

İnsan bağırsak mikrobiyotası ve kronik hastalıklarla ilişkisi

Sever Kaya D.¹, Saka B.²

¹ İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Klinik Nutrisyon ve Mikrobiyota Laboratuvarı

² İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Klinik Nutrisyon ve Mikrobiyota Laboratuvarı Sorumlusu

ÖZET

İnsanlar yaşamlarının her döneminde çevrelerinde ve vücutlarında bulunan mikroorganizmalarla etkileşim içindedir ve mikrobiyal topluluklar için konak durumundadır. İnsan mikrobiyotasının en önemli bölümünü oluşturan insan bağırsak mikrobiyotası (İBM) baskın olarak bakterilerden oluşmaktadır. İnsan sağlığı İBM ile insan vücudu arasında kurulan homeostatik ilişkiyle yakından ilişkilidir. Sağlıklı mikrobiyota yapısı bozulduğunda gelişen disbiyozis obezite, Parkinson, kanser gibi birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle İBM'nin hastalıkların tanı ve tedavisinde önemli bir rol oynayabileceği, örneğin mikrobiyota odaklı terapiler geliştirilebileceği öngörülmektedir. İnsan bağırsak mikrobiyotası üzerine yapılan en güncel çalışmalar Yeni Nesil Dizileme (YND) teknolojileri kullanılarak İBM kompozisyonunun tanımlanması, karşılaştırılması ve fonksiyonel çalışmalarının yapılması şeklinde gerçekleştirilmektedir. YND teknolojileri farklı yaklaşımlarla çok sayıda bireyde/hastada büyük genomik bölgelerin (tüm genom, ekzom, ampikon, mikrobiyom) kısa sürede, düşük maliyetle incelenmesine olanak tanır. Bu çalışmalarla sağlıklı mikrobiyota tanımının oluşturulması, yeni tanı ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi, bireylerin yaşam kalitesinin artması, ortalama insan ömrünün uzaması amaçlanmaktadır. Ancak bu hedeflere ulaşılabilmesi için hala çok sayıda ayrıntılı mikrobiyota çalışmasının yapılması gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: İnsan bağırsak mikrobiyotası, kronik hastalıklar, uzun yaşam, yeni nesil dizileme

Giriş

Canlılığın devamı ekstrem koşullar dahil olmak üzere hemen hemen her koşulda yaşamlarını sürdüren mikroorganizmalara bağlıdır. İnsanlar yaşamlarının her döneminde çevrelerinde ve vücutlarında bulunan mikroorganizmalarla etkileşim içindedir. Bu etkileşim o kadar yüksektir ki insan, birçok organizmanın (memeli hücresi, bakteri, virus, mantar, parazit) birlikteliğinden oluşan bir supra-organizma olarak tanımlanmaktadır [1, 2]. Mikrobiyota bakteriler, arkealar, mantarlar, viruslar ve bazı tek hücreli ökaryotların oluşturduğu özel bir çevrede

¹Biyolog Dr., İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Klinik Nutrisyon ve Mikrobiyota Laboratuvarı, dsever@istanbul.edu.tr

² Prof. Dr. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Klinik Nutrisyon ve Mikrobiyota Laboratuvarı Sorumlusu, bulent.saka@istanbul.edu.tr

yaşayan mikroorganizma topluluğu olarak tanımlanmaktadır [3]. İnsan vücudu bir çevre olarak düşünüldüğünde, insan mikrobiyotası, insan vücudunun dışında ve içinde yaşayan tüm mikroorganizmaların toplamından oluşmaktadır. İnsan hücreleri ve mikrobiyotası, insan vücudundaki çeşitli biyolojik işlemlerin etkileşimli olarak gerçekleştirildiği karmaşık bir ekosistem oluşturmaktadır [4]. Örneğin İBM; insan bağırsağının fizyolojik fonksiyonları ve normal anatomik gelişiminin yanısıra beyin, metabolik ve immün sistem gibi diğer organ ve sistemler açısından anahtar rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalar İBM'ndeki bazı mikroorganizmaların insan sağlığı açısından önemli proteinleri kodladığını, bazı vitaminleri ve kısa zincirli yağ asitlerini sentezlediğini, ilaçları ve çevresel toksinleri metabolize ettiğini göstermektedir [5]. İnsan bağırsak mikrobiyotasını bu özel fonksiyonları ve karmaşıklığı nedeniyle "unutulan organımız" olarak adlandıranlar bulunmaktadır [6]. Bununla birlikte insan bağırsak mikrobiyomu (İBM'na ait tüm genomik elementlerin toplamı) tarafından kodlanan insan yaşamının devamlılığı için gerekli olan bazı proteinler insan genomu tarafından kodlanmamaktadır. Bu durum insanın sadece kalıtsal genoma değil aynı zamanda sonradan edinilen mikroorganizma kökenli ikinci bir genoma (mikrobiyom) sahip olduğu şeklinde yorumlanmaktadır. Bu iki genom arasındaki en büyük fark, kalıtsal genomun yaşam boyu stabil olması mikrobiyomun ise aşırı dinamik olması ve yaş, diyet, hormonal döngüler, seyahat, hastalık gibi bir çok faktörden etkilenmesidir [3, 7, 8]. Tüm bunlar insan vücuduyla mikrobiyota arasındaki ilişkinin sağlıklı yaşam açısından ne kadar önemli bir yere sahip olduğunu göstermektedir.

İnsan bağırsak mikrobiyotası yaşam tarzı, doğum şekli (sezaryen – normal doğum), coğrafik köken, çevresel faktörler, ilaç kullanımı gibi birçok faktörden etkilenen oldukça dinamik bir yapıdır ve parmak izi gibi kişiye özgüdür. Bağırsak mikrobiyota kompozisyonu bağırsak hareketleri, pH değeri, redoks durumu, nutrientler ve sindirim sistemi salgıları gibi fizikokimyasal olaylardan etkilenir ve mikrobiyota kompozisyonunda farklılıklara neden olur. Ek olarak bağırsak mikrobiyotası antibiyotik kullanımı, stres, hastalıklar, yaş ve kötü beslenme gibi daha birçok faktörden etkilenebilmektedir [9, 10, 11, 12]. İnsan bağırsak mikrobiyotasını doğrudan veya dolaylı etkileyen tüm faktörler mikrobiyotanın şekillenmesinde ve karakteristiğinde önemli rol oynamaktadır. Yapılan bir çalışmada İBM'nin üç küme veya enterotip olarak tanımlanabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre her bir enterotipe (küme) özgü baskın bir bakteri cinsi bulunmaktadır. Bunlar sırasıyla *Bacteroides* (enterotip 1), *Prevotella* (enterotip 2), ve *Ruminococcus* (enterotip 3) cinsleridir. Bu enterotiplerin nasıl şekillendiği tam olarak anlaşılacakla birlikte vücut kitle indeksi, yaş, cinsiyet ve coğrafik köken gibi konağa özgü özelliklerle ilişkili olduğu düşünülmektedir [13, 14]. Örneğin beslenmenin enterotipler üzerinde etkili olduğu yapılan bir çalışmayla gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre protein ve hayvansal yağlardan zengin diyeti olan bireyler *Bacteroides* enterotipi ile karbonhidrattan zengin diyeti olan bireyler ise *Prevotella* enterotipi ile ilişkilidir [15].

İnsan Bağırsak Mikrobiyotasının Hastalıklarla İlişkisi

İnsan sağlığı mikrobiyotayla insan vücudu arasında kurulan homeostatik ve dengeli ilişkiyle yakından ilgilidir. Bu kompleks ilişki ve denge bozulduğunda yani mikrobiyal kompozisyon ve aktiviteler normal ve yararlı durumdan, anormal ve insan sağlığı için potansiyel zararlı olabilecek duruma geldiğinde disbiyoz olarak adlandırılan durum ortaya çıkar [16]. Disbiyozun gelişiminde kötü beslenme, antibiyotik kullanımı, stres gibi birçok faktörün etkili olduğu bilinmektedir. Bu süreçte mikrobiyota kompozisyonunda değişiklikler meydana gelir ve bu değişim birçok hastalığın gelişimine neden olabilir. Birçok çalışmada insanlarda gelişen disbiyozun alkol-dışı hepatit, tip 2

diyabet, atopi, astım, kanser, inflamatuvar bağırsak hastalığı, huzursuz bağırsak sendromu gibi sindirim sistemi hastalıkları, Alzheimer hastalığı gibi nörolojik bozukluklar, obezite ve obeziteyle ilgili ateroskleroz gibi metabolik hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte yapılan çalışmalarda bazı hastalık durumlarında bağırsak mikrobiyotasında bakterilerinin kompozisyonunda değişiklikler görüldüğü tespit edilmiştir ve farklı hastalıklarda farklı bakteri türlerinin arttığı gözlenmiştir [5, 16, 17, 18].

İnsan Bağırsak Mikrobiyotasının Tanı ve Tedavideki Yeri

İnsanlarda gelişen bağırsak disbiyozunun tedavisi için mikrobiyotadaki zararlı türlerin öldürülmesi, yararlı türlerin aşılması, immün cevabın uyarılması veya mikrobiyotanın zararlı metabolitlerinin ve aktivitelerinin ilaçlarla zayıflatılması gibi yolların etkili olacağı yönünde görüşler bulunmaktadır ve mikrobiyotanın hastalıkların tanı ve tedavisinde önemli bir rol oynayabileceği örneğin mikrobiota odaklı terapiler geliştirilebileceği öngörülmektedir [19]. Bununla birlikte Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu (FMT) veya Fekal Transplant olarak adlandırılan ve gastrointestinal sistemle ilişkili hastalıkların tedavisinde kullanılan bir yöntem bulunmaktadır. FMT sağlıklı bir bireyden alınan fekal süspansiyonun spesifik bir hastalığın tedavisi için hasta bireyin gastrointestinal sistemine nakil işlemidir. Sık rastanan bir hastane infeksiyonu olan *Clostridium difficile* infeksiyonunun tedavisinde FMT etkili, güvenli ve geçerli bir yöntem olarak kabul edilmektedir ve tedavi oranı %90'ı aşmaktadır. FMT uygulamasının en iyi sonuç aldığı hastalık *Clostridium difficile* infeksiyonu olmakla birlikte, inflamatuvar bağırsak hastalığı, huzursuz bağırsak sendromu gibi gastrointestinal hastalıklar, kronik kabızlık ve Parkinson Hastalığı, otizm, obezite gibi gastrointestinal sistem dışı hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır [20, 21].

İnsan Bağırsak Mikrobiyotasının Analizi

Geleneksel olarak mikroorganizmalar fenotipik karakterlerindeki benzerlik ve farklılıklara göre sınıflandırılmaktadır. Ancak fenotipik karakterlerde meydana gelen varyasyonlar taksonomik çalışmalar için sınırlayıcıdır. Klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında bakterilerin tanımlanması fenotipik testler (gram boyama, biyokimyasal testler), kültür yöntemleri ve büyüme karakteristiklerine göre gerçekleştirilmektedir [22]. Kültür yöntemleri genellikle tanıya yönelik olarak kullanılsa da İBM'nin tanımlanması ve sınıflandırılmasıyla ilgili çalışmalarda da kullanılmıştır. Ancak kültür yönteminin sınırlayıcı faktörleri vardır. Örneğin bağırsak mikrobiyotası Gram boyama yöntemiyle incelendiğinde gram (-) bakteriler çoğunlukta iken kültür yöntemiyle çoğaltılıp incelenen bakteri gruplarının daha çok gram (+) bakterilerden oluşmaktadır [23, 24]. Bunun yanında geleneksel yöntemlerle yapılan bağırsak mikrobiyota çalışmalarında kültüre edilemeyen türlerin fazlalığı, hassasiyetin az olması, kültür ortamlarının genellikle hızlı çoğalan türlere uygun olması, yöntemin zaman ve maliyet açısından verimli olmaması gibi birçok dezavantajla karşılaşılmaktadır [25].

Tüm canlıların sınıflandırılmasında olduğu gibi bakterilerin sınıflandırılmasında da morfolojik farklılıklar önemlidir. Bakterilerdeki kapsül, kamçı, hücre boyutu ve şekli gibi morfolojik özellikler ve biyokimyasal özellikler bakteri türlerinin tanımlanmasında ve sınıflandırılmasında kullanılır. Bununla birlikte bakteriler arasındaki horizontal gen transferleri nedeniyle bu karakteristik özellikler filogenetik sınıflandırmada yetersiz

kalmaktadır. Bu nedenle evrimsel süreçte stabil kalan işaret (marker) genlerin DNA dizileri, bakteriyel filogeni ve çeşitlilik çalışmak için potansiyel bir strateji olarak düşünülmüştür [26].

Bakteriyel 16S rRNA geni, tür tanımlanmasında kullanılabilecek farklı bakteri türleri arasında çeşitlilik gösteren 9 aşırı değişken bölge (hypervariable regions) içerir. Çeşitli çalışmalarda 16S rRNA aşırı değişken bölge dizilemeleri ile bakteri türlerinin veya türler arasındaki farklılıkları tanımlanabildiği gösterilmiştir. Bu nedenle 16S ribozomal RNA (rRNA) geninin dizi analizi bakteri türlerinin belirlenmesinde ve taksonomik çalışmalarda geniş olarak kullanılmaktadır [27].

Bağırsak mikrobiyotasında tür tanımlaması için 16S rRNA geninin çoğaltılması ve dizilenmesi ilk olarak 1991 yılında gerçekleştirilmiştir [28]. Bundan sonra birçok çalışma grubu DGGE (Denatüre gradient jel elektroforezi), T-RFLP (Terminal restriksiyon fragment uzunluk polimorfizmi) ve FISH (Floresan in situ hibridizasyon) gibi çeşitli yöntemler kullanarak fekal örneklerden bakteri çeşitliliğini ve bakteri topluluklarını tanımlamaya çalışmıştır. Ancak bu yöntemler bakteri türlerini tespit edebilmek için özel problemlere ihtiyaç duymaktadır ve tüm mikrobiyomu çalışmak için uygun değildir. En yaygın olarak kullanılan 16S rRNA amplikon tanımlama stratejisi olan klonlama ve dizileme yöntemi de mikrobiyal toplulukları karşılaştırmada ve tanımlanmada genellikle yetersiz kalmaktadır [29, 30]. 2005 yılında YND teknolojilerinin kullanılmaya başlanmasıyla karmaşık mikrobiyotaların mikrobiyal çeşitliliğinin analizi için büyük bir avantaj sağlanmıştır [25]. YND teknolojileri farklı yaklaşımlarla çok sayıda bireyde/hastada büyük genomik bölgelerin (tüm genom, ekzom, amplikon, mikrobiyom) kısa sürede ve düşük maliyetle incelenmesine olanak tanımaktadır. Bu güncel teknoloji ile çok sayıda örnekten binlerce dizi aynı anda çalışılabilmektedir. Amplikon dizileme stratejisine dayanan YND teknolojileriyle gerçekleştirilen metagenomik analizler konvansiyonel yöntemlere göre çok daha hassas ve düşük maliyetli olarak mikrobiyal toplulukların tanımlanmasını ve karşılaştırılmasını sağlamaktadır [31].

Yaşlanma, Uzun Yaşam ve Mikrobiota

2010 verilerine göre tüm dünyada yaşlı (65 yaş ve üzeri) sayısı nüfusun yaklaşık %8'ini oluşturmaktadır. Oran gelişmiş ülkelerde daha çokken, gelişmemiş ülkelerde ise çok azdır (%16 vs %3) [32]. Ülkemizde gelişen sağlık olanakları sayesinde yaşlı sayısı gün geçtikçe artmaktadır. 1985'te yaşlı bireyler tüm toplumun %4.2'sini (2.2 milyon) teşkil ederken bu oran bugün %8.3 (6.5 milyon) seviyelerindedir (T.C. Başbakanlık Türkiye İstatistik Kurumu Haber Bülteni 2016). Yaşlılık kronolojik yaşa göre tanımlanmıştır (Tablo 1). Kronolojik olarak 65 yaş ve üstü yaşlılığın başladığı eşik süre olarak kabul edilse de kişinin performansının göstergesi olan biyolojik yaş kavramı daha farklı nitelendirilmektedir. Biyolojik yaş komorbiditeler, fiziksel performans ve bunla ilişkili kas kitlesi ve gücü (sarkopeni), günlük yaşam aktiviteleri, enstrümental günlük yaşam aktivitesi, bağımlılık, kırılabilirlik ve hastalık sonrası nekahat yeteneği (rezilienz) gibi faktörler belirler.

Tablo 1

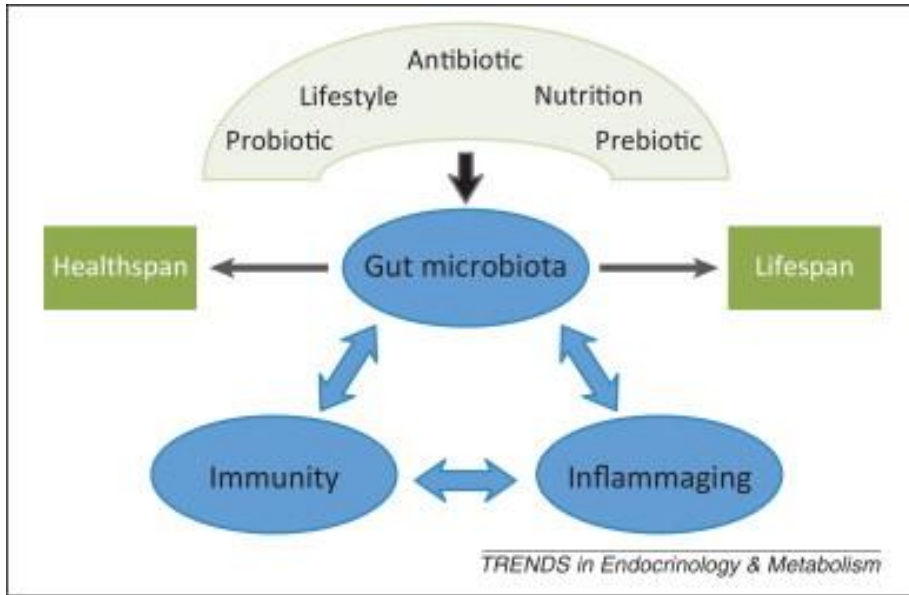
Yaş aralığı	Tanımlanması
18-64	Yetişkin
65-74	Genç ileri yaş
75-84	Orta ileri yaş
85 ve üstü	İleri yaşlılık (oldest old)
95-99	Presentarian

100-109	Senteranian
110+	Süper senteranian

İnsan ömrü genetik ve çevresel birçok etkenin bir arada olduğu karmaşık bir süreç sonucunda şekillenir ve çok az birey 100 ve üstü bir yaşa ulaşma şansını elde eder. Bu kişilerin morbidite etkenlerinden nasıl korunduklarını anlamak için yapılan çalışmalarda insan metabolizmasının ve immün sistemin üzerindeki etkileri nedeniyle sağlıklı yaşlanmanın ana belirleyicilerinden olduğu düşünülen İBM önemli yer tutmaktadır. İBM ağırlıklı olarak bakterilerden oluşur ve insan sağlığı İBM ile insan vücudu arasında kurulan homeostatik ilişkiyle yakından ilişkilidir. Sağlıklı İBM yapısı bozulduğunda gelişen disbiyozis obezite, Parkinson, kanser gibi birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir [3].

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

Kronik hücrel yaşlanma ile ilgili çeşitli hipotezler bulunmaktadır. Bunlar içinde en önce bilineni telomer hipotezidir. Somatik hücreler bölündükçe telomer boyunun kısaldığı anlaşılmış ve apoptozun gerçekleştiği görülmüştür. Uzun telomer varlığının uzun ömür ile ilişkili olduğu saptanmıştır. İkincisi mitokondri hipotezidir. Yaşlanan hücrelerin mitokondri sayısı artmakta, bu mitokondri senescent associated secretory phenotype (SASP) taşıdığı bulunmuştur. Hücrelerdeki SASP aktivitesi azaltıldığında ise hücrelerin daha genç görünüme kavuştuğu tespit edilmiştir [33]. Bu konudaki üçüncü hipotez başlığı barsak mikrobiyotası çeşitliliğidir. Barsak mikrobiyotası çeşitliliği bağışıklık sistemi ve inflamasyonla yakından ilişkilidir. İleri yaşla birlikte ortaya çıkan inflamatuvar sitokin artışının (inflammaging) mikrobiota ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [34]. (Şekil 1).



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

Önemli bir soru, yaşlanma ile birlikte barsak mikrobiyotasında ne gibi değişiklikler olduğu üzerinedir. Kostic AD ve ark. 2013 yılında yaptıkları çalışmada 3 ana bakteri ailesinden Bacteroides, Firmicutes ve Acinetobacter gruplarının çocukluk çağından ileri yaşa kadar önemli değişim içine girdiğini gösterdiler. Buna göre yaşlandıkça bacteroides grubunda artış gözlenirken Firmicutes grubunda azalma olmaktadır [35]. Wu ve ark. batı tipi beslenme ile Bacteroides grubu bakterileri, sebze ve lifin ağırlıkta olduğu Akdeniz tipi beslenme ile Firmicutes grubu bakterileri ilişkili bulmuştur [36]. Van Tongeren SP ve ark kırılğan yaşlılar üzerine yaptıkları çalışmada bu hastalarda Ruminococların arttığını ve Lactobacilli, Prevotella ve Faecalibacterium prausnitzii lerin azaldığını gösterdiler [37]. Bartosch ve ark. Yaşlıda

antibiyotik kullanımı ile Bifidobacteria ve Prevotella grubu bakterilerin azaldığı, Clostridium grubu bakterilerin arttığını gösterdiler [38].

2016 yılında Odamaki ve ark. Yenidoğandan ileri yaşa kadar barsak mikrobiotası üzerindeki değişiklikleri incelemiş ve önceki çalışma verilerine benzer şekilde Firmicutes grubu bakterilerde azalma, Bacteroides grubu bakterilerde artış, Actinobacteria da azalma, Proteobacteriada artış tespit ettiler [39]. O'Toole PW ve ark tarafından yapılan Eldermet Cohort çalışması kısa değerlendirmesinde, kırılğan yaşlılarda Bacteroides grubunda artış olduğu bulundu. Barsak mikrobiotasında oldukça fazla farklılıklar tespit edildi ve diet, mobilite, ilaçlar, yaşadığı ortam (ev, bakımevi) gibi çevresel etmenlerin bu farklılıkta rolü olduğu ifade edildi [40]. İleri yaşla birlikte en çok etkilenen bakteri generası Prevotella grubudur. Bakımevinde uzun süre kalanlarda belirgin azaldığı bulunmuştur.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, barsak mikrobiotası ile beyin arasında direkt bir ilişkiden söz edilmektedir, ve buna beyin-barsak aksı denilmektedir [41]. Buna göre bu aks içerisinde seratonin üretimi ve beyine ulaştırılması, inflamasyon ve açığa çıkan sitokinlerin merkezi sinir sistemine etkisi, bazı bakterial son ürünlerin beyine etkileri (yağ asitleri, 5-HT öncüsü moleküller, GABA), Vagus siniri üzerinden etkileşim ve adrenerjik sinir hücreleri barsak etkileşimi mevcuttur. Barsak mikrobiota değişiminde bu yollar etkilenmektedir.

Rampelli ve ark. sentenarianlarda mikrobiota özelliklerini incelemiş, bu kişilerde kısa zincirli yağ asidi metabolizmasının azalmakta olduğu, aromatik aminoasit katabolizmasının arttığı ve patobiontanın (proinflamatuvar sitokin salgılatan bakteriler) azaldığını bulmuşlardır [42]. Çok yakında Park ve ark. Şehirde yaşayanlar ve uzun ömürlülerin yaşadığı köylerdeki yaşlıları mikrobiota çeşitliliği açısından değerlendirmişlerdir [43]. Ön önemli farklılık, prevotella cinsi bakterilerin köde yaşayan uzun ömürlü kişilerde belirgin daha çok oluşudur. Yine bu grup yaşlıda şehirde yaşayanlarla karşılaştırıldığında fekal endotoksin miktarı anlamlı daha az çıkmıştır.

Çinde yaşayan sentenarianlar incelendiğinde, diğer yaş grupları ile karşılaştırıldığında mikrobiota bakteri çeşitliliği çok daha zengin bulunmuştur [44]. Kırsal bölgelerde yaşayıp liften zengin beslenenlerde Ruminococlar fazla, Bacteroidesler daha az bulunmuştur. Collino ve ark. Kuzey İtalya da yaşayan sentenarianlar ile çalışmış ve diğer popülasyonlara göre metabolomikler ve inflamasyon göstergeleri olan sitokin düzeylerinde ciddi farklılıklar bulunmuştur [45].

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

Sonuç

İnsan sağlığıyla doğrudan ilişkili olan İBM'nın, beslenme, antibiyotik kullanımı, çevresel stres etmenleri gibi pek çok faktörden etkilenmesi ve karmaşık yapısı nedeniyle, karakteristiği ve işleyişi hala tam olarak açıklanamamıştır. İnsan sağlığını doğrudan etkileyen mikrobiyotanın oldukça karmaşık ve dinamik bir yapı olmasıyla birlikte çevresel etmenlere karşı oldukça duyarlı olması sağlıklı mikrobiyotanın tanımını yaparken birçok faktörün bir arada düşünülmesini gerektirmektedir. Özellikle mikrobiyota – hastalık ilişkisinde disbiyozisin neden olarak mı sonuç olarak mı geliştiğini belirleyebilmek, sağlıklı ve uzun yaşam için nasıl bir mikrobiyota yapısının olması gerektiğini açıklayabilmek ve mikrobiyota odaklı teşhis ve tedavi uygulamalarını geliştirebilmek için ayrıntılı fonksiyonel ve taksonomik çalışmaların gerçekleştirilmesi önemlidir. YND teknolojisi sayesinde bilim dünyası insan mikrobiyotasının yapısı ve konakla karşılıklı ilişkisi hakkında birçok yeni bilgi edinmiştir. Ancak hala sağlıklı mikrobiyota kavramını netleştirmek ve mikrobiyota odaklı tanı ve tedavi yöntemlerinin geliştirebilmek için çok sayıda ayrıntılı çalışmanın yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Glendinning, L., Free, A. Supra-organismal interactions in the human intestine. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2014; <https://doi.org/10.3389/fcimb.2014.00047>.
2. Kramer, P., Bressan, P. Humans as Superorganisms: How Microbes, Viruses, Imprinted Genes, and Other Selfish Entities Shape Our Behavior. *Perspectives on Psychological Science.* 2015; Vol. 10(4) 464–481.
3. D’Argenio, V., Salvatore, F. The role of the gut microbiome in the healthy adult status. *Clin. Chim. Acta.* 2015; vol. 451, pp. 97–102.
4. Dethlefsen, L., et al. An ecological and evolutionary perspective on human–microbe mutualism and disease. *Nature.* 2007; 449, 811–818.
5. Mandal, RS., Saha, S., Das, S. Metagenomic surveys of gut microbiota. *Genom Proteom Bioinform.* 2015;13:148–158
6. O’Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep.* 2006;7: 688–93.
7. Wooley, JC., Godzik, A., Friedberg, I. A, Primer on metagenomics..*PLoS Comput Biol.* 2010;6:e1000667.
8. Grice, E. A., Segre, J. A. The human microbiome: our second genome. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2012; 13, 151–170.
9. Zhang, Y.-J., Li, S., Gan, R.-Y., Zhou, T., Xu, D.-P., Li, H.-B. Impacts of Gut Bacteria on Human Health and Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2015; vol. 16, no. 4, pp. 7493–7519.
10. Perez-Cobas, AE., Gosalbes, MJ., Friedrichs A, et al. Gut microbiota disturbance during antibiotic therapy: a multi-omic approach. *Gut* 2013;62:1591–601.
11. Gerritsen, J., Smidt, H., Rijkers, G.T., de Vos, W.M. Intestinal microbiota in human health and disease: The impact of probiotics. *Genes Nutr.* 2011; 6, 209–240.
12. Woodmansey, E.J. Intestinal bacteria and ageing. *J. Appl. Microbiol.* 2007; 102, 1178–1186.
13. Arumugam, M. et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 2011; 473(7346), pp.174–80.
14. Jeffery, I. B., Claesson, M. J., O’Toole, P. W., Shanahan, F. Categorization of the gut microbiota: enterotypes or gradients?. *Nat. Rev. Microbiol.* 2012; vol. 10, no. 9, pp. 591–592.
15. Wu, G. D. et al. Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes. *NIH Public Access, Science.* 2012. vol. 334, no. 6052, pp. 105–108.
16. Carding, S. et al. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb. Ecol. Health Dis.* 2015; 26p. 26191.
17. Alkassir R, Li J, Li X, Jin M, Zhu B. Human gut microbiota: the links with dementia development. *Protein Cell.* 2017; 8:90–102.

18. Baothman OA, Zamzami MA, Taher I, et al. The role of gut microbiota in the development of obesity and diabetes. *Lipids Health Dis.* 2016;15:108.
19. Walker, A. W., Lawley, T. D. Therapeutic modulation of intestinal dysbiosis. *Pharmacol. Res.* 2013. vol. 69, no. 1, pp. 75–86.
20. Rohlke F, Stollman N. Fecal microbiota transplantation in relapsing *Clostridium difficile* infection. *Therap Adv Gastroenterol.* 2012;5(6):403–420.
21. Aroniadis, O. C, Brandt, L, J. Fecal microbiota transplantation: past, present and future. *Curr Opin Gastroenterol.* 2013; 29(1):79–84
22. Woo, P. C. Y. et al. Then and now: Use of 16S rDNA gene sequencing for bacterial identification and discovery of novel bacteria in clinical microbiology laboratories. *Clin. Microbiol. Infect.* 2008; vol. 14, no. 10, pp. 908–934.
23. Gossling, J., Slack, J.M. Predominant gram-positive bacteria in human feces: numbers, variety, and persistence. *Infect. Immun.* 1974; 9, 719–729.
24. Moore, W.E., Holdeman, L.V. Special problems associated with the isolation and identification of intestinal bacteria in fecal flora studies. *Am. J. Clin.Nutr.* 1974;27, 1450–1455.
25. Sankar, S. A., et. Al. The human gut microbiome, a taxonomic distal gut. *Syst. Appl. Microbiol.* 2015; vol. 38, no. 4, pp. 276–286.
26. Rajendhran, J., Gunasekaran, P. *Microbial phylogeny and diversity: small subunit ribosomal RNA sequence analysis and beyond.* *Microbiol. Res.* 2011; 166, 99–110.
27. Chakravorty, S., Helb, D., Burday, M., Connell, N., Alland, D. A detailed analysis of 16S ribosomal RNA gene segments for the diagnosis of pathogenic bacteria. *J. Microbiol. Methods.* 2007; 69, 330–339.
28. Relman, D.A., Schmidt, T.M., MacDermott, R.P., Falkow, S. Identification of the uncultured bacillus of Whipple's disease. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327, 293–301.
29. Yang B, Wang Y, Qian PY. Sensitivity and correlation of hypervariable regions in 16S rRNA genes in phylogenetic analysis. *BMC Bioinformatics.* 2016; 17:135.
30. Sinclair, L., Osman, O. A., Bertilsson, S., and Eiler, A. Microbial community composition and diversity via 16S rRNA gene amplicons: evaluating the Illumina platform. *PLoS ONE.* 2015; 10:e0116955.
31. Malla MA, Dubey A, Kumar A, et al. 2019. Exploring the Human Microbiome: The Potential Future Role of Next Generation Sequencing in Disease Diagnosis and Treatment. *Front Immunol.* 2018; 9:2868.
32. World Population Data Sheet, Population Reference Bureau (PRB), 2010, ISSN 0085-8315 (online at www.prb.org)
33. Tamara T, Zhu Y, Deursen JV, et al. Cellular senescence and the senescent secretory phenotype: therapeutic opportunities. *The Journal of Clinical Investigation* 2013;123:966-72.
34. Nikolettou V, Kyriakakis E, and Tavernarakis N. Cellular and molecular longevity pathways: the old and the new. *Trends Endocr Metabol* 2014;25:212-23.
35. Kostic AD, Howitt MR, Garrett WS. *Genes Dev.* 2013;27:701-718.
36. Wu GD, et al. Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes. *Science* 2011;334:105-108

37. Van Tongeren SP, et al. Fecal microbiota composition and frailty. *Appl Environ Microbiol* 2005;71:6438-42.
38. Bartosch et al. Characterization of bacterial communities in feces from healthy elderly volunteers and hospitalized elderly patients by using real-time PCR and effects of antibiotic treatment on the fecal microbiota. *Appl Environ Microbiol* 2004;70:3575-81.
39. Odamaki T, et al. Age related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross sectional study. *BMC Microbiol* 2016; DOI: 10.1186/s12866-016-0708-5
40. O'Toole PW and Jeffery IB. Gut microbiota and aging. *Science* 2015;350:1214-1215.
41. Collins SM, et al. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nature Reviews Microbiology* 2012;10:735-742
42. Rampelli S, Candela M, Turrioni S, et al. Functional metagenomic profiling of intestinal microbiome in extreme ageing. *Aging* 2013;5:902-12.
43. Park Se-Hoon, et al. Comparative analysis of gut microbiota in elderly people of urbanized towns and longevity villages. *BMC Microbiol* 2015;15:49
44. Wang F, Yu T, Huang G, et al. Gut microbiota community and its assembly associated with age and diet in Chinese centenarians. *J Microbiol Biotechnol* 2015;25:1195-1204
45. Collino S, Montoliu I, Martin FPJ, et al. Metabolic signatures of extreme longevity in northern Italian centenarians reveal a complex remodeling of lipids, amino acids, and gut microbiota metabolism. *PLoS One* 2013;8 doi:10.1371/annotation/5fb9fa6f-4889-4407-8430-6dfc7ecdfbdd