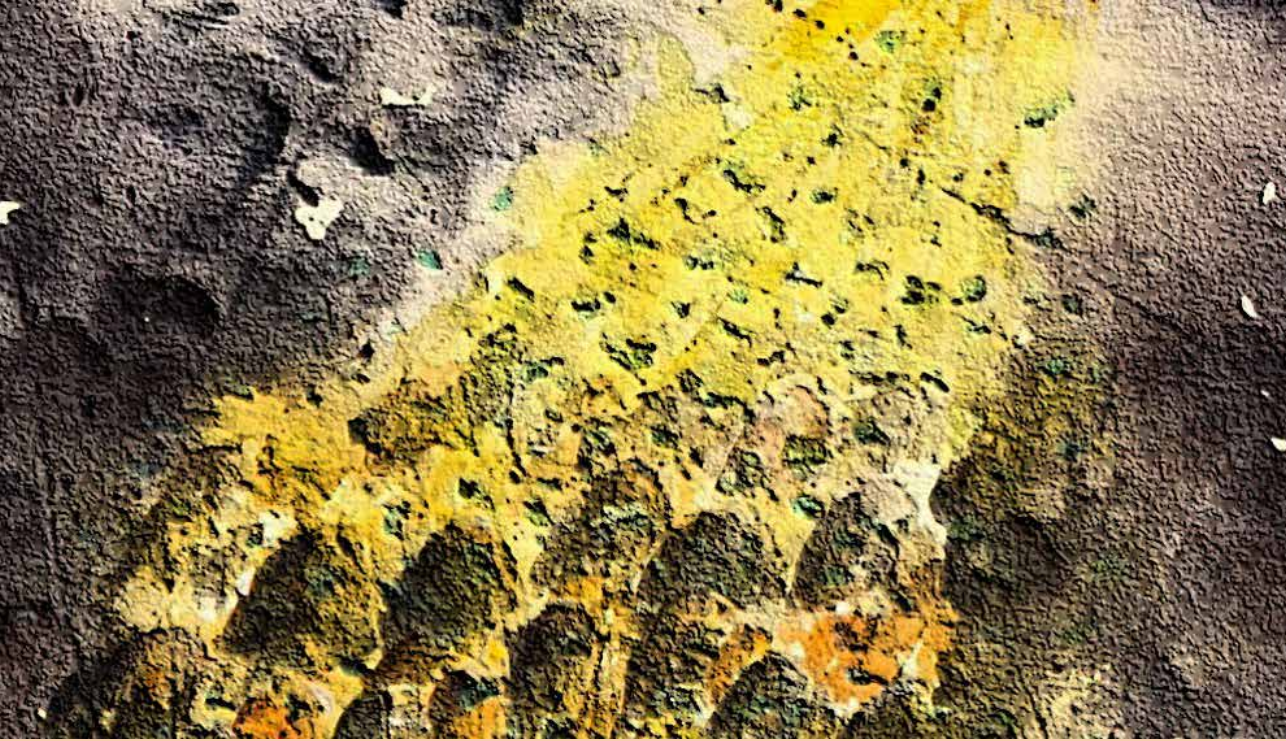




TIP VE MÜHENDİSLİK BAKIŞ AÇISIYLA **PROBİYOTİKLER VE PREBİYOTİKLER**



Prof. Dr.
Zeynep Dilek HEPERKAN

Prof. Dr.
Zeynep Çiğdem KAYACAN



TIP VE MÜHENDİSLİK BAKIŞ AÇISIYLA **PROBİYOTİKLER VE PREBİYOTİKLER**

Prof. Dr.
Zeynep Dilek HEPERKAN

Prof. Dr.
Zeynep Çiğdem KAYACAN

İstanbul, 2021

İstanbul Aydın Üniversitesi Yayınları

**TIP VE MÜHENDİSLİK BAKIŞ AÇISIYLA
PROBİYOTİKLER VE PREBİYOTİKLER**

Yayın Kurul Başkanı: Dr. Mustafa AYDIN

Yazarlar: Prof. Dr. Zeynep Dilek HEPERKAN / Prof. Dr. Zeynep Çiğdem KAYACAN

Kapak ve Sayfa Tasarım: İstanbul Aydın Üniversitesi Görsel Tasarım Birimi

Kapak Resmi: Feyza ÖZTÜRK

Basım Yılı: 2021

Baskı No: I

Basım Yeri: C&B Basımevi

Litros Yolu 2.Matbaacılar Sitesi A Blok Zemin Kat No: ZA 1 34020

Tel: 0212 612 65 22

E-ISBN: 978-6257783064

Copyright © İstanbul Aydın Üniversitesi

Bu yapıtın tüm hakları saklıdır. Yazılar ve görsel malzeme izin almadan tümüyle veya kısmen yayımlanamaz.

Bu kitabın tüm hakları İstanbul Aydın Üniversitesi'ne aittir.

Önsöz I.

Günümüzde tüketicilerin bireysel sağlıklarına olan ilgilerindeki artış, onları daha sağlıklı, fonksiyonel ve güvenilir gıdalarla beslenme konusunda seçici davranmaya yönlendirmektedir. Tüketicilerin tercihlerindeki değişimde yaşlı nüfusun artması, sağlık giderlerinin yüksek olması gibi nedenlerin yanında günümüzde karşılaştığımız pandemilerin de önemli rolü bulunmaktadır. Bağışıklık sisteminin korunmasında ve güçlendirilmesinde beslenmenin önemi ve bağırsak mikrobiyotasına etkileri bilimsel çalışmalardan elde edilen verilerle de desteklenmektedir. Daha az işlenmiş ve hücreli gıdalarla beslenme ön plana çıkmakta, bu anlamda probiyotik fonksiyonel gıdalar önemli bir boşluğu doldurmaktadır. Probiyotik mikroorganizmaların esasını, uzun yıllar boyunca sağlık yararları bulunduğuna inanılarak tüketilen fermente gıdalardaki yararlı mikroorganizmalar oluşturmaktadır. Günümüzde, probiyotik mikroorganizmalar safkültür halinde çeşitli gıdalara ilave edilmekte veya toz, tablet, kapsül gibi çeşitli formlarda gıda takviyesi olarak da piyasada bulunmaktadır. Fermente gıdalara olan benzerlik nedeniyle gıda alanında başlangıçta yapılan araştırmaların çoğu fermente gıdalardan probiyotik mikroorganizmaların izolasyonu ve karakterizasyonu üzerine yoğunlaşmıştır. Günümüzde ise, bu mikroorganizmaların teknolojik, fenotipik ve moleküler özellikleri incelenmekte, FAO/WHO ve EFSA gibi kuruluşlar tarafından önerilen, güvenlik de dahil pek çok kritere uygunlukları belirlenmektedir. Uygun olduğu kanıtlanan suşlar gıdalara ilave edilerek probiyotik fonksiyonel gıdalar üretilmekte ve bu konudaki araştırmalar yoğun olarak sürdürölmektedir. Probiyotik mikroorganizmalar ve sağlık üzerine etkileri ile ilgili tıp/sağlık alanında yapılan çalışmalar da devam etmektedir. Probiyotik ve prebiyotiklerin çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılması ve bu hastaların izlenmesi, hücre kültürü ile yapılan çalışmalar, dışkı transplantasyonu gibi doğrudan insanın dahil olduğu uygulamaların sonuçları bilim dünyasında paylaşılmakta ve bu konudaki gelişmelere ışık tutmaktadır.

Hem gıda hem de tıp alanında çalışan uzmanlar yeterli bilimsel ve teknoloji alt yapısına sahip olmalarına karşın, birbirini tekrarlayan nitelikte çalışmaların fazla olduğu, özgün çıktıların ise istenilen düzeye ulaşmadığı gözlenmektedir. Ülkemizde yerli probiyotik gıdaların veya gıda takviyelerinin geliştirilebilmesi

için sağlık ve mühendislik alanlarında çalışan uzmanların daha çok bilgi paylaşmaları, proje tasarımlarını birlikte gerçekleştirmeleri ve çıktıları hayata geçirmeleri önemlidir. Böylece disiplinler arası çalışmaların sayısının artması ve kapsamının genişletilmesi ile pek çok alanda olduğu gibi probiyotiklerle ilgili çalışmaların da hız kazanması mümkün olabilir. Probiyotikler ile ilgili çalışmalar sadece Tıp doktorları ve Gıda Mühendisleri ile sınırlı olmayıp, Eczacılık, Beslenme, Veteriner hekimliği, Ziraat Mühendisliği, Malzeme Mühendisliği, Biyoloji gibi bir çok disiplini ilgilendirmektedir. Tıp ve mühendislik alanında çalışan biz akademisyenler birlikte bir Probiyotik Sempozyumu gerçekleştirerek bu alanda ilk adımı attık ve daha sonra sempozyumda paylaştığımız bilgileri daha da genişleterek bir kitapta toplamaya karar verdik.

Böylece bakış açılarımızı anlamaya çalışarak eksik yönlerin tamamlanması, daha güçlü projelerin hayata geçirilmesi ve çalışma sonucunda elde edilen bulguların ürüne dönüştürülmesinin daha hızlı bir şekilde gerçekleştirilebileceğini umuyoruz. "Tıp ve Mühendislik Bakış Açısıyla Probiyotikler ve Prebiyotikler kitabı bu alandaki güncel bilgileri paylaşmak ve soruların olası cevaplarını tartışabilmek için planlandı. Önümüzdeki dönemde araştırma sonuçlarımızla birlikte güncellemeleri tekrarlamak üzere başarılı çalışmalar diliyoruz.

Prof. Dr. Zeynep Dilek HEPERKAN

Önsöz II.

İnsan sağlığı ve hastalıkları ile mikrobiyota ilişkisi son yılların en çok konuşulan bilimsel konularından biridir. Mikrobiyotadaki iç dengelerin nasıl olması gerektiği, bu dengeler bozulduğunda hangi hastalıklara yol açılabileceği tartışılmaktadır. Araştırmaların çoğu bu alana yönelmiştir ve sonuç ya da ara çıktılar bilimsel platformlarda sürekli paylaşılmaktadır. Bu konudaki en büyük araştırmalardan biri olarak ABD tarafından 2007'de başlatılan İnsan Mikrobiyom Projesi (Human Microbiome Project, HMP) insan sağlığında ve hastalığında mikropların etkisini araştırmıştır. Avrupa Birliğinin yedi ülke katılımıyla 2008'de başlattığı ve sonradan Çin'in de katıldığı İnsan İntestinal Sistem Metagenom Projesi (Metagenomics Project of the Human Intestinal Tract, Meta-HIT) ise kronik hastalıkların nedenlerini ve mekanizmalarını gözden geçirmiş, bağırsak mikrobiyotası ile bağlantılarını incelemiştir. Araştırmalar, her insanın mikrobiyota bileşiminin detaylarda farklılık gösterebileceğini, bazı farklılıkların ve içerik sapmalarının bazı hastalıklara yol açabileceğini, bu sapmaların giderildiği ve mikrobiyota bileşiminde dengelerin sağlandığı durumlarda bazı hastalıkların gerileyebileceğini göstermiş ya da ipuçlarını vermiştir. Bu noktada fekal transplantasyon denemeleriyle birlikte probiyotik-prebiyotik tartışmaları da devreye girmiştir. Soruların bir kısmı şunlardır: Bozulmuş bağırsak mikrobiyotasını probiyotik-prebiyotik kullanımıyla kalıcı olarak düzeltebilir miyiz? Bu uygulama hangi hastalıklarda yararlı olabilir? Probiyotik-prebiyotik uygulamasına güvenmek ve tedavi protokollerine almak doğru mudur, kullanılmaması gereken durumlar var mıdır? Her insana özel probiyotik dizaynı yapılabilir mi? Son soruyla birlikte önümüzde tıp ve mühendislik interdisipliner alanı açılmaktadır. Probiyotiklerin Mühendislik ve Klinik Uygulamaları Sempozyumu ve sonra Tıp ve Mühendislik Bakış Açısıyla Probiyotikler ve Prebiyotikler kitabı bu alandaki güncel bilgileri paylaşmak ve soruların olası cevaplarını tartışabilmek için planlandı. Önümüzdeki dönemde araştırma sonuçlarımızla birlikte güncellemeleri tekrarlamak üzere başarılı çalışmalar diliyoruz.

Prof. Dr. Zeynep Çiğdem KAYACAN

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1

Mikrobiyota probiyotik ve prebiyotikler 1

Silva POLAT SARI ve Reyhan ÇALIŞKAN

1.1 Mikrobiyota..... 1

1.2 Mikrobiyotanın İşlevleri..... 3

1.3 Probiyotik ve prebiyotiklerin mikrobiyota üzerindeki etkisi 4

1.4 Sonuç..... 6

Bölüm 2

Nutrigenomik yaklaşımda probiyotiklerin önemi 9

Gülşah KOÇ

2.1 Omik teknolojilerin tanımı ve beslenmedeki yeri 10

2.2 Omik teknolojilerin mikrobiyota ve probiyotiklerle ilişkisi 11

2.3 Sonuç..... 15

Bölüm 3

Obezite ve mikrobiyota 19

Burak KANKAYA, Süleyman BÜYÜKAŞIK, Halil ALIŞ

3.1 Obezitede mikrobiyota 21

3.2 Mikrobiyota ve enerji metabolizması 22

3.3 Obezitenin önleminde probiyotik kullanımı 25

3.4 Sonuç..... 28

Bölüm 4

Nöropsikiyatrik hastalıklar mikrobiyota ilişkisi ve probiyotikler 37

Silva POLAT SARI ve Reyhan ÇALIŞKAN

4.1 Beyin-bağırsak-mikrobiyota eksenini 37

4.2 Parkinson hastalığı ve mikrobiyota..... 39

4.3 Duygudurum bozuklukları ve mikrobiyota..... 42

4.4 Yaygın anksiyete bozukluğu ve mikrobiyota 43

4.5 Otizm ve mikrobiyota..... 44

4.6 Sonuç..... 47

Bölüm 5

| | |
|--------------------------------------|----|
| Üreme sağlığı ve probiyotikler | 59 |
|--------------------------------------|----|

Seval ZEREN GÜNGÖR ve Banu KUMBAK AYGÜN

| | |
|--|----|
| 5.1 Vajinal mikrobiyota..... | 60 |
| 5.2. Üst genital sistem mikrobiyomu..... | 62 |
| 5.3. Mikrobiyota ve gebelik süreci..... | 64 |
| 5.4. Doğum şekli ve mikrobiyota..... | 64 |
| 5.5. Mikrobiyota ve anne sütü..... | 65 |
| 5.6. Sonuç..... | 66 |

Bölüm 6

| | |
|----------------------------|----|
| Gıda ve probiyotikler..... | 71 |
|----------------------------|----|

Zeynep Dilek HEPERKAN

| | |
|---|----|
| 6.1 Gıda ve mikroorganizma ilişkisi..... | 72 |
| 6.2 Fermente gıdalar ve probiyotikler | 74 |
| 6.3 Bağırsak mikrobiyotası ve gıda ilişkisi..... | 78 |
| 6.4 Probiyotiklerde aranan özellikler ve probiyotiklerin güvenilirliği..... | 83 |
| 6.5 Sonuç..... | 89 |

Bölüm 7

| | |
|---|----|
| Probiyotikler ve prebiyotikler ile gıda alanında yapılan çalışmalar | 93 |
|---|----|

Zeynep Dilek HEPERKAN

| | |
|---|-----|
| 7.1 Probiyotikler ve prebiyotikler ile gıda alanında yapılan çalışmalar..... | 94 |
| 7.2 Probiyotik mikroorganizmaların izolasyonu, tanımlanması ve özelliklerinin incelenmesi üzerinde yapılan çalışmalar | 95 |
| 7.3 Probiyotik suşlar kullanılarak fonksiyonel gıda üretimi ile ilgili yapılan çalışmalar..... | 97 |
| 7.4 Probiyotik mikroorganizmaların kapsülleme (enkapsülasyon) tekniği ile korunması üzerinde yapılan çalışmalar..... | 97 |
| 7.5 Prebiyotikler ve prebiyotikler ile ilgili çalışmalar..... | 99 |
| 7.6 Sonuç..... | 101 |

Bölüm 8

| | |
|--|-----|
| Jenerik probiyotik terapinin çıkmazı ve kişiselleştirilmiş probiyotik ihtiyacı | 107 |
|--|-----|

Ayca GÜNDOĞDU

| | |
|---|-----|
| 8.1 Mikrobiyom modülasyonunda probiyotikler | 110 |
| 8.2 Sonuç..... | 118 |

BÖLÜM 1

MİKROBİYOTA PROBİYOTİK VE PREBİYOTİKLER

Silva POLAT SARI¹ ve Reyhan ÇALIŞKAN²

İstanbul Aydın Üniversitesi

1:Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, silvapolat@aydin.edu.tr

2:Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
reyhancaliskan@aydin.edu.tr

Giriş

İnsan vücudunun deri, ağız, ürogenital sistem, gastrointestinal sistem gibi çeşitli bölgelerinde hastalık yapmadan yaşayan mikroorganizmalar bulunmaktadır. Başta bakteriler olmak üzere, mantarlar, virüsler ve çeşitli ökaryotik mikroorganizmalardan meydana gelen bu topluluklar “normal flora” olarak isimlendirilirken son yıllarda “mikrobiyota” olarak adlandırılmaktadır. Bu mikroorganizma topluluğunun sahip olduğu genetik materyale ise “mikrobiyom” denilmektedir (1). Anne karnında gelişen fetüsün steril olduğu kabul edilmektedir. İlk kez doğum anında mikroorganizmalarla karşılaşan yenidoğan, doğum sonrasında beslenme şekli, temas gibi etkenlerden dolayı birçok mikroorganizmaya maruz kalır ve 24-48 saat içerisinde deride, ağız boşluğunda, bağırsakda ve ürogenital bölgede kalıcı mikroorganizma toplulukları yerleşir. İki yaşından itibaren erişkin bir kişinin mikrobiyotasına benzer hale gelir (2).

1.1 Mikrobiyota

2007 yılında ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü girişimi ile İnsan Genom Projesi'nin devamı niteliğinde başlatılan İnsan Mikrobiyom Projesi (İMP) ile insan vücudunun çeşitli anatomik bölgelerindeki mikrobiyota/mikrobiyom çeşitliliğinin ve mikroorganizmaların

sağlık ve hastalıktaki rollerinin belirlenmesi hedeflenmiştir. İnsan Mikrobiyom Projesi kapsamında çalışmaya uygun bulunan bireylerin 5 ana bölgesinden (oral kavite, deri, nazal, fekal, vajinal) örnekler toplanmıştır. Örneklerden elde edilen bakteriyel nükleik asitlerin amplifiye edilmesi ve 16S ribozomal RNA (16S rRNA)'nın dizilenmesi türlerin hem tanımlanması hem de sınıflandırılması yeni bir boyut kazanmıştır. İMP tarafından değerlendirilen toplam insan mikrobiyomu, 3.500-35.000 arasında tür seviyesinde Operasyonel Taksonomik Ünite (OTU) içermektedir (3,4). Mikrobiyota, kişinin coğrafi kökeni, genetik yapısı, doğum şekli, yaşı, beslenme şekli, antibiyotik kullanımı gibi endojen ve eksojen birçok faktöre bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir (5).

Deri mikrobiyotasında *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* filumlarının hakim olduğu görülmüştür. Bu dört baskın filum ayrıca iç mukozal yüzeylerde (gastrointestinal sistem ve ağız boşluğu) bulunan mikrobiyotayı oluşturur. Bununla birlikte, oranlar büyük ölçüde farklılık gösterir. Deride *Actinobacteria* üyeleri daha fazlayken, gastrointestinal sistemde *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* üyelerinin daha bol olduğu saptanmıştır. Deriyi kolonize eden mikroorganizmaların topografik konum, konak ve çevresel faktörlerin etkisine göre değişkenlik gösterebildiği bildirilmiştir. Deride *Staphylococcus* ve *Corynebacterium spp.* nemli alanları kolonize ederken, *Propionibacterium spp.* türleri yağlı bölgelerde kolonize olmaktadır. Kuru bölgelerde ise *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* filumlarının hakim olduğu görülmüştür (6,7).

Oral kavite, periodontal cepler, diş ve yanakların yüzeyi gibi birkaç farklı mikrobiyal habitat içermekle birlikte dil, mikroorganizma açısından en kalabalık yerdir. Dildeki mikroplar, diğer bölgeleri kolonize etmek için genellikle oral kavitenin etrafında dolaşırlar (8). Dilde, *Veillonella atypica*, *Porphyromonas gingivalis*,

Selenomonas spp., *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Capnocytophaga spp.* ve daha birçok mikroorganizma bulunur (8, 9). Orofarenks, gıda geçişini kolaylaştırmak için, mukus üreten ve sillerle kaplı hücrelerden oluşur. Orofarenkste bulunan mikroplar arasında *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Haemophilus parainfluenzae* bulunur (10). Orofarenkste bulunmayıp oral kavitede bulunabilen mikroorganizmalar; *Streptococcus faecalis*, *Eikenella corrodens*, *Enterobacteriaceae*, *Actinomyces*, *Lactobacilli*, *Veillonella* ve *Treponema*'dır (10).

Vajinal mikrobiyotadaki en baskın bakteriler *Lactobacillus* türleridir. Laktik asit gibi çeşitli faktörler üreterek diğer patojenleri öldürür veya çoğalmalarını durdururlar (11, 12). 16S rRNA gen dizileme çalışmaları, üreme çağındaki kadınların en az beş ana tip vajinal mikrobiyota sahip olduğunu göstermiştir. Çalışmalarda, *Lactobacillus crispatus*, *L. iners*, *L. gasseri*, *L. jensenii* ve *Gardnerella*, *Atopobium*, *Mobiluncus*, *Prevotella*'dan polimikrobiyal bir topluluk saptanmıştır (12, 13).

