (örneğin, IL-10) üretimi artarken, pro-inflamatuvar sitokinlerin (örneğin, TNF- $\alpha$ ) baskılandığı görülmektedir. Ayrıca, prebiyotikler bağırsak epitel hücreleri ve bağışıklık hücreleriyle doğrudan etkileşerek doğuştan gelen bağışıklık yanıtlarını düzenleme ve epitel bariyer fonksiyonlarını iyileştirme potansiyeline sahiptir.

*Diğer fizyolojik etkiler:* Prebiyotiklerin faydaları yalnızca mikrobiyota düzeyinde sınırlı değildir. Araştırmalar, prebiyotiklerin zararlı bakterilerin çoğalmasını inhibe edebileceğini, kalsiyum, magnezyum gibi minerallerin emilimini artırabileceğini, glikoz ve lipit metabolizması üzerinde düzenleyici etkiler gösterebileceğini ortaya koymuştur. Bu etkiler, özellikle metabolik hastalıkların önlenmesi ve yönetiminde önem taşımaktadır (You et al., 2022; Pujari & Banerjee, 2020).

### 2.2.1. Çocuklarda Sık Kullanılan Prebiyotikler ve Klinik Kullanım Alanları

Günümüzde beş ana prebiyotik sınıfı tanımlanmıştır: (1) kolay fermente edilebilen diyet lifleri, (2) fenolik bileşikler ve fitokimyasallar, (3) insan sütü oligosakkaritleri, (4) fruktooligosakkaritler (FOS), galaktooligosakkaritler (GOS) ve inülin gibi diğer oligosakkaritler, (5) konjuge linoleik asit (CLA) ve çoklu doymamış yağ asitleri (Gulliver et al., 2022). Özellikle galaktooligosakkaritler (GOS), fruktooligosakkaritler (FOS) ve anne sütü oligosakkaritleri (HMO'lar), pediatrik formülasyonlarda yaygın olarak kullanılan başlıca prebiyotik bileşenlerdir. *Galaktooligosakkaritler & fruktooligosakkaritler*, en sık olarak bebek mamalarında ve besin takviyelerinde kullanılır. Bağırsak sağlığını destekler, bağışıklık yanıtlarını modüle eder ve bazı alerjik hastalıkların gelişimini azaltabileceği düşünülmektedir. *Anne sütü oligosakkaritleri (2'-fukosillaktoz (2'-FL), lakto-N-neotetraoz (LNnT) vb.)*, doğal olarak anne sütünde bulunur, fakat bazı formül mamalara sentetik olarak da eklenmektedir. Bebeklerde mikrobiyota gelişimini yönlendirme ve bağışıklık sistemini şekillendirme potansiyeline sahiptir. *Şurup ve damla formundaki prebiyotik takviyeler*, özellikle erken çocukluk döneminde kullanım kolaylığı nedeniyle ebeveynler tarafından tercih edilmektedir (Miqdady et al., 2020; Selvamani et al., 2023).

### 2.2.2. Klinik Kullanım Alanları

*Bağırsak mikrobiyotası desteği:* GOS, FOS ve HMO gibi prebiyotikler, özellikle yaşamın ilk aylarında sağlıklı bir bağırsak mikrobiyotasının oluşmasına katkı sağlar. Bu durum sindirim sisteminin olgunlaşması, bağışıklık yanıtlarının dengelenmesi ve enfeksiyonlara karşı direnç kazanılması açısından önemlidir (Solkar et al., 2023; Miqdady et al., 2020; Selvamani et al., 2023).

*Bağışıklık sisteminin güçlendirilmesi ve alerji riskinin azaltılması:* Prebiyotiklerin immün sistem üzerinde dolaylı etkileri bulunmakta, bazı çalışmalarda alerjik hastalıkların (örneğin atopik dermatit) gelişim riskini azalttığı bildirilmektedir. Özellikle anne sütü içermeyen bebeklerde formülasyona eklenmesi önerilmektedir (Miqdady et al., 2020; Selvamani et al., 2023).

*Fonksiyonel gastrointestinal bozukluklar:* Bazı prebiyotiklerin kabızlık, irritabl bağırsak sendromu gibi fonksiyonel gastrointestinal sorunlarında faydalı olabileceği gösterilmiştir. Ancak bu alanda güçlü, yüksek kaliteli klinik veriler henüz sınırlıdır ve rutin kullanım için net öneriler yapılamamaktadır (Indrio et al., 2024; Miqdady et al., 2020).

*Diğer potansiyel etkiler:* Prebiyotikler inflamasyonun azaltılmasına, mineral emiliminin artırılmasına ve metabolik sağlığın desteklenmesine yardımcı olabilir. Ancak bu etkilerin çocukluk çağına özgü olarak doğrulanması için ileri düzey çalışmalara gereksinim olduğu bildirilmektedir (Kadia & Allen, 2024; Selvamani et al., 2023).

Özetle çocukluk çağında en sık kullanılan prebiyotik bileşenler olan GOS, FOS ve HMO'lar; bağırsak sağlığını geliştirme, bağışıklık fonksiyonlarını destekleme ve alerji riskini azaltma potansiyeli taşımakta olup uygulama kolaylıkları ve güvenli profilleri nedeniyle pediatrik kullanıma uygun görülmektedir. Spesifik hastalıkların tedavisinde etkinliklerine dair kanıtlar sınırlı olduğundan, prebiyotik kullanımı dikkatle planlanmalı ve yeni araştırmalarla desteklenmelidir.

### 2.3. Sinbiyotik Yaklaşımlar: Kombine Tedavi Potansiyeli

#### 2.3.1. Sinbiyotiklerin Tanımı ve Etki Mekanizmaları

Sinbiyotikler, yalnızca bağırsak mikrobiyotasını desteklemekle kalmayıp, aynı zamanda gastrointestinal sistemdeki metabolik süreçleri dengelemeyi hedefleyen; probiyotikler ile prebiyotiklerin birbirini tamamlayıcı nitelikte bir araya getirildiği birleşik formülasyonlardır. Bu bileşikler, özellikle çocukluk döneminde mikrobiyota kompozisyonunu ve işlevselliğini desteklemek amacıyla giderek artan sayıda çalışmada ele alınmakta ve klinik uygulamalarda kullanılmaktadır. Sinbiyotik uygulamalar, bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğini artırmanın yanı sıra, bağırsak mukozasında gerçekleşen metabolik süreçleri de olumlu yönde etkileyebilmektedir. Bu doğrultuda sinbiyotiklerin; gastrointestinal enfeksiyonların önlenmesi, bağışıklık sisteminin güçlendirilmesi, alerjik hastalıkların modülasyonu ve bazı metabolik bozuklukların düzenlenmesi gibi çok yönlü faydalar sağladığı bildirilmektedir (Slöcker-Barrio, López-Herce Cid & Solana-García, 2025).

Uluslararası Probiyotik ve Prebiyotikler Bilimsel Derneği (ISAPP) tarafından sinbiyotik, “konak mikroorganizmalar tarafından seçici olarak kullanılan ve konağa sağlık açısından yarar sağlayan canlı mikroorganizmalar ile substratların bir karışımı” olarak tanımlanmaktadır (Swanson et al., 2020). ISAPP ayrıca sinbiyotikleri sinerjik sinbiyotikler ve tamamlayıcı sinbiyotikler olarak iki alt grupta sınıflandırmıştır. Sinerjik sinbiyotikler, yalnızca birlikte verilen mikrobiyal suşlar tarafından kullanılmak üzere tasarlanan prebiyotik bileşenleri içerirken; tamamlayıcı sinbiyotikler, prebiyotik etkisini konağın mevcut mikrobiyotasını hedef alarak göstermeyi amaçlamaktadır (Hojsak et al., 2023).

Sinbiyotiklerin pediatrik alandaki etkileri özellikle bağırsak mikrobiyotasının dengelenmesi, bağışıklık yanıtlarının güçlendirilmesi ve intestinal bariyer bütünlüğünün desteklenmesi gibi temel fizyolojik süreçler üzerine odaklanmaktadır. Bu kapsamda sinbiyotiklerin, çeşitli çocukluk çağı hastalıklarının önlenmesi ya da yönetilmesinde tamamlayıcı bir yaklaşım olarak kullanılabileceği öne sürülmektedir. Sinbiyotiklerin temel etki mekanizmaları arasında; yararlı mikrobiyal türlerin çoğalmasını teşvik etme, patojen mikroorganizmaların çoğalmasını engelleme ve immün sistemin olgunlaşma sürecine katkı sağlama yer almaktadır. Bu çok yönlü biyolojik etkiler, sinbiyotiklerin pediatrik popülasyonda terapötik ve koruyucu amaçlarla kullanımını desteklemektedir.

*Bağırsak mikrobiyotasının düzenlenmesi:* Sinbiyotikler, özellikle *Bifidobacterium* gibi yararlı mikroorganizmaların çoğalmasını

desteklerken, *Clostridioides difficile* gibi zararlı patojenlerin sayısını azaltabilir. Bu değişim, emzirilen bebeklerin mikrobiyotasına benzer şekilde, daha dengeli ve dirençli bir bağırsak ortamı oluşturur. Bu etki, yaşamın erken dönemlerinde mikrobiyal kolonizasyonun sağlıklı gelişmesi açısından kritik önem taşır (Phavichitr et al., 2021).

*Faydalı metabolitlerin üretimi:* Prebiyotiklerin bakteriler tarafından fermente edilmesi sonucunda ortaya çıkan SCFA'lar -özellikle asetat, propiyonat ve bütirat- bağırsak sağlığının korunmasında kilit rol oynar. Bu bileşikler kolon hücreleri için enerji sağlar, inflamasyonu azaltır ve sistemik metabolik işlevleri iyileştirici etkiler gösterebilir (Li et al., 2021).

*Bağışıklık fonksiyonunun güçlendirilmesi:* Sinbiyotik bileşenler, bağışıklık sistemini düzenleyici etkiler göstererek konak savunma mekanizmalarının etkinliğini artırabilir. Özellikle doğal öldürücü hücre aktivitesini artırarak ve sitokin üretimini dengeleyerek, enfeksiyonlara karşı daha güçlü bir bağışıklık yanıtı sağlar. Bu bağlamda sinbiyotikler; solunum yolu enfeksiyonları, astım ve alerjik reaksiyonlar gibi durumların riskini ve şiddetini azaltmada da potansiyel taşır (Williams et al., 2022).

