

Mikrobiyota

Microbiota

AUTHORS/ YAZARLAR

Ayça Çetinbaş

Beslenme ve Diyetetik
Bölümü, Trakya
Üniversitesi Sağlık
Bilimleri Fakültesi,
Edirne

ÖZET

İntestinal ekosistem trilyonlarca mikroorganizmadan oluşmuştur. Normal şartlarda dengede olan bu mikroorganizmalar beslenme ve çevresel etkilerle değişim göstermektedir ve beslenme bu dengeyi etkileyen en önemli faktördür. Sağlığımız, davranışlarımız ve ruh halimiz sadece ne yediğimize veya ne yaptığımıza (yaşam tarzı davranışları) değil, aynı zamanda neye konak olduğumuza da bağlıdır. Epidemiyolojik ve metagenomik çalışmaların gözlemleri sonucunda ve farklı deneysel hayvan modellerinden elde edilen verilerle birlikte birçok hastalıkta, ayrıca son zamanlarda mental sağlık ve davranışlarla ilgili mikrobiyota profilinde bir değişime işaret etmektedir. Bu derlemede moleküler teknolojiye ileriyelemler ile birlikte barsak mikroflorasındaki bozulmanın pek çok hastalık ile ilişkili olabileceğini ve mikrobiyotanın önemini vurgulamak amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: mikrobiyota, disbiyozis, hastalıklar

ABSTRACT

The intestinal ecosystem is made up of trillions of microorganisms. Under normal circumstances, these microorganisms are altered by nutrition and environmental influences, and nutrition is the most important factor affecting this balance. Our health, behaviors and mood are not only related to what we eat or what we do (lifestyle behaviors) but also connected with what we host at the same time. As a result of observations of epidemiological and metagenomic studies, and with data obtained from different experimental animal models, there is a recent change in the microbiota profile of mental health and behavior in many diseases as well. In this review, it is aimed to lay emphasis on microbiota and degradation of intestinal microflora may be related to many diseases with the progression in molecular technology.

Keywords: microbiota, dysbiosis, diseases

Giriş

Dünyada yaklaşık 1030 mikrobiyal hücre varlığı tahmin edilmekte ve yalnızca bir insanın vücudunda yaklaşık 100 trilyon mikroorganizma bulunduğu bilinmektedir. Bu mikroorganizma toplulukları bakteriler, virüsler, funguslar ve pek çok mikro-ökaryottan oluşmaktadır. İnsan mikrobiyomunun büyük çoğunluğu başta gastrointestinal sistem olmak üzere deride, genitouriner sistem ve solunum sisteminde kolonize olmuştur (1).

İnsan vücudunun olumsuz olarak etkilenmediği, hatta çoğu zaman yarar sağladığı mikroorganizmalar flora, mikrobiyota veya mikrobiyom olarak farklı şekillerde adlandırılmaktadır. Aslında bu ifadeler, insan vücudunun içinde ve dışında bulunan ve insan vücuduna yarar sağlayan (mutualist) ya da zarar vermeden yaşayan (kommensalist) mikroorganizmaları belirtmektedir (2).

Son zamanlarda barsak mikrobiyotasının gebelik sırasındaki rolü bilim dünyasında önemli derecede dikkat çekmiştir. Gebelik boyunca, barsak mikrobiyotası bileşimindeki değişiklikler gebeliğin ilk trimesterinden itibaren gözlenmiştir. Yakın zamana kadar plasenta steril olarak kabul edilmiştir (3). Barsaklardaki mikroplar ve insan konakçı arasındaki ilişki doğumda başlamaktadır. Doğumda, insanlar sterildir ve hayatlarının ilk günlerinden itibaren, anneden (vajinal ve fekal mikrobiyota), anne sütünden ve çevrele-

Corresponding Author / İletişim için

Yrd. Doç. Dr. Ayça Çetinbaş

Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Edirne

E-mail: aycacetinbas@trakya.edu.tr

Date of submission: 09.07.2017 / Date of acceptance: 25.08.2017

rindeki ortamdan gelen bir mikroorganizma havuzuyla kolayca kolonize edilmektedirler (4). Doğumdan sonra şekillenmeye başlayan ve herkeste farklılık gösteren insan mikrobiyotası nispeten stabil hale 2-3 yaşlarında ulaşmakta ve mikrobiyotanın cins ve tür düzeyinde değişiklikleri dinamik bir şekilde yıllar içinde devam etmektedir. Yenidoğan intestinal mikrobiyotası, annenin deri ve vajinal mikrobiyotasına benzemekte olup bu nedenle doğum şekli bebeğin sahip olacağı mikrobiyotayı etkilemektedir. Sezeryan ile doğanlarda normal vajinal yolla doğanlara göre daha az Bifidobacterium ve Bacteroides türleri bulunmaktadır (5,6).