İnsan sağlığı üzerinde hayati bir etki yaratan bu mikroorganizma topluluğunun çok büyük bir kısmı bağırsağımızda yerleşmiştir. Kalın bağırsaktaki dışkı materyalinin her gramında 10^{11} - 10^{12} organizma bulunur ve bu nedenle memeli bağırsağı dünya yüzeyinde bulunan en kalabalık ekosistemlerden biridir. Yeni nesil dizileme teknolojisindeki son gelişmeler sayesinde kültürü yapılamayan mikroorganizmaların da belirlenmesi ile intestinal bakteriyel filumların, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* ve *Fusobacteria* olduğu bildirilmiş ve mikrobiyotanın insan sağlığı üzerindeki rolü hakkında derinlemesine bilgiler elde edilmeye başlanmıştır (3, 4, 14).

1.2 Mikrobiyotanın İşlevleri

Bağırsak mikrobiyotası bir organ gibi davranarak bağışıklık hücre-

lerinin olgunlaşması ve bağışıklık sistem fonksiyonlarının normal gelişimini teşvik etmek için gerekli sinyalleri sağlamaktadır (14). Bağırsak mikrobiyotasının diyet liflerini fermente etmesi sonucu kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) oluşur. En sık görülen KZYA'leri asetat, propiyonat ve bütiratdır (15). Bütirat kolonositler için enerji kaynağı oluşturur ve hücrelerin çoğalma ve farklılaşmasında düzenleyici rol oynar (15, 16). KZYA'leri enerji sağlamanın yanı sıra anti inflamatuvar ve anti karsinojenik etkileri de söz konusudur (17). Özellikle bütirat, sıkı bağlantı proteinlerinin ve mukus üretiminden sorumlu olan müsin ekspresyonunu arttırarak bağırsak bariyeri bütünlüğünün korunmasını sağlamaktadır. KZYA'lerinin lipid ve glikoz homeostazını düzenlediği; karaciğerde propiyonat, glukoneogenezi aktive edebilirken, asetat ve bütiratın lipojenik olduğu tespit edilmiştir (15, 17). Ayrıca KZYA'leri bağışıklık sisteminin ve enflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde de rol oynamaktadır (17).

Bağırsak mikrobiyotasının başlıca görevlerinden biri de patojenlere karşı savunma oluşturmaktadır. Besinler ve adhezyon reseptörleri için rekabet ederek, bakteriyosin gibi antimikrobiyal maddeler sentezleyerek patojenlerin kolonizasyonuna engel olurlar. Bağırsak mikrobiyotasının K vitamini, riboflavin, biotin, nikotinik asid, pantotenik asid, piridoksin ve tiamin vitaminlerini ürettiği ve bunların emilimini sağladıkları saptanmıştır. Ayrıca mikrobiyotanın beyin fonksiyonları, davranışlar, ksenobiyotik ve ilaç metabolizması üzerinde de etkileri mevcuttur (14, 18).

1.3 Probiyotik ve prebiyotiklerin mikrobiyota üzerindeki etkisi

Bağırsak mikrobiyotası sindirim sistemi, inflamasyon, bağışıklık sistemi, beslenme ve endokrin sistem üzerinde olan etkileri nedeniyle çok sayıda hastalığın patogeneğinde rol almaktadır. Bağırsak mikrobiyota kompozisyonundaki dengenin bozukluğu (disbiyozis); diyabet, allerji, obezite, kanser, hipertansiyon,

otoimmün hastalıklar, otizm, depresyon, anksiyete, Parkinson, Alzheimer, şizofreni gibi birçok nörogelişimsel ve nöropsikiyatrik durumda da saptanmıştır (19). Bu nedenle, sağlıklı bağırsak mikrobiyotasının düzenlenmesi, hastalıkların kontrolünde güncel bir tedavi alternatifi olabileceği düşünülmektedir.

Bağırsak mikrobiyotasının hastalıkların patogenezindeki rolünün anlaşılması üzerine bu hastalıkların tedavisinde mikrobiyotayı modüle edebilecek ajanların kullanımı gündeme gelmiştir. Bu amaçla probiyotik ve prebiyotiklerin yeni tedavi seçenekleri olabileceği düşünülmüştür. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü'ne (FAO) göre probiyotikler, yeterli miktarda tüketildiklerinde konak sağlığı üzerinde olumlu etkiler gösteren canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanmışlardır (20). En yaygın olarak kullanılan probiyotikler *Lactobacilli*, *Enterococci*, *Bifidobacteria* ve mayalardır. Probiyotikler tükürük enzimlerine, asit salgısına, bağırsak enzimlerine, safra asitlerine ve pH değişikliklerine karşı dirençlidirler (20, 21). Probiyotikler patojen bakterilerin çoğalmasını engelleyerek ve mukozal immün sistemi uyararak, intestinal bariyer bütünlüğünü koruyarak etki göstermektedir (20, 21). Probiyotiklerin gastrointestinal ve merkezi sinir sistemi bozukluklarının önlenmesi ve tedavisindeki potansiyel faydalarını gösteren birçok prelinik ve hayvan çalışması mevcuttur. Bu çalışmalarda en sık kullanılan probiyotikler *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türlerine aittir (22). Yapılan çalışmalarda probiyotiklerin bakteri popülasyonunu, bağırsak epitel bariyer fonksiyonunu ve sitokin üretimini artırarak bağırsak mikrobiyota bileşimindeki dengesizliği modüle ettiği kanıtlanmıştır (22, 23).

Prebiyotikler, kolondaki faydalı bakteri gruplarının çoğalmasını ve/veya aktivitesini seçici olarak uyararak konak sağlığını iyileştirmeye çalışan, konağa faydalı, sindirilemeyen gıda bileşenleri olarak tanımlanmaktadır (24). Prebiyotiklerin bağışıklık

sistemi, bağırsak hareketliliği ve ayrıca bağırsak disfonksiyonu üzerinde de olumlu etkileri vardır. Prebiyotikler, sindirim enzimlerine ve mide asidine dirençli olup kolona ulaşabilir ve burada bağırsak mikrobiyotası tarafından fermente edilebilirler. Kısa ve uzun zincirli fruktanlar [Fruktooligosakkarit (FOS) ve inülin], laktuloz ve Galaktooligosakkarit (GOS) gibi karbonhidrat grubundan bazı bileşikler prebiyotik olarak sınıflandırılırlar. Prebiyotiklerin alım ile spesifik bakteri sayısı artırılır ve böylece mikrobiyotanın bileşimi değiştirilerek bağırsak mikrobiyotası önemli ölçüde modüle edebilir (24, 25).

1.4 Sonuç

Bağırsaklar besin maddeleri içermesi ve geniş yüzey alanına sahip olması nedeniyle vücudumuzdaki en yoğun ve en çeşitli mikroorganizma topluluğunu barındırmaktadır. Bakteriler bağırsakta gerçekleştirdiği kimyasal reaksiyonlar aracılığıyla fizyolojik, metabolik ve bağışıklık sistemimiz üzerinde oldukça önemli rol almaktadır.

Bağırsak mikrobiyotasının ideal yapıda olması sağlıklı yaşam için gerekli olan önemli faktörlerden biridir. Beslenme şekli, tüketilen gıdalar, antibiyotik kullanımı gibi çeşitli faktörlerle değişebilen bağırsak mikrobiyotası, yararlı mikroorganizmaları içeren çeşitli probiyotiklerle düzenlenebilmektedir. Son yıllardaki çalışmalarla bağırsak mikrobiyotasındaki dengesizliğin ve hastalıklardaki rolünün anlaşılması ile bağırsak mikrobiyotasının probiyotikler kullanılarak modüle edilebileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- (1) Bäckhed, 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.
- (2) Rodríguez, J. M., Murphy, K., Stanton, C., Ross, R. P., Kober, O. I., Juge, N., Avershina, E., Rudi, K., Narbad, A., Jenmalm, M. C., Marchesi, J. R., Collado, M. C. 2015. The composition of the gut microbiota

throughout life, with an emphasis on early life. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 26: 26050.

(3) Lloyd-Price, J., Mahurkar, A., Rahnavard, G., Crabtree, J., Orvis, J., Hall, A. B., Brady, A., Creasy, H. H., McCracken, C., Giglio, M. G., McDonald, D., Franzosa, E. A., Knight, R., White, O., Huttenhower, C. 2017. Strains, functions and dynamics in the expanded Human Microbiome Project. *Nature*. 550(7674):61-66.

(4) Human Microbiome Project Consortium. 2012. A framework for human microbiome research. *Nature*. 486(7402): 215-221.

(5) Gill, S. R., Pop, M., Deboy, R. T., Eckburg, P. B., Turnbaugh, P. J., Samuel, B. S., Gordon, J. I., Relman, D. A., Fraser-Liggett, C. M., Nelson, K. E. 2006. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*. 312(5778): 1355-1359.

(6) Grice, E. A., Segre, J. A. 2011. The skin microbiome. *Nature Reviews Microbiology*. 9(4): 244-253.

(7) Egert, M., Simmering, R. 2016. The Microbiota of the Human Skin. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 902:61-81.

(8) Danser, M. M., Gómez, S. M., Van der Weijden, G. A. 2003. Tongue coating and tongue brushing: a literature review. *International Journal of Dental Hygiene*. 1(3):151-158.

(9) Asakawa, M., Takeshita, T., Furuta, M., Kageyama, S., Takeuchi, K., Hata, J., Ninomiya, T., Yamashita, Y. 2018. Tongue Microbiota and Oral Health Status in Community-Dwelling Elderly Adults. *mSphere*. 3:4-18.

(10) Hull, M. W., Chow, A. W. 2007. Indigenous microflora and innate immunity of the head and neck. *Infectious Disease Clinics of North America*. 21(2):265-282.

(11) Vaneechoutte M. 2017. The human vaginal microbial community. *Research in Microbiology*. 168(9-10):811-825.

(12) Mendling, W. 2016. Vaginal Microbiota. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 902:83-93.

(13) Smith, S. B., Ravel, J. 2017. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology. *The Journal of Physiology*. 595(2):451-463.

(14) Sommer, F., Bäckhed, F. 2013. The gut microbiota-masters of host development and physiology. *Nature Reviews Microbiology*. 11(4):227-238.

(15) Morrison, D. J., Preston, T. 2016. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes*. 7(3):189-200.

- (16) Macfarlane, S., Macfarlane, G. T. 2003. Regulation of short-chain fatty acid production. *The Proceedings of The Nutrition Society*. 62(1):67-72.
- (17) Corrêa-Oliveira, R., Fachi, J. L., Vieira, A., Sato, F. T., Vinolo, M. A. 2016. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clinical & Translational Immunology*. 5(4): 73.
- (18) Thursby, E., Juge, N. 2017. Introduction to the human gut microbiota. *The Biochemical Journal*. 474(11): 1823-1836.
- (19) Wang, B., Yao, M., Lv, L., Ling, Z., Li, L. 2017. *The Human Microbiota in Health and Disease*. Engineering, 3:71-82.
- (20) Plaza-Diaz, J., Ruiz-Ojeda, F. J., Gil-Campos, M., Gil, A. 2019. Mechanisms of Action of Probiotics. *Advances in Nutrition*. 10(suppl_1): 49-66.
- (21) Ouwehand, A. C., Salminen, S., Isolauri, E. 2002. Probiotics: an overview of beneficial effects. *Antonie van Leeuwenhoek*. 82: 279-289.
- (22) Azad, M., Sarker, M., Li, T., Yin, J. 2018. Probiotic Species in the Modulation of Gut Microbiota: An Overview. *BioMed Eesearch International*. 2018: 9478630.
- (23) McCarville, J. L., Caminero, A., Verdu, E. F. 2016. Novel perspectives on therapeutic modulation of the gut microbiota. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 9(4): 580-593.
- (24) Gibson, G. R., Roberfroid, M. B. 1995. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *The Journal of Nutrition*. 125(6): 1401-1412.
- (25) Davani-Davari, D., Negahdaripour, M., Karimzadeh, I., Seifan, M., Mohkam, M., Masoumi, S. J., Berenjian, A., Ghasemi, Y. 2019. Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications. *Foods*. 8(3): 92.

BÖLÜM 2

NUTRİGENOMİK YAKLAŞIMDA PROBİYOTİKLERİN ÖNEMİ

Gülşah KOÇ

İstanbul Aydın Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı gulsahkoc@aydin.edu.tr

Giriş

Nutrigenomik, genler, beslenme ve sağlık arasındaki ilişkileri ve insan sağlığına etkilerini inceleyen yeni bir alandır. Bir başka ifadeyle, nutrigenomik, "gıdaların, bir bireyde genetik bilginin ekspresyonunu nasıl etkilediği ve bireyin genetik yapısının besin metabolizması ve diğer biyoaktif bileşenlere nasıl tepki verdiğinin araştırılması" olarak tanımlanmaktadır (1).

Nutrigenomik açıdan, besinlerin genler üzerindeki etkileri üç şekilde meydana gelmektedir. Birincisi, besin maddeleri reseptörler ile etkileşerek DNA'ya bağlanabilen bir transkripsiyon faktörü gibi davranabilir ve gen ifadesini değiştirebilir. İkincisi, besin maddeleri, gen ifadesini etkileyen epigenetik etkileşimler (DNA metilasyonu ve kromatin yeniden şekillenmesi gibi) yaratabilir. Üçüncüsü ise bireyler arasındaki genetik varyasyonlar (tek nükleotid polimorfizmi) nedeniyle diyetle verilen yanıt değişebilir (2). Diyetle karşı verilen tüm bireysel yanıtlar, nutrigenomik alanına yardımcı teknolojiler (genomik, transkriptomik, proteomik, metabolomik, epigenomik) ve mikrobiyota ile aydınlatılabilmektedir. Besin alımı ve mikrobiyota arasındaki güçlü ilişki anlaşılmaya başlandığından beri probiyotik gıdaların insan sağlığına etkileri önem kazanmış ve ciddi bir tartışma konusu olmuştur.

2.1 Omik teknolojilerin tanımı ve beslenmedeki yeri

Bir organizmada bulunan genlerin tümünü (genom) incelemek için kullanılan yöntemler bütününe genomik denir. Genomik, genomların yapısına, işleyişine, haritalanmasına ve düzenlenmesine odaklanan disiplinler arası bir bilim alanıdır. Genomik teknolojiler, bireyler arasında DNA baz dizilişi bakımından bazı farklılıklar olduğunu ortaya koymuştur. Ortalama her 1000 baz da bir oluşan en basit genomik farklılıklara ‘tek nükleotit polimorfizmleri’ (SNP) denilmektedir. Genetik polimorfizmler, hastalık nedeni değildir, ancak hastalığa yatkınlık nedeni olabilirler. Bazı gen polimorfizmleri bir hastalık riskini artırırken, bazıları azaltabilmekte, bazı polimorfik alleller ise yalnızca çevresel bir faktörün etkisi altındayken risk yaratabilmektedir (3,4). Bilindiği üzere tüm vücut hücrelerimizde yer alan nükleer DNA aynı olmasına karşın dokuya özgü gen ekspresyonu değişkendir. Genler etkilerini, mRNA transkripsiyonu yani gen ifadesi ile ortaya çıkarırlar. Burada karşımıza transkriptom ifadesi çıkmaktadır. Transkriptom; belli bir zamanda bir hücre veya dokudaki gen transkriptlerinin (mRNA) tümünü ifade eder. Transkriptomik ise, mRNA transkriptlerinin eş zamanlı incelenmesidir ve bir örnekte bulunan mRNA miktarına bağlı olarak genlerin seçilmiş bir alt grubunun veya tamamının ekspresyon düzeyini ölçmeyi hedeflemektedir (5). mRNA düzeylerinin, kodlanmış proteinin aktivitesini yansıtmaması ve post-translasyonel modifikasyonlar ile ilgili bilgi sağlayamaması proteomik alanının ortaya çıkmasına neden olmuştur. Proteomik, belli bir zamanda belli bir yerde bulunan tüm proteinlerin yapılarını, yerleşimlerini, miktarlarını, translasyon sonrası modifikasyonlarını, doku ve hücrelerdeki işlevlerini, diğer proteinlerle ve makro moleküllerle olan etkileşimini sunan bir disiplindir (6). Hücresel bilgi, genomik DNA'dan mRNA transkriptlerine çevrilir ve daha sonra proteinlere dönüştürülür. Genden proteine uzanan bu süreç, bireylerin fenotipini açıklamaya

yetmemektedir. Biyokimyasal reaksiyonların ara ürünleri olan metabolitler, hücre içerisinde gerçekleşen çok sayıda farklı metabolik olayın işleyişi hakkında bilgi vermektedir. Molekül ağırlıkları 50-1500 Da arasında olan metabolitler; peptitler, oligonükleotidler, şekerler, nükleozidler, organik asitler, ketonlar, aldehitler, aminler, amino asitler, lipitler, steroidler, ve alkaloidler gibi moleküllerdir. Metabolom, genomun son ürünüdür ve belirli bir fizyolojik durumda, hücre, doku veya organizmada bulunan metabolitlerin toplamından oluşmaktadır. Metabolomik, biyoloji, kimya ve matematik içeren multidisipliner bir alandır (7). Son yıllarda en çok dikkati çeken omik teknolojisi ise epigenomiktir. DNA dizisinde herhangi bir değişiklik olmaksızın gen ifadesini çeşitli modifikasyonlarla değiştiren mekanizmalara epigenetik denilmektedir. Epigenetik kalıplar, DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve transkripsiyon sonrası seviyede mikro RNA'larla düzenlenmeyi içermektedir. Epigenetik patern, prenatal dönemde oluşturulur ve normalde bireyin tüm yaşamı boyunca korunur, ancak kimyasal ajanlar, beslenmedeki değişiklikler gibi çevresel faktörlerle değiştirilebilir. Epigenomik, DNA üzerinde gerçekleşen tüm bu dinamik süreci inceler. Tüm omik teknolojileri birbirleri ile bağlantılıdır ve bir düzen içerisinde (8,9). Organizmadaki metabolik süreçlerin tümü, omik teknolojilerin yardımıyla aydınlatılmaya çalışılmaktadır.

2.2 Omik teknolojilerin mikrobiyota ve probiyotiklerle ilişkisi

Metabolik süreçlerde sadece insan nükleer genomu mu etkilidir? Gastrointestinal kanalda kolonize olan bakteri, virüs, mantar, protozoa gibi mikroorganizmalardan oluşan bir ekosistem mevcuttur, mikrobiyota adı bu karmaşık topluluk içerisinde, bir bireyin bağırsaklarında 1000'den fazla bakteri türü olduğu tespit edilmiştir (10,11). Bir insanın bağırsak mikrobiyotasının yaklaşık 3 milyon genden oluştuğu belirlenmiştir ve bu durumda bağırsak mikrobiyotası genom topluluğu, insan genomundan 150 kat daha

büyükür (12). Bağırsak mikrobiyotası, polisakkaritlerin parçalanması, polifenollerin ve vitaminlerin sentezlenmesi işlemlerinde görev alan fakat insan genomu tarafından kodlanmayan bazı enzimleri sağlayarak metabolizmaya önemli katkıda bulunur. Sağlıklı ve hasta bireylerin fekal mikrobiyotalarını karşılaştıran çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasının enflamatuar bağırsak hastalığı (IBD), irritabl bağırsak sendromu (IBS), kolon kanseri ve antibiyotik ile ilişkili diyare gibi bir dizi gastrointestinal hastalığın etiyoijisi ve/veya gelişiminde önemli bir rol oynadığını güçlü bir şekilde göstermektedir. Bağırsak mikrobiyotasının hem bileşimi hem de çeşitliliği, metabolik sendrom, diyabet, obezite ve kardiyovasküler hastalıklar dahil olmak üzere birçok metabolik bozukluğun gelişimi için potansiyel risk faktörü olarak tanımlanmaktadır (13,14).

Bağırsak mikrobiyotasının insan sağlığında oynadığı kritik rol, özellikle beslenme metabolizmasıyla ilişkisini tanımlamak için araştırmaları teşvik etmiştir. Bir çalışmada, bağırsak mikrobiyota profili, 800 katılımcı grubunun tümünün dışkı örneklerinde 16S rRNA ve metagenomik sekanslama ile yapılmıştır. Farklı özelliklere ve fonksiyonlara sahip çok sayıda mikrobiyomun, yemek sonrası glukoz yanıtı analiz edilmiştir. Değerlendirmeler neticesinde oluşan algoritmaya göre, 21 faydalı ve 28 faydalı olmayan mikrobiyom ortaya konmuştur. Örneğin, *Eubacterium rectale* bakteri sayısının çok olması yararlı, oysa *Parabacteroides distasonis* bakteri sayısının çok olması ise yararsız olarak nitelendirilmiştir (15).

Çok sayıda çalışma, bağırsak mikrobiyotasının beslenme düzeni ile değişebildiğini göstermektedir. Bağırsak mikrobiyotasının beslenmedeki yerini vurgulayan örneklerden bazıları, kırmızı et tüketimiyle, ateroskleroz gelişimi arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalardır (16,17). Bu çalışmalarda, kırmızı et tüketiminden sonra bağırsak mikrobiyota metabolizması ile üretilen trimetilamin

(TMA) ve proatrogenik metabolit trimetilamin-N oksit (TMAO)'in, insan ve farelerde plazma düzeylerinde artış gösterdiği ve bu durumun ateroskleroz riskinin artması ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Kırmızı et tüketimini azaltmayı, genel bağırsak mikrobiyal düzeni için tavsiye eden bu çalışmalar, aynı zamanda kırmızı et tüketimi ve mortalite arasındaki ilişkinin bir dereceye kadar mikrobiyota türevli metabolitlere bağlı olabileceğini ortaya koymuştur (17, 18). Başka bir araştırmada, tatlandırıcı tüketimindeki artışın, hassas bağırsak mikrobiyotası olan bireylerde glikoz intoleransı gelişmesine yol açtığı gösterilmiştir. Ancak, kullanılan yüksek tatlandırıcı dozu ve sınırlı sayıda katılımcı (n = 7) göz önüne alındığında, verilen sonuçlar hala tartışmalıdır (19).