*Bağırsak bariyerini güçlendirme ve inflamasyonun azaltılması:* Bağırsak epitel bariyerinin bütünlüğü, özellikle sistemik enfeksiyonların ve inflamatuvar süreçlerin önlenmesinde kritik rol oynar. Sinbiyotikler, bu bariyerin yapısal dayanıklılığını artırarak patojenlerin sistemik dolaşıma geçmesini engelleyebilir. Ayrıca, sepsis ve

nekrotizan enterokolit gibi durumlarda sistemik inflamasyonun azaltılmasına katkıda bulunabilirler (Sharif et al., 2022; Phavichitr et al., 2021).

### 2.3.2. Çocuklarda Sık Kullanılan Sinbiyotikler ve Klinik Kullanım Alanları

Çocuklara yönelik sinbiyotik takviyeler, içerdikleri probiyotik suşların ve prebiyotik bileşenlerin özgün birleşimiyle çeşitli klinik amaçlara yönelik olarak formüle edilmektedir. Bu kombinasyonlar, hastalığa özgü hedeflerle geliştirilmekte ve özellikle gastrointestinal, metabolik ve nörogelişimsel alanlarda potansiyel faydalar sunmaktadır.

*Akut bağırsak enfeksiyonları* gibi durumlarda kullanılan *Lacticaseibacillus paracasei* DG ile FOS kombinasyonu, semptomların daha kısa sürede kontrol altına alınmasına ve dışkı kıvamının normale dönmesine katkı sağlayabilmektedir. Bu sinbiyotik formülasyonun çocuklarda iyi tolere edildiği ve herhangi bir yan etki rapor edilmediği belirtilmiştir. Özellikle enfeksiyona bağlı ishal durumlarında, konak mikrobiyotasının dengelenmesi ve bağırsak bariyerinin desteklenmesi yoluyla semptomların hafifletilmesi hedeflenmektedir (Sutovskaya & Litvinov, 2023).

*Metabolik açıdan risk altındaki çocuklarda*, özellikle obezite ile mücadele kapsamında çoklu probiyotik suşlar (*Lactobacillus acidophilus*, *L. rhamnosus*, *Bifidobacterium bifidum*, *B. longum*, *Enterococcus faecium*) ile FOS'un birlikte kullanıldığı takviyelerin,

diyet ve fiziksel aktiviteyle kombine edildiğinde persentil değerleri ve bel çevresinde anlamlı azalmalar sağladığı bildirilmektedir. Bu etki, mikrobiyota yoluyla enerji metabolizmasının modülasyonuna ve sistemik inflamasyonun hafifletilmesine bağlanmaktadır (Yıldırım et al., 2022).

*Fonksiyonel kabızlık yaşayan çocuklarda*, karışık zincir uzunluğuna sahip oligosakkaritlerle birleştirilmiş çoklu probiyotik içeriklerin haftalık dışkılama sıklığını artırdığı ve mikrobiyal çeşitlilikte olumlu değişikliklere yol açtığı bazı çalışmalarda gözlemlenmiştir. Bu kombinasyonlar özellikle motiliteyi destekleyici mikrobiyal profili zenginleştirerek bağırsak hareketlerini düzenleme potansiyeline sahiptir. Ancak sonuçların klinik açıdan genellenebilirliği sınırlıdır (Tierney et al., 2023; Liu et al., 2023).

*Nörobilişsel alanda* yapılan ön araştırmalarda ise probiyotiklerle birlikte akasya lifi veya mısır nişastası gibi prebiyotiklerin kullanıldığı sinbiyotik formülasyonların, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olan çocuklarda bazı bilişsel performans ölçümlerinde iyileşme sağladığı ifade edilmiştir. Bu etkilerin arkasında, bağırsak-beyin eksenini aracılığıyla sinir sistemi işlevlerinin mikrobiyota üzerinden düzenlenmesi yer almaktadır. Ancak bu alandaki bulguların daha yüksek düzeyde kanıtla desteklenmesi gereklidir (Trezzi et al., 2025).

Ek olarak sinbiyotiklerin solunum yolu enfeksiyonları üzerindeki etkileri, özellikle yetişkinlerde enfeksiyon sıklığını azaltma yönünde

orta düzeyde desteklenmektedir; ancak çocuk popülasyonunda bu etki daha az belirgindir (Chan et al., 2020). Akut orta kulak iltihabı açısından sinbiyotik kullanımının insidansı bir miktar azaltabileceği bildirilmiş olsa da, nüks oranı veya antibiyotik kullanım gerekliliği üzerinde anlamlı bir etkisi gösterilememiştir (Mosquera et al., 2025). Alerjik rinit gibi bağışıklık sistemiyle ilişkili durumlarda ise bazı semptomların hafiflemesine katkı sağladığı öne sürülmekle birlikte, bu alandaki kanıtlar henüz sınırlı ve genellenebilirlikten uzaktır (Galvan et al., 2022).

Tüm bu kombinasyonlar, çocuk sağlığında sinbiyotik kullanımının farklı klinik tablolar üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir. Ancak her formülasyonun etkisi; içeriğindeki spesifik suşlara, probiyotik ve prebiyotik tipine, dozuna ve çocuğun yaş, klinik durumu ve mevcut mikrobiyota profiline bağlı olarak değişebilmektedir. Bu nedenle pediatrik pratikte sinbiyotik kullanımı bireyselleştirilmeli, mevcut kanıtlar doğrultusunda dikkatle değerlendirilmelidir.

#### 2.4. Probiyotik, Prebiyotik ve Sinbiyotik Kullanımında Hemşirenin Sorumlulukları

Hemşireler, probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotiklerin klinik uygulamalardaki güvenli ve etkili kullanımını sağlamakla yükümlüdür. Bu sorumluluklar, yalnızca uygulayıcı rolünü değil, aynı zamanda hasta eğitimi, hasta güvenliği ve izlemi ile kanıta dayalı karar verme süreçlerinde aktif rol almayı içerir. Mikrobiyotayı modüle eden bu

takviyelerin tedavi edici potansiyeli arttıkça, hemşirelik pratiğinde bu ürünlerin bilinçli ve kontrollü kullanımının önemi de artmaktadır.

*Hasta eğitimi ve savunuculuğu:* Hemşireler, probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotiklerin bağışıklık sistemi, bağırsak sağlığı, enfeksiyon kontrolü ve hatta bazı psikiyatrik bozukluklar üzerindeki etkilerine ilişkin güncel ve bilimsel temelli bilgileri hastalara ve hasta yakınlarına aktarmalıdır. Özellikle bu ürünlerin potansiyel faydaları kadar sınırlılıklarını da içeren dengeli bir bilgilendirme sunmaları gerekir (Xavier-Santos et al., 2022; Yadav et al., 2022; Ribera et al., 2024; Carpi et al., 2022). Ayrıca, bu takviyelerin reçeteli ilaçların yerine geçmediği, destekleyici oldukları, uygun doz ve sürede kullanımının önemi, olası etkileşimleri ve besin kaynaklarıyla birlikte değerlendirilmesi gibi konularda hastaya rehberlik etmek hemşirenin temel rollerindendir. Bu yönüyle hemşire, aynı zamanda hastanın ve/veya ebeveyninin mikrobiyota temelli tedavi seçenekleri konusunda bilinçli karar verilebilmesini sağlayan savunucu rolünü üstlenir.

*Hasta güvenliğinin sağlanması ve klinik gözlem:* Bu tip takviyeler genellikle güvenli kabul edilse de, özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış bireyler veya yoğun bakım hastaları gibi hassas gruplarda komplikasyon riski taşıyabilir. Hemşire, bu tür yüksek riskli bireylerde kullanımı değerlendirmeli, uygunluk kriterlerine dikkat etmeli ve uygulama öncesi hekimle iş birliği içerisinde karar vermelidir (Xavier-Santos et al., 2022; Yadav et al., 2022). Ayrıca, takviyelerin kullanımı sırasında gelişebilecek yan etkiler (örneğin karın ağrısı, şişkinlik, ishal gibi gastrointestinal semptomlar) ya da nadiren görülen sistemik

komplasyonların yakından izlenmesi gerekmektedir. Hemşire, bu tür advers olayları yakından gözlemeli ve kaydetmeli. Beklenmeyen bir durum karşısında acil müdahale etmeli ve ilgili sağlık profesyonelleri ile koordinasyonu sağlamalıdır. Bu süreç, hem hasta güvenliğinin korunması hem de olası ilaç-takviye etkileşimlerinin önlenmesi açısından kritik öneme sahiptir (Yadav et al., 2022; Carpi et al., 2022). Hemşireler, bu tip takviyelerin kullanımında güncel bilimsel gelişmeleri takip ederek rehberlerin önerdiği kullanım alanları ve sınırları çerçevesinde kanıta dayalı uygulama ilkelerine bağlı kalmalıdır (Ribera et al., 2024).

*Antimikrobiyal yönetimin desteklenmesi:* Artan antibiyotik direnci, probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotiklerin bağışıklık sistemini destekleyici ve enfeksiyon sıklığını azaltıcı etkilerini daha değerli hale getirmektedir. Hemşireler, uygun durumlarda bu ürünlerin antibiyotiklere tamamlayıcı veya alternatif olarak kullanımı konusunda bilinçli olmalıdır (Elshaghabee & Rokana, 2022). Bu bağlamda hemşire, antibiyotik kullanımıyla ilişkili mikrobiyal dengenin bozulmasını önlemeye yardımcı olacak stratejiler geliştirmede multidisipliner ekip içinde aktif görev üstlenir.

Sonuç olarak probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotiklerin kullanımında hemşirenin rolü, yalnızca destekleyici ürünlerin uygulanmasıyla sınırlı değildir; aynı zamanda hasta ve hasta yakını eğitimi, klinik gözlem, risklerin yönetimi ve kanıta dayalı uygulama gibi çok boyutlu bir sorumluluk alanını kapsamaktadır. Hemşirelerin bu takviyelerin uygun endikasyonlarda ve güvenli biçimde kullanımı için bilgi düzeylerinin

yüksek olması, güncel gelişmeleri yakından takip etmesi, hasta merkezli ve bilimsel temelli karar süreçlerine aktif katılmaları tedavi sürecinin kalitesini doğrudan etkilemektedir.

### **3. Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu**

#### **3.1. Tanım ve Amaç**

Fekal mikrobiyota transplantasyonu, sağlıklı bir bireyden elde edilen dışkı örneğinin suspansiyon haline getirilerek hasta bireyin bağırsaklarına aktarılması yoluyla gastrointestinal patolojilerin tedavisini amaçlayan bir yöntemdir. Günümüzde, özellikle bağırsak mikrobiyotasındaki disbiyotik durumların düzeltilmesi, mikrobiyal kompozisyonun yeniden düzenlenmesi ve normal flora dengesinin sağlanması amacıyla kullanılmaktadır (Giorgio, Blasi & Cammarota, 2022; Lauwers et al., 2024). Bu işlem, alıcının mikrobiyal çeşitliliğini artırarak, patojenlere karşı kolonizasyon direncini güçlendirme potansiyeline sahiptir (Bıkmaz & Çiçek, 2020).