Mikrobiyota mukozal bariyer direncini artırarak dokuları antijen ve patojenlerden korumaktadır. Probiyotikler bu aşamada yardımcı rol oynamaktadır. Mikrobiyotanın konakçı immün sistemine bu derecede önemli destek olmasına rağmen ekosistemdeki anormal değişiklikler neticesinde gelişen disbiyozis durumunda ise obezite, diabetes mellitus, inflamatuvar hastalıklar, alerji ve kanser gelişimi hızlanmaktadır. Mikrobiyota bileşiminin bozulması ile hastalıklar arasında ilişki bulunmaktadır (6). İntestinal mikrobiyota değişiminin etkileri Şekil 1’de gösterilmiştir (7).



Şekil 1. İntestinal mikrobiyota değişiminin etkileri (7)

Obezite, Diabetes mellitus, Metabolik sendrom

Vücutta aşırı yağ birikimi olarak tanımlanan fazla kilo ve obezite, küresel bir salgın oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre 2014 yılında 1,9 milyar yetişkin fazla kilolu ve bunların 600 milyondan fazlası obez olarak değerlendirilmektedir (8). Son yıllarda giderek arttığı gözlenen obezite, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde epidemik düzeylere ulaşmıştır. Obezite etyolojisinde genetik faktörlerin yanı sıra sedanter yaşam, yüksek enerji içerikli diyet gibi çevresel faktörler de yer almaktadır. Epidemiyolojik

lojik verilere göre bu artış tamamen genetik yapı ve beslenme değişiklikleri ile açıklanamamaktadır (9). Mikrobiyotanın obezite gelişiminde etkin olduğu son yıllarda dikkat çekmektedir (6). Obez bireylerdeki barsak mikropları, zayıf ikizlerinin mikrobiyotalarından daha az çeşitlilik göstermekte ve bu düşük çeşitliliğin yeme davranışını ve doymamayı etkileyebileceği hipoteziyle tutarlı olmaktadır (10). Yüksek yağ içerikli diyet tüketenlerde mikrobiyota bakteriyal kompozisyonu değiştirmektedir. Örneğin obez bireylerde mikrobiyotada değişen firmukutes ve bakteroides oranı kronik inflamatuvar süreçte etkin olmaktadır (6). Barsak mikrobiyotasının içeriği ve yoğunluğu, fizyolojik ve anatomik yapılarındaki farklılıktan dolayı barsağın proksimalinden distaline, yüzeysel kısımdan luminal kısmına değişiklik gösterirken kişinin yaşı, beslenme alışkanlıkları, coğrafik kökeni, yaşam tarzı, doğum şekli, antibiyotik kullanımı gibi çeşitli çevresel faktörlerden de etkilenir (9). Mikrobiyota değişikliğinin neden mi, sonuç mu olduğu konusunda da tartışmalar devam etmektedir (7).

Tip 1 diabetes mellitus veya insüline bağımlı diabetes mellitus, pankreastaki Langerhans adacıklarındaki insülin salgılayan hücrelerin tahribatına yol açan bir otoimmün hastalıktır. hücrelerinin tahribatı ile kan şekeri seviyelerinin kontrolü kaybedilmekte ve hipoglisemi, ketoasidozun yanı sıra zamanla körlük, böbrek yetmezliği ve kardiyovasküler hastalıklara yol açabilmektedir. Tip 1 diabetes mellitus gelişiminin kesin nedenleri tam olarak anlaşılammıştır, ancak genetik yatkınlığın ve bir veya birkaç çevresel olayın bir kombinasyonu gibi görünmektedir. Özellikle yüksek veri hacmi sıralama teknolojilerinin son yıllarda gelişmesi ile birlikte, barsak mikrobiyotası ve tip 2 diyabet gibi bir dizi hastalık durumu ve atopik dermatit gibi otoimmün hastalıklar arasında bağ kurulan şimdiye kadar görülmemiş detaylı tanımlamalar sağlanmaktadır. Barsak mikrobiyotasının Tip 1 diabetes mellitus gelişimine olası katılımı artan bir ilgi görmekte ve birtakım kanıtlar sadece barsak mikrobiyotasının Tip 1 diabetes mellitusa doğru ilerlemede önemli bir faktör olmakla kalmayıp aynı zamanda barsak mikrobiyota manipülasyonunun Tip 1 diabetes mellitusu geciktirme ve belki de gelişimini önleme olanakları sunduğunu göstermektedir. Birçok çalışmada, barsak mikrobiyotasının hücre otoimmünitesi veya Tip 1 diabetes mellitusu olan çocuklarla

sağlıklı, yaş ve genotipik olarak eşleştirilmiş kontrol grupları arasında değişiklik gösterdiği bildirilmektedir (11). Butirat, diabetes mellitus patofizyolojisinde anahtar rol oynamakta; direkt veya indirekt yollarla sinyal yollarının indüklenmesi neticesinde insülin transkripsiyon ve translasyonunu artırmakta, hücre farklılaşması, gelişimi ve işlevlerini iyileştirmekte, hücre apoptozunu önlemekte, karaciğerde glikojenolizi ve glukoneogenezi inhibe ederek glikemik kontrol üzerine olumlu etki yapmaktadır. Genetik faktörler, beslenme alışkanlıkları ve geçirilen viral enfeksiyonlar mikrobiyota dağılımında değişiklik oluşmasına sebep olabilmektedir. Böylece butirat üretiminde azalma, barsak geçirgenliğinde artma, bakteriyel translokasyon ve subklinik enflamasyon gelişimi sonucunda otoreaktif T hücre regülasyonu bozulmaktadır. Bu durum da otoimmün reaksiyonlarla hücre hasarına ve tip 1 diyabete sebep olabilmektedir (12).

Obezitenin diyabet riskini arttırmasının yanı sıra diyabetik hasta mikrobiyotasında da obez bireylerdekine benzer değişikliklerin saptandığı belirtilmektedir (12). Tip 2 diabetes mellitus hem genetik hem de çevresel etkileri olan metabolik bir bozukluktur. Özellikle artan obezite-ilişkili insülin direncinin bir sonucu olarak, batı dünyasında önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Bazı çalışmalarda, Tip 2 diabetes mellitus hastalarında barsak mikrobiyomunun değiştiği açıkça görülmektedir (13). Tip 2 diyabetiklerde yapılan metagenomik çalışmalarda butirat üreten Klostridiales bakterilerde azalma ve Proteobakteriler, Streptococcus mutans, Lactobacillus gasseri'de artış olduğu bulunmuştur. Ayrıca, Bacteroidetes/Firmicutes ve Bacteroidetes-Prevotella/C. coccoides-E. rectalis oranlarının plazma glukoz düzeyleri ile anlamlı ilişkisi olduğunu göstermekte olan araştırmalar da bulunmaktadır. Bununla birlikte pek çok çalışma, mikrobiyota kompozisyonu ile hiperlipidemi arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu ve ateroskleroz gelişimini ve kan basıncını etkileyebildiğini göstermektedir (12).

Gastrointestinal sistem hastalıkları

İnflamatuvar barsak hastalığı etiyojisi ve patogenezi tam olarak bilinmeyen, ince ve kalın barsakta akut ve subakut gelişimler gösteren, remisyon ve eksaserbasyonlarla seyreden kronik seyirli bir

hastalıktır (14). İnflamatuvar barsak hastalarında, mukozal biyopsi alınarak yapılan araştırmalarda, sağlıklı bireylerde barsak florasının önemli bir kısmını meydana getiren Firmicutes ve Bacteroidetes'lerin inflamatuvar barsak hastalığı olanlarda belirgin olarak azalmakta olduğu ve bununla beraber Proteobacteria ve Actinobacteria genuslarında anlamlı bir artma olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. İnflamatuvar barsak hastalığı olanlarda butirat seviyesindeki azalma, bu mekanizmalar sebebiyle hastalığın karakteristik özelliği olan kronik inflamasyon ve mukozal hasarlanmayı beraberinde getirdiği görülmektedir (1).