Bağırsak mikrobiyotasının öneminin vurgulandığı çalışmalar çarpıcı bir şekilde artarken probiyotik terimi ile karşı karşıya kalmaktayız. Probiyotikler, “Pro” ve “biota” kelimelerinin birleşiminden oluşmuş, yaşam için anlamını taşıyan ve sağlığa faydalı, canlı bakteri içeren yiyecekler olarak tanımlanmaktadır (20). Probiyotikler, yeterli miktarda alındıklarında endojen mikrofloranın özelliklerini geliştirerek, konakçı sağlığını olumlu yönde etkilemektedir. Daha sağlıklı bir yaşam sürmek, vücut direncini artırmak, gastrointestinal problemlerle ve hastalıklarla mücadele etmek için probiyotik tüketiminin gerekli olduğunu belirten çok sayıda çalışma mevcuttur (21). Beslenme düzeninde yetersiz probiyotik alımında ise obezite, ateroskleroz, diyabet, metabolik sendrom, bağırsak hastalıkları ve hatta çeşitli kanser türlerinin meydana gelebileceği son yıllardaki araştırmalarda belirtilmektedir (22).

Bağırsak bakterilerinin insan sağlığını etkilediği muhtemel mekanizmalar hala araştırılmakta olsa da, epigenetik mekanizmalar oldukça etkili rol oynamaktadır. Konakçıda bağırsak mikroorganizmaları ile indüklenen epigenetik değişiklikler doğrudan veya dolaylı mekanizmalarla besine verilen yanıtı

değiştirmektedir (23). Gebelik sürecinde, endojen bağırsak ve vajen mikrobiyotasından üretilen birçok düşük moleküler ağırlıklı metabolit ve sinyal molekülleri plasenta yoluyla fetusa geçerek, metabolizma üzerine natal ve postnatal dönemlerde yaşam boyu genlerin epigenomik aktivasyonu veya baskılanmasına neden olur. Diğer bir ifadeyle, annenin gebelik döneminde probiyotik gıdalardan zengin beslenmesi, bebeğin genomunda DNA metillenmesini yönetecek metabolitlerin oluşmasını sağlamaktadır. Doğru ve etkin bir şekilde işleyen epigenomik profil, bebeğin sağlıklı gelişmesine olanak tanımaktadır. Gebelik dönemini takiben emzirme döneminde de probiyotik gıdalarla beslenmenin desteklenmesi çok önemlidir. Anne sütünden alınan oligosakkaritler, bebeğin bağırsak mikrobiyotası tarafından kullanılarak, organizmanın biyokimyasal reaksiyonları için gerekli metabolitlerin oluşmasını sağlamaktadır. Yetersiz beslenme ise, probiyotik bakterilerin yeterince metabolit üretememesine (metil grubu ve kofaktör sağlama gibi) neden olur ve epigenomik mekanizma işleyişini değiştirir. Bu durum, gen ekspresyonunu değiştireceği için obezite, kardiyovasküler hastalıklar, kanser gibi bazı hastalıklarla karşılaşırız (24). Epigenetik sürecin sağlıklı işlemesi için özellikle metil donörler (örn., Folat ve vitamin B12) ile zenginleştirilmiş diyetler, yeşil çay polifenolleri, soya fasulyesi isoflavonu ve brokoli filizi sulforafan gibi metabolitlerce zengin olan biyoaktif diyetler beslenme biçimi olarak tercih edilmelidir (25).

Mikrobiyota, genler ve çevresel faktörler bir araya geldiğinde metabolizmayı oluşturmaktadır. Metabolizma, tüm organizmalarda gerçekleşen yaşamı sürdüren biyokimyasal süreçleri ifade eder. Her organizma metabolik homeostaz için çaba gösterir ve bu biyolojik dengeyi sağlamak için sürekli olarak çeşitli metabolitleri üretir. Bir organizmadaki biyolojik sistemler, hastalık, genetik faktörler ve çevresel faktörler gibi nedenlerle bozulduğunda metabolik profil de

sıklıkla değişir. Hastalık neden-sonuç ilişkisini bulmak, ilaç etkileşimlerini ve etki mekanizmalarını bulmak ve elde edilen verilere göre kişiye uygun beslenme düzeni oluşturmak için metabolitler, biyobelirteç adaylardır. Tüm metabolitlerin ayrıntılı ve kantitatif ölçümü hastalık teşhisi veya toksik ajanların fenotip üzerindeki etkilerini araştırmada en ideal yöntemdir (Metabolik Profillemeye). Metabolomik araştırmalarda serum, plazma, idrar, beyin omurilik sıvısı, lenf sıvısı, safra, gaita ve tükürük gibi örnekler kullanılarak çalışma yapılmakta, elde edilen veriler ise biyoformatik yöntemlerle analiz edilmektedir (26, 27). Metabolitler, aslında yıllardır hastalık teşhisinde kullanılmaktadır. Diyabette kan şekeri, koroner kalp hastalığında kolesterol düzeyi saptayarak hastalık tedavisine yön vermek gibi. Bir kişide kolesterol yüksekliği saptandığında koroner sorunu yaşanabileceği söylenebiliyor olsa da, bu bilgi örneğin beş farklı belirteçle daha güçlendirilirse bu sorunun neden yaşanacağı da bilinebilir. Metabolomik analiz sadece bilgi sunmaz, açıklamalarda da bulunur. Bir başka ifadeyle, metabolomik analiz ile sadece hastalık tanısı değil, aynı zamanda kökeni de ortaya çıkarılmaya çalışılmaktadır. İnsan mikrobiyomları (özellikle probiyotikler) metabolomik ile birlikte, nutrigenomik çalışmalarında önemli rol oynayan değerli hedeflerdir.

2.3 Sonuç

Gelecekte, bilimsel araştırmalar neticesinde, yeni mikrobiyal metabolomik biyobelirteçlerin keşfi, kişiye özgü beslenme yaklaşımı için çok önemli bilgiler sağlayacaktır. ‘Hangi probiyotik? Hangi metabolit? Hangi hastalık, neden?’ sorularının yanıtları verildiğinde hem kişiye özgü beslenme düzeni oluşturulabilecek hem de benzer metabolik profillere sahip bireyler gruplandırılarak (Metabotipleme), uygun ilaç-doza sınıflandırılması yapılabilecektir. Genetik yapıya uygun bir diyet ile bazı hastalıkların önüne geçilmesi planlanmaktadır. Mikrobiyota, metabolitler, genomik

bilgi ve çevresel faktörlerin bir arada değerlendirildiği bütüncül bir yaklaşım tarzı sağlık alanında yeni bir dönem başlatacaktır.

KAYNAKLAR

- (1) Kaput, J., Dawson, K. 2007. Complexity of type 2 diabetes mellitus data sets emerging from nutrigenomic research: a case for dimensionality reduction? *Mutation Research*. 622(1–2): 19-32.
- (2) German, J. B., Roberts, M. A., Watkins, S. M. 2003. Personal metabolomics as a next generation nutritional assessment. *The Journal of Nutrition*.133: 4260-66.
- (3) Lander, E. S., Linton, L. M., Birren, B., Nusbaum, C., Zody, M. C., Baldwin, J., Devon, K., Devar, K., Doyle, M., FitzHugh, W., et al. 2001. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 409: 860-921.
- (4) Carlson, C. S., Eberle, M. A., Rieder, M. J., Smith, J.D., Kruglyak, L., Nickerson, D. A. 2003. Additional SNPs and linkage-disequilibrium analyses are necessary for whole-genome association studies in humans. *Nature Genetics*.33: 518-521.
- (5) Başaran, E., Aras, S., Cansaran-Duman, D. 2010. Genomik, Proteomik, Metabolik Kavramlarına Genel Bakış ve uygulama Alanları. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*. 67(2): 85-96.
- (6) Barnouin, K. 2011. Guidelines for experimental design and data analysis of proteomic mass spectrometry-based experiments. *Amino Acids*. 40: 259-260.
- (7) Newgard, C. B. 2017. Metabolomics and Metabolic Diseases: Where Do We Stand? *Cell Metabolism*. 25: 43-56.
- (8) Oliver, S. S., Denu, J. M. 2011. Dynamic interplay between histone H3 modifications and protein interpreters: emerging evidence for a “histone language”. *Combining Chemistry and Biology*. 12: 299-307.
- (9) Choi, S. W., Friso, S. 2010. Epigenetics: a new bridge between nutrition and health. *Advances in Nutrition*. 1: 8-16.
- (10) Neish, A. S. 2009. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology*. 136(1): 65-80.
- (11) Rajilić-Stojanović, M., de Vos, W. M. 2014. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS Microbiology Reviews*. 38: 996-1047.

- (12) Zhang, Q., Raoof, M., Chen, Y., Sumi, Y., Sursal, T., Junger, W., Brohi, K., Itagaki, K., Hauser, C. J. 2010. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature*. 464: 104-107.
- (13) Greenblum, S., Turnbaugh, P. J., Borenstein, E. 2012. Metagenomic systems biology of the human gut microbiome reveals topological shifts associated with obesity and inflammatory bowel disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 109: 594-599.
- (14) Marchesi, J. R., Adams, D. H., Fava, F., Hermes, G. D. A., Hirschfield, G. M., Hold, G., Quraishi, M. N., Kinross, J., Smidt, H., Tuohy, K. M., et al. 2016. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut*. 65: 330-339.
- (15) Zeevi, D., Korem, T., Zmora, N., Israeli, D., Rothschild, D., Weinberger, A., Ben-Yacov, O., Lador, D., Avnit-Sagi, T., Lotan-Pompan, M., et al. 2015. Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses. *Cell*. 163: 1079-1095.
- (16) Koeth, R. A., Wang, Z., Levison, B. S., Buffa, J. A., Org, E., Sheehy, B. T., Britt, E. B., Fu, X., Wu, Y., Li, L., et al. 2013. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nature Medicine*. 19: 576-585.
- (17) Tang, W. H. W., Wang, Z., Levison, B. S., Koeth, R. A., Britt, E. B., Fu, X., Wu, Y., Hazen, S. L. 2013. Intestinal Microbial Metabolism of Phosphatidylcholine and Cardiovascular Risk. *The New England Journal of Medicine*. 368: 1575-1584.
- (18) Zmora, N., Zeevi, D., Korem, T., Segal, E., Elinav, E. 2016. Taking it Personally: Personalized Utilization of the Human Microbiome in Health and Disease. *Cell Host Microbe*. 19: 12-20.
- (19) Suez, J., Korem, T., Zeevi, D., Zilberman-Schapira, G., Thaiss, C. A., Maza, O., Israeli, D., Zmora, N., Gilad, S., Weinberger, A., et al. 2014. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature*. 514: 181-186.
- (20) Coşkun, T. 2006. Pro-, Pre- ve Sinbiyotikler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 49: 128-148.
- (21) Hogenová, H. T., Zákostelská, Z. J., Petanová, J., Kverka, M. 2019. Microbiota, immunity and immunologically-mediated diseases. *Vnitřní Lékarství*. 65(2): 98-107.
- (22) Gholizadeh, P., Mahallei, M., Pormohammad, A., Varshochi, M., Ganbarov, K., Zeinalzadeh, E., Yousefi, B., Bastami, M., Tanomand, A., Mahmood, S. S., et al. 2019. Microbial balance in the intestinal

microbiota and its association with diabetes, obesity and allergic disease. *Microbial Pathogenesis*. 127: 48-55.

(23) Jacobs, D. M., Gaudier, E., van Duynhoven, J. 2009. Non-Digestible Food Ingredients, Colonic Microbiota and the Impact on Gut Health and Immunity: A Role for Metabolomics. *Current Drug Metabolism*. 10(1): 41-54.

(24) Berti, C., Agostoni, C., Davanzo, R., Hyppönen, E., Isolauri, E., Meltzer, H. M., Steegers-Theunissen, R. P., Cetin, I. 2017. Early-life nutritional exposures and lifelong health: immediate and long-lasting impacts of probiotics, vitamin D, and breastfeeding. *Nutrition Reviews*. 75(2): 83-97.

(25) Bhat, M. I., Kapila, R. 2017. Dietary metabolites derived from gut microbiota: critical modulators of epigenetic changes in mammals. *Nutrition Reviews*. 75(5): 374-389.

(26) Wishart, D. S. 2008. Metabolomics: applications to food science and nutrition research. *Trend Food Science Technology*. 19(9): 482-493.

(27) Giuseppe, A., James, L. 2013. An Emerging Role for Metabolomics in Nutrition Science. *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics*. 6: 181-200.

BÖLÜM 3

OBEZİTE VE MİKROBİYOTA

Burak KANKAYA, Süleyman BÜYÜKAŞIK, Halil ALIŞ

İstanbul Aydın Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

burakkankaya@aydin.edu.tr

suleymanbuyukasik@aydin.edu.tr

halilalis@aydin.edu.tr

Giriş

Obezite, Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımıyla sağlığı bozacak düzeyde vücutta anormal veya aşırı derecede yağ birikmesi olarak tanımlanmıştır. Tüm Dünya'da obezite insidansı ve obeziteye bağlı hastalıklar hızla artmaktadır. Tüm Dünya'da 650 milyon obez olmak üzere 1.9 milyar aşırı kilolu insan olup obezite pandemi olarak değerlendirilmektedir. Obezite, başlangıçta gelişmiş ülkelerin sorunu olarak kabul edilirken gelişmekte olan ülkelere de gelir düzeylerinin artması, batı yaşam tarzının benimsenmesi, enerji alımı artarken enerji harcanmasının azalması ve nihayet kırsaldan kente göç olgusu ile birlikte kaçınılmaz olmuştur. Sonuçta obezite prevalansı, dünyada doğu-batı veya zengin-yoksul toplum ayırımı gözetmeksizin giderek artmaktadır (1). Ayrıca obez bir topluma sahip olan ülkelerin sağlık alanındaki harcamaları ve iş gücü kaybı giderek artmaktadır. Günümüzde önlenebilir ölümlerin sigaradan sonra gelen ikinci önemli nedeni obezitedir (2). Obezitenin gelişimi, genetik ve çevresel faktörleri içeren karmaşık bir süreçtir. Vücut ağırlığını belirleyen, iştah, enerji harcaması ve diğer metabolik fonksiyonların kontrolünü etkilediği tahmin edilen çeşitli genler söz konusudur. Bu genetik duyarlılık obeziteye karşı genel duyarlılığın küçük bir kısmını açıklayabilir ve Batı diyeti ile ilişkili genel görüş bu hastalığın görülme sıklığını

açıklayamaz. Genel olarak, obezitenin gelişmesine ve sonuçlarına yol açan karmaşık yollar yeterince anlaşılamamıştır. Son yıllarda, özellikle yüksek verimli sıralama teknolojilerinin gelişimi ile bağırsak mikrobiyotasının obezite gelişiminde potansiyel olarak rol oynadığı saptanmıştır (3). İnsan bağırsağı çok fazla sayıda ve bağırsak mikrobiyotası olarak adlandırılan mikroorganizmaların çeşitliliğini içerir. İnsan bağırsak mikrobiyotası, anaerobik bakterilerin baskın olduğu 2000'e kadar tür de dahil olmak üzere en az 10^{14} bakteriden oluşur. Bağırsak mikrobiyotasının, konakçının besin metabolizması, ksenobiyotik ve ilaç metabolizması, bağırsak mukozal bariyerinin yapısal bütünlüğünün korunması, immüno-modülasyon ve patojenlere karşı korunma gibi spesifik fonksiyonları tanımlanmıştır (4).

Bağırsak mikrobiyota bileşiminin kalitatif ve kantitatif değişimleri disbiyosiz olarak tanımlanmakta olup yapılan çalışmalar bu durumun hem bağırsak hem de bağırsak dışı rahatsızlıklarının gelişmesi ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. İrritabl barsak sendromu (5), inflamatuvar barsak hastalığı (6,7) , kolorektal kanser (8,9) , alerjik hastalıklar (10), alkolsüz steatohepatit (11,12) , arteriosklerotik hastalıklar (13,14) , çeşitli nörolojik hastalıklar (15) ve metabolik sendromlar (16,17) , en önemlisi diyabet ve obezite (18,19) disbiyosiz ile ilişkileri gösterilmiştir. Aşırı kilo ve obezite ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda, obez bireylerde mikrobiyota bileşiminin yağsız bireylerden farklı olduğu, bileşiminde modifikasyonlarının olabileceği, enerji metabolizmasını modüle etmede temel rol oynadığı ve vücut kitle indeksi (VKİ) artış / azalmaları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (18,19).

Bu verilere dayanılarak bağırsak mikrobiyotasının probiyotiklerle manipülasyonunun obeziteyi önlemenin ve tedavi etmenin olası bir yöntemi olduğu düşünülmektedir.

3.1 Obezitede mikrobiyota

Bağırsak mikrobiyotasının obezite üzerindeki rolüyle ilgili ilk çarpıcı ve kesin kanıt, mikropsuz farelerde yapılan çalışmalardan geldi. Geleneksel olarak yetiştirilmiş fareler, mikropsuz koşullar altında yetiştirilenlere kıyasla % 42 daha fazla toplam vücut yağı içermektedir (20).

Genetik olarak obez farelerin bağırsak mikrobiyota kompozisyonunun, aynı diyetle beslenen kardeşlerinden önemli ölçüde farklı olduğu gösterilmiştir (21). Obez bireylerin dışkılarını alan deneklerde daha büyük yağ artışları olmuştur (18). Ayrıca, bağırsak mikrobiyotasının yetişkin insanlardan mikropsuz farelere transplantasyonunu yapan çalışmalar, obezite ile ilgili mikrobiyota fenotiplerinin transfer edilebileceğini açıkça gösterdi ve bağırsak mikrobiyosunun vücut ağırlığının ve yağ birikiminin belirlenmesinde çok önemli bir rol oynadığını doğrulamıştır (22,23).

Obez ve zayıf bireylerin bağırsak mikrobiyotasındaki kompozisyonu değerlendiren çalışmalarda, obez bireylerde *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* türlerinin farklı prevalans gösterdiği izlenmiştir (5,18). Ayrıca, obeziteye sahip insanlar sıklıkla daha düşük bakteri çeşitliliğine sahipti. Yapılan hayvan çalışmaları *Firmicutes/Bacteroidetes* oranının artması obezite belirteci olarak kullanılabilirliği gösterilmiştir (18). Ayrıca, diyet veya antibiyotik verilerek bağırsak mikrobiyota manipülasyonu yoluyla benzer modifikasyonların elde edilebileceği bulunmuştur (18,24). F/B oranındaki bu modifikasyonlar obezitenin önlenmesine ve tedavisine olanak sağlayabileceği sonucuna varılabilir. Ancak, insanlarda yapılan çalışmalar benzer sonuçları vermemiştir (25-31). Mevcut veriler çerçevesinde obezite basitçe diyet gibi dış faktörlerin sonucudur. Bununla birlikte *Bifidobacterium*, *Oscillospira*, *Erwinia*, *Succinivibrio* ve *Alistipes* cinsleri koruyucu

olarak kabul edildi, çünkü normal kilolu kişilerde obez bireylere göre daha fazla miktarda bulunurlar (32,33). Öte yandan, *Enterobacter* (34) ve *Bacteroides* (29) obez bireylerde belirgindi ve obezite gelişimini destekleyen mikrobiyal faktörler olarak kabul edildi. *Lactobacillus* gibi bazı bakteriyel cinsler için çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (35).

3.2 Mikrobiyota ve enerji metabolizması

Bağırsak mikrobiyotası, kısa zincirli yağ asidi üretimi, safra asidi metabolizmasının düzenlenmesi ve metabolik endotoksemi indüksiyonu/korunma gibi mekanizmalarla enerji metabolizmasında rol oynamaktadır.

Bağırsak mikrobiyotasının sindirilemeyen polisakkaritleri fermente ettiği, dolayısıyla asetat, propiyonat ve butirat olmak üzere çok miktarda kısa zincirli yağ asidi (KZYA) ürettiği bilinmektedir (36). Bağırsak mikrobiyotasının tümü fermantasyon yeteneğine sahip değildir. KZYA'ların kalitatif ve kantitatif üretimi bakteri türü ve substrat türüne göre değişir. Farklı KZYA'lar farklı metabolik özelliklere sahip olabilir. KZYA'lar, günlük enerji kaynağının yaklaşık 10%'unu oluşturan önemli bir enerji kaynağını temsil eder (37) ve obez yetişkinlerin ve çocukların dışkı örneklerinde daha yüksek konsantrasyonlarda bulunabilir (30). KZYA'lar bağırsak epitel hücrelerinde (38) eksprese edilen G-protein-bağlı reseptörler Gpr41 ve Gpr43 ile etkileşime girerek, peptid YY (PYY) ve glukagon benzeri peptid bir (GLP-1) üretimini indükler. Bu iki hormon bağırsak hareketliliğini azaltır (39), tokluğu artırır ve enerji alımını bastırır (40). KZYA Gpr41 ve Gpr43 etkileşimleri ile İnsülin direnci, lipogenez ve artmış trigliserit depoları gibi obeziteye bağlı metabolik bozuklukların gelişmesinden sorumlu olan leptin üretimini stimüle eder (41) ve enflamatuar yanıtı artırır (42).