Fekal mikrobiyota transplantasyonunun kökenleri modern tıbbın ötesine uzanır. 4. yüzyılda Çin’de “sarı çorba” adıyla şiddetli diyare tedavisinde kullanıldığı, İbn Sina’nın da “El-Kanun Fi’t-Tıbb” adlı eserinde dışkı bazlı tedavi yöntemlerine yer verdiği bilinmektedir (Yoldaş & Türeyen, 2020; İbn Sina, 2017). 17. yüzyılda veteriner hekimlikte de uygulama alanı bulan bu yöntem, modern tıpta ilk kez 1950’li yıllarda, özellikle tekrarlayan *Clostridioides difficile*

enfeksiyonlarının (rCDI) tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (Gersten, 2021; Chen, Avinashi & Dobson, 2017).

ABD Gıda ve İlaç Dairesi/ Food and Drug Administration (FDA), 2013 yılında FMT'nin rCDI tedavisinde uzman hekimlerce kullanılmasını onaylamış ve bu onay, pediatrik uygulamaların da önünü açmıştır (Gersten, 2021). Çocuklarda FMT, özellikle rCDI gibi dirençli enfeksiyonların yönetiminde; *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Bifidobacterium* ve *Bacteroides* gibi yararlı bakterilerin bağırsakta yeniden yerleşmesini sağlayarak gastrointestinal sistemin desteklenmesine katkıda bulunmaktadır (Chen et al., 2017). Her ne kadar rCDI tedavisinde FMT'nin güvenli ve etkili olduğu ortaya konmuşsa da, çocuk hastalarda bildirilen bazı ciddi yan etkiler nedeniyle dikkatli olunması gerekmektedir. Ayrıca, irritabl bağırsak sendromu, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve obezite gibi diğer endikasyonlar için çocuklarda kullanımı konusunda hâlâ yeterli bilimsel veri mevcut değildir (Lauwers et al., 2024).

### 3.2. Çocuklarda Kullanım Alanları

Son yıllarda, FMT'nin kullanım alanı genişlemiş; inflamatuvar bağırsak hastalığı (özellikle ülseratif kolit ve Crohn hastalığı), irritabl bağırsak sendromu, obezite, refrakter diyare, alerjik kolit, diabetes mellitus, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı, fonksiyonel kabızlık, sezaryen sonrası disbiyoz, çoklu ilaca dirençli organizmalar ve otizm spektrum bozukluğu gibi çeşitli durumlarda alternatif bir tedavi yaklaşımı olarak gündeme gelmiştir (Lauwers et al., 2024; Samuel, Crumb & Duba,

2014; Gu, Chen & Zhang, 2023.). Ayrıca, hepatik ensefalopati, metabolik sendrom, nörolojik/nöropsikiyatrik bozukluklar, nörogelişimsel sorunlar ve otoimmün hastalıklar gibi sistemik hastalıklarda da disbiyozun düzeltilmesine yönelik olarak kullanılmaya başlanmıştır. Ancak bu hastalıklarla disbiyoz arasında nedensel bir ilişki kurulması hâlâ güçtür ve çocukluk çağı endikasyonları erişkinlere kıyasla daha sınırlı kalmaktadır (Lauwers et al., 2024). Güncel veriler, pediatrik FMT uygulamalarının çoğunlukla klinik araştırma düzeyinde sürdürüldüğünü ve standart tedavi protokollerinin henüz yeterince oluşturulmadığını göstermektedir.

### 3.3. İşlem Süreci

Fekal mikrobiyota transplantasyonu, titizlikle planlanan çok aşamalı bir süreci gerektirir. Bu süreç aşağıdaki adımları içerir.

- Verici ve alıcının kapsamlı şekilde değerlendirilmesi
  - Mevcut kanıtlara göre FMT için akraba veya akraba olmayan donörlere öncelik verilmediği için donör seçimi önemsiz görünmektedir.
  - Verici adaylar enfeksiyon hastalıkları (HIV, hepatit B/C, parazitler, tüberküloz gibi bulaşıcı hastalıklar vb.), metabolik (obezite, fenilketonüri vb.), immün yetmezlik, kanser, gastrointestinal ve nöropsikiyatrik hastalıklar açısından ayrıntılı şekilde taranır ve son üç ay içinde antibiyotik kullanımı/intestinal mikrobiyotasını bozabilecek tedavi öyküsü sorgulanır.

- Alıcı ise FMT'ye uygunluk, mevcut hastalıkları, immün durumu ve kontrendikasyonlar açısından değerlendirilir.
- Dışkı materyalinin uygunluk açısından test edilmesi
  - Dışkı örneği; rotavirüs, norovirüs gibi viral ajanlar, helmint ve protozoa parazitleri ile Salmonella, Shigella ve Campylobacter gibi bakteriler açısından araştırılır. Ayrıca dışkıda gizli kan ve lökosit bakışı yapılır.
  - Fekal mikrobiyal yük ve yapının hedeflenen terapötik etkiye uygun olması önemlidir.
- Alıcının işlem öncesi hazırlanması
  - Alıcının antibiyotik kullanımı kesilir (genellikle 48 saat öncesinden).
  - Bağırsak boşaltımı için laksatif/temizleme protokolü uygulanabilir.
  - Uygulama yöntemine (örneğin kolonoskopi veya nazogastrik tüp) göre hazırlık yapılır.
- Fekal süspansiyonun uygulanması
  - Seçilen uygulama yoluna göre fekal süspansiyonun aktarımı gerçekleştirilir.
  - Miktar ve süre, uygulama protokolüne göre değişiklik gösterebilir.
- Gelen izlem ve bakım
  - Alıcı, enfeksiyon, alerjik reaksiyonlar, semptom değişiklikleri gibi açılardan izlenir.
  - Klinik yanıt ve mikrobiyota değişimi izlenerek tedavinin başarısı değerlendirilir.

Her bir adım, uygulamanın etkinliği ve güvenliği açısından kritik öneme sahiptir (Chen & Chiu, 2022; Leis et al., 2015).

### 3.4. Uygulama Yöntemleri

Fekal mikrobiyota transplantasyonunda mikrobiyota materyalinin alıcı bireyin gastrointestinal sistemine ulaştırılması çeşitli yollarla gerçekleştirilebilmektedir. Uygulama yöntemi seçilirken hastanın yaşı, genel durumu, mevcut hastalığı ve uygulamanın aciliyeti gibi faktörler dikkate alınmaktadır. **Kolonoskopi**, pediatrik hastalarda FMT'nin etkinliğini artıran bir yöntemdir. Ancak bu yöntemin **invaziv** oluşu, **sedasyon gerektirmesi** ve teknik riskleri nedeniyle özellikle küçük yaştaki çocuklar için sınırlayıcı olabilir. **Oral kapsül** teknolojisi ise çocuklar için dezavantajlıdır; çünkü kapsüllerin yemek borusuna takılması ve aspirasyon riski taşması gibi ciddi güvenlik sorunları bulunmaktadır. Ayrıca, bu yöntemin uygulanabilmesi için yüksek maliyetli ekipman ve laboratuvar altyapısı gerekmektedir. Aynı zamanda, oral kapsülün etkinliği belirsizdir çünkü içerdiği dışkı bakterisi sayısı FMT gerekliliklerini karşılamayabilir. **Nazogastrik**, **nazoduodenal** veya **nazojejunal tüpler**, çocuklarda teknik açıdan en kolay uygulanabilir ve en az invaziv yollar arasında yer alır. Bu yöntemler düşük risk taşımaları nedeniyle sıkça tercih edilir. Öte yandan, **rektal lavmanlar**, özellikle kolonla sınırlı hastalıklarda çocuklara ev ortamında bile uygulanabilecek basit ve ekonomik bir seçenektir. Ancak bu yöntemde dışkı mikrobiyotasının tüm bağırsak boyunca etkili şekilde dağılması her zaman mümkün olmayabilir. Sonuç olarak, pediatrik FMT uygulamalarında her yöntemin avantajları

ve sınırlılıkları bulunmaktadır. Bu nedenle çocuklarda FMT uygulama yolu, hastanın bireysel özelliklerine, hastalığın tipine ve mevcut teknik olanaklara göre multidisipliner bir yaklaşımla belirlenmelidir (Chen & Chiu, 2022; Gu et al., 2023).

### 3.5. Fekal Mikrobiyota Transplantasyonunda Hemşirelik Yaklaşımı ve Sorumluluklar

Fekal mikrobiyota transplantasyonu, çocuk hastalarda uygulanmadan önce ve sonrasında dikkatli bir izlem ve bakım süreci gerektirir. FMT'nin güvenli ve etkili biçimde uygulanabilmesi için hasta çocuk, ailesi, donör, hekim, hemşire ve diğer sağlık profesyonellerinin tam uyum içerisinde çalışması büyük önem taşır. Hemşirenin rolü; eğitimden hazırlığa, uygulama sürecine eşlikten izleme ve olası komplikasyonların erken tanısına kadar çok boyutludur.

Uluslararası literatürde klinik araştırma hemşiresi, FMT’de düzenleyici belgelerin hazırlanması, araştırma bütçesinin oluşturulması ve saha maliyetlerinin planlanmasında görev alır. Kurumsal etik kurul başvurularının hazırlanması ve bilgilendirilmiş onam formunun geliştirilmesi de hemşirenin sorumlulukları arasındadır. Hasta ve aile eğitimi için uygun materyaller geliştirir. Veri toplama sürecini planlar. Araştırmaya uygun gönüllüleri belirler ve tarama sürecini yönetir. Ziyaret randevularını organize eder. Hemşirelik değerlendirmelerini yapar. Araştırma protokolüne uygun şekilde veri ve biyolojik örnek toplar (Samuel et al., 2014).

*Hasta kabulü ve bilgilendirme:* FMT uygulamasına başlanmadan önce hemşire, çocuğu ve ailesini sürecin tüm yönleriyle kapsamlı şekilde bilgilendirmekle yükümlüdür. Bu bilgilendirme yalnızca işlemin amacı ve uygulama yöntemleriyle sınırlı kalmamalı; donör seçimi ve tarama kriterleri, dışkı örneğinin toplanma ve hazırlanma süreci, uygulama yolu (örneğin kolonoskopi, nazojejunal tüp veya oral kapsül), işlem sırasındaki klinik uygulamalar, olası yan etkiler ve işlem sonrasında karşılaşılabilecek komplikasyonlar gibi ayrıntılı içerikleri de kapsamalıdır. Yazılı materyallerle desteklenen bu bilgilendirme süreci, çocuğun gelişim düzeyine uygun bir iletişim diliyle yürütülmeli, ailelerin sürece aktif katılımı ve iş birliği teşvik edilmelidir. Ayrıca, işlem öncesi bilgilendirilmiş onam alınması etik ve yasal açıdan zorunludur; onam formu doğrudan alıcıdan ya da pediatrik vakalarda yasal vasiden temin edilmelidir. Böylelikle hem çocuk hastanın güvenliği ve konforu artırılır hem de tedaviye uyum düzeyi güçlendirilmiş olur (Barcic, Oreskovic & Juricevic, 2024; Dede & İncekar, 2021).

*Uygulama öncesi hazırlık:* FMT uygulanacak hastaya yönelik tüm medikal hazırlıklar hemşire tarafından takip edilmeli ve düzenlenmelidir. Seçilecek uygulama yöntemi hastanın genel durumu ve yaşına uygun olarak planlanmalı, hemşire bu karar sürecinde bilgi vermelidir (Cammara et al., 2019). FMT uygulamasının başarıyla gerçekleştirilebilmesi için işlem öncesinde alıcının bağırsaklarının tamamen boşaltılmış olması, işlem etkinliği açısından kritik bir koşuldur. Bu nedenle FMT öncesinde bireyin son 12 saat içinde

herhangi bir yiyecek veya içecek tüketmemiş olması, ayrıca 12–48 saat öncesinde antibiyotik kullanımının bulunmaması beklenir. İşlemden önce bağırsak lavajı yapılması, alıcının bağırsak florasının eski kalıntılardan arındırılması için önerilmektedir (Dede & İncekar, 2021; Nowak et al., 2022). Donörden alınan gaitanın işleme uygun hale getirilmesi de dikkatli bir hazırlık süreci gerektirir. Gaita örneği, uygulamadan yaklaşık altı saat önce toplanmalı ve bu süre boyunca oda sıcaklığında uygun koşullarda saklanmalıdır. Örnek alımı tamamlandığında hemşire, enfeksiyon kontrol kurallarına uyarak materyalin fiziksel özelliklerini –renk, kıvam ve hacim gibi– değerlendirmelidir. Dilüe edici sıvıların önceden hazırlanmış olması gerekir; genellikle steril serum fizyolojik tercih edilse de bazı uygulamalarda yoğurt, ayran, yumurta ya da süt gibi alternatif sıvılar da kullanılabilir. Gaita örneği, yaklaşık 200-400 ml hacminde dilüe edici sıvıya eklenerek steril mikser yardımıyla beş dakika süreyle homojen hale getirilir ve ardından süzülerek uygulamaya hazır hâle getirilir. Bu süreçte örneğin idrarla temas etmemesi ve 37°C’de ısıtılması gibi detaylar, uygulamanın etkinliği ve güvenliği açısından önem taşır (Cammarota et al., 2019; Dede & İncekar, 2021; Nowak et al., 2022; Leis et al., 2015).

*İşlem sırasında hemşirelik girişimleri:* FMT uygulaması sırasında hemşire; aseptik tekniklere uygun hareket etmek, vital bulguları izlemek, mahremiyeti korumak, çocuğu fiziksel ve duygusal olarak desteklemekle sorumludur. Kolonoskopi ile yapılan uygulamalarda görülen fiziksel rahatsızlık ve ağrının azaltılması için atravmatik

hemşirelik yaklaşımları benimsenmelidir. Fekal mikrobiyota transplantasyonu oral kapsül formunda uygulanacaksa, hemşirenin hastayı bu uygulama biçimine dair dikkat edilmesi gereken noktalar hakkında açık şekilde bilgilendirmesi gereklidir. Kapsüller bütün olarak yutulmalı, kesinlikle çiğnenmemeli ya da ezilmemelidir. Ayrıca, yutma sırasında yeterli miktarda su tüketilmesi hem kapsülün özelliğini koruması hem de mideye güvenli geçişi açısından önemlidir. Bu doğrultuda, hemşire hastaya uygulanacak yöntemle uygun eğitimi vererek işlem güvenliğini desteklemelidir (Dede & İncekar, 2021; Yoldaş & Türeyen, 2020). Hemşire ayrıca işleme ait tüm gözlemleri ve gelişmeleri kaydetmekle yükümlüdür.

*İşlem sonrası izlem ve bakım:* FMT uygulaması tamamlandıktan sonra, çocuğun yeni mikrobiyal flora ile uyum sağlamasını desteklemek ve olası yan etkileri (karın ağrısı, ishal, kabızlık, ateş vb.) erken dönemde fark edebilmek için hemşire tarafından yakından izlenmeli, gelişebilecek komplikasyonlar titizlikle değerlendirilmelidir. Öncelikle, infüze edilen mikrobiyal içeriğin bağırsakta olabildiğince uzun süre kalması, kolonizasyon başarısı açısından kritik öneme sahiptir. Bu nedenle hemşire, çocuğun infüzyon sonrası en az sekiz saat boyunca dışkılamayı geciktirmeye teşvik edilmesi gerektiğini aileye açıkça açıklamalıdır. Aciliyet hissi yaşayan çocuklar için, alt bedeni yüksekte kalacak şekilde pozisyon verilmesi (örneğin yastıkla kalça yükseltilerek) önerilmeli ve bu pozisyonun rahatlatma sağladığı bilgisi ebeveynlerle paylaşılmalıdır. Hasta en az iki saat boyunca dinlenmeli, fiziksel aktivite kısıtlanmalı ve sindirimi kolay beslenme konusunda

aile bilgilendirilmelidir. Üst gastrointestinal yolla FMT uygulanan hastalarda, işlem sonrasında özel bir diyet veya fiziksel kısıtlama genellikle gerekli görülmemektedir. Bu nedenle, hemşirenin hastayı taburculuk öncesinde bilgilendirmesi önem taşır. Hasta, günlük beslenme düzenine ve fiziksel aktivitelerine işlem sonrası kısa sürede dönebileceğini bilmelidir. Bu bilgilendirme yapılırken, hastanın bireysel durumu göz önünde bulundurularak gerektiğinde hekimle iş birliği içinde öneriler uyarlanmalıdır (Nowak et al., 2022; Leis et al., 2015). Antibiyotik kullanımı, yeni yerleşen mikrobiyal yapıyı olumsuz etkileyebileceğinden, çocuğa antibiyotik başlanması gerekiyorsa hekime danışmadan ilaç kullanılmaması gerektiği vurgulanmalıdır. Aynı şekilde, antibakteriyel etkisi olabilecek yüksek doz C vitamini gibi tamamlayıcı ürünlerin ve bazı bitkisel takviyelerin kullanımından kaçınılması gerektiği aileye anlatılmalıdır. Hemşire, işlem sonrası çocuk için liften zengin bir beslenme programının benimsenmesini önermeli, bu sayede yeni floraya uygun bir bağırsak ortamı oluşturulması sağlanmalıdır. Çocuklarda gaz, şişkinlik ya da mide bulantısı gibi semptomların geçici olarak gözlenebileceği, bu şikayetlerin çoğunlukla ilk birkaç gün içinde gerileyebileceği açıklanmalıdır. Dışkılama sıklığı ya da kıvamındaki değişiklikler çocuklarda kaygıya neden olabileceği için, hemşire bu duruma yönelik olarak açıklama yapmalıdır. İshal görüldüğünde, yaşa uygun dozda antidiyaretik ajanlar kullanılabilirken, kabızlık halinde ise güvenli laksatifler önerilmelidir. Ayrıca, işlem sonrası üç hafta içinde C. difficile'nin eradikasyonunu değerlendirmek amacıyla dışkı örneği alınması gerektiği açıklanarak, bunun için aileye numune kabı ve bilgi

verilmelidir. Gerekli durumlarda laboratuvar testleri için dışkı örnekleri toplanmalı ve tekrarlayan FMT ihtiyacı değerlendirilmelidir (Leis et al., 2015).

*Eğitim ve danışmanlık:* Hemşire, FMT sonrası evde bakım konusunda aileyi ayrıntılı olarak bilgilendirmeli ve gerekirse eğitim materyalleri sunmalıdır. Çocuğun iyilik halini destekleyici psikososyal yaklaşımlar benimsenmeli; multidisipliner ekip içerisinde diğer sağlık profesyonelleriyle etkili iletişimi sürdürmelidir (Yoldaş & Türeyen, 2020; Bıkmaz & Çiçek, 2020).

#### **4. Kişiselleştirilmiş Beslenme Yaklaşımları**

Diyet ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişki, insan sağlığı üzerinde önemli etkileri olan dinamik bir süreçtir. Bu ilişki yalnızca besin alımını değil, aynı zamanda metabolik, immünolojik ve nörolojik süreçleri de kapsamaktadır. Diyet bileşenleri, bağırsak mikrobiyotası için temel enerji kaynağıdır. Bu bileşenler, mikrobiyal çeşitliliği, bileşimi ve işlevsel kapasiteyi şekillendirerek konağın fizyolojik süreçlerini etkiler (Birt et al., 2013).

İnsan gastrointestinal sisteminde bulunan bağırsak mikrobiyotası, konak organizmanın homeostazını ve hastalık gelişimini etkileyebilen karmaşık bir mikrobiyal topluluktur (Statovci et al., 2017; Thursby & Juge, 2017). Bu mikrobiyota; besin metabolizması, bağışıklık yanıtlarının düzenlenmesi ve bağırsak bariyer bütünlüğünün korunması gibi birçok fizyolojik işlevde rol oynar (Xiong et al., 2025). Mikrobiyal kompozisyondaki değişiklikler, insan ve hayvan çalışmalarında

metabolik ve bağışıklıkla ilişkili bozukluklarla ilişkilendirilmiştir (Boulangé et al., 2016).

Diyet, modifiye edilebilir bir çevresel faktör olarak mikrobiyota üzerindeki etkisiyle ön plana çıkar. Bu etki, sağlığın desteklenmesi ve hastalıkların önlenmesi amacıyla mikrobiyotayı hedef alan tedavi yaklaşımları için önemli bir temel oluşturur (Aoun et al., 2020). Kişiselleştirilmiş beslenme, bireyin genetik yapısı, mikrobiyota profili, metabolik durumu, fizyolojik özellikleri ve çevresel maruziyetleri gibi çok boyutlu veriler temel alınarak bireye özgü olarak oluşturulan beslenme müdahalelerini ifade eder. Ancak bu kavramın henüz evrensel olarak kabul görmüş tek bir tanımı bulunmamaktadır. Pediatrik ortamlarda, kişiselleştirilmiş beslenme çoğunlukla hassas beslenme (precision nutrition) terimiyle eşanlamlı şekilde kullanılmaktadır. Hassas beslenme, yalnızca genetik değil; bireyin fenotipi, metabolik profili, bağırsak mikrobiyotası ve beslenme davranışları gibi çok katmanlı biyolojik ve çevresel faktörleri de dikkate alan daha kapsamlı bir yaklaşımdır (Accorsi et al., 2020).

Kişiselleştirilmiş beslenme yaklaşımı ve mikrobiyota tedavisi, özellikle yetersiz beslenme, gastrointestinal hastalıklar, obezite, epilepsi ve nörogelişimsel bozukluklar gibi durumlarda çocuklarda sağlık sonuçlarını iyileştirmek için umut verici stratejiler olarak ortaya çıkmaktadır. Hedefe yönelik diyet müdahaleleri ve mikrobiyota modülasyonu, pediatrik popülasyonlarda büyümeyi, hastalık semptomlarını ve bağırsak sağlığını iyileştirebilir (Chen et al., 2021;

Sigall-Boneh et al., 2025; Zou et al., 2025; Ravizza et al., 2025; Maksimychewa et al., 2024).

#### 4.1. Kişiselleştirilmiş Beslenme Yaklaşımlarında Temel Uygulamalar ve Kanıtlar

*Yetersiz beslenme ve büyüme:* Yetersiz beslenme sorununun yaygın olduğu bölgelerde, çocukların büyüme ve gelişimini desteklemek amacıyla bağırsak mikrobiyotasını hedef alan müdahaleler ön plana çıkmaktadır. Mikrobiyota odaklı tamamlayıcı gıdaların, yetersiz beslenen çocuklarda büyüme belirteçlerini iyileştirerek ve bağırsak bakterilerini ve ilgili metabolik proteinleri faydalı bir şekilde değiştirerek fayda sağladığı gösterilmiştir (Chen et al., 2021; Marconi et al., 2024). Benzer şekilde, gastrointestinal hastalıklara bağlı malnütrisyonu olan çocuklarda uygulanan yıkanmış mikrobiyota nakli, hem beslenme durumunu hem de sindirim sistemi semptomlarını iyileştirmiştir (Xiao et al., 2025). Bu veriler, yetersiz beslenmenin yönetiminde sağlıklı mikrobiyota kompozisyonunun yeniden oluşturulmasının terapötik bir hedef olabileceğini ortaya koymaktadır (Iddrisu et al., 2021).

*İnflamatuar bağırsak hastalığı:* İnflamatuar bağırsak hastalıkları, özellikle Crohn hastalığı gibi durumlar için de kişiselleştirilmiş beslenme yaklaşımları geliştirilmiştir. “Crohn Hastalığı Dışlama Diyeti” özel enteral beslenme ve kısmi enteral beslenme, çocuk hastalarda remisyonun sağlanmasına katkı sağlamakta, aynı zamanda bireysel mikrobiyom yanıtlarıyla da ilişkilendirilmektedir (Sigall-

Boneh et al., 2025; Häcker et al., 2024). Fekal mikrobiyota nakli ile birlikte uygulanan kısmi enteral beslenmenin, mikrobiyal çeşitliliği artırarak inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir (Zou et al., 2025). İnflamatuvar bağırsak hastalıkları için klinik etkinliği kanıtlanmamış diyetler arasında Spesifik Karbonhidrat Diyeti, Akdeniz Diyeti, Düşük FODMAP (Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides, and Polyols) Diyeti ve çeşitli diyetler (kırmızı ve işlenmiş etin düşük olduğu diyetler, inek sütü proteini eliminasyon diyeti, Batı diyeti) yer almaktadır (Hart et al., 2021).

*Obezite ve fonksiyonel gastrointestinal bozukluklar:* Çocukluk çağı obezitesi ve fonksiyonel gastrointestinal bozukluklarda da mikrobiyota temelli kişiselleştirilmiş beslenme yaklaşımları umut vadetmektedir. Özellikle düşük FODMAP içeren diyetler, fruktoz veya laktoz kısıtlı diyetler, glutensiz diyet, lif açısından zengin beslenme planları ve probiyotik/prebiyotik takviyeleri gibi müdahalelerle gastrointestinal semptomların hafifletilebileceği ve mikrobiyal denge sağlanabileceği bildirilmiştir (Calcaterra et al., 2024; Davis et al., 2020). Ayrıca mikrobiyotayı hedefleyen beslenme yaklaşımlarının kistik fibrozisli çocuklardaki etkinliğini araştıran çalışmalar sürdürülmektedir. Probiyotik ve prebiyotik içeren özel enteral formüllerin kullanıldığı çalışmalarda; beslenme durumu, büyüme parametreleri ve bağırsak mikrobiyotası üzerinde olumlu etkiler gözlemlenmiştir (Maksimychева et al., 2024). Ancak, bu alanda daha güçlü ve uzun vadeli çalışmaların yapılmasına gereksinim olduğu bildirilmektedir (Russo et al., 2022).

*Nörolojik ve nörogelişimsel bozukluklar:* Nörolojik ve nörogelişimsel bozukluklarda da mikrobiyota hedefli beslenme uygulamalarının etkisi araştırılmaktadır. Ketojenik diyetler, probiyotik takviyeleri ve fekal mikrobiyota nakli, pediatrik epilepsi hastalarında nöbet sıklığını azaltmada etkili olmuş; ayrıca otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda hem gastrointestinal semptomların hem de davranışsal problemlerin iyileştirilmesine katkı sağladığı bildirilmektedir (Ravizza et al., 2025; Lewandowska-Pietruszka et al., 2023).

Ayrıca çalışmalar, çocuklarda idiyopatik juvenil artrit tedavisinde özel beslenme yaklaşımlarının etkili olabileceğini göstermektedir. Özellikle özel karbonhidrat diyeti ve tam enteral beslenme uygulamaları, klinik belirtilerde iyileşme ile birlikte bağırsak mikrobiyotasında anlamlı değişiklikler oluşturmuştur. Tam enteral beslenme uygulaması *Faecalibacterium* türünde, özel karbonhidrat diyeti ise *Bifidobacterium* türünde azalma ile ilişkilendirilmiş; ayrıca özel karbonhidrat diyeti ile  $\alpha$ -diversitede belirgin bir düşüş gözlenmiştir. Bu bulgular, beslenme temelli müdahalelerin idiyopatik juvenil artrit patofizyolojisinde rol oynayabilecek mikrobiyotaya bağlı mekanizmaları etkileyebileceğini düşündürmektedir (Berntson et al., 2022). Çalışmalar, kanserli çocuklarda da kişiselleştirilmiş diyet yaklaşımlarının, kemoterapi sonrasında bozulan bağırsak mikrobiyota dengesini iyileştirebileceğini ve besin alımıyla mikrobiyal çeşitlilik arasındaki ilişkiyi güçlendirebileceğini göstermektedir. Özellikle karbonhidrat, lif, beta-karoten ve B6 vitamini gibi makro ve mikro besin öğelerinin yeterli alımı, bağırsak mikrobiyal çeşitliliği üzerinde olumlu etkiler

göstermiştir. Bu bulgular, malnütrisyonun önlenmesi ve tedavisi için çocukluk çağı kanserlerinde kişiselleştirilmiş beslenme yaklaşımlarının önemli bir destekleyici strateji olabileceğine işaret etmektedir (Zhou et al., 2022).

Kişiselleştirilmiş beslenme uygulamalarının etkili, güvenilir ve etik bir şekilde geliştirilmesi için belirli temel ilkelerin gözetilmesi gerekmektedir. Literatürde bu amaçla önerilen on temel ilke aşağıda özetlenmiştir:

- Potansiyel kullanıcıların ve yararlanıcıların tanımlanması
- Geçerliliği kanıtlanmış tanısal yöntem ve ölçütlerin kullanılması
- Veri kalitesinin ve geçerliliğinin korunması
- Geçerliliği kanıtlanmış modeller ve algoritmalara dayalı veri odaklı önerilerin geliştirilmesi
- Kişisel sağlık ya da işlevsel ihtiyaçlara dayalı ve geçerli çıktılar etrafında çalışmanın tasarlanması
- Sağlık veya işlev üzerindeki etkilere dair güçlü bilimsel kanıt sağlanması
- Kullanıcı dostu araçların sunulması
- Sağlıklı bireyler için önerilerin toplum temelli beslenme rehberleriyle uyumlu olması
- Potansiyel etkiler hakkında şeffaf iletişim kurulması
- Bireysel veri mahremiyetinin korunması ve sorumlu davranılması

Bu ilkeler, kişiselleştirilmiş beslenme stratejilerinin bilimsel temele dayandırılması ve bireysel sağlık uygulamalarına güvenle entegre edilmesi açısından kritik öneme sahiptir (Adams et al., 2022).

Sonuç olarak, kişiselleştirilmiş beslenme stratejileri, mikrobiyotanın modülasyonu yoluyla çocukluk çağı hastalıklarının önlenmesi ve tedavisinde önemli bir araç olarak öne çıkmaktadır. Bu yaklaşımların klinik etkinliği konusunda mevcut veriler umut verici olmakla birlikte, pediatrik popülasyonda ve uzun dönem etkileri göz önüne alan daha geniş kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 5. Diğer Mikrobiyota Tedavi Yöntemleri

*Mikrobiyal konsorsiyumlar:* Mikrobiyal konsorsiyumlar, farklı mikroorganizmaların sinerjik şekilde bir araya getirilmesiyle oluşturulan terapötik ürünlerdir. Bu kombinasyonlar ya sağlıklı donör dışkılarından türetilmiş (örneğin Rebyota ve Vowst) ya da laboratuvar ortamında belirli özelliklere sahip mikroorganizmalardan (örneğin VE303, MaaT013) rasyonel olarak tasarlanmıştır. Bu ürünlerin çoğu, özellikle rCDI için güçlü klinik verilere sahiptir. Öte yandan, gastrointestinal graft-versus-host hastalığı gibi diğer endikasyonlarda yapılan erken dönem çalışmalar umut verici sonuçlar ortaya koymaktadır.

*Tekli canlı biyoterapötikler (live biotherapeutic products - lbp):* LBP'ler, tek bir canlı mikroorganizma içeren ve farmasötik standartlarda geliştirilen terapötik ürünlerdir. Örnek olarak, bağırsak mukusunu parçalayan ve bağırsak bariyer bütünlüğünü destekleyen

Akkermansia muciniphila, kısa zincirli yağ asidi üreten Anaerobutyricum soehngeni ve Blautia hydrogenotrophica gibi bakteriler gösterilebilir. Bu ürünlerin çoğu, obezite, metabolik sendrom ve irritabl bağırsak sendromu gibi durumlarda yapılan erken dönem insan çalışmalarıyla umut vadeden etkiler göstermiştir.

*Canlı olmayan biyoterapötikler (non-live biotherapeutics - nlbp):* NLBP'ler, canlı olmayan yani inaktive edilmiş mikroorganizmaları içeren ve bağışıklık sistemine etki eden farmasötik ürünlerdir. Bu grupta yer alan EDP1815 (Prevotella histicola kökenli) adlı ürün, Th1, Th2 ve Th17 gibi immün yolları baskılayarak antienflamatuvar etkiler göstermektedir. Klinik çalışmalar, bu ürünün psoriasis gibi cilt hastalıklarında güvenli olduğunu ve olumlu klinik etkiler yarattığını ortaya koymuştur; ancak diğer hastalıklarda etkinliği sınırlı kalmıştır.

*Faj terapisi:* Faj terapisi, bakteriyofajlar aracılığıyla spesifik bakterilerin hedeflenerek ortadan kaldırılmasını amaçlayan bir yaklaşımdır. Bu yöntem, özellikle Klebsiella pneumoniae gibi zararlı bakterilere karşı geliştirilen fajlar ve CRISPR-Cas9 sistemiyle donatılmış SNIPR001 gibi ürünler aracılığıyla uygulanmaktadır. Fajlar, antibiyotiklere göre çok daha hedefe yönelik çalıştıkları için mikrobiyota dengesini daha az bozarlar. Güvenliğe dair erken dönem veriler olumlu olmakla birlikte, etkinlik, direnç gelişimi ve optimal dozlama gibi konular halen araştırılmaktadır.

*Sentetik biyoloji ile mühendislik:* Sentetik biyoloji, seçilmiş genetik özelliklerin mikroorganizmalara entegre edilmesi yoluyla mikrobiyal

tedaviler geliştiren bir yaklaşımdır. Bu yöntemle oluşturulan bakteriler, duyargalar, protein salgı sistemleri ya da immün sistemi hedefleyen terapötik moleküller gibi çeşitli işlevlere sahip olabilir. Örneğin, SYNB1020 ve SYNB1353 gibi ürünler metabolik bozukluklarda kullanılmak üzere geliştirilmişken, PROT3EcT platformu inflamatuvar bağırsak hastalığında etkili olabilecek antienflamatuvar nanohcreler üretmektedir. Bu mühendislik ürünleri, hem preklinik hem de erken dönem insan çalışmalarında metabolik ve enflamatuvar hastalıklarda olumlu sonuçlar ortaya koymuştur (Pitashny et al., 2025).

## **6. Mikrobiyom Tabanlı Tedavilerin Geleceği**

Modern tıp uygulamalarındaki gelişmeler, çok çeşitli endikasyonlarda yeni mikrobiyom tedavilerinin geliştirilmesinin de önünü açmıştır. Moleküler teknolojilerle desteklenen bu gelişmeler sayesinde, insan-mikrobiyota etkileşimi artık yalnızca gözlemlenebilir değil, aynı zamanda terapötik olarak da hedeflenebilir hale gelmiştir (Pitashny et al., 2025).

Mikrobiyomun terapötik amaçla kullanımı konusunda birçok yöntem ne çıkmaktadır. Probiyotik, prebiyotik ve simbiyotikler gibi doğal biyoterapötik ajanlar, yaygın olarak kabul görmüş ve güvenlik profilleri nedeniyle tercih edilmiştir (Slöcker-Barrio, Lpez-Herce Cid, & Solana-García, 2025). Ancak bu müdahalelerin her bireyde benzer sonuçlar vermediği ve bazı hasta gruplarında risk oluşturabileceği unutulmamalıdır. Özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış çocuklar gibi hassas popülasyonlarda bakteriyemi ya da antimikrobiyal direnç

aktarımı gibi potansiyel komplikasyonlar göz önünde bulundurularak daha dikkatli ve kontrollü bir yaklaşım benimsenmelidir (Slöcker-Barrio et al., 2025).

Bu noktada, mikrobiyom tabanlı tedavilerin geleceği açısından kişiselleştirilmiş tıp ilkeleri ön plana çıkmaktadır. Bireyler arası mikrobiyal farklılıkların dikkate alınarak tedavi planlarının şekillendirilmesi, yalnızca tedavi etkinliğinin artırılmasına değil, aynı zamanda uzun vadeli sürdürülebilirliğin sağlanmasına da katkı sunmaktadır (Pitashny et al., 2025). Bu doğrultuda moleküler karakterizasyon, metagenomik dizileme ve çoklu omik yaklaşımlar gibi ileri düzey teknolojiler, mikrobiyal çeşitliliğin anlaşılmasında ve bireye özgü hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde güçlü araçlar olarak öne çıkmaktadır (Kim et al., 2024; Gulliver et al., 2022).

Mikrobiyomun işlevsel özelliklerini anlamak ve bu özellikleri klinik sonuçlarla ilişkilendirmek için akıllı kapsül teknolojileri, ileri seviye biyoenformatik analizler ve yaşam tarzı verilerinin entegre kullanımı gibi yeni yöntemler geliştirilmektedir (Pitashny et al., 2025). Bu entegratif stratejiler hem tanısal hem de prognostik açıdan mikrobiyotanın klinik değerini artırabilir.

Öte yandan, tedavi seçenekleri sadece geleneksel probiyotiklerle sınırlı değildir. Fekal mikrobiyota transplantasyonu, mikrobiyal metabolitler, bakteriyofajlar ve mikroRNA'lar gibi yenilikçi yaklaşımlar da araştırılmakta olup, disbiyozla ilişkili birçok kronik ve nörolojik hastalık için potansiyel çözümler sunulmaktadır (Gebrayel et al., 2022).

Ancak bu stratejilerin etkinliğini değerlendirmek için daha fazla klinik çalışma yapılması gerekmektedir.

Sonuç olarak, mikrobiyotayı hedefleyen tıbbi uygulamalar, önümüzdeki yıllarda sağlık hizmetlerinin özelleştirilmiş, önleyici ve hedefe yönelik yapısına önemli katkılar sağlayacaktır. Mikrobiyom tıbbı, genomik tıp gibi geleceğin sağlık paradigmasının merkezine oturmayaya adaydır (Kim et al., 2024). Ancak bu potansiyelin klinik uygulamaya dönüşebilmesi için, standardizasyon, güvenlik ve etkinlik konularında kapsamlı ve disiplinler arası iş birliklerine dayalı araştırmalar gereklidir (Gulliver et al., 2022).

## KAYNAKÇA

- Accorsi, D., Pradeep, S., Hubbard, J., Lakshmanan, R., Maulik, N., & Thirunavukkarasu, M. (2020). Personalized nutrition. In *Personalized nutrition as medical therapy for high-risk diseases* (Chapter 2). <https://doi.org/10.1201/9781315112374-2>
- Adams, S. H., Anthony, J. C., Carvajal, R., Chae, L., Khoo, C. S. H., Latulippe, M. E., ... & Yan, W. (2020). Perspective: guiding principles for the implementation of personalized nutrition approaches that benefit health and function. *Advances in nutrition*, 11(1), 25-34. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz086>
- Afzaal, M., Saeed, F., Shah, Y. A., Hussain, M., Rabail, R., Socol, C. T., Hassoun, A., Pateiro, M., Lorenzo, J. M., Rusu, A. V., & Aadil, R. M. (2022). Human gut microbiota in health and disease: Unveiling the relationship. *Frontiers in Microbiology*, 13, 999001. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.999001>
- Akagawa, S., & Kaneko, K. (2022). Gut microbiota and allergic diseases in children. *Allergology International*, 71(3), 301–309. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2022.02.004>
- Aoun, A., Darwish, F., & Hamod, N. (2020). The influence of nutrition on gut microbiota: A review. *Preventive Nutrition and*

*Food Science*, 25(2), 113–123.  
<https://doi.org/10.3746/pnf.2020.25.2.113>

Ashaolu, T. J., Greff, B., & Varga, L. (2025). Action and immunomodulatory mechanisms, formulations, and safety concerns of probiotics. *Bioscience of Microbiota, Food and Health*, 44(1), 4–15. <https://doi.org/10.12938/bmfh.2024-006>

Barcic, D., Oreskovic, T., & Juricevic, M. (2024). *The nurse role in the transplantation of faecal microbiota*. ESGE Days. <https://doi.org/10.1055/s-0044-1782798>

Berntson, L., Öman, A., Engstrand, L., Tapia, G., & Pörn, T. (2022). A pilot study investigating faecal microbiota after two dietary interventions in children with juvenile idiopathic arthritis. *Current Microbiology*, 79, Article 215. <https://doi.org/10.1007/s00284-022-02899-1>

Bıkmaz, Z., & Çiçek, M. (2020). Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu Ve Hemşirelik. *Genel Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2(2), 91–108.

Binda, S., Hill, C., Johansen, E., Obis, D., Pot, B., Sanders, M. E., ... & Ouwehand, A. C. (2020). Criteria to qualify microorganisms as “probiotic” in foods and dietary supplements. *Frontiers in Microbiology*, 11, 1662. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01662>

- Birt, D. F., Boylston, T., Hendrich, S., Jane, J. L., Hollis, J., Li, L., ... & Whitley, E. M. (2013). Resistant starch: promise for improving human health. *Advances in nutrition*, 4(6), 587-601. <https://doi.org/10.3945/an.113.004325>
- Boulangé, C. L., Neves, A. L., Chilloux, J., Nicholson, J. K., & Dumas, M. E. (2016). Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Medicine*, 8, 42. <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0303-2>
- Calcaterra, V., Cena, H., Loperfido, F., Porri, D., Basilico, S., Gazzola, C., ... & Zuccotti, G. (2024). Functional gastrointestinal disorders and childhood obesity: The role of diet and its impact on microbiota. *Nutrients*, 17, Article 10123. <https://doi.org/10.3390/nu17010123>
- Cammarota, G., Ianiro, G., Kelly, C. R., et al. (2019). International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*, 68(12), 2111–2121. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319548>
- Carpi, R., Barbalho, S., Sloan, K., Laurindo, L., Gonzaga, H., Grippa, P., ... & Haber, J. (2022). The effects of probiotics, prebiotics and synbiotics in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH): A systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*, 23, 8805. <https://doi.org/10.3390/ijms23158805>

- Chan, C. K., Tao, J., Chan, O. S., Li, H. B., & Pang, H. (2020). Preventing respiratory tract infections by synbiotic interventions: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Advances in Nutrition*, 11(4), 979–988. <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa003>
- Chen, B., Avinashi, V., & Dobson, S. (2017). Fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection in children. *Journal of Infection*, 74, 120–127. [http://dx.doi.org/10.1016/S0163-4453\(17\)30202-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0163-4453(17)30202-5)
- Chen, C. C., & Chiu, C. H. (2022). Current and future applications of fecal microbiota transplantation for children. *Biomedical Journal*, 45(1), 11–18. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2021.11.004>
- Chen, R., Mostafa, I., Hibberd, M., Das, S., Mahfuz, M., Naila, N., ... & Gordon, J. (2021). A microbiota-directed food intervention for undernourished children. *The New England Journal of Medicine*, 384, 1517–1528. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023294>
- Davis, E., Dinsmoor, A., Wang, M., & Donovan, S. (2020). Microbiome composition in pediatric populations from birth to adolescence: Impact of diet and prebiotic and probiotic interventions. *Digestive Diseases and Sciences*, 65, 706–722. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06092-x>

- Dede, T., & Çalıkusu İncekar, M. (2021). Çocuk hastalara uygulanan fekal mikrobiyota transplantasyonuna yönelik hemşirelik yaklaşımı. *Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2, 91–95. <https://doi.org/10.51261/yiu.2021.00039>
- Durğut, S., & Yağmur, Y. (2020). Mikrobiyotanın Kadın ve Çocuk Sağlığına Etkisi. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 36(3), 207-216.
- El-Sayed, A., Aleya, L., & Kamel, M. M. (2021). Microbiota's role in health and diseases. *Environmental Science and Pollution Research International*, 28(28), 36967–36983. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-14593-z>
- Elshagabee, F., & Rokana, N. (2022). Mitigation of antibiotic resistance using probiotics, prebiotics and synbiotics: A review. *Environmental Chemistry Letters*, 1–14. <https://doi.org/10.1007/s10311-021-01382-w>
- Galvan Calle, C. A., Díaz Vásquez, C., Muñoz Leon, R., Matos Benavides, E. E., & Verde Leon, A. V. (2022). Clinical efficacy of synbiotics in children with allergic rhinitis: An observational cohort study from a private medical center in Peru. *Immunity, Inflammation and Disease*, 10(12), e736. <https://doi.org/10.1002/iid3.736>

- Ganguly, N. K., Bhattacharya, S. K., Sesikera, B., Nair, G. B., Ramakrishna, B. S., Sachdev, H. P. S., ... & Hemalatha, R. (2011). ICMR-DBT guidelines for evaluation of probiotics in food. *Indian Journal of Medical Research*, 134(1), 22-25.
- Gao, X., Zhao, J., Zhang, H., Chen, W., & Zhai, Q. (2022). Modulation of gut health using probiotics: The role of probiotic effector molecules. *Journal of Future Foods*, 2, 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jfutfo.2022.03.011>
- Gebrayel, P., Nicco, C., Al Khodor, S., et al. (2022). Microbiota medicine: towards clinical revolution. *Journal of Translational Medicine*, 20, 111. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03296-9>
- Gersten, A. D. (2021). Fecal Matter Transplant and Nursing Care: Combating *Clostridioides difficile* Infections. *Pediatric Nursing*, 47(5).
- Gibson, G. R., Hutkins, R., Sanders, M. E., Prescott, S. L., Reimer, R. A., Salminen, S. J., Scott, K., Stanton, C., Swanson, K. S., Cani, P. D., et al. (2017). The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 14(8), 491–502. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.75>

- Giorgio, V., Blasi, E., & Cammarota, G. (2022). Fecal Microbiota Transplantation in Children. In S. Guandalini & A. Dhawan (Eds.), *Textbook of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-80068-0\\_52](https://doi.org/10.1007/978-3-030-80068-0_52)
- Gu, X., Chen, Z. H., & Zhang, S. C. (2023). Fecal microbiota transplantation in childhood: Past, present, and future. *World Journal of Pediatrics*, 19(9), 813-822. <https://doi.org/10.1007/s12519-022-00655-w>
- Gulliver, E. L., Young, R. B., Chonwerawong, M., D'Adamo, G. L., Thomason, T., Widdop, J. T., ... & Forster, S. C. (2022). the future of microbiome-based therapeutics. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 56(2), 192-208. <https://doi.org/10.1111/apt.17049>
- Häcker, D., Siebert, K., Smith, B., Köhler, N., Riva, A., Mahapatra, A., ... & Haller, D. (2024). Exclusive enteral nutrition initiates individual protective microbiome changes to induce remission in pediatric Crohn's disease. *Cell Host & Microbe*, 32, 2019–2034.e8. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2024.10.001>
- Hart, L., Verburgt, C. M., Wine, E., Zachos, M., Poppen, A., Chavannes, M., Van Limbergen, J., & Pai, N. (2021). Nutritional therapies and their influence on the intestinal

microbiome in pediatric inflammatory bowel disease. *Nutrients*, 14(1), 4. <https://doi.org/10.3390/nu14010004>

Hojdak, I., Kolaček, S., Mihatsch, W., Mosca, A., Shamir, R., Szajewska, H., & Vandenplas, Y.; Working Group on Probiotics and Prebiotics of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. (2023). Synbiotics in the management of pediatric gastrointestinal disorders: Position paper of the ESPGHAN special interest group on gut microbiota and modifications. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 76(1), 102–108. <https://doi.org/10.1097/MPG.00000000000003568>

Hou, K., Wu, Z. X., Chen, X. Y., Wang, J. Q., Zhang, D., Xiao, C., Zhu, D., Koya, J. B., Wei, L., Li, J., & 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>

Iddrisu, I., Monteagudo-Mera, A., Poveda, C., Pyle, S., Shahzad, M., Andrews, S., & Walton, G. (2021). Malnutrition and gut microbiota in children. *Nutrients*, 13, Article 827. <https://doi.org/10.3390/nu13082727>

Indrio, F., Dinleyici, E. C., Berni Canani, R., Domellöf, M., Francavilla, R., Guarino, A., ... & Weizman, Z. (2024). Prebiotics in the management of pediatric gastrointestinal

disorders: Position paper of the ESPGHAN special interest group on gut microbiota and modifications. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 78(3), 728-742. <https://doi.org/10.1002/jpn3.12134>

İbn Sina. (2017). *El-Kanun Fi't-Tıbb, Üçüncü Kitap-2* (Çev. E. Kâhya). Atatürk Kültür Merkezi Yayınları.

Jankiewicz, M., Łukasik, J., Kotowska, M., Kołodziej, M., & Szajewska, H. (2023). Strain-Specificity of Probiotics in Pediatrics: A Rapid Review of the Clinical Evidence. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 76(2), 227-231. <https://doi.org/10.1097/MPG.00000000000003675>

Javanshir, N., Hosseini, G. N. G., Sadeghi, M., Esmaeili, R., Satarikia, F., Ahmadian, G., & Allahyari, N. (2021). Evaluation of the Function of Probiotics, Emphasizing the Role of their Binding to the Intestinal Epithelium in the Stability and their Effects on the Immune System. *Biological procedures online*, 23(1), 23. <https://doi.org/10.1186/s12575-021-00160-w>

Kadia, B. M., & Allen, S. J. (2024). Effect of pre-, pro-, and synbiotics on biomarkers of systemic inflammation in children: a scoping review. *Nutrients*, 16(3), 336. <https://doi.org/10.3390/nu16030336>

- Kim, N., Ma, J., Kim, W., Kim, J., Belenky, P., & Lee, I. (2024). Genome-resolved metagenomics: a game changer for microbiome medicine. *Experimental & Molecular Medicine*, 56(7), 1501–1512. <https://doi.org/10.1038/s12276-024-01262-7>
- Lauwers, E., Sabino, J., Hoffman, I., & van Hove, K. (2024). Faecal microbiota transplantation in children: A systematic review. *Acta Paediatrica*, 113(9), 1991-2002. <https://doi.org/10.1111/apa.17167>
- Leis, S., Borody, T. J., Jiang, C., & Campbell, J. (2015). Fecal microbiota transplantation: A ‘How-To’ guide for nurses. *Collegian*, 22(4), 445-451. <https://doi.org/10.1016/j.colegn.2014.08.002>
- Lewandowska-Pietruszka, Z., Figlerowicz, M., & Mazur-Melewska, K. (2023). Microbiota in autism spectrum disorder: A systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*, 24, Article 16660. <https://doi.org/10.3390/ijms242316660>
- Li, H. Y., Zhou, D. D., Gan, R. Y., Huang, S. Y., Zhao, C. N., Shang, A., Xu, X. Y., & Li, H. B. (2021). Effects and mechanisms of probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotics on metabolic diseases targeting gut microbiota: A narrative review. *Nutrients*, 13(9), 3211. <https://doi.org/10.3390/nu13093211>

- Liu, L., Wang, A., Shi, H., Tao, H., & Nahata, M. C. (2023). Efficacy and safety of probiotics and synbiotics for functional constipation in children: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clinical Nutrition*, 42(10), 1817-1826. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2023.08.015>
- Maksimychева, T. Yu., Kondratyeva, E. I., Zhekayte, E. K., Voronkova, A. Yu., Fatkhullina, I. R., & Tsurkin, G. V. (2024). Effect of specialized enteral nutrition formula enriched with probiotics on nutritional status and gut microbiota in children with cystic fibrosis. *Voprosy Detskoy Dietologii (Pediatric Nutrition)*, 22(3), 20–28. <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2024-3-20-28>
- Mazziotta, C., Tognon, M., Martini, F., Torreggiani, E., & Rotondo, J. C. (2023). Probiotics mechanism of action on immune cells and beneficial effects on human health. *Cells*, 12(1), 184. <https://doi.org/10.3390/cells12010184>
- Milani, G. P., Silano, M., Mazzocchi, A., Agostoni, C., & et al. (2021). Personalized nutrition approach in pediatrics: A narrative review. *Pediatric Research*, 89, 384–388. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-01291-8>
- Miqdady, M., Al Mistarihi, J., Azaz, A., & Rawat, D. (2020). Prebiotics in the infant microbiome: the past, present, and

future. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*, 23(1), 1. <https://doi.org/10.5223/pghn.2020.23.1.1>

Mosquera, F. E. C., de la Rosa Caldas, M., Naranjo Rojas, A., Perlaza, C. L., & Liscano, Y. (2025). Probiotic, Prebiotic, and Synbiotic Supplementation for the Prevention and Treatment of Acute Otitis Media: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Children*, 12(5), 591. <https://doi.org/10.3390/children12050591>

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. <https://doi.org/10.3390/nu15184014>

Nowak, E., Widłak, K., Pawłowski, P., et al. (2022). The nurse's role in fecal microbiota transplantation. *Nursing in Gastroenterology*, 27(3), 112–118.

Phavichitr, N., Wang, S., Chomto, S., Tantibhaedhyangkul, R., Kakourou, A., Intarakhao, S., ... & Knol, J. (2021). Impact of synbiotics on gut microbiota during early life: a randomized, double-blind study. *Scientific Reports*, 11(1), 3534. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83009-2>

- Pitashny, M., Kesten, I., Shlon, D., Hur, D. B., & Bar-Yoseph, H. (2025). The future of microbiome therapeutics. *Drugs*, 85(2), 117–125. <https://doi.org/10.1007/s40265-024-02107-3>
- Pujari, R., & Banerjee, G. (2021). Impact of prebiotics on immune response: from the bench to the clinic. *Immunology and Cell Biology*, 99(3), 255-273. <https://doi.org/10.1111/imcb.12409>
- Ravizza, T., Volpedo, G., Riva, A., Striano, P., & Vezzani, A. (2025). Intestinal microbiome alterations in pediatric epilepsy: Implications for seizures and therapeutic approaches. *Epilepsia Open*. <https://doi.org/10.1002/epi4.70037>
- Ribera, C., Sánchez-Ortí, J., Clarke, G., Marx, W., Mörk, S., & Balanzá-Martínez, V. (2024). Probiotic, prebiotic, synbiotic and fermented food supplementation in psychiatric disorders: A systematic review of clinical trials. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 158, 105561. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2024.105561>
- Russo, M., Russo, P., Rufián-Henares, J., Hinojosa-Nogueira, D., Pérez-Burillo, S., De La Cueva, S., ... & Lauria, F. (2022). The Stance4Health project: Evaluating a smart personalised nutrition service for gut microbiota modulation in normal- and overweight adults and children. *Foods*, 11, Article 10480. <https://doi.org/10.3390/foods11101480>

- Sadeghloo, Z., Nabavi-Rad, A., Zali, M., Klionsky, D., & Yadegar, A. (2024). The interplay between probiotics and host autophagy: mechanisms of action and emerging insights. *Autophagy*, 21, 260 - 282. <https://doi.org/10.1080/15548627.2024.2403277>
- Saeed, N. K., Al-Beltagi, M., Bediwy, A. S., El-Sawaf, Y., & Toema, O. (2022). Gut microbiota in various childhood disorders: Implication and indications. *World Journal of Gastroenterology*, 28(18), 1875–1901. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i18.1875>
- Samuel, B. P., Crumb, T. L., & Duba, M. M. (2014). What nurses need to know about fecal microbiota transplantation: Education, assessment, and care for children and young adults. *Journal of Pediatric Nursing*, 29(4), 354–361. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2014.01.013>
- Selvamani, S., Kapoor, N., Ajmera, A., El Enshasy, H. A., Dailin, D. J., Sukmawati, D., ... & Abomoelak, B. (2023). Prebiotics in new-born and children's health. *Microorganisms*, 11(10), 2453. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11102453>
- Sharif, S., Heath, P. T., Oddie, S. J., & McGuire, W. (2022). Synbiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2022(3), CD014067. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD014067.pub2>

- Sigall-Boneh, R., Organ, S., Yanai, H., Maharshak, N., Dotan, I., Abramas, L., ... & Van Limbergen, J. (2025). P1323 Differential microbiome responses to the Crohn's disease exclusion diet in pediatric vs. adult populations: Insights from randomized controlled trials. *Journal of Crohn's and Colitis*. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjae190.1497>
- Slöcker-Barrio, M., López-Herce Cid, J., & Solana-García, M. J. (2025). The interplay between nutrition and microbiota and the role of probiotics and symbiotics in pediatric infectious diseases. *Nutrients*, 17(7), 1222. <https://doi.org/10.3390/nu17071222>
- Solkar, H., Waydande, S., Shinde, D., Mhaske, P., & Nikam, S. (2023). Pre and probiotics in paediatrics. *VIMS Health Science Journal*, 10(2), 68–73. <https://doi.org/10.46858/vimshsj.10208>
- Statovci, D., Aguilera, M., MacSharry, J., & Melgar, S. (2017). The impact of western diet and nutrients on the microbiota and immune response at mucosal interfaces. *Frontiers in Immunology*, 8, 838. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00838>
- Sutovskaya, D., & Litvinov, D. (2023). The effectiveness of the use of synbiotics in the complex therapy of acute intestinal infections in children. *Russian Pediatric Journal*, 26(6) <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-6-426-429>

- Swanson, K. S., Gibson, G. R., Hutkins, R., Reimer, R. A., Reid, G., Verbeke, K., Scott, K. P., Holscher, H. D., Azad, M. B., Delzenne, N. M., et al. (2020). The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 17(11), 687–701. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0344-2>
- Szajewska, H., Berni Canani, R., Domellöf, M., Guarino, A., Hojsak, I., Indrio, F., ... & Weizman, Z. (2023). Probiotics for the management of pediatric gastrointestinal disorders: position paper of the ESPGHAN special interest group on gut microbiota and modifications. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 76(2), 232-247. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003633>
- Thursby, E., & Juge, N. (2017). Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal*, 474(11), 1823–1836. <https://doi.org/10.1042/BCJ20160510>
- Tierney, B. T., Versalovic, J., Fasano, A., Petrosino, J. F., Chumpitazi, B. P., Mayer, E. A., ... & Mason, C. E. (2023). Functional response to a microbial synbiotic in the gastrointestinal system of children: a randomized clinical trial. *Pediatric Research*, 93(7), 2005-2013. <https://doi.org/10.1038/s41390-022-02289-0>

- Trezzi, S., Scaccabarozzi, G., Nossa, R., Piazza, C., Bianchi, A. R., Rosi, E., ... & Nobile, M. (2025). Behavioural, cognitive, and neurophysiological effects of a synbiotic supplementation enriched with pigmented corn extract or cornstarch in drug-naïve children with attention-deficit hyperactivity disorder: A randomised, double-blind, comparison-controlled clinical trial. *Clinical Nutrition ESPEN*, 65, 408-417. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2024.12.016>
- Uygun, A., Ozturk, K., Demirci, H., Oger, C., Avci, I. Y., Turker, T., & Gulsen, M. (2017). Fecal microbiota transplantation is a rescue treatment modality for refractory ulcerative colitis. *Medicine*, 96(16), e6479. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006479>.
- Vandenplas, Y., Carnielli, V., Ksiazek, J., Luna, M., Migacheva, N., Mosselmans, J., Picaud, J., Possner, M., Singhal, A., & Wabitsch, M. (2020). Factors affecting early-life intestinal microbiota development. *Nutrition*, 78, 110812. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110812>
- Vincenzi, A., Goetttert, M. I., & de Souza, C. F. V. (2021). An evaluation of the effects of probiotics on tumoral necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) signaling and gene expression. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 57, 27-38. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.10.004>

- Williams, L. M., Stoodley, I. L., Berthon, B. S., & Wood, L. G. (2022). The effects of prebiotics, synbiotics, and short-chain fatty acids on respiratory tract infections and immune function: a systematic review and meta-analysis. *Advances in Nutrition*, 13(1), 167-192. <https://doi.org/10.1093/advances/nmab114>
- Xavier-Santos, D., Padilha, M., Fabiano, G., Vinderola, G., Da Cruz, G., Sivieri, K., & Antunes, A. (2022). Evidences and perspectives of the use of probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotics as adjuvants for prevention and treatment of COVID-19: A bibliometric analysis and systematic review. *Trends in Food Science & Technology*, 120, 174–192. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.12.033>
- Xiao, Y., He, X., Zhang, H., Wu, X., Ai, R., Xu, J., ... & Cui, B. (2025). Washed microbiota transplantation effectively improves nutritional status in gastrointestinal disease-related malnourished children. *Nutrition*, 132, 112679. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2024.112679>
- Xiong, S., Wan, F., Jiang, J., Liu, Y., Hang, Y., Xue, H., ... & Su, Y. (2025). *Cordyceps militaris* extract and cordycepin ameliorate LPS-challenged colonic damage in piglets by modulating the microbiota and metabolite profiles. *Frontiers in Immunology*, 16, 1530098. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1530098>

- Yadav, M., Kumari, I., Singh, B., Sharma, K., & Tiwari, S. (2022). Probiotics, prebiotics and synbiotics: Safe options for next-generation therapeutics. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 106, 505–521. <https://doi.org/10.1007/s00253-021-11646-8>
- Yıldırım, G. K., Dinleyici, M., Vandenplas, Y., & Dinleyici, E. C. (2022). Effects of multispecies Synbiotic supplementation on anthropometric measurements, glucose and lipid parameters in children with exogenous obesity: a Randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial (Probesity-2 trial). *Frontiers in Nutrition*, 9, 898037. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.898037>
- Yoldaş, G., & Türeyen, A. (2020). Fekal mikrobiyota transplantasyonu ve hemşirelik. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 23(4), 534–539. <https://doi.org/10.17049/ataunihem.490181>
- You, S., Ma, Y., Yan, B., Pei, W., Wu, Q., Ding, C., & Huang, C. (2022). The promotion mechanism of prebiotics for probiotics: A review. *Frontiers in Nutrition*, 9, 1000517. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1000517>
- Zendeboodi, F., Khorshidian, N., Mortazavian, A. M., & da Cruz, A. G. (2020). Probiotic: conceptualization from a new approach. *Current Opinion in Food Science*, 32, 103-123. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2020.03.009>

- Zhou, S., Martin, M., Powell, C., Sutton, K. S., George, B., Olson, T., Konstantinidis, K. T., Bruner, D. W., & Bai, J. (2022). How to maintain a healthy gut microbiome in children with cancer? Gut microbiome association with diet in children with solid tumors postchemotherapy. *OMICS: A Journal of Integrative Biology*, 26(4), 236–245. <https://doi.org/10.1089/omi.2022.0002>
- Zou, B., Liu, S., Dong, C., Shen, H., Lv, Y., He, J., ... & Shu, S. (2025). Fecal microbiota transplantation restores gut microbiota diversity in children with active Crohn's disease: A prospective trial. *Journal of Translational Medicine*, 23. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05832-1>



# ÇOCUKLUK ÇAĞINDA MİKROBİYOTA: SAĞLIKLI GELİŞİMİN BİYOLOJİK TEMELLERİ