İrritabl barsak sendromu ise, karın ağrısı, şişkinlik ve barsak fonksiyonlarının değişmesi gibi semptomlarla görülmekte olan kronik bir gastrointestinal sistem hastalığıdır. Nitekim yapılan bir çalışmada iritabl barsak sendromu hastalarının barsak mikrobiyotalarının sağlıklı kontrollerden belirgin farklılık gösterdiğini göstermek için qPCR ve filogenetik mikrodizilimleri kullanılmış; iritabl barsak sendromu patojenezinde Firmicutes ve Proteobakterilerin birkaç grubunu içeren iki kat yüksek Firmicutes/Bacteroidetes oranı olduğu korelasyon analizleri ile gösterilmiştir (12). Ayrıca mikrobiyota bileşimi değişikliklerinin ülseratif kolit ve Crohn hastalığı arasında farklılık gösterdiğini belirten çalışmalar da bulunmaktadır (13). Ülseratif kolitli bireylerde eklem bulgularının klinik ve laboratuvar özelliklerinin incelendiği bir çalışmada, eklem tutulumlu ülseratif kolit hastalarının barsak floralarında azalmış miktarda Bifidobakteri, Lakto-basillus ve Escherichia coli bakterileri mevcutken normal flora üyesi olmayan patojen bakteri miktarında artış görülmüştür (15).

Gastrointestinal sistemde ele alınması gereken bir diğer hastalık da antibiyotik alımından sonra başlayan ve etiyojistik olarak başka bir sebep bulunamayan ishaller olup bu ishaller antibiyotik ilişkili ishal olarak adlandırılmaktadır. Antibiyotik kullanımı ile gastrointestinal sistemin normal flora kolonizasyonunu bozularak birçok klinik bulguyla beraber karın ağrısı ve ishal gelişimine sebep olmaktadır. Mikrobiyota içinde kommensal olarak bulunan bazı bakteriler tarafından salgılanmakta olan bakteriyosinler Salmonella spp., Listeria monocytogenes, C.

difficile, C. Botulinum ve C. perfringens gibi patojen bakterilere bakteriyosidal etki göstererek invazyonlarına engel olmaktadır. Dolayısı ile geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının yararlı bakterilerin azaltıp patojen bakterileri çoğaltarak ishal gelişimine sebep olduğu belirtilmektedir (16).

Kanser

Son birkaç dekatta virüslerin tümörlere neden olabileceği fikri ortaya çıkmıştır. Bununla birlikte onkovirüslerle enfekte olan kişilerin çoğunda hiçbir zaman kanser gelişmeyeceği düşünülmekte ve tartışılmaktadır. Mikrobiyota kısa bir süre önce viral enfeksiyonun karsinogenezi teşvik etme kabiliyetini artırarak veya azaltarak bu dengeyi etkileyebilen potansiyel olarak kritik bir faktör olarak ortaya çıkmıştır (17). Tümörlerin invazyonu ve progresyonu, inflamasyon ve antitümör immün yanıtlara bağlı olup kanser olgularının %15'inde enfeksiyöz etkenler veya enfeksiyon ilişkili inflamasyonla bağlantısı bulunmaktadır. Karsinogenezde inflamatuvar süreci başlatanın mikrobiyotanın disbiyozisi ve intestinal bariyerin yıkımı sonrası hemopoetik hücrelerle direkt olarak temas etmesi olarak öne sürülmektedir (6).

İnsan ömrü uzadıkça dünya çapında kanser insidansı da artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü önümüzdeki yirmi yıl içinde kanser oluşum sıklığının %70 oranında artacağını ve bunun da küresel kanser epidemisini arttıracığını göstermektedir (17). Kanseller arasında kolorektal kanser, dünyadaki kanser mortalitesinin üçüncü en yaygın nedeni olup tek bir nedensel mikroorganizma açıkça tanımlanmamış olsa da barsak mikrobiyotasının kolorektal kanser gelişiminde açıkça rol oynamakta olduğu belirtilmektedir (13). Bu konuda bir yandan sağlıklı mikrobiyotanın virüslerle direkt olarak ve bakteriyel yan ürünler yoluyla etkileşerek enfeksiyonlara katkıda bulunduğu gösterilirken öte yandan sağlıklı mikrobiyota özellikle mukozal yüzeylerde immün sistemi gelişimi için kritik öneme sahip olduğu vurgulanmaktadır (17).

Alerji

Sağlığımız, davranışlarımız ve ruh halimiz sadece ne yediğimize veya ne yaptığımıza (yaşam tarzı davranışları) değil, aynı zamanda neye konak olduğumuza da bağlıdır (18). Alerjiler, özellikle tip 1 aşırı duyarlılık bozuklukları, klinik olarak önemli olup gittikçe yaygınlaşmaktadır. Modern hijyenin,

artan alerji prevalansına katkıda bulunduğu çalışmalara dayanarak düşünülmektedir. Küçük ailelerde olduğu gibi, erken yaşta daha az maruziyet yaşayan çocukların mevsimsel polen alerjisi veya egzama gelişme olasılığı daha yüksek olarak bulunmuştur. En az iki köpek veya kedisi olan ailelerdeki çocukların, yaygın respiratuvar antijenlere karşı serolojik veya deri prick testi reaksiyonu geliştirme olasılığı %70 daha düşüktür. Avrupa'da ve diğer modern toplumlarda, çiftliklerde yaşayan çocuklar için alerji ve astım riski daha düşüktür. Astım yaygınlığı, daha endüstrileşmiş bir ülkeye göçle artmaktadır. Katılımcıların yaklaşık olarak %3 fıstık alerjisi ve %41 mevsimsel alerji bildirdiği bir araştırmada fekal disbiyozis ile astım, arı sokması ve egzama hariç tüm alerjilerde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmasına rağmen alerjiyle ilişkili disbiyozisin kaynağı net olarak bilinmemektedir (19).

Diyetin mikrobiyota ve konakçı bağışıklığı üzerine etkileşimi üzerine halihazırda mevcut olan bilgilere dayanarak, yiyecek bileşenlerini inflamatuvar veya antiinflamatuvar potansiyele sahip olanlara rastgele sınıflandırmak mümkün olmaktadır. İnflamatuvar gıdalar arasında iyi bilinen yüksek yağlı diyet, süttten türetilen yağ, serbest yağ asitleri, yumurta ve kırmızı et bulunmaktadır. Bunlardan bazılarının mikrobiyota bağımsız, bazılarının da mikrobiyota bağımlı olduğu belirtilmiştir (18).

Şizofreni, Anksiyete, Depresyon

Epidemiyolojik ve metagenomik çalışmaların gözlemleri sonucunda ve farklı deneysel hayvan modellerinden elde edilen verilerle birlikte, birçok hastalıkta, özellikle metabolik sendromla ilişkili bozukluklarda, ayrıca son zamanlarda mental sağlık ve davranışlarla ilgili mikrobiyota profilinde bir değişime işaret etmektedir (18).

Gastrointestinal sistem en büyük immün organ olup bununla ilgili ürünler nöropatojenik olabilmektedir. Mikrobiyotanın santral sinir sistemi üzerine etkisinin potansiyel mekanizmaları; mikrobiyal içerikteki değişiklikler, bakteriyel metabolitler, nöral yollar, immün uyarılma, triptofan metabolizması ve barsak hormonal cevabı olarak özetlenebilir. Mikrobiyotanın şizofreni üzerine etkisinin incelendiği klinik bir araştırmada serolojik immün markerlar şizofrenler, bipolar hastalar ve kontrol grubu arasında

karşılaştırılmış ve sistemik dolaşıma katılan mikrobiyal ürünlerin şizofrenlerde immun dengesizlikler yaptığı bulunmuştur. Mikrobiyota ve anksiyete/ depresyon arasındaki ilişkinin incelendiği hayvan deneylerinde *Campylobacter jejuni*'nin oral yoldan subklinik dozlarda verilmesi ile farelerde immun yanıt olmaksızın anksiyete benzeri davranışların ortaya çıktığı gösterilmiştir. Glukozla beslenen farelerde deneysel olarak yükseltilmiş hipotalamopituiter adrenal eksen yanıtı ve depresyon, yalnızca *bifidobacterium infantis*'in verilmesiyle geriye döndürülebilmektedir. Antidepresan etki göstermesi nedeniyle bu bakteriyi "psikobiyotik" olarak tanımlanmıştır (20).

Parkinson hastalığı

Parkinson hastalığı, akinezi, musküler rijidite, tremor, hareket yavaşlığı, yürümede güçlük ile karakterize multifokal nörodejeneratif bir hastalık olup bu motor özelliklerinin yanı sıra bunama, depresyon, duyu ve otonomik disfonksiyon gibi diğer semptomları da kapsamaktadır. İlginç olarak, beyin Parkinson hastalığı patolojisinin yükünü taşıyan tek organ değildir ve ekstra nörolojik bir perspektif de mevcuttur (21). Motor semptomların yanı sıra Parkinson hastalığının, motor semptomların önüne geçebilen ve hastaların yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyebilen geniş bir non-motor semptom spektrumuyla ilişkili olduğu belirtilmektedir. Bu rahatsızlıkların en önemli boyutu gastrointestinal disfonksiyonu olarak değerlendirilmektedir (22).

Yapılan bir çalışmada, Parkinson hastalarında sıklıkla komorbid olarak gastrointestinal disfonksiyon bulunduğu ve Parkinson hastalarının yaklaşık olarak %80'inde kabızlık görüldüğü saptanmıştır. Parkinson hastalığının mikrobiyal birlikteliği için en kapsamlı olarak incelenen örneklerden biri *Helicobacter pylori*'dir. Parkinson hastalarında *H. pylori* enfeksiyonunun prevalansı yüksek olup tedavide primer ilaç olan levodopanin emilimini engelleyerek motor bozukluklara neden olduğu belirtilmektedir. Yakın

zamanda Parkinson hastalarının dışkılarında *Prevotellaceae*'nin kontrol gruplarıyla karşılaştırıldıklarında anlamlı derecede düşük olması gözlenerek barsak mikrobiyota disbiyozisinin Parkinson hastalığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Son bulgular barsak mikrobiyota bileşiminin Parkinson hastalığında değiştiğini ve bu disbiyozisin motor dalgalanmalarla ilişkili olduğunu düşündürmektedir (21).

Yapılan bir başka çalışmada, Parkinson hastalarının ve yaşı eşleştirilmiş kontrollerin fekal numunelerindeki bakteri filum ve bakteri gruplarının yüzdesi PCR ile belirlenmiş olup *Bacteroidetes* ve *Prevotellaceae*'nin Parkinson hastalarının fekal örneklerinde önemli ölçüde azaldığı saptanmıştır (23).

Sonuç

Gastrointestinal sistemimiz normal şartlarda denge içinde olan trilyonlarca bakteri, virüs, mantar gibi mikroorganizmadan oluşmaktadır. Bu mikroorganizmalar günlük beslenme ve çevresel etkilerle değişim gösterebilmektedirler ve beslenme bu dengeyi etkileyen en önemli faktördür (24).

İnsan barsak mikrobiyotası, son zamanlarda insan biyolojisinin potansiyel bir modülatörü olarak kabul edilmektedir. Bilim dünyasında yeni olmasına rağmen, barsak mikrobiyotasının beyin ve davranış üzerindeki etkisi de dünyada büyük ilgi görmektedir. Yapılan araştırmalar barsak mikrobiyotasının beyin nörokimyasını nöral, immün ve endokrin mekanizmalar gibi çeşitli mekanizmalar yoluyla direkt veya indirekt olarak değiştirebildiğini kanıtlamaktadır (21).

Barsak mikrobiyotasının konağın metabolizmasını, besin emilimini ve immün fonksiyonlarını etkilediği iyi bilinmektedir ve bu dengenin bozulmasının çok ciddi sağlık etkileri olabileceği tespit edilmiştir. Barsak mikrobiyotası ile hastalık arasındaki spesifik ilişkilerin daha derin bir şekilde kavranması ile potansiyel terapötik hedefleri ortaya çıkarmak mümkün olabilecektir (13).

Kaynaklar

1. Bozok T, Şimşek T, Kömür S, Ulu A. Normal Mikrobiyal Floranın İnsan Sağlığı Üzerine Etkisi ve İnsan Mikrobiyom Projesi. Archives Medical Review Journal 2014;23(3):420-6.
2. Çetin R, Güven G.B, Tunçbilek V, Develi S, Aykutluğ Ö, Korkmaz A. Mikroorganizmalar ve insan vücudu ile olan etkileşimleri. TAF Prev Med Bull 2015;14(3):272-8.
3. Cerdo T, García-Valdes L,

- Altmae S, Ruíz A, Suarez A, Campoy C. Role of microbiota function during early life on child's neurodevelopment. *Trends in Food Science & Technology* 2016;57(2): 273-88.
4. Rampelli S, Candela M, Turrone S, Biagi E, Pflueger M, Wolters M, et al. Microbiota and lifestyle interactions through the lifespan. *Trends in Food Science & Technology* 2016;57(2): 265-72.
5. Kuk S, Uyar Y, Karaca S, Yazar S. Mikrobiota:sağlıkta ve hastalıkta, doğumdan ölüme. *Turkiye Parazit Derg* 2016;40(2):97-106.
6. Salman T, Varol U, Yıldız İ, Küçükzeybek Y, Alacacıoğlu A. Mikrobiyot ve kanser. *Acta Oncologica Turcica* 2015;48(2):73-8.
7. Yalçın S.S, Kanatlı M.Ç. İntestinal mikrobiyot transplantasyonu; neden, kime, nasıl?. *Pamukkale Medical Journal* 2015;8(1):148-54.
8. Seganfredo F.B, Blume C.A, Moehlecke M, Giongo A, Casagrande D,S, Spolidoro J. V. N et. al. Weight-loss interventions and gut microbiota changes in overweight and obese patients: a systematic review. *Obes Rev.* 2017;18(8):832-51.
9. Yıldırım A.E, Altun R. Obezite ve mikrobiyot. *Güncel Gastroenteroloji* 2014;18(1):106-11.
10. Alcock J, Maley C.C, Aktipis C.A. Is eating behavior manipulated by the gastrointestinal microbiota? Evolutionary pressures and potential mechanisms. *Bioessays.* 2014;36(10):940-9
11. Nielsen D.S, Krych Ł, Buschard K, Hansen C.H.F, Hansen A.K. Beyond genetics. Influence of dietary factors and gut microbiota on type 1 diabetes. *FEBS Lett.* 2014;588(22):4234-43.
12. Altuntaş Y, Batman A. Mikrobiyot ve metabolik sendrom. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2017;45(3):286-96.
13. Walsh C.J, Guinane C.M, O'Toole P.W, Cotter P.D. Beneficial modulation of the gut microbiota. *FEBS Lett.* 2014;588(22):4120-30.
14. Özden A. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığının Tarihi (İltihabi Bağırsak Hastalığı). *Güncel Gastroenteroloji* 2013;17(4):279-93.
15. Koca T.T. Bağırsak mikroflorasının inflamatuvar hastalık patogenezindeki yeri. *Archives Medical Review Journal* 2015;24(1):78-91.
16. Duman M, Çağlar A. Antibiyotiğe bağlı ishallerde probiyotiğin önemi. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi* 2017;7(1):1-7.
17. Vyshenska D, Lam K.C, Shulzhenko N, Morgun A. Interplay between viruses and bacterial microbiota in cancer development. *Semin Immunol.* 2017 Jun 9. pii: S1044-5323(16)30082-3. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2017.05.003>.
18. Sirisinha S. The potential impact of gut microbiota on your health: current status and future challenges. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2016;34(4):249-64.
19. Hua X, Goedert J.J,Pu A, Yu G, Shi J. Allergy associations with the adult fecal microbiota: analysis of the American gut project. *EBioMedicine* 2016;3:172-9.
20. Evrensel A, Ceylan M.E. Bağırsak Beyin Ekseni: Psikiyatrik Bozukluklarda Bağırsak Mikrobiyotasının Rolü. *Current Approaches in Psychiatry* 2015;7(4):461-72.
21. Parashar A, Udayabanu M. Gut microbiota: Implications in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 2017;38:1-7.
22. Pereira P.A.B, Aho V.T.E, Paulin L, Pekkonen E, Auvinen P, Scheperjans F. Oral and nasal microbiota in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 2017;38:61-7.
23. Unger M.M, Spiegel J, Dillmann K-U, Grundmann D, Philippeit H, Bürmann J et al. Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls. *Parkinsonism and Related Disorders* 2016;32:66-72.
24. Alpcan A, Arıkan Durmaz Ş. Çağımızın dev sorunu: çocukluk çağı obezitesi. *Turkish Journal of Clinics and Laboratory* 2015;6(1):30-8.