Asetat yıllarca metabolik sendrom ile ilişkili olduğu (43) düşünülmesine rağmen son zamanlarda yüksek miktar asetatın iştah azalması, yağ dokuda lipit birikiminde belirgin azalma, karaciğerde yağ birikimine karşı koruma ve glukoz toleransını arttırdığı gösterilmiştir (44,45).

Propionat, erken emildiğinden ve dolaşımdaki yüksek konsantrasyonlarda bulunabileceğinden, önemli sistemik metabolik etkilerle ilişkilidir. Propiyonatın PYY, GLP-1 ve leptin seviyelerini arttırdığı, serum kolesterol seviyelerini ve karaciğer lipogenezini azalttığı ve doyumunu indüklediği ve böylece kilo kontrolüne güçlü bir şekilde katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca, bağırsakta epitel koruyucu etki ile kanser gelişim riskini azaltmakta olduğu düşünülmektedir (46).

Çoğunlukla kolonositler tarafından bir enerji kaynağı olarak kullanılan ve dolaşımda az miktarda tespit edilen Butirat (47), bağırsak düzeyinde güçlü, anti-enfektif ve anti-enflamatuar özellikler gösterir (48). Ayrıca, gıda alımını veya enerji tüketimini değiştirmeden vücut ağırlığındaki artışları önleyebildiği, insülin duyarlılığını arttırdığı ve solunumsal değişim oranını azalttığı görülmektedir (49).

Mikrobiyal enzimlerin etkisi ile safra asitleri dekonjuge edilir. Serbest safra asitlerinin membran bütünlüğünü bozucu etkinliği vardır (50). Bu etkiden korunmak amacıyla hidrolize edilirler. Bakteriyel safra tuzu hidrolazları (BSH), *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus* ve *Clostridium* cinslerinde bulunanlar dahil olmak üzere çeşitli mikrobiyal türler tarafından üretilir (50). Dekonjuge safra asitleri zayıf bir şekilde emilir ve esas olarak dışkı ile atılır. Bu, serum kolesterol seviyelerini azaltabilir, çünkü hayvan çalışmalarında kolesterolden de novo safra asidi sentezi uyarıldığı kanıtlanmıştır (51).

BSH aktivitesi farnesoid X reseptörü (FXR) ve G-protein bağlı safra asidi reseptörü (TGR5) aracılığıyla vücut ağırlık değişimine neden olabilir. FXR, karaciğerde ve ince bağırsakta ilgili genlerin ekspresyonunu modüle ederek safra asitlerinin sentezini, taşınmasını ve enterohepatik dolaşımını düzenler. FXR aktivitesi üzerindeki bağırsak mikrobiyota etkisinin vücut ağırlığı artışı ve glukoz ve lipid homeostazı için kritik olduğu görülmektedir (52). FXR eksikliği olan hayvanlar obeziteden korunur ve FXR aktivitesinin farmakolojik inhibisyonunun obeziteyi azaltmak ve ilgili metabolik bozuklukları tedavi etmek için potansiyel bir yöntem olduğu düşünülmektedir (50). FXR'ye benzer şekilde, TGR5 enerji homeostazı, safra asidi homeostazı ve glukoz metabolizmasında yer alan metabolik bir regülatördür (53). Obez farelerde, TGR5 sinyalinin bağırsak glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) salınımını indüklediği, karaciğer ve pankreas fonksiyonunun artmasına ve glukoz toleransının artmasına yol açtığı gösterilmiştir (54). Bağırsakta faydalı bakteriler arasında safra asidi homeostazını ve fonksiyonlarını düzenlemede önemli bir rol *Akkermansia muciniphila*'nın yaptığı gibi görünmektedir (55).

Artan plazma lipopolisakkarit (LPS) konsantrasyonları, metabolik endotoksemi dahil olmak üzere metabolik düzensizlikler ile ilişkilidir. LPS, bağırsak mikrobiyotasının yaklaşık %70'ini oluşturan Gram-negatif bakterilerin dış zarının ana glikolipid bileşenidir (56). Yüksek yağlı bir diyet sonrası gram negatif bakteriler artış gösterir. Pro-inflamatuar yollar ve oksidatif stres aktive edilir (57). LPS, toll benzeri reseptöre (TLR) -4 bağlanması ve aktive edilmiş B hücrelerinin (NF κ B) nükleer faktör kapp-hafif zincir güçlendiricisinin aktive edilmesi aracılık eder. Sonuç olarak bağırsak mukozasının işlevi bozulur, geçirgenlik artar. NF κ B hemen hemen tüm hücre tiplerinde bulunan ve DNA transkripsiyonunu, sitokin üretimini ve hücre sağkalımını kontrol eden bir protein kompleksidir (58). Aktivasyonu, glukoz

intoleransı, hepatik insülin direnci ve yağ birikiminin ortaya çıkmasıyla birlikte kronik bağırsak iltihaplanmasına ve metabolik endotoksemiye yol açar. Bağırsak mikrobiyotasındaki yüksek yağlı diyet ile metabolik endotoksemisinin indüklenebildiği yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (34).

3.3 Obezitenin önleminde probiyotik kullanımı

Deney hayvanlarında yapılan çalışmalar probiyotiklerin uygulanmasının obezitenin önlenmesi ve tedavisinde etkili olabileceğini açıkça göstermiştir. Ancak, tüm probiyotikler aynı etkinliğe sahip değildir. Vücut ağırlığı, yağ kütlesi, glikoz metabolizması, inflamatuvar belirteçler, plazma ve karaciğerde lipidler veya plazma kolesterol seviyeleri üzerindeki etkiler türlere ve suşlara spesifik olduğu kesinleşmiştir (59,60). Ancak bazı durumlarda, kilo alımını destekleyen paradoksal etki olabilir (61).

Lactobacillus ve *Bifidobacterium* türleri en çok çalışılan probiyotiklerdir. *Lactobacillus curvatus* HY7601 ve *Lactobacillus plantarum* verilen farelerde doku ve karaciğerlerde yağ birikiminin sınırlandığı, plazma ve karaciğerde belirgin bir kolesterol azalmasının olduğu görülmüştür (62). Bağırsak mikrobiyota bileşiminde önemli değişiklikler olduğu, *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* cinslerinin artıp Clostridiaceae, *Akkermansia* ve *Escherichia coli* azaldığı izlenmiştir (63).

Bifidobacterium L66-5, L75-4, M13-4 ve FS31-12 suşlarını inceleyen çalışmada mikrobiyota, kilo değişiklikleri ve metabolik belirtiler üzerindeki etkinin türe bağımlı olduğu görülmüştür (61). *Bifidobacterium* L66-5 kilo alımını azaltırken, *Bifidobacterium* M13-4 kilo alımını arttırdığı gösterilmiştir. Dört suşun tümünde serum ve karaciğer trigliseritlerini azalttığı ve karaciğerde lipid birikimini azalttığı görülmüştür. Aynı zamanda yağ dokusu ve hepatik tümör nekroz faktörü (TNF)-a geninden azalma ile ilişkili olduğu sonucunda da dolaşımdaki LPS yükünün düştüğü izlenmiştir.

Gösterilmiş bir anti-obezite etkisine sahip diğer probiyotikler *Bacteroides uniformis* CECT 7771 (64), *Pediococcus pentosaceus* LP28 (65) ve *Saccharomyces boulardii* (66)'dir. Bununla birlikte, en çekici probiyotik *Akkermansia muciniphila*'dır. *Akkermansia muciniphila* mukus tabakasında yerleşir ve obez bireylerde daha az bulunan müsin parçalayıcısıdır (67). Obez ve diyabetik farelere verilmesi sonucunda gıda alımında değişiklik olmaksızın vücut ağırlığı ve diyabet belirtilerinde anlamlı azalmalar görülmüştür (68). *Akkermansia muciniphila* fazlalığı azalan metabolik endotoksemi ve adipoz doku enflamasyonu ile ilişkili olduğu izlenmiştir (69). Ayrıca, kanabinoid sistemini değiştirebildiği ve propiyonat üretimini arttırdığı gösterilmiştir (70).

Yapılan çalışmalarda farklı diyetlerle beslenen farklı yaştaki hayvanlar sıklıkla kullanılmıştır. Ayrıca, probiyotik dozu ve uygulama süresi aynı değildir. Standart yöntem olmadığından bu durumlar çelişkili literatürü açıklayabilir.

Deney hayvanlarında yapılan çalışmalara dayanarak, probiyotiklerin kilo değişimi üzerindeki etkisini değerlendirmeyi planlayan klinik çalışmaların çoğunda kullanılan preparatlar *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* suşlarını içermektedir (63, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80). Bu çalışmalarda hem yetişkinlerde hem de çocuklarda olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Randomize çift kör, plasebo kontrollü yapılan bir çalışmada 12 hafta boyunca *Lactobacillus gasseri* LG2055 içeren fermente süt ya da sadece fermente süt verilen gruplar incelendi (71). Probiyotik alan deneklerde, abdominal visceral ve subkutan yağ alanlarında sırasıyla %4.6 ve % 3.3 düşüş görüldü. Vücut ağırlığı % 1.4, VKİ % 1.5 azaldı. Buna karşılık, plasebo grubunda bu parametrelerin hiçbirinde değişiklik izlenmedi. Yapılan diğer bir çalışmada *Lactobacillus rhamnosus* verilen gebeliğin ilk dört haftasındaki gebeler ve yaşamın ilk altı ayındaki çocuklarda dört yıl süreyle daha az kilo alımı ile ilişki bulunmuştur (80).

Park ve Bae tarafından 2014 yılında yayınlanan bir meta analizde probiyotik ve plasebo verilen gruplar çalışıldı (81). Vücut ağırlığında, VKİ ve mümkünse visceral yağ kütlesi değişiklikleri incelendi. Gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. Yazarlar, probiyotiklerin kilo değişimlerini kontrol etmede etkisiz olduğu sonucuna varmışlardır.

Aşırı kilo ve obez yetişkinlerin tedavisi ile ilgili olarak Ağustos 2017'ye kadar yayınlanan bir meta-analiz ile önemli ölçüde farklı sonuçlar bildirilmiştir (82). Tanımlanan toplam 8009 çalışma arasından 21 randomize kontrollü çalışma analiz edildi. Probiyotik kullanımının, çalışılan tüm parametrelerde (vücut ağırlığı ve yağ kütlesi) önemli bir azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, probiyotik dozajın etkisine ilişkin veriler çelişkilidir. Düşük dozlar, daha düşük bir VKİ azalmasıyla, fakat daha büyük bir yağ kütlesi azalmasıyla ilişkilendirildi. Düşük doz uygulamasıyla bile daha uzun bir probiyotik kullanımı süresi hem ağırlıkta hem de VKİ'de önemli bir azalmaya yol açtı. Çalışmanın sonuçları, bağırsak mikrobiyomunun modülasyonu için diyet ajanlarının obezite tedavisi için gerekli araç olduğu sonucuna varmıştır.

Randomize kontrollü çalışmaların alındığı, sonuçların yaşa göre sınıflandırıldığı bir başka meta-analizde farklı sonuçlar çıkarılmıştır (83). Gebe kadınlara, erken doğmuş bebeklere, yenidoğanlara ve mikrobiyota modülasyonun etkilerini maskeleyebilecek gastro-intestinal problemleri olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Yetişkinlerde, çeşitli *Lactobacillus* suşlarının kullanımı (2-3 ay boyunca 2.7×10^{10} kob / gün probiyotik uygulama) anlamlı kilo kaybı ile ilişkilendirilmiştir. Ağırlık azalmasının büyüklüğü çalışmadan çalışmaya değişmiştir.

2019 yılında yayınlanan bir çalışmada sleeve gastrektomi ve roux-n-y gastrik by-pass ameliyatı yapılan obez hastalarda ameliyat

tipinden bağımsız olarak bağırsak mikrobiyota kompozisyonun değiştiği bildirilmiştir (84). Bu çalışmada başlangıçta bakteriyal çeşitlilik azalırken 6.aydan itibaren başlangıç seviyelerine geri döndüğü gösterilmiştir. Erken dönemde Streptococcaceae ve Ruminococcaceae türlerinde önemli bir azalma, Rikenellaceae'de önemli bir artış oldu . Ameliyat öncesi mikrobiyal bileşim ameliyattan 1 hafta sonra ile karşılaştırılması, Streptococcaceae ve Enterobacteriaceae türlerinde artış ve devam eden Bifidobacteriaceae'de bir azalma olduğunu gösterdi. Ameliyat sonrası 6 aya kadar mikrobiyota karmaşıklığı yeniden sağlandı. Ameliyattan sonraki 1 hafta ile karşılaştırıldığında düşük seviyelerdeki Veillonellaceae ve Clostridiales türlerinde artış izlendi. Sonuçta bariatrik cerrahi uygulanan hastalarda mikrobiyota kompozisyonun stabilitesi ve kompozisyon üzerine katkısı olabileceği ancak erken dönemde kilo kaybına neden olabilecek mikrobiyal çeşitliliğin restorasyonunu önlediğini gösterilmiştir.

3.4 Sonuç

Disbiyozun obezite ve ilgili metabolik problemlerle ilişkisi hem hayvanlarda hem de insanlarda gösterilmiştir. Bağırsak mikrobiyotasının hangi bileşenlerinin kilo alımı ve anormal glikoz ve yağ metabolizmasının nedeni olduğu ve obezite ve metabolik düzensizliğe karşı koruyucu olan bileşenleri şu anda kesin olarak tanımlanmıştır. Bağırsak mikrobiyota bileşiminin analizinden ve çeşitli bağırsak bakterilerinin yağ ve glikoz metabolizması üzerindeki etkisini değerlendiren çalışmalardan bilgi edinilebilir. *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* cinsleri ve *Akkermansia muciniphila* içinde bulunan suşlar en çekici sonuçların elde edildiği ürünlerdir. Ancak, birçok çalışma, vücut ağırlığı ve metabolizması üzerindeki probiyotik etkinin kişiye özel olduğunu ve *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium*'da bulunan türlerin yalnızca bazılarının bulunduğunu bulmuştur. Cinsler etkilidir, diğer suşların kullanılması zararlı olabilir. Bununla birlikte, potansiyel

olarak yararlı bir etki ile ilişkili olan suşların tanımlanması, obezite ve ilgili metabolik rahatsızlıkların tedavisinde sistematik kullanımlarını önermek için yeterli değildir. Farklı suşların uygulanması, dozajı, uygulama süresi ve uzun süreli etkileri bilinmemektedir. Probiyotiklerin obezitenin önlenmesi veya tedavisi için rasyonel olarak reçete edilmeden önce daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Diyet kontrolü, obezite gelişimini destekleyen çevre ve yaşam tarzı faktörleri kilo alımı ile ilgili problemler için en iyi çözüm olmaya devam etmektedir.

KAYNAKLAR

- (1) World Health Organization. Overweight and Obesity. Available online: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- (2) Bastien, M., Poirier, P., Lemieux, I., Després, J. P. 2014. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 56: 369-381.
- (3) Ngom-Bru, C., Barretto, C. 2012. Gut microbiota: Methodological aspects to describe taxonomy and functionality. *Briefings in Bioinformatics*. 13: 747-750.
- (4) Jandhyala, S. M., Talukdar, R., Subramanyam, C., Vuyyuru, H., Sasikala, M., Nageshwar Reddy, D. 2015. Role of the normal gut microbiota. *Journal of Gastroenterology*. 21: 8787-8803.
- (5) Principi, N., Cozzali, R., Farinelli, E., Brusaferrò, A., Esposito, S. 2018. Gut dysbiosis and irritable bowel syndrome: The potential role of probiotics. *Journal of Infection*. 76: 111-120.
- (6) Nell, S., Suerbaum, S., Josenhans, C. 2010. The impact of the microbiota on the pathogenesis of IBD: Lessons from mouse infection models. *Nature Reviews Microbiology*. 8: 564-577.
- (7) Sokol, H., Pigneur, B., Watterlot, L., Lakhdari, O., Bermúdez-Humarán, L.G., Gratadoux, J.J. 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 USA*. 105: 16731-16736.

- (8) Arthur, J. C., Perez-Chanona, E., Muhlbauer, M., Tomkovich, S., Uronis, J. M., Fan, T. J. 2012. Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota. *Science*. 338: 120-123.
- (9) Scanlan, P. D., Shanahan, F., Clune, Y., Collins, J. K., O'Sullivan, G. C., O'Riordan, M. 2008. Culture independent analysis of the gut microbiota in colorectal cancer and polyposis. *Environmental Microbiology*. 10: 789-798.
- (10) McLoughlin, R. M., Mills, K. H. 2011. Influence of gastrointestinal commensal bacteria on the immune responses that mediate allergy and asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 127: 1097-1107.
- (11) Abu-Shanab, A., Quigley, E. M. 2010. The role of the gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 7: 691-701.
- (12) Henao-Mejia, J., Elinav, E., Jin, C., Hao, L., Mehal, W. Z., Strowig, T., Thaiss, C. A. 2012. Inflammation-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature*. 482: 179-185.
- (13) Wang, Z., Klipfell, E., Bennett, B. J., Koeth, R., Levison, B. S., Dugar, B. 2011. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*. 472: 57-63.
- (14) Koeth, R.A., Wang, Z., Levison, B. S., Buffa, J. A., Org, E., Sheehy, B. T. 2013. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nature Medicine*. 19: 576-585.
- (15) Principi, N., Esposito, S. 2016. Gut microbiota and central nervous system development. *Journal of Infection*. 73: 536-546.
- (16) Cani, P. D., Bibiloni, R., Knauf, C., Waget, A., Neyrinck, A. M., Delzenne, N. M. 2008. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*. 57: 1470-1481.
- (17) Wen, L., Ley, R. E., Volchkov, P. Y., Stranges, P. B., Avanesyan, L., Stonebraker, A. C. 2008. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes. *Nature*. 455: 1109-1113.
- (18) Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Mahowald, M. A., Magrini, V., Mardis, E. R., Gordon, J. I. 2006. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 444: 1027-1031.
- (19) Turnbaugh, P. J., Hamady, M., Yatsunencko, T., Cantarel, B. L., Duncan, A., Ley, R. E. 2009. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*. 457: 480-484.
- (20) Bäckhed, F., Ding, H., Wang, T., Hooper, L. V., Koh, G. Y., Nagy, A. 2004. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat

storage. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 101: 15718-15723.

(21) Ley, R. E., Bäckhed, F., Turnbaugh, P., Lozupone, C. A., Knight, R. D., Gordon, J. I. 2005. Obesity alters gut microbial ecology. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 102: 11070-11075.

(22) Ridaura, V. K., Faith, J. J., Rey, F. E., Cheng, J., Duncan, A. E., Kau, A. L. 2013. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science*. 341:6150.

(23) Tremaroli, V., Karlsson, F., Werling, M., Stahlman, M., Kovatcheva-Datchary, P., Olbers, T. 2015. Roux-en-Y gastric bypass and vertical banded gastroplasty induce long-term changes on the human gut microbiome contributing to fat mass regulation. *Cell Metabolism*. 2015 22: 228-238.

(24) Mahana, D., Trent, C. M., Kurtz, Z. D., Bokulich, N. A., Battaglia, T., Chung, J. 2016. Antibiotic perturbation of the murine gut microbiome enhances the adiposity, insulin resistance, and liver disease associated with high-fat diet. *Genome Medicine*. 8(1): 1-20.

(25) Huttenhower, C., Gevers, D., Knight, R., Abubucker, S., Badger, J. H., Chinwalla, A. T. 2012. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 486: 207-214.

(26) Arumugam, M., Raes, J., Pelletier, E., Le Paslier, D., Yamada, T., Mende, D. R. 2011. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 473: 174-180.

(27) Duncan, S. H., Lopley, G. E., Holtrop, G., Ince, J., Johnstone, A. M., Louis, P., Flint, H. J. 2008. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *International Journal of Obesity*. 32: 1720-1724.

(28) Jumpertz, R., Le, D. S., Turnbaugh, P. J., Trinidad, C., Bogardus, C., Gordon, J. I. 2011. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 94: 58-65.

(29) Patil, D. P., Dhotre, D. P., Chavan, S. G., Sultan, A., Jain, D. S., Lanjekar, V. B. 2012. Molecular analysis of gut microbiota in obesity among Indian individuals. *Journal of Biosciences*. 37: 647-657.

(30) Schwiertz, A., Taras, D., Schafer, K., Beijer, S., Bos, N. A., Donus, C. 2010. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity*. 18: 190-195.

- (31) Tims, S., Derom, C., Jonkers, D. M., Vlietinck, R., Saris, W. H., Kleerebezem, M. 2013. Microbiota conservation and BMI signatures in adult monozygotic twins. *The ISME*. 7: 707-717.
- (32) Murugesan, S., Ulloa-Martinez, M., Martinez-Rojano, H., Galvan-Rodriguez, F. M., Miranda-Brito, C., Romano, M. C. 2015. Study of the diversity and short-chain fatty acids production by the bacterial community in overweight and obese Mexican children. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 34:1337-1346.
- (33) Verdam, F. J., Fuentes, S., De Jonge, C., Zoetendal Erbil, R., Greve, J. W. 2013. Human intestinal microbiota composition is associated with local and systemic inflammation in obesity. *Obesity*. 21: E607-E615.
- (34) Fei, N., Zhao, L. 2013. An opportunistic pathogen isolated from the gut of an obese human causes obesity in germfree mice. *The ISME*. 7: 880-884.
- (35) Santacruz, A., Marcos, A., Wärnberg, J., Martí, A., Martin-Matillas, M., Campoy, C. 2009. Interplay between weight loss and gut microbiota composition in overweight adolescents. *Obesity*. 17: 1906-1915.
- (36) Macfarlane, S., Macfarlane, G. T. 2003. Regulation of short-chain fatty acid production. *Proceedings of Nutrition Society*. 62: 67-72.
- (37) Flint, H. J., Bayer, E. A., Rincon. M. T., Lamed, R., White, B. A. 2008. Polysaccharide utilization by gut bacteria: Potential for new insights from genomic analysis. *Nature Reviews Microbiology*. 6: 121-131.
- (38) Brown, A. J., Goldsworthy, S. M., Barnes, A. A., Eilert, M. M., Tcheang, L., Daniels, D. 2003. The Orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids. *Journal of Biological Chemistry*. 278: 11312-11319.
- (39) Cuhe, G., Cuber, J. C., Malbert, C. H. 2000. Ileal short-chain fatty acids inhibit gastric motility by a humoral pathway. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*. 279: G925-G930.
- (40) Flint, A., Raben, A., Astrup, A., Holst, J. J. 1998. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *Journal of Clinical Investigation*. 101: 515-520.
- (41) Xiong, Y., Miyamoto, N., Shibata, K., Valasek, M. A., Motoike, T., Kedzierski, R. M. 2004. Short-chain fatty acids stimulate leptin production in adipocytes through the G protein-coupled receptor GPR41. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 101: 1045-1050.

- (42) Maslowski, K. M., Vieira, A. T., Ng, A., Kranich, J., Sierro, F., Yu, D. 2009. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature*. 461: 1282-1286.
- (43) Perry, R. J., Peng, L., Barry, N. A., Cline, G. W., Zhang, D., Cardone, R. L. 2016. Acetate mediates a microbiome-brain- β -cell axis to promote metabolic syndrome. *Nature*. 534: 213-217.
- (44) Frost, G., Sleeth, M. L., Sahuri-Arisoylu, M., Lizarbe, B., Cerdan, S., Brody, L., Anastasovska, J. 2014. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nature Communications*. 5(1): 1-11.
- (45) Everard, A., Lazarevic, V., Gaïa, N., Johansson, M., Ståhlman, M., Bäckhed, F. 2014. Microbiome of prebiotic-treated mice reveals novel targets involved in host response during obesity. *The ISME*. (8): 2116-2130.
- (46) Hosseini, E., Grootaert, C., Verstraete, W., Van de Wiele, T. 2011. Propionate as a health-promoting microbial metabolite in the human gut. *Nutrition Reviews*. 69: 245-258.
- (47) Cummings, J. H., Pomare, E. W., Branch, W. J., Naylor, C. P. E., Macfarlane, G. T. 1987. Short chain fatty-acids in human large-intestine, portal, hepatic and venous-blood. *Gut*. 28: 1221-1227.
- (48) Guilloteau, P., Martin, L., Eeckhaut, V., Ducatelle, R., Zabielski, R., Van Immerseel, F. 2010. From the gut to the peripheral tissues: The multiple effects of butyrate. *Nutrition Research Reviews*. 23: 366-384.
- (49) Henagan, T. M., Stefanska, B., Fang, Z., Navard, A. M., Ye, J., Lenard, N. R. 2015. Sodium butyrate epigenetically modulates high-fat diet-induced skeletal muscle mitochondrial adaptation, obesity and insulin resistance through nucleosome positioning. *British of Journal of Pharmacology*. 172: 2782-2798.
- (50) Long, S. L., Gahan, C. G. M., Joyce, S. A. 2017. Interactions between gut bacteria and bile in health and disease. *Molecular Aspects of Medicine*. 56: 54-65.
- (51) Gu, X. C., Luo, X. G., Wang, C. X., Ma, D. Y., Wang, Y., He, Y. Y. 2014. Cloning and analysis of bile salt hydrolase genes from *Lactobacillus plantarum* CGMCC No. 8198. *Biotechnology Letters*. 36: 975-983.
- (52) Gonzalez, F. J., Jiang, C., Xie, C., Patterson, A. D. 2017. Intestinal farnesoid X receptor signaling modulates metabolic disease. *Digestive Diseases*. 35:178-184.

- (53) Guo, C., Chen, W. D., Wang, Y. D. 2016. Not only a metabolic regulator. *Frontiers in Physiology*. 7: 646.
- (54) Thomas, C., Gioiello, A., Noriega, L., Strehle, A., Oury, J., Rizzo, G. 2009. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metabolism*. 10: 167-177.
- (55) Cani, P. D., De Vos, W. M. 2017. Next-generation beneficial microbes: The case of *Akkermansia muciniphila*. *Frontiers in Microbiology*. 8: 1765.
- (56) Raetz, C. R., Whitfield, C. 2002. Lipopolysaccharide endotoxins. *Annual Review of Biochemistry*. 71: 635-700.
- (57) Cani, P. D., Amar, J., Iglesias, M. A., Poggi, M., Knauf, C., Bastelica, D., Neyrinck, A. M. 2007. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 56: 1761-1772.
- (58) Baker, R. G., Hayden, M. S., Ghosh, S. 2011. NF- κ B, inflammation, and metabolic disease. *Cell Metabolism*. 13: 11-22.
- (59) An, H. M., Park, S. Y., Lee, D. K., Kim, J. R., Cha, M. K., Lee, S. W. 2011. Antiobesity and lipid-lowering effects of *Bifidobacterium* spp. in high fat diet-induced obese rats. *Lipids in Health and Diseases*. 10: 116.
- (60) Arora, T., Anastasovska, J., Gibson, G., Tuohy, K., Sharma, R. K., Bell, J. 2012. Effect of *Lactobacillus acidophilus* NCDC 13 supplementation on the progression of obesity in diet-induced obese mice. *British Journal of Nutrition*. 108: 1382-1389.
- (61) Yin, Y. N., Yu, Q. F., Fu, N., Liu, X. W., Lu, F. G. 2010. Effects of four *Bifidobacteria* on obesity in high-fat diet induced rats. *World Journal of Gastroenterology*. 16: 3394-3401.
- (62) Yoo, S. R., Kim, Y. J., Park, D. Y., Jung, U. J., Jeon, S. M., Ahn, Y. T. 2013. Probiotics, *L. plantarum* and *L. curvatus* in combination alter hepatic lipid metabolism and suppress diet-induced obesity. *Obesity*. 21: 2571-2578.
- (63) Park, D. Y., Ahn, Y. T., Park, S. H., Huh, C. S., Yoo, S. R., Yu, R. 2013. Supplementation of *Lactobacillus curvatus* HY7601 and *Lactobacillus plantarum* KY1032 in diet-induced obese mice is associated with gut microbial changes and reduction in obesity. *PLoS One*. 8: e59470.
- (64) Gauffin Cano, P., Santacruz, A., Moya, Á., Sanz, Y. 2012. *Bacteroides uniformis* CECT 7771 ameliorates metabolic and immunological dysfunction in mice with high-fat-diet induced obesity. *PLoS One*. 7: e41079.

- (65) Zhao, X., Higashikawa, F., Noda, M., Kawamura, Y., Matoba, Y., Kumagai, T. 2012. The obesity and fatty liver are reduced by plant-derived *Pediococcus pentosaceus* LP28 in high fat diet-induced obese mice. *PLoS One*. 7: e30696.
- (66) Everard, A., Matamoros, S., Geurts, L., Delzenne, N. M., Cani, P.D. 2014. *Saccharomyces boulardii* administration changes gut microbiota and reduces hepatic steatosis, low-grade inflammation, and fat mass in obese and type 2 diabetic db/db mice. *MBio*. 5(3).
- (67) Naito, Y., Uchiyama, K., Takagi, T. 2018. A next-generation beneficial microbe: *Akkermansia muciniphila*. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. 63: 33-35.
- (68) Everard, A., Belzer, C., Geurts, L., Ouwerkerk, J. P., Druart, C., Bindels, L. B. 2013. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 110: 9066-9071.
- (69) Schneeberger, M., Everard, A., Gómez-Valadés, A. G., Matamoros, S., Ramírez, S., Delzenne, N. M. 2015. *Akkermansia muciniphila* inversely correlates with the onset of inflammation, altered adipose tissue metabolism and metabolic disorders during obesity in mice. *Scientific Reports*. 5: 16643.
- (70) Cani, P. D., Van Hul, M. 2015. Novel opportunities for next-generation probiotics targeting metabolic syndrome. *Current Opinion in Biotechnology*. 32: 21-27.
- (71) Kadooka, Y., Sato, M., Imaizumi, K., Ogawa, A., Ikuyama, K., Akai, Y., Okano, M., Kagoshima, M., Tsuchida, T. 2010. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* sbt2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *European Journal of Clinical Nutrition*. 64: 636-643.
- (72) Vrieze, A., Van Nood, E., Holleman, F., Salojärvi, J., Kootte, R. S., Bartelsman, J. F. 2012. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*. 143: 913-916.
- (73) Mazloom, Z., Yousefinejad, A., Dabbaghmanesh, M. H. 2013. Effect of probiotics on lipid profile, glycemic control, insulin action, oxidative stress, and inflammatory markers in patients with type 2 diabetes: A clinical trial. *Iranian Journal of Medical Sciences*. 38: 38-43.
- (74) Aller, R., De Luis, D. A., Izaola, O., Conde, R., Gonzalez Sagrado, M., Primo, D. 2011. Effect of a probiotic on liver aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease patients: A double blind randomized

clinical trial. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 15: 1090-1095.

(75) Malaguarnera, M., Vacante, M., Antic, T., Giordano, M., Chisari, G., Acquaviva, R. 2012. *Bifidobacterium longum* with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Digestive Diseases and Sciences*. 57: 545-553.

(76) Wong, V. W., Won, G. L., Chim, A. M., Chu, W.C., Yeung, D. K., Li, K. C. 2013. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with probiotics: A proof-of-concept study. *Annals of Hepatology*. 12: 256-262.

(77) Vajro, P., Mandato, C., Licenziati, M. R., Franzese, A., Vitale, D. F., Lenta, S. 2011. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG in pediatric obesity-related liver disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 52: 740-743.

(78) Mykhal'chyshyn, H. P., Bodnar, P. M., Kobylak, N. M. 2013. Effect of probiotics on proinflammatory cytokines level in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. *Likars'ka sprava*. 2: 56-62.

(79) Shavakhi, A., Minakari, M., Firouzian, H., Assali, R., Hekmatdoost, A., Ferns, G. 2013. Effect of a probiotic and metformin on liver aminotransferases in non-alcoholic steatohepatitis: A double blind randomized clinical trial. *International Journal of Preventive Medicine*. 4: 531.

(80) Luoto, R., Kalliomäki, M., Laitinen, K., Isolauri, E. 2010. The impact of perinatal probiotic intervention on the development of overweight and obesity: Follow-up study from birth to 10 years. *International Journal of Obesity*. 34: 1531-1537

(81) Park, S., Bae, J. H. 2015. Probiotics for weight loss: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition Research*. 35: 566-575.

(82) John, G. K., Wang, L., Nanavati, J., Twose, C., Singh, R., Mullin, G. 2018. Dietary alteration of the gut microbiome and its impact on weight and fat mass: A systematic review and meta-analysis. *Genes*. 9: 167.

(83) Dror, T., Dickstein, Y., Dubourg, G., Paul, M. 2017. Microbiota manipulation for weight change. *Microbial Pathogenesis*. 106: 146-161.

(84) Paganelli, F. L., Luyer, M., Hazelbag, C. M., Uh, H. W., Rogers, M. R. C., Adriaans, D., Berbers, R. M., Hendrickx, A. P. A., Viveen, M. C., Groot, J. A., Bonten, M. J. M., Fluit, A. C., Willems, R. J. L., Leavis, H. L. 2019. Roux-Y Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy directly change gut microbiota composition independent of surgery type. *Scientific Reports*. 9(1): 1-8

BÖLÜM 4

NÖROPSİKİYATRİK HASTALIKLAR MİKROBİYOTA İLİŞKİSİ VE PROBİYOTİKLER

Silva POLAT SARI¹ ve Reyhan ÇALIŞKAN²

İstanbul Aydın Üniversitesi

1:Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu silvapolat@aydin.edu.tr

2:Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,

reyhancaliskan@aydin.edu.tr

Giriş

Bağırsak mikrobiyotasını oluşturan bakteriler bağırsak ve beyin arasında karşılıklı bir ilişki kurarak insan ruh sağlığı üzerinde önemli bir rol oynamaktadır. Gastrointestinal sistemde yer alan ve bağırsak mikrobiyotasını oluşturan bu mikroorganizmalar, çeşitli nörotransmitterler aracılığıyla bağışıklık sistemini, nöral yolları ve merkezi sinir sistemini uyararak etki etmektedir (1). Yapılan çeşitli çalışmalar, beyin-bağırsak-mikrobiyota eksenini aracılığıyla beyin ile iletişime geçen bazı mikroorganizmaların anksiyolitik ve antidepresan etkiye sahip olduğunu, diyabet ve obezite gibi metabolik hastalıklar yanında şizofreni, otizm, anksiyete, depresyon gibi nöropsikiyatrik hastalıklarla da bağırsak mikrobiyotası arasında ilişki olduğunu göstermektedir (1, 2).

4.1 Beyin-bağırsak-mikrobiyota eksenini

Bağırsak mikrobiyotası nöral, endokrin, metabolik ve immünolojik mekanizmalar aracılığıyla beyin ile etkileşime girerek beyin gelişimini ve fonksiyonunu modüle etmektedir. Bu iletişim sistemi genellikle beyin-bağırsak-mikrobiyota eksenini olarak adlandırılmaktadır (1,2). Bu çift yönlü iletişim sayesinde beyinden gelen sinyaller, motilite, sekresyon ve bağışıklık fonksiyonu dahil olmak

üzere bağırsağın fizyolojik etkilerini, bağırsaktan gelen mesajlar ise davranışlarımızı ve ruh sağlığımızı etkileyebilmektedir (1).

Bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen biyoaktif ürünler, bağırsak-kan ve kan-beyin bariyerini geçerek beyine ulaşabilmektedir. Bu ürünler arasında en iyi bilinen Gram negatif bakterilerde endotoksik özellikteki dış membran bileşeni olan lipopolisakaritlerdir (LPS) (3). LPS'ler santral sinir sistemindeki mikroglial hücrelerdeki Toll-benzeri reseptörler-4'ü (TLR-4) aktive etmekte, tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), interlökin 6 (IL - 6), IL - 1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerin hipotalamik ekspresyonunu arttırmakta, santral sinir sistemini, fonksiyonunu ve davranışı etkileyebilmektedir (4, 5, 6).

Bağırsak mikrobiyotasında rol oynayan bir diğer mikrobiyal ürün kısa zincirli yağ asitleridir. Bütirat, asetat ve propiyonat gibi kısa zincirli yağ asitleri (KZYA); *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Propionibacterium*, *Eubacterium*, *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Roseburia* ve *Prevotella* gibi bakterilerin kolonda diyet liflerini fermente etmesi sonucu oluşan nöroaktif özellikteki sinyal molekülleridir (7, 8). KZYA'nin hücre büyümesi ve farklılaşması, kalp, böbrekler ve beyin için enerji sağlanması gibi etkilerinin yanısıra, bağırsak bariyer bütünlüğünün korunmasında da önemli rolü bulunmaktadır (7,9). Yapılan çalışmalarda bütiratın, claudin-2, okludin, cingulin ve zonula oklüdens gibi sıkı bağlantı proteinlerinin ekspresyonunu etkilediği ve bakteriyel translokasyonu azalttığı gösterilmiştir (10, 11). Ayrıca İnflamatuvar Bağırsak Hastalığının bütirat üreten mikroorganizmalarda azalmayla ilişkilendirilmesi ile bütiratın bağırsak bariyerinin korunmasındaki önemi vurgulanmıştır (12).

Bağırsak ve santral sinir sistemi arasında endokrin sistemin aracılık ettiği bu çift taraflı etkileşim ile vücudumuz strese maruz kaldığında, hipofiz bezi ve böbreküstü bezlerinden oluşan

hipotalamik-pitüiter-adrenal eksen (HPA eksenini) aktive olarak; hipotalamustan kortikotropin salgılayıcı hormon (CRH); adrenokortik bezden adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve adrenal korteksten kortizol salgılanması indüklenmektedir. Kortizol, bağırsak ve kan-beyin bariyerinin geçirgenliğini artırabilmekte ve bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu değiştirebilmektedir (13). Hayvan modelleriyle yapılan çalışmalarda yavru sıçanların anneden ayrılmasıyla kortikosteroid seviyelerinin arttığı ve fekal mikrobiyotanın değiştiği gözlenmiştir (14).

Bağırsaktaki bazı mikroorganizmalar, γ -aminobütirik asit (GABA), asetilkolin, serotonin, dopamin ve histamin gibi enterik sinir sisteminde sinyal iletimini modüle eden, beyin fonksiyonlarını ve davranışını kontrol eden nörotransmitterler salgılayabilmektedir. Örneğin, *Lactobacillus spp.* GABA ve asetilkolin; *Bifidobacterium spp.* GABA; *Escherichia spp.* noradrenalin ve serotonin; *Bacillus spp.* noradrenalin ve dopamin; *Saccharomyces spp.* noradrenalin; *Candida spp.*, *Streptococcus spp.* ve *Enterococcus spp.* serotonin üretmektedir (15).

Ayrıca enterik sinir sistemini ve merkezi sinir sistemini birbirine bağlayan vagus sinirinin mikrobiyota-beyin iletişimde önemli bir rolü vardır (15). Yapılan çalışmalarda bağırsak mikrobiyotasının vagus sinirini aktive edebileceği, böylelikle beyin fonksiyonu ve davranışları etkileyebileceği gösterilmiştir (16).

4.2 Parkinson hastalığı ve mikrobiyota

Parkinson hastalığı, 65 yaşın üzerindeki nüfusun % 3.7'sini etkileyen nörodejeneratif bir hastalıktır (17). Substantia nigra pars compactada dopaminerjik nöronların kaybı ile ortaya çıkan, başta titreme olmak üzere hareket yavaşlığı, yürüyüş bozukluğu gibi motor semptomlarla karakterizedir. Bu motor semptomların yanısıra gastrointestinal sistem disfonksiyonu, depresyon, demans, otonomik ve duyuşsal fonksiyon bozukluğu gibi motor olmayan

semptomlar da hastalığa eşlik etmektedir (18). Parkinson hastalığında alfa sinüklein ve çeşitli diğer proteinlerin agregasyonu (sinükleinopati) sonucu oluşan Lewy cisimcikleri nöronlarda birikerek nörodejenerasyona sebep olmaktadır (19).

Genetik mutasyonlar, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, nöroinflamasyon, eksitotoksisite gibi çeşitli faktörlerin yanı sıra, son yıllarda yapılan çalışmalar bağırsak-beyin eksenini ve Parkinson hastalığı arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu göstermektedir (20,21). Postmortem ve gastrointestinal sistem biyopsilerinde alfa sinüklein birikiminin sadece dopaminerjik nöronlarda olmadığı, enterik sinir sisteminde de tespit edildiği bildirilmiştir (22). Hayvan modelleriyle yapılan çalışmalarda, alfa sinüklein fibrillerinin enterik sinir sistemine enjeksiyonunun kolon motilitesini azalttığı saptanmıştır (22). Bu bulgular, alfa sinükleinin birikiminin Parkinson hastalarındaki gastrointestinal sistem semptomlarında önemli rolü olduğunu göstermektedir. Ayrıca postmortem ve hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda alfa sinükleinin bağırsaktan beyne vagus siniri aracılığıyla yayıldığı ve vagus sinirinin çıkarılması ile geçişin durdurabileceği gösterilmiştir (23, 24, 25).

Bağırsak mikrobiyotası ve metabolitlerindeki değişimlerin ve artan nöroinflamasyonun, Parkinson hastalığının patogenezinde önemli bir rolü olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (26, 27). Ayrıca Parkinson hastalarının fekal örneklerinde *Enterobacteriaceae* artışının postürel dengesizlik ve yürüyüş bozukluğu ilişkili olduğu ve bağırsak epitelini koruyan, müsin üretiminden sorumlu *Prevotellaceae*'nin azaldığı da saptanmıştır. Düşük *Prevotella* seviyeleri Parkinson hastalarında müsin sentezinin azalmasına ve intestinal permeabilitenin artışına sebep olabilmektedir. Artan intestinal permeabilite, bakterilerin ve inflamatuvar ürünlerin translokasyonu ile gastrointestinal sistemde inflamasyona yol açabilmekte ve böylece enterik sinir sisteminde alfa sinüklein birikimine sebep olabilmektedir (28, 29, 30). Yapılan çalışmalarda

Parkinson hastalarında *E.coli* artışı ile kolon permeabilitesinde artış ve alfa sinüklein birikimi arasında korelasyon saptanmıştır (31). Bir diğer çalışmada Parkinson hastalarında anti inflamatuar bütirat üreten *Blautia*, *Coprococcus*, *Roseburia* ve *Faecalibacterium* cinslerinde azalma görülürken, proinflamatuar özellik gösteren *Proteobacteria* familyasına ait *Ralstonia* cinsinde ise artış gözlenmiştir (32).

Parkinson hastalığı ve probiyotik/prebiyotik kullanımı

Parkinson hastalığında mikrobiyota bileşimini değiştirmek, gastrointestinal sistem fonksiyonlarını geliştirmek ve dolayısıyla bağırsak sızıntısını, bakteriyel translokasyonu ve enterik sinir sisteminde nöroinflamasyonu azaltmak için probiyotiklerin güçlü bir araç olabileceği düşünülmektedir (33). Kronik kabızlık çeken Parkinson hastalarında, 5 hafta boyunca *Lactobacillus casei* Shirota suşunu içeren fermente süt tüketilmesiyle iyileşme görülmüş, şişkinlik ve karın ağrısında azalma gözlenmiştir (34). Yapılan bir diğer çalışmada, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus reuteri* ve *Lactobacillus fermentum* içeren kapsül formülasyonundaki bir probiyotik ürünün Parkinson hastalarında bazı metabolik parametreler üzerine faydalı olduğu bildirilmiştir (35).

Prebiyotiklerin kolonda Bifidobakteriler tarafından metabolize edilmesi sonucu oluşan KZYA'leri, hidrojen, metan ve karbon dioksit asidik bir ortama neden olarak patojenik bakterilerin çoğalmasını engellerler. KZYA, bağırsak epitelyal bütünlüğünün, homeostazın ve mukozal immün yanıtın düzenlenmesi için esastır. Yapılan bir çalışmada Parkinson hastalarının fekal KZYA konsantrasyonlarında düşüş saptanmış olup, bu düşüşün prebiyotik kullanımı ile düzeltilebileceği düşünülmüştür (27).

4.3 Duygu durum bozuklukları ve mikrobiyota

Duygudurum bozuklukları, depresif bozukluklar ve bipolar bozukluklar olmak üzere iki ana grupta incelenmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün yayınladığı son raporda, mental bozukluklar içerisinde majör depresif bozukluk birinci sırada ve bipolar bozukluk ise üçüncü sırada yer almaktadır. Bu hastalıklar dünya genelinde 300 milyondan fazla kişiyi etkilemekte ve her yıl 800.000'e yakın insan intihar nedeniyle hayatını kaybetmektedir (36). Duygudurum bozuklukları ile ilgili daha etkili müdahale ve tedavi stratejileri tasarlayabilmek için altta yatan mekanizmaların aydınlatılması gerekmektedir. Yapılan çalışmalarda duygudurum bozukluklarının oluşmasında genetik yatkınlık ve duyarlılık, oksidatif stres, nörotransmitter dengesizliği, nörotrofik faktörlerin yetersiz sinyali ve nöroendokrin anormallikler gibi genetik ve çevresel faktörlerin rolü olduğu bildirilmiştir (37-41). Son on yılda, bağırsak mikrobiyotasının duygu durum bozukluklarının patogenezindeki potansiyel rolü oldukça dikkat çekmiştir.

Bipolar bozukluk ve majör depresif bozukluğu olan kişilerin bağırsak mikrobiyota kompozisyonu incelendiğinde birtakım farklılık ve benzerlikler gözlenmiştir. Her iki hastalıkta da *Actinobacteria* filumu ve *Enterobacteriaceae* ailesinde artış saptanırken, *Faecalibacterium* cinslerinde azalma gözlenmiştir. Bu bakterilerin lipid metabolizması ve inflamatuvar yanıtla ilişkili olduğu; lipid metabolizmasında bozukluğa ve proinflamatuvar aktivitelere katkıda bulunabilecekleri bildirilmiştir (42). Birçok çalışmada majör depresyon hastalarında KZYA üreten *Lachnospiraceae* familyası azalırken, bipolar bozukluğu olan hastalarda *Lachnospira* cinsinin arttığı bildirilmiştir (43, 44). Ayrıca majör depresyon hastalarında proinflamatuvar özellikte etki gösteren *Alistipes* ve *Klebsiella* cinslerinin arttığı gözlenmiştir (43, 45). Yapılan çalışmalarda *Alistipes* cinsinin, IL-6'ya bağlı inflamasyonu ve tümörogenezi tetiklediği, ayrıca bu cinste görülen

artışın, yüksek obezite riski, IBS ve immün yetmezlik sendromu ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (46-49). Ayrıca *Faecalibacterium* ve depresif semptomlar arasında negatif bir ilişki olduğu da bildirilmiştir (50). Bipolar bozukluğu olan kişilerde majör depresyondan farklı olarak *Coriobacteriales* takımı ve *Coriobacteriaceae* ailesinde ve *Flavonifractor* cinsinde artış, *Bacteroides* yoğunluğu gözlenmiştir (51,52). *Actinobacteria* filumu, *Coriobacteriales* takımı, *Coriobacteriaceae* ailesi ve *Bacteroides*'in lipid ve glukoz metabolizması ile ilişkili olduğu saptanmış olup, görülen artışın bu tip hastalarda metabolik sendrom görülme riskini artırdığı düşünülmektedir (53).

Duygudurum bozuklukları ve probiyotik kullanımı

Hayvan modellerinde farklı probiyotik tedavileri depresif davranışların azaltılmasında etkinlik göstermiştir (54,55). Hayvanlarda *Bifidobacterium* cinsinin farklı türleri ile yapılan çalışmalarda potansiyel antidepresan etki gösterdiği saptanmıştır. Anneden ayrılan yavru sıçanlarda depresif davranışlar oluşmuş, beyinde norepinefrinin azaldığı, IL-6 salınımının arttığı bildirilmiştir. Bu sıçanlara *Bifidobacterium infantis* 35624 verildiğinde davranışların, immün yanıtın ve norepinefrin düzeylerinin normaleştiği gözlenmiştir (56). Kemirgenlerde *Bifidobacterium longum* ve *Bifidobacterium breve* suşlarının depresyon ve anksiyete ile ilgili davranışlarında benzer bir etkisi gözlenmiştir (57). Ayrıca *Lactobacillus rhamnosus* ve *Lactobacillus helveticus* suşlarından oluşan bir probiyotik kokteylin uygulanmasının, anneden ayrılan hayvan modellerinde depresif davranışları iyileştirdiği gösterilmiştir (58).

4.4 Yaygın anksiyete bozukluğu ve mikrobiyota

Yaygın anksiyete bozukluğu, aşırı endişe ve huzursuzluk, uykusuzluk ve kas gerginliği gibi fizyolojik uyarılma semptomları ile karakterize olan nispeten yaygın bir anksiyete bozukluğudur

(59). Yaygın anksiyete bozukluğu olan kişilerin fekal mikrobiyotalarında *Faecalibacterium*, *Eubacterium rectale*, *Lachnospira*, *Butyricoccus* ve *Sutterella* cinslerinde azalma saptanmıştır (60). Bu cinslerin KZYA üretimi ile ilişkili olduğu bilinmektedir (61). Yaygın anksiyete bozukluğu olan kişilerde azalan KZYA'nin bağırsak bariyerinin bozulmasına ve dolayısıyla da beyin disfonksiyonuna neden olduğu düşünülmektedir (62).

Anksiyete ve probiyotik kullanımı

Mikrobiyota ve anksiyete ile ilişkili davranışlar arasındaki bağlantı hayvan modelleriyle yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (63, 64, 65). Yapılan çalışmalarda 14 gün boyunca *Lactobacillus helveticus* ve *Bifidobacteria longum* verilen ratların anksiyete testlerinde düşüş saptanırken, her gün düzenli olarak probiyotik kullanan deneklerde psikolojik stres düzeylerinin gerilediği, idrarda serbest kortizol seviyesinin düştüğü tespit edilmiştir (66). Yapılan bir çalışmada yaygın anksiyete bozukluğu olan kişiler tarafından 8 hafta süreyle kullanılan *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis* ve *Lactobacillus acidophilus* türlerinden oluşan kapsül şeklindeki probiyotiklerin anksiyete semptomlarını azalttığı bildirilmiştir (67).

4.5 Otizm ve mikrobiyota

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), toplumsal ilişkilerde, sözel ve sözel olmayan iletişimde bozulma, takıntılı ve tekrarlayıcı davranışlar ile karakterize edilen bir dizi gelişimsel nörodavranışsal bir bozukluktur (68). OSB tanısının son yıllarda çarpıcı biçimde arttığı bilinmektedir. Bu tanıyı alan çocuklarda konstipasyon/diyare, gastrik reflü, gıda intoleransı gibi gastrointestinal sistem şikayetleri oldukça sık gözlenmektedir (69-72). Otistik çocuklarda gastrointestinal semptomlarının prevalansı kesin olarak tanımlanmamıştır fakat yapılan çalışmalarda % 9 ila % 70 arasında değiştiği görülmüştür. Bu çocuklarda gastrointestinal disfonksiyon sıklığı

genellikle artan sinirlilik, agresif davranış, sinir krizi ve uyku bozuklukları ile ilişkilendirilmektedir (73).

Güncel veriler, intestinal mikrobiyotanın otizm ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Değişen bağırsak mikrobiyotasına bağlı olarak bozulan bağırsak fonksiyonunun davranış değişikliklerine yol açabileceği düşünülmektedir (74). Otizm etiyojisinde rol oynayan asıl mekanizma tam olarak bilinmemektedir; fakat yapılan çalışmalar sonucunda genetik faktörlerle birlikte bağırsak bütünlüğünde disbiyoz kaynaklı bozulma, toksinlerin üretimi, fermentasyon ürünlerinde sapmalar, immünolojik ve metabolik anormallikler gibi çeşitli mekanizmalar ortaya çıkmıştır (75).

Sızdıran bağırsak sendromunda bakteriler bağırsak bariyerini geçerek kana göç etmekte ve serum LPS seviyesinin artmaktadır. Kandaki bakteriyel bileşenler inflamatuvar yanıt oluşturabilmekte ve sonuç olarak nöronal sinyalleşmeyi etkilemektedir (76). Sağlıklı kontrollere kıyasla, otizm tanısı alan kişilerin plazmalarında yüksek oranda Makrofaj Migrasyon İnhibitör Faktör (MIF) ve Trombosit Kökenli Büyüme Faktörünün yanısıra IL-1 β , IL-6, IL-8 ve IL-12p40 gibi proinflamatuvar sitokinler tespit edilmiş ve otistik bireylerdeki zayıf iletişim ve bozulmuş sosyal iletişim ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (77). Özellikle TGF- β , p-selektin ve MIF seviyeleri gibi immün profildeki değişiklikler, stereotipi, hiperaktivite ve iletişim bozukluğunun şiddeti ile ilişkilendirilmiştir (78).

Otizm spektrum bozukluğu ve gastrointestinal semptomları olan kişilerin değişen bağırsak mikrobiyotasına sahip oldukları yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Özellikle *Clostridium* sayısında yüksek artış, *Clostridium* gruplarında farklılıklar (yüksek oranda *C. bolteae*, *Clostridium* küme I ve XI, *C. histolyticum*), *Sutterella* ve *Ruminococcus torques*'de artış, sınıflandırılmamış *Veillonellaceae*, *Coprococcus* ve sınıflandırılmamış *Prevotellaceae* türlerinde azalma, *Bacteroides/Firmicutes* değişen oranlarda saptanmıştır (79-

84). Yapılan bir diğer çalışmada otizmlili bireylerde *Alistipes*, *Bilophila*, *Dialister*, *Parabacteroides* ve *Veillonella* cinslerinde bir azalma gözlenirken, *Collinsella*, *Corynebacterium*, *Dorea* ve *Lactobacillus* cinslerinde önemli bir artış gözlenmiş, ayrıca baskın olarak *Escherichia/Shigella* ve *Clostridium* küme XVIII saptanmıştır (85). Aynı çalışmada otizmlili bireylerde nörotipik bireylere kıyasla iki kat daha fazla *Candida* cinsi tespit edilmiştir (85).

Otizmlili çocuklarda yapılan çalışmalarda nörotipik çocuklara kıyasla *Prevotella*, *Coprococcus*, *Faecalibacterium prausnitzii* ve *Haemophilus parainfluenzae* türlerinde azalma ile daha az bakteriyel çeşitlilik olduğu görülmüştür (85,86). OSB'li bireylerin anormal bağırsak geçirgenliğine sahip oldukları göz önüne alındığında, anti inflamatuvar özelliğe sahip bir bakteri olan *Faecalibacterium prausnitzii*'nin düşük miktarda olması, bağırsak epitel hücrelerinde artan inflamasyona neden olabileceğini düşündürmektedir (86).

Bağırsakta enterik bakterilerin ürettiği KZYA'nin bağırsak-kan ve kan-beyin bariyerlerini geçmesiyle davranışları etkilediği saptanmıştır (87). Otistik çocuklarda yapılan çalışmalarda sağlıklı kontrollere kıyasla fekal örneklerde yüksek oranda kısa zincirli yağ asitleri ve amonyak saptanmıştır (88). Özellikle OSB ile ilişkilendirilen bakterilerin (*Clostridium*, *Bacteroidetes*, *Desulfovibrio*) ürettiği propiyonik asit ve bununla ilişkili diğer kısa zincirli yağ asitleri; nörotransmitter sentezi ve salınmasında, mitokondriyal fonksiyonda, immün aktivasyonda, lipid metabolizmasında ve gen ekspresyonunda değişikliklerle merkezi sinir sistemi fonksiyonunu etkilerler (87, 89). Propiyonik asit (PPA) ve kısa zincirli yağ asitlerindeki artışın gelişimsel gecikme ve gerileme, nöbetler, metabolik asidoz, gastrointestinal sistem semptomları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (87). Hayvan modelleriyle yapılan çalışmalarda intraventriküler PPA enjeksiyonunun sosyal davranışı ve bilişi

bozduğu, anormal davranışları indüklediği, ilgi alanlarını kısıtladığı ve nöroinflamatuvar yanıtı indüklediği gösterilmiştir (89, 90, 91).

Otizm ve probiyotik kullanımı

Otizmli bireylerde mikrobiyotanın düzenlenmesine yönelik çeşitli tedavi yaklaşımları önerilmiştir. Otizmli çocuklarda vankomisinle 6 haftalık tedavi sonrasında, nörodavranışsal semptomlarda iyileşmeler olduğu, antibiyotik ile tedavi sonlandırıldığında ise davranışsal semptomların yeniden ortaya çıktığı bildirilmiştir (92). Bir diğer çalışmada probiyotik takviyesi sonunda fekal örnekler incelendiğinde, *Bacteroidetes/Firmicutes* oranının arttığı ve *Desulfovibrio* yoğunluğunun azaldığı tespit edilmiştir. Ayrıca otistik çocuklarda probiyotik takviyesi sonrasında bir inflamasyon belirteci olan TNF- α 'nın azaldığı görülmüştür (93). Ayrıca hayvanlarda yapılan bir çalışmada otistik davranış sergileyen farelerin *Bacteroides fragilis* ile tedavisinin anksiyete ve stereotipik davranışları iyileştirdiği gösterilmiştir (94).

4.6 Sonuç

Bağırsak-beyin eksenini, merkezi ve enterik sinir sistemi arasında çift yönlü iletişim sağlayarak, bu iletişim sayesinde beyin, motilite, sekresyon, emilim ve kan akışını düzenleyerek gastrointestinal sistemi modüle etmekte; eş zamanlı olarak, bağırsak da beyin işlevini ve davranışları etkileyebilmektedir. Bağırsak mikrobiyota bileşimindeki dengesizliğin (disbiyozis), majör depresyon ve bipolar gibi duygudurum bozuklukları, anksiyete bozuklukları, otizm spektrum bozuklukları gibi nörogelişimsel bozukluklar ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif bozukluklarda mevcut olduğu ve bu hastalıkların patogenezi ile ilişkili olduğu çeşitli prelinik ve klinik çalışmalarla gösterilmiştir. Yapılan araştırmalarda probiyotik tedavisinin mikrobiyotayı değiştirmeye yönelik yapılacak takviyelerin, uzun vadede hangi dozda ve sürede uygulandığında fayda sağlayacağı henüz kesinleşmemekle birlikte,

nöropsikiyatrik hastalıkların semptomlarını ve bunlarla komorbide olan gastrointestinal disfonksiyonları önleyebileceği ya da hafifletebileceği öne sürülmektedir.

KAYNAKLAR

- (1) Carabotti, M., Scirocco, A., Maselli, M. A., Severi, C. 2015. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Annals of Gastroenterology*. 28(2): 203-209.
- (2) Rhee, S. H., Pothoulakis, C., Mayer, E. A. 2009. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 6(5): 306-314.
- (3) Bengmark, S. 2013. Gut microbiota, immune development and function. *Pharmacological Research*. 69(1): 87-113.
- (4) Ait-Belgnaoui, A., Durand, H., Cartier, C., Chaumaz, G., Eutamene, H., Ferrier, L., Houdeau, E., Fioramonti, J., Bueno, L., Theodorou, V. 2012. Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats. *Psychoneuroendocrinology*. 37(11): 1885-1895.
- (5) Theoharides, T. C., Asadi, S., Patel, A. B. 2013. Focal brain inflammation and autism. *Journal of Neuroinflammation*. 10: 46.
- (6) Haba, R., Shintani, N., Onaka, Y., Wang, H., Takenaga, R., Hayata, A., Baba, A., Hashimoto, H. 2012. Lipopolysaccharide affects exploratory behaviors toward novel objects by impairing cognition and/or motivation in mice: Possible role of activation of the central amygdala. *Behavioural Brain Research*. 228(2): 423-431.
- (7) Russell, W. R., Hoyles, L., Flint, H. J., Dumas, M. E. 2013. Colonic bacterial metabolites and human health. *Current Opinion in Microbiology*. 16(3): 246-254.
- (8) Macfarlane, G. T., Macfarlane, S. 2012. Bacteria, colonic fermentation, and gastrointestinal health. *Journal of AOAC International*. 95(1): 50-60.
- (9) Peng, L., He, Z., Chen, W., Holzman, I. R., Lin, J. 2007. Effects of butyrate on intestinal barrier function in a Caco-2 cell monolayer model of intestinal barrier. *Pediatric Research*. 61(1): 37-41.
- (10) Plöger, S., Stumpff, F., Penner, G. B., Schulzke, J. D., Gäbel, G., Martens, H., Shen, Z., Günzel, D., Aschenbach, J. R. 2012. Microbial butyrate and its role for barrier function in the gastrointestinal tract. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1258: 52-59.

- (11) 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.
- (12) Pozuelo, M., Panda, S., Santiago, A., Mendez, S., Accarino, A., Santos, J., Guarner, F., Azpiroz, F., Manichanh, C. 2015. Reduction of butyrate- and methane-producing microorganisms in patients with Irritable Bowel Syndrome. *Scientific Reports*. 5: 12693.
- (13) Rodiño-Janeiro, B. K., Alonso-Cotoner, C., Pigrau, M., Lobo, B., Vicario, M., Santos, J. 2015. Role of Corticotropin-releasing Factor in Gastrointestinal Permeability. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. 21(1): 33-50.
- (14) O'Mahony, S. M., Marchesi, J. R., Scully, P., Codling, C., Ceolho, A. M., Quigley, E. M., Cryan, J. F., Dinan, T. G. 2009. Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats: implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses. *Biological Psychiatry*. 65(3): 263-267.
- (15) 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.
- (16) Sherwin, E., Rea, K., Dinan, T. G., Cryan, J. F. 2016. A gut (microbiome) feeling about the brain. *Current Opinion in Gastroenterology*. 32(2): 96-102.
- (17) Postuma, R. B., Berg, D. 2016. Advances in markers of prodromal Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology*. 12(11): 622-634.
- (18) Poirier, A. A., Aubé, B., Côté, M., Morin, N., Di Paolo, T., Soulet, D. 2016. Gastrointestinal Dysfunctions in Parkinson's Disease: Symptoms and Treatments. *Parkinson's Disease*. 2016: 6762528.
- (19) Dauer, W., Przedborski, S. 2003. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron*. 39(6): 889-909.
- Goswami, P., Joshi, N., Singh, S. 2017. Neurodegenerative signaling factors and mechanisms in Parkinson's pathology. *Toxicology in vitro*. 43: 104-112.
- (20) Shannon, K. M., Keshavarzian, A., Dodiya, H. B., Jakate, S., Kordower, J. H. 2012. Is alpha-synuclein in the colon a biomarker for premotor Parkinson's disease? Evidence from 3 cases. *Movement disorders*. 27(6): 716-719.

- (21) Chiang, H. L., Lin, C. H. 2019. Altered Gut Microbiome and Intestinal Pathology in Parkinson's Disease. *Journal of Movement Disorders*. 12(2): 67-83.
- (22) Pan-Montojo, F., Anichtchik, O., Dening, Y., Knels, L., Pursche, S., Jung, R., Jackson, S., Gille, G., Spillantini, M. G., Reichmann, H., Funk, R. H. 2010. Progression of Parkinson's disease pathology is reproduced by intragastric administration of rotenone in mice. *PloS One*. 5(1): e8762.
- (23) Holmqvist, S., Chutna, O., Bousset, L., Aldrin-Kirk, P., Li, W., Björklund, T., Wang, Z. Y., Roybon, L., Melki, R., Li, J. Y. 2014. Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats. *Acta Neuropathologica*. 128(6): 805-820.
- (24) Ulusoy, A., Phillips, R. J., Helwig, M., Klinkenberg, M., Powley, T. L., Di Monte, D. A. 2017. Brain-to-stomach transfer of α -synuclein via vagal preganglionic projections. *Acta Neuropathologica*. 133(3):381-393.
- (25) Hill-Burns, E. M., Debelius, J. W., Morton, J. T., Wissemann, W. T., Lewis, M. R., Wallen, Z. D., Peddada, S. D., Factor, S. A., Molho, E., Zabetian, C. P., Knight, R., Payami, H. 2017. Parkinson's disease and Parkinson's disease medications have distinct signatures of the gut microbiome. *Movement disorders*. 32(5): 739-749.
- (26) Unger, M. M., Spiegel, J., Dillmann, K. U., Grundmann, D., Philippeit, H., Bürmann, J., Faßbender, K., Schwiertz, A., Schäfer, K. H. 2016. Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls. *Parkinsonism and Related Disorders*. 32: 66-72.
- (27) Scheperjans, F., Aho, V., Pereira, P. A., Koskinen, K., Paulin, L., Pekkonen, E., Haapaniemi, E., Kaakkola, S., Eerola-Rautio, J., Pohja, M., Kinnunen, E., Murros, K., Auvinen, P. 2015. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Movement disorders*. 30(3): 350-358.
- (28) Bedarf, J. R., Hildebrand, F., Coelho, L. P., Sunagawa, S., Bahram, M., Goeser, F., Bork, P., Wüllner, U. 2017. Functional implications of microbial and viral gut metagenome changes in early stage L-DOPA-naïve Parkinson's disease patients. *Genome Medicine*. 9(1): 39.
- (29) Hasegawa, S., Goto, S., Tsuji, H., Okuno, T., Asahara, T., Nomoto, K., Shibata, A., Fujisawa, Y., Minato, T., Okamoto, A., Ohno, K., Hirayama, M. 2015. Intestinal Dysbiosis and Lowered Serum Lipopolysaccharide-Binding Protein in Parkinson's Disease. *PloS One*. 10(11): e0142164.

- (30) Forsyth, C. B., Shannon, K. M., Kordower, J. H., Voigt, R. M., Shaikh, M., Jaglin, J. A., Estes, J. D., Dodiya, H. B., Keshavarzian, A. 2011. Increased intestinal permeability correlates with sigmoid mucosa alpha-synuclein staining and endotoxin exposure markers in early Parkinson's disease. *PloS One*. 6(12): e28032.
- (31) Keshavarzian, A., Green, S. J., Engen, P. A., Voigt, R. M., Naqib, A., Forsyth, C. B., Mutlu, E., Shannon, K. M. 2015. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. *Movement disorders*. 30 (10): 1351-1360.
- (32) Sharma, S., Awasthi, A., Singh, S. 2019. Altered gut microbiota and intestinal permeability in Parkinson's disease: Pathological highlight to management. *Neuroscience Letters*. 712: 134516.
- (33) Cassani, E., Privitera, G., Pezzoli, G., Pusani, C., Madio, C., Iorio, L., Barichella, M. 2011. Use of probiotics for the treatment of constipation in Parkinson's disease patients. *Minerva Gastroenterologica e Dietologica*. 57(2): 117-121.
- (34) Tamtaji, O. R., Taghizadeh, M., Daneshvar Kakhaki, R., Kouchaki, E., Bahmani, F., Borzabadi, S., Oryan, S., Mafi, A., Asemi, Z. 2019. Clinical and metabolic response to probiotic administration in people with Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Nutrition*. 38(3): 1031-1035.
- (35) GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. 2018. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 392(10159): 1789-1858.
- (36) Sullivan, P. F., Daly, M. J., O'Donovan, M. 2012. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nature Reviews Genetics*. 13(8): 537-551.
- (37) Zhao, F., Yang, J., Cui, R. 2017. Effect of Hypoxic Injury in Mood Disorder. *Neural Plasticity*. 2017: 6986983.
- (38) Pralong, E., Magistretti, P., Stoop, R. 2002. Cellular perspectives on the glutamate-monoamine interactions in limbic lobe structures and their relevance for some psychiatric disorders. *Progress in Neurobiology*. 67(3): 173-202.
- (39) Castrén, E., Kojima, M. 2017. Brain-derived neurotrophic factor in mood disorders and antidepressant treatments. *Neurobiology of Disease*. 97(Pt B): 119-126.

- (40) Linkowski P. 2003. Neuroendocrine profiles in mood disorders. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. 6(2): 191–197.
- (41) Sowa-Kućma, M., Styczeń, K., Siwek, M., Misztak, P., Nowak, R. J., Dudek, D., Rybakowski, J. K., Nowak, G., Maes, M. 2018. Are there differences in lipid peroxidation and immune biomarkers between major depression and bipolar disorder: Effects of melancholia, atypical depression, severity of illness, episode number, suicidal ideation and prior suicide attempts. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*. 81: 372–383.
- (42) Naseribafrouei, A., Hestad, K., Avershina, E., Sekelja, M., Linløkken, A., Wilson, R., Rudi, K. 2014. Correlation between the human fecal microbiota and depression. *Neurogastroenterology and motility: the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*. 26(8): 1155-1162.
- (43) Guo, L., Ji, C., Ma, Q., Fan, Y., Feng, J., Chen, C., Chen, Y., Gao, C., Zhu, F., Ma, X., Wang, W. 2018. The diversity and the abundance of gut microbiome in patients with bipolar disorder. *Chinese Journal of Psychiatry*. 51(2): 98-104.
- (44) Lin, P., Ding, B., Feng, C., Yin, S., Zhang, T., Qi, X., Lv, H., Guo, X., Dong, K., Zhu, Y., Li, Q. 2017. Prevotella and Klebsiella proportions in fecal microbial communities are potential characteristic parameters for patients with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*. 207: 300-304.
- (45) Moschen, A. R., Gerner, R. R., Wang, J., Klepsch, V., Adolph, T. E., Reider, S. J., Hackl, H., Pfister, A., Schilling, J., Moser, P. L., Kempster, S. L., Swidsinski, A., Orth Höller, D., Weiss, G., Baines, J. F., Kaser, A., Tilg, H. 2016. Lipocalin 2 Protects from Inflammation and Tumorigenesis Associated with Gut Microbiota Alterations. *Cell Host and Microbe*. 19(4): 455-469.
- (46) Kang, Y., Li, Y., Du, Y., Guo, L., Chen, M., Huang, X., Yang, F., Hong, J., Kong, X. 2019. Konjaku flour reduces obesity in mice by modulating the composition of the gut microbiota. *International Journal of Obesity*. 43(8): 1631-1643.
- (47) Saulnier, D. M., Riehle, K., Mistretta, T. A., Diaz, M. A., Mandal, D., Raza, S., Weidler, E. M., Qin, X., Coarfa, C., Milosavljevic, A., Petrosino, J. F., Highlander, S., Gibbs, R., Lynch, S. V., Shulman, R. J., Versalovic, J. 2011. Gastrointestinal microbiome signatures of pediatric patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 141(5): 1782-1791.

- (48) McHardy, I. H., Li, X., Tong, M., Ruegger, P., Jacobs, J., Borneman, J., Anton, P., Braun, J. 2013. HIV Infection is associated with compositional and functional shifts in the rectal mucosal microbiota. *Microbiome*. 1(1): 26.
- (49) Evans, S. J., Bassis, C. M., Hein, R., Assari, S., Flowers, S. A., Kelly, M. B., Young, V. B., Ellingrod, V. E., McInnis, M. G. 2017. The gut microbiome composition associates with bipolar disorder and illness severity. *Journal of Psychiatric Research*. 87: 23-29.
- (50) Painold, A., Mörkl, S., Kashofer, K., Halwachs, B., Dalkner, N., Bengesser, S., Birner, A., Fellendorf, F., Platzer, M., Queissner, R., Schütze, G., Schwarz, M. J., Moll, N., Holzer, P., Holl, A. K., Kapfhammer, H. P., Gorkiewicz, G., Reininghaus, E. Z. 2019. A step ahead: Exploring the gut microbiota in inpatients with bipolar disorder during a depressive episode. *Bipolar Disorders*. 21(1): 40-49.
- (51) Coello, K., Hansen, T. H., Sørensen, N., Munkholm, K., Kessing, L. V., Pedersen, O., Vinberg, M. 2019. Gut microbiota composition in patients with newly diagnosed bipolar disorder and their unaffected first-degree relatives. *Brain, Behavior, and Immunity*. 75: 112-118.
- (52) McElroy, S. L., Keck, P. E., Jr. 2014. Metabolic syndrome in bipolar disorder: a review with a focus on bipolar depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 75(1): 46-61.
- (53) Guida, F., Turco, F., Iannotta, M., De Gregorio, D., Palumbo, I., Sarnelli, G., Furiano, A., Napolitano, F., Boccella, S., Luongo, L., Mazzitelli, M., Usiello, A., De Filippis, F., Iannotti, F. A., Piscitelli, F., Ercolini, D., de Novellis, V., Di Marzo, V., Cuomo, R., Maione, S. 2018. Antibiotic-induced microbiota perturbation causes gut endocannabinoidome changes, hippocampal neuroglial reorganization and depression in mice. *Brain, Behavior, and Immunity*. 67: 230-245.
- (54) Liang, L., Zhou, H., Zhang, S., Yuan, J., Wu, H. 2017. Effects of gut microbiota disturbance induced in early life on the expression of extrasynaptic GABA-A receptor $\alpha 5$ and δ subunits in the hippocampus of adult rats. *Brain Research Bulletin*. 135: 113-119.
- (55) 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.
- (56) Savignac, H. M., Kiely, B., Dinan, T. G., Cryan, J. F. 2014. Bifidobacteria exert strain-specific effects on stress-related behavior and physiology in BALB/c mice. *Neurogastroenterology and Motility*. 26(11): 1615-1627.

- (57) 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 of the United States of America*. 108(38): 16050–16055.
- (58) Hoge, E. A., Ivkovic, A., Fricchione, G. L. 2012. Generalized anxiety disorder: diagnosis and treatment. *British Medical Journal (Clinical research ed.)*. 345: e7500.
- (59) Jiang, H. Y., Zhang, X., Yu, Z. H., Zhang, Z., Deng, M., Zhao, J. H., Ruan, B. 2018. Altered gut microbiota profile in patients with generalized anxiety disorder. *Journal of Psychiatric Research*. 104: 130-136.
- (60) van de Wouw, M., Boehme, M., Lyte, J. M., Wiley, N., Strain, C., O'Sullivan, O., Clarke, G., Stanton, C., Dinan, T. G., Cryan, J. F. 2018. Short-chain fatty acids: microbial metabolites that alleviate stress-induced brain-gut axis alterations. *The Journal of Physiology*. 596(20):4923-4944.
- (61) Morris, G., Berk, M., Carvalho, A., Caso, J. R., Sanz, Y., Walder, K., Maes, M. 2017. The Role of the Microbial Metabolites Including Tryptophan Catabolites and Short Chain Fatty Acids in the Pathophysiology of Immune-Inflammatory and Neuroimmune Disease. *Molecular Neurobiology*. 54(6): 4432-4451.
- (62) Neufeld, K. M., Kang, N., Bienenstock, J., Foster, J. A. 2011. Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterology and Motility*. 23(3): 255-119.
- (63) Cowan, C. S., Callaghan, B. L., Richardson, R. 2016. The effects of a probiotic formulation (*Lactobacillus rhamnosus* and *L. helveticus*) on developmental trajectories of emotional learning in stressed infant rats. *Translational Psychiatry*. 6(5): e823.
- (64) Savignac, H. M., Tramullas, M., Kiely, B., Dinan, T. G., Cryan, J. F. 2015. Bifidobacteria modulate cognitive processes in an anxious mouse strain. *Behavioural Brain Research*. 287: 59-72.
- (65) Messaoudi, M., Lalonde, R., Violle, N., Javelot, H., Desor, D., Nejd, A., Bisson, J. F., Rougeot, C., Pichelin, M., Cazaubiel, M., Cazaubiel, J. M. 2011. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *The British Journal of Nutrition*. 105(5): 755-764.
- (66) Eskandarzadeh, S., Effatpanah, M., Khosravi-Darani, K., Askari, R., Hosseini, A. F., Reisian, M., Jazayeri, S. 2019. Efficacy of a multispecies

- probiotic as adjunctive therapy in generalized anxiety disorder: a double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Nutritional Neuroscience*. 1-7.
- (67) Cohen, D., Pichard, N., Tordjman, S., Baumann, C., Burglen, L., Excoffier, E., Lazar, G., Mazet, P., Pinquier, C., Verloes, A., Héron, D. 2005. Specific genetic disorders and autism: clinical contribution towards their identification. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 35(1): 103-116.
- (68) McElhanon, B. O., McCracken, C., Karpen, S., Sharp, W. G. 2014. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Pediatrics*. 133(5): 872-883.
- (69) Hsiao E. Y. 2014. Gastrointestinal issues in autism spectrum disorder. *Harvard Review of Psychiatry*. 22(2): 104-111.
- (70) Furuta, G. T., Williams, K., Kooros, K., Kaul, A., Panzer, R., Coury, D. L., Fuchs, G. 2012. Management of constipation in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 130 (Suppl 2): 98-105.
- (71) Gorrindo, P., Williams, K. C., Lee, E. B., Walker, L. S., McGrew, S. G., Levitt, P. 2012. Gastrointestinal dysfunction in autism: parental report, clinical evaluation, and associated factors. *Autism Research*. 5(2): 101-108.
- (72) Wasilewska, J., Klukowski, M. 2015. Gastrointestinal symptoms and autism spectrum disorder: links and risks- a possible new overlap syndrome. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics*. 6: 153-166.
- (73) Mayer, E. A., Padua, D., Tillisch, K. 2014. Altered brain-gut axis in autism: comorbidity or causative mechanisms. *BioEssays*. 36(10):933-939.
- (74) Ding, H. T., Taur, Y., Walkup, J. T. 2017. Gut Microbiota and Autism: Key Concepts and Findings. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 47(2): 480-489.
- (75) Qin, L., Wu, X., Block, M. L., Liu, Y., Breese, G. R., Hong, J. S., Knapp, D. J., Crews, F. T. 2007. Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration. *Glia*, 55(5): 453-462.
- (76) Onore, C., Careaga, M., Ashwood, P. 2012. The role of immune dysfunction in the pathophysiology of autism. *Brain, Behavior, and Immunity*. 26(3): 383-392.
- (77) Ashwood, P., Krakowiak, P., Hertz-Picciotto, I., Hansen, R., Pessah, I., Van de Water, J. 2011. Elevated plasma cytokines in autism spectrum disorders provide evidence of immune dysfunction and are associated

with impaired behavioral outcome. *Brain, Behavior, and Immunity*. 25(1): 40-45.

(78) Finegold, S. M., Molitoris, D., Song, Y., Liu, C., Vaisanen, M. L., Bolte, E., McTeague, M., Sandler, R., Wexler, H., Marlowe, E. M., Collins, M.D., Lawson, P. A, Summanen, P., Baysallar, M., Tomzynski, T. J., Read, E., Johnson, E., Rolfe, R., Nasir, P., Shah, H., Haake, D. A, Manning, P., Kaul, A. 2002. Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism. *Clinical Infectious Diseases*. 35(Suppl 1): 6-16.

(79) Finegold, S. M., Dowd, S. E., Gontcharova, V., Liu, C., Henley, K. E., Wolcott, R. D., Youn, E., Summanen, P. H., Granpeesheh, D., Dixon, D., Liu, M., Molitoris, D. R., Green, J. A. 3rd. 2010. Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children. *Anaerobe*. 16(4): 444-453.

(80) Song, Y., Liu, C., Finegold, S. M. 2004. Real-time PCR quantitation of clostridia in feces of autistic children. *Applied and Environmental Microbiology*. 70(11): 6459-6465.

(81) Parracho, H. M., Bingham, M. O., Gibson, G. R., McCartney, A. L. 2005. Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. *Journal of Medical Microbiology*. 54(10): 987-991.

(82) Wang, L., Christophersen, C. T., Sorich, M. J., Gerber, J. P., Angley, M. T., Conlon, M. A. 2013. Increased abundance of *Sutterella* spp. and *Ruminococcus torques* in feces of children with autism spectrum disorder. *Molecular Autism*. 4(1): 42.

(83) Kang, D. W., Park, J. G., Ilhan, Z. E., Wallstrom, G., Labaer, J., Adams, J. B., Krajmalnik-Brown, R. 2013. Reduced incidence of *Prevotella* and other fermenters in intestinal microflora of autistic children. *PloS One*. 8(7): e68322.

(84) Strati, F., Cavalieri, D., Albanese, D., De Felice, C., Donati, C., Hayek, J., Jousson, O., Leoncini, S., Renzi, D., Calabrò, A., De Filippo, C. 2017. New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders. *Microbiome*. 5(1): 24.

(85) Kang, D. W., Ilhan, Z. E., Isern, N. G., Hoyt, D. W., Howsmon, D. P., Shaffer, M., Lozupone, C. A., Hahn, J., Adams, J. B., Krajmalnik-Brown, R. 2018. Differences in fecal microbial metabolites and microbiota of children with autism spectrum disorders. *Anaerobe*. 49: 121-131.

- (86) Macfabe, D. F. 2012. Short-chain fatty acid fermentation products of the gut microbiome: implications in autism spectrum disorders. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 23: 10.
- (87) Wang, L., Christophersen, C. T., Sorich, M. J., Gerber, J. P., Angley, M. T., Conlon, M. A. 2012. Elevated fecal short chain fatty acid and ammonia concentrations in children with autism spectrum disorder. *Digestive Diseases and Sciences*. 57(8): 2096-2102.
- (88) Shultz, S. R., Macfabe, D. F., Martin, S., Jackson, J., Taylor, R., Boon, F., Ossenkopp, K. P., Cain, D. P. 2009. Intracerebroventricular injections of the enteric bacterial metabolic product propionic acid impair cognition and sensorimotor ability in the Long-Evans rat: further development of a rodent model of autism. *Behavioural Brain Research*. 200(1): 33-41.
- (89) Shultz, S. R., MacFabe, D. F., Ossenkopp, K. P., Scratch, S., Whelan, J., Taylor, R., Cain, D. P. 2008. Intracerebroventricular injection of propionic acid, an enteric bacterial metabolic end-product, impairs social behavior in the rat: implications for an animal model of autism. *Neuropharmacology*. 54(6): 901-911.
- (90) Thomas, R. H., Meeking, M. M., Mephram, J. R., Tichenoff, L., Possmayer, F., Liu, S., MacFabe, D. F. 2012. The enteric bacterial metabolite propionic acid alters brain and plasma phospholipid molecular species: further development of a rodent model of autism spectrum disorders. *Journal of Neuroinflammation*. 9: 153.
- (91) Sandler, R. H., Finegold, S. M., Bolte, E. R., Buchanan, C. P., Maxwell, A. P., Väisänen, M. L., Nelson, M. N., Wexler, H. M. 2000. Short-term benefit from oral vancomycin treatment of regressive-onset autism. *Journal of Child Neurology*. 15(7): 429-435.
- (92) Tomova, A., Husarova, V., Lakatosova, S., Bakos, J., Vlkova, B., Babinska, K., Ostatnikova, D. 2015. Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia. *Physiology & Behavior*. 138: 179-187.
- (93) Hsiao, E. Y., McBride, S. W., Hsien, S., Sharon, G., Hyde, E. R., McCue, T., Codelli, J. A., Chow, J., Reisman, S. E., Petrosino, J. F., Patterson, P. H., Mazmanian, S. K. 2013. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell*. 155(7): 1451-1463.

BÖLÜM 5

ÜREME SAĞLIĞI VE PROBİYOTİKLER

Seval ZEREN GÜNGÖR ve Banu KUMBAK AYGÜN

İstanbul Aydın Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

sevalzeren@aydin.edu.tr

banuaygun@aydin.edu.tr

Giriş

İnsan mikrobiyotasının büyük kısmı sindirim sistemi, deri, genitoüriner ve solunum sistemlerinde yoğunlaşmaktadır. İnsan mikrobiyotası doğum anından başlayarak gittikçe gelişip çeşitliliğini artırır. İnsan mikrobiyom değişikliğinin sağlık, hastalık ve gelecekteki tedavilerin şekillenmesinde etkileri araştırılmaktadır (1).

İnsan vücudunda mikrobiyal floranın sağlıklı bir yaşam sürdürülmesi için çok önemli olduğu artık bilinmektedir. Mikrobiyotanın bağışıklık sistemini desteklediği, kişiyi hastalık etkenlerinden koruduğu, besinlerin sentezinde bile yer aldığı ileri sürülmektedir.

İnsan vücudunda 10 trilyonu geçen bakteri, virüs ve mantardan oluşan mikrobiyota olduğu ifade edilmektedir. Bu sayı vücuttaki hücrelerin neredeyse 100 katı kadardır. Bu konudaki çalışmaların çoğunluğu gastrointestinal sistem ile ilgilidir. Ürogenital sistem florası ise insan mikrobiyotasının yaklaşık %9'unu oluşturmaktadır (2). Mikrobiyotanın büyük çoğunluğu *Lactobacillus*,

Bifidobacterium, *Propionibacterium* ve *Streptococcus* türlerinden oluşmaktadır.

Kadın üreme sistemi mikroorganizma florası üreme sağlığı, gebelik ve yeni doğan sağlığı için önemlidir ve mikrobiyom projesi kapsamında araştırılmaktadır. Son zamanlarda intrauterin hayatta dahi fetüsü etkileyen ve vaginal doğumda da bu etkinin devam ettiğini savunan çalışmalarla birlikte genitüriner mikrobiyota çalışmalarına ağırlık verilmiş ve uterus, fallop tüpleri ile overlerin steril olmadığı, mikrobiyal bir floraya sahip olduğu gösterilmiştir.

5.1 Vajinal mikrobiyota

Vajinal mikrobiyota ilk olarak 2002’de tanımlanmıştır (3). Normal vagina florası probiyotik özelliği olan ve diğer bakterilerin üremesini engelleyen Laktobasil hakimiyetindedir (4,5). Genital vaginal mikrobiyotayı anlamak için önce Laktobasil yapısını incelemek gerekir. *Lactobacillus*, hareketsiz, sporsuz, kapsülsüz, gram pozitif, mikroaerobik ya da anaerobik, polimorf yapılı, zenginleştirilmiş besiyerlerinde kolaylıkla özellikle pH 5-6’da üreyen bir bakteridir. En önemli özelliği karbohidratları parçalayıp laktik asit üretmesidir. Vagina florasının baskın üyesidir. Çeşitleri, *Lactobacillus asidophilus*, *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus casei* ve *L. kefir* türleridir.

Vagina florasının baskın ajanı *Lactobacillus asidophilus*’dur. *Döderlein basilleri* olarak da adlandırılmaktadır. Vajinada glikojenden laktik asit üreterek vagina pH’sını 4-4.2 aralığında tutmakta, böylece patojen bakterilerin yerleşmesini engellemektedir.

Yapılan çalışmalarda sağlıklı kadınların vagina girişi, orta vagina ve posterior forniksinden örnekler alınmış ve aynı kişiden alınan bu örnekler farklı menstruel zamanlarda alınmasına rağmen aralarında farklılık gözlenmemiştir (4). Yine farklı kişilerden alınan örnekler arasında da belirgin farklılık bulunmamıştır (4). Vaginanın farklı bölümlerinde flora farklılığı olmadığı, dominant olan türün Laktobasil türleri olduğu görülmüştür (4). Vaginal mikrobiyota çalışmalarında kültür ile değil çoğunlukla genetik dizilimler kullanılarak mikrobiyom çeşitliliği araştırılmıştır, 16S rRNA geni ve diğer modern sıralama teknikleri kullanılmıştır.

Pek çok faktör vagina florasının değişmesinde etkilidir; menstruel siklusun safhaları, gebelik, kontrasepsiyon kullanımı, cinsel ilişkinin sıklığı, vaginal duşlar veya kozmetik kullanımı, oral antibiyotik kullanımı, genital hijyen gibi faktörler florada etkilidir (5).

İnsan vaginasının ergenliğe kadar epiteli incedir, glikojen içermez ve pH'sı nötre yakındır. Doğum sonrası bebeğin vagina florasında 3-4 hafta maternal estrogen etkisi ile Laktobacillus kolonizasyonu olur, sonra gerileyip ergenliğe kadar steril kalır (6). Puberte sırasında yükselen serum estrogen düzeyleri vaginada glikojenin depolanmasına ve Laktobasil kolonizasyonuna neden olur (6). Puberte başlangıcında alt genital yolların tipik olarak Laktobasil türleri ile kolonize olması ve vaginal pH'nın azalması; estrogen, glikojen ve Laktobasil kolonizasyonu arasındaki yakın ilişkiyi göstermektedir (6). Son zamanlarda yapılan genetik çalışmalar Laktobasil yoğunluğunun özellikle menarş öncesinde arttığını göstermiştir (7). Adet siklusu boyunca estrogen ve progesteron dengesine bağlı olarak vaginal mikrobiyota çeşitlilik gösterir. Menstruasyon döneminde bu çeşitlilik en yüksek düzeydedir (8). Vaginal disbiyozis, Laktobasil popülasyonunun azaldığı polimikrobiyal popülasyonun arttığı, bakteriyel vaginosis (BV)

dediğimiz vaginanın en yaygın mikrobiyota bozukluklarından birisidir. *Gardnerella vaginalis* dediğimiz anaerob ve fakültatif anaerob bakterilerin oluşturduğu vaginal mikrobiyotanın bozulması durumudur (9). Semptomatik BV kadınlarda yaklaşık %50'lere ulaşan oranda görülen çok yaygın bir durumdur. Pelvik enflamatuvar hastalık, HIV, HSV2 gibi cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların oluşumunu kolaylaştırır (10, 11). Gebelikte ise erken doğum, düşük gibi ciddi obstetrik sorunlar ile ilişkili bulunmuştur (12). Son zamanlarda BV'nin infertil popülasyondaki sıklığını araştıran bir meta-analizde infertil kadınlarda BV prevalansının %19 olduğu bildirilmiştir (13). Polikistik over sendromu tanısı alan kadınlarda BV görülme sıklığı %60 oranında bildirilmiştir.

BV'nin lokal ya da sistemik antibiyotik ile tedavi edilmesinin hastalığın nüksünü azaltmada yararlı olmadığı gösterilmiştir (9). Standart antibiyotik tedavisi alanlarda Laktobacillus seviyesinin önemli ölçüde artmadığı, alt genital bölgede BV ile ilişkili bakterilerin tekrar ortaya çıktığı görülmüştür. Laktobasil içeren probiyotiklerin kullanımının mikrobiyotayı iyileştirdiği ve böylece yüksek kür oranı ve düşük nüks oranı ile BV tedavisinde umut verici olduğu ileri sürülmüştür (14, 15).

5.2. Üst genital sistem mikrobiyomu

Üst genital sistem servikal mukusun bariyer oluşturma özelliğinden dolayı steril olarak kabul edilmekteydi. Fakat yapılan çalışmalar uterin kavitede bakterilerin varlığını ortaya koymuştur (16). İnsanda endometriyal mikrobiyota vardır ve hormonal regülasyondan bağımsızdır (17). Sağlıklı kadınlarda vaginal mikrobiyota gibi uterin mikrobiyota da Laktobasil hakimiyetindedir

(17). Endometrial mikrobiyotanın kontamine olduğu en belirgin patoloji kronik endometrittir (CE). Yapılan çalışmalar endometrium florasının bozulmasıyla oluştuğunu göstermektedir. CE'nin altın standart tanı yöntemi olan histeroskopik örnekleme ve CD 138 ile boyamada anlaşılmıştır ki, mikrobiyota bozulması endometrit etkenlerinden birisidir (17). Yine pelvik ağrı, adet düzensizliği, infertilite ile karakterize olan ve endometrial dokunun farklı organlarda ve dokularda yerleşmesi, invazyonu ile oluşan endometriozis hastalığının CE'ye bağlı olabileceği, CE'ye bağlı uterus peristaltizminin değişkenliği neticesi endometrial hücrelerin yayılıp tohumlandığını ileri sürülmüştür.

Profilaktik salpenjektomi uygulanan hastalarda yapılan çalışmalar fallop tüplerinin de polimikrobiyal bir mikrobiyotası olduğunu göstermiştir (18).

Over folikül sıvısının vaginal ya da laparoskopik olarak aspire edilerek incelendiği bir çalışmada mikrobiyotasının vaginaninkine benzer olduğu gösterilmiştir. Folikül sıvısında *Lactobacillus* baskınlığı olan olgularda IVF sonuçlarının daha iyi olduğu ileri sürülmüştür (19). Ovaryan mikrobiyotanın foliküler gelişim ve gonadotropin cevabında etkili olabileceği düşünülmektedir. Bununla ilgili çalışmalar devam etmektedir.

CIN ve jinekolojik kanserlerde mikrobiyomun rolü ile ilgili çalışmalar da literatürde yer almıştır. Afrikalı kadınlarda yapılan bir çalışmada *Lactobasil* baskın olan servikovajinal mikrobiyotanın daha düşük HIV prevalansı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (20). HPV pozitif kadınlarda, HPV negatif kadınlara kıyasla yüksek vaginal mikrobiyal çeşitlilik ve daha düşük *Lactobacillus* düzeyleri

bulunmuştur. Vajinal mikrobiyal çeşitlilik HPV enfeksiyonunun persistansı ve CIN gelişimi ile de ilişkili olarak bildirilmiştir (21).

5.3. Mikrobiyota ve gebelik süreci

Fetal ortamın steril olup olmadığı yaklaşık 150 yıldır tartışılmaktadır, 1885’li yılların başlarında insan fetüsünün steril bir ortamda geliştiğini düşündüren çalışmalar yapıldı (22). Fakat Jonnes ve ark.’nın yaptıkları araştırmalarda preterm ve term fetal membranlarda bakterilerin varlığı bildirilmiştir (23). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda plasentada, göbek kordonunda, amniyotik sıvıda ve mekonyumda mikroorganizmaların tespit edilmesi intrauterin çevrenin steril olmadığını ve insan GİS kolonizasyonunun doğum öncesinde, intrauterin hayatta başladığını düşündürmektedir.

Anne bebek arasındaki bakteri transferinin tam mekanizması bilinmemekle birlikte, alt genital bölgeden asendan yayılma, annenin kan dolaşımından geçiş, bağırsak veya ağız boşluğundaki immün sistem hücreleri tarafından mikroorganizmaların aktif taşınması, intrauterin ortama mikroorganizmaların transplasental iletimi ile bebeğin bağırsak mikrobiyomunun oluştuğu öne sürülmüştür (24,25). Yalnız bunun yenidoğan dönemi sonrasındaki sağlığı nasıl etkileyeceği ile ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.4. Doğum şekli ve mikrobiyota

Bebeklerin mikrobiyotası erişkinlerden farklıdır ve bireysel farklılık da gösterir. *Bifidobacterium* daha yüksek orandadır ve daha az tür vardır. Mikrobiyota 1-3 yaş arası değişmeye başlar ve 3 yaşından sonra erişkin mikrobiyotasına benzer yapıdadır (26).

Yaşamın ilk yılında bebek bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğini belirleyen faktörler arasında şunlar sayılabilir; doğum şekli, maternal vaginal ve cilt mikrobiyotası, gebelik haftası, doğum ağırlığı, doğumdan sonra hastanede kalış süresi, doğum öncesi probiyotik ve antibiyotik kullanımı, intrapartum antibiyotik profilaksisi, bebeğin beslenme şekli, ekonomik düzey, kardeş sayısı. Vaginal doğumda vagina florası ile temas var iken sezaryende cilt florası ile temas olur (27). Sezaryen ile doğan bebeklerde *Lactobacillus* ve diğer dominant flora bakterilerinin oranının az olduğunu, immün direncin de buna bağlı olarak daha zayıf olduğunu ileri süren çalışmalar vardır, bu konudaki tartışmalar hala devam etmektedir.

Fetus ya da yenidoğan bebekler intrauterin hayattta ya da doğum sonrası antibiyotik kullanımına maruz kalabilmektedir. Danimarka'da yapılan bir çalışmada 706 anne adayının %37'sinin gebelik süresince, %33'ünün ise peripartum dönemde antibiyotik kullanmak zorunda kaldığı gösterilmiştir (28). Peripartum dönemde antibiyotik kullanımının bebeğin bağırsak mikrobiyal çeşitliliğini değiştirdiği, üçüncü trimesterde antibiyotik kullanımının çocukluk dönemi obezite ihtimalini arttırdığı ve yaşamın ilk dönemlerinde antibiyotik kullanımının da çocukluk çağı astım hastalığı riski oluşturduğu ile ilgili çalışmalar vardır. Fakat bu çalışmaları destekleyen çok merkezli, randomize ve uzun süren takipli çalışmaların yapılması gerekmektedir.

5.5. Mikrobiyota ve anne sütü

Doğumdan sonra bebeğe mikrobiyota transferi devam eder, emzirme ve diğer beslenme şekilleri ile mikrobiyota değişebilir. Anne sütü doğum sonrası mikrobiyotanın transferi için önemlidir.

Anne sütünün steril olmadığı ve yenidoğanın immun sisteminin gelişimini etkilediği çalışmalarla gösterilmiştir (29).

Anne sütü ile beslenme, doğumdan sonra immatür olan bağırsak florasının ve mukozal immun sistemin gelişimine, konak savunmasının oluşumuna yardımcı olur. Anne sütündeki flora bakterisi *Bifidobacterium* olup alerji, obezite gibi sağlık problemi yaşayan annelerin sütünde daha az bulunmuştur. Sezaryenle doğum yapan anneler çoğunlukla daha az ve daha geç emzirdiğinden bebek bağırsak florasının daha düşük kolonizasyonlu olmasına neden olabilir.

5.6. Sonuç

Kadın üreme sistemi mikrobiyotası kadın genital sistem sağlığı, üreme, gebelik ve bebeğin sağlığı üzerinde olumlu ve olumsuz etkiler gösterebilir. Mikrobiyota ve üreme sistemi arasındaki ilişkide hastalığın mı mikrobiyal flora değişimine yol açtığı yoksa mikrobiyal flora değişikliğinin mi hastalığa yol açtığı konusu henüz net değildir. Gelineen noktada genital organlarda polimikrobiyal çeşitliliğin azaltılması ve *Lactobacillus* egemenliğinin sağlanması amaçlanmalıdır. Bu yönde yapılacak yeni tedavi uygulamalarının mevcut tedavilere eklenmesi ile üreme sistemi hastalıkları yönetiminde etkinlik artırılabilir. Son olarak vaginal mikrobiyom desteklendiğinde komşuluk yolu ile üst genital mikrobiyotanın da olumlu yönde etkileneceği ve bağışıklık sistemi üzerindeki olumlu katkı da göz önüne alınarak özellikle infertilite olgularında probiyotiklerin faydalı olabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

(1) Relman, D. A. 2015. The human microbiome and the future practice of medicine. Scientific Discovery and the Future of Medicine. JAMA 314:1127-1128.

- (2) González, A., Vazquez-Baeza, Y., Knight, R. 2014. The human microbiome. *Cell*.158:690-690.
- (3) Pavlova, S. I., Kilic, A. O., Kilic, S. S. 2002. Genetic diversity of vaginal lactobacilli from women in different countries based on 16s RNA gene sequences. *Journal of Applied Microbiology*. 92: 451-459.
- (4) The Human Microbiome Project Consortium. 2012. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 486: 207-214.
- (5) Ravel, J., Gajer, P., Abdo, Z. 2011. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the USA* .108 Suppl 1: 4680-4687.
- (6) Mirmonsef, P., Hotton, A. L., Gilbert, D., Gioia, C. J., Maric, D., Hope, T. J., Landay, A. L., Spear, G. T. 2016. Glycogen levels in undiluted genital fluid and their relationship to vaginal pH, estrogen, and progesterone. *Plos One*. 11(4): e0153553.
- (7) Hickey, R. J., Zhou, X., Settles, M. L., Erb, J., Malone, K., Hansmann, M.A., Shew, M.L., Van Der Pol, B., Forteberry, J.D., Forney, L.J. 2015. Vaginal microbiota of adolescent girls prior to the onset of menarche resemble those of reproductive-age women. *MBio*. 6(2).
- (8) Eschenbach, D. A., Thwin, S. S., Patton, D.L., Hooton, T.M., Stapleton, E., Agnew, K., Winter, C., Meier, A., Stamm, W. E. 2000. Influence of the normal menstrual cycle on vaginal tissue, discharge and microflora. *Clinical Infectious Diseases*. 30: 901-907.
- (9) Machado, D., Castro, J., Palmeria-de-oliveira, A., Martine-de-oliverira, J., Cerca, N. 2016. Bacterial Vaginosis Biofilms: Challenges to current therapies and emerging solutions. *Frontiers in Microbiologh*. 6: 1528.
- (10) Cu-Uvin, S., Hogan, J. W., Caliendo, A. M., Harwell, J., Mayer, K. H., Carpenter, C. C. HIV epidemiology Research Study. Association between bacterial vaginosis and expression of human immunodeficiency virüs type 1 RNA in the female genital tract. *Clinical Infectious Diseases*. 33: 894-896.
- (11) Cherpes, T. L., Meln, M., Kant, J. A., Cosentino, L. A., Meyn, L. A., Hillier, S. L. 2005. Genital tract shedding of herpes simplex virüs type 2 in women: effects of hormonal contraception, bacterial vaginosis, and vaginal group B *Streptococcus* colonization. *Clinical Infectious Diseases*. 40: 1422-1428.

- (12) Li, J., McCormick, J., Bocking, A., Reid, G. 2012. Importance of vaginal microbes in reproductive health. *Reproductive Science*. 19: 235-242.
- (13) van Oostrum, N., De Sutter, P., Meys, J., Verstraelen, H. 2013. Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*. 28: 1809-1815.
- (14) Falagas, M., Betsi, G., Athanasiou, S. 2007. Probiotics for the treatment of women with bacterial vaginosis. *Clinical Microbiology and Infection*. 13: 657-664.
- (15) Recine, N., Palma, E., Domenici, L., Giorgini, M., Imperiale, L., Sassu, C., Musella, A., Marchetti, C., Muzii, L., Benedetti Panici, P. 2016. Restoring vaginal microbiota: biological control of bacterial vaginosis. A prospective case-control study using *Lactobacillus rhamnosus* BMX 54 as adjuvant treatment against bacterial vaginosis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 293: 101-107.
- (16) Mitchell, C. M., Haick, A., Nkwopara, E. 2015. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 212(5): 611-e11.
- (17) Moreno, I., Codoner, F. M., Vilella, F. 2016. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 215: 684-703.
- (18) Pelzer, E. S., Willner, D., Huygens, F. 2018. Fallopian tube microbiota: evidence beyond DNA. *Future Microbiology*. 13: 1355-1361.
- (19) Pelzer, E. S., Allan, J. A., Waterhouse, M. A. 2013. Microorganisms within human follicular fluid; effect on IVF. *Plos One*. 8(3): e59062.
- (20) Borgdorff, H., Verwijs, M. C., Wit, F. W., Tsivtsivadze, E., Ndayisaba, G. F., Verhelst, R., Schuren, F. H., van de Wijgert, J. H. 2015. The impact of hormonal contraception and pregnancy on sexually transmitted infections and on cervicovaginal microbiota in african sex workers. *Sexually Transmitted Diseases*. 42:143-152.
- (21) Mitra, A., MacIntyre, D. A., Lee, Y. S., Smith, A., Marchesi, J. R., Lehne, B., Bhatia, R., Lyons, D., Paraskevaidis, E., Li, J.V., et al. 2015. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. *Scientific Reports*. 5: 16865.
- (22) Escherich, T. 1989. The intestinal bacteria of the neonate and breast-fed infant. 1885. *Reviews of Infectious Diseases*. 11: 352-356.
- (23) Jones, H. E., Harris, K. A., Azizia, M., Bank, L., Carpenter, B., Hartley, J. C., Klein, N., Peebles, D. 2009. Differing prevalence and

diversity of bacterial species in fetal membranes from very preterm and term labor. *PloS One*. 4(12): e8205.

(24) Funkhouser, L. J., Bordenstein, S. R. 2013. Mom knows best: the universality of maternal microbial transmission. *PloS Biology*. 11(8): e1001631.

(25) Perez-Munoz, M. E., Arrieta, M. C., Raer-Tait, A. E., Walter, J. 2017. A critical assessment of the ‘sterile womb’ and ‘in utero colonization’ hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome*. 5: 48.

(26) Yatsunenkov, T., Rey, F. E., Manary, M. J., Trehan, I., Dominguez-Bello, M. G., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Baldassano, R. N., Anokhin, A. P., et al. 2012. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 486: 222-227.

(27) Dominguez-Bello, M.G., Costello, E. K., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Fierer, N., Feiere, N., Knight, R. 2010. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the USA*. 107: 11971-11975.

(28) Stensballe, L. G., Simonsen, J., Jensen, S. M., Bønnelykke, K., Bisgaard, H. 2013. Use of antibiotics during pregnancy increases the risk of asthma in early childhood. *The Journal of Pediatrics*. 162: 832-838.

(29) Perez, P.F., Dore, J., Leclerc, M., Levenez, F., Benyacoub, J., Serrant, P., Segura-Roggero, I., Schiffrin, E.J., Donnet- Hughes, A. 2007. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells. *Pediatrics*. 119 (3): e724-732.

BÖLÜM 6

GIDA VE PROBİYOTİKLER

Zeynep Dilek HEPERKAN

İstanbul Aydın Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Gıda
Mühendisliği Bölümü
dilekheperkan@aydin.edu.tr

Giriş

Fermente gıdaların vücuda yararlı etkileri çok eski yıllardan beri bilinmekte olup bilimsel olarak ilk defa 1908 yılında Elie Metchnikoff tarafından ortaya konmuştur. Metchnikoff, yoğurt bakterilerinin sindirim sisteminde oluşan zararlı maddeleri nötralize ederek insan sağlığını olumlu yönde etkilediğini gözlemlemiştir. Bağırsaklardaki zararlı mikroorganizmaların etkilerinin yiyeceklerle vücuda alınan faydalı mikroorganizmalar ile azaltılabileceğini ve bir *Lactobacillus* suşu ile fermente edilmiş süt (yoğurt) kullanılmasının yararlı olduğunu bildirmiştir. Probiyotiklerin keşfinde Metchnikoff'un gözlemlerinin önemli rolü olmuş, bu çalışmalar kendisine Nobel ödülü kazandırmıştır. Daha sonra yapılan çok sayıda araştırma ile fermente gıdaların sağlık üzerindeki yararları bilimsel temellere oturtulmaya çalışılmış, gıdalardan izole edilen mikroorganizmaların özellikleri üzerinde durulmuş ve bu mikroorganizmaların bağırsak mikrobiyotasındaki rolü araştırılmıştır. Bu çalışmalar fermente gıda maddelerinde, fermantasyonu gerçekleştiren mikroorganizmaların sadece bir kısmının bağırsak mikrobiyotasının yapılanmasında olumlu rol oynadığını göstermiş ve bu mikroorganizmalar probiyotik olarak isimlendirilmiştir. Probiyotikler sağlık üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle bağırsak mikrobiyotasında bulunması istenen mikroorganizmalardır. Probiyotik kavramı günümüzde kullanıldığı şekliyle ilk defa 1974 yılında Parker tarafından kullanılmıştır. Kelime

anlamı "yaşam için" olan probiyotikler ilerleyen yıllarda daha yaygın olarak kullanılmıştır. Probiyotikler, konak sağlığında yararlı bir etki yaratabilen, yeterli miktarda uygulandığında insan sağlığına fayda sağlayabilen canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanmıştır (1). Bu bölümde yararlı mikroorganizmalar, probiyotik- prebiyotik ve gıda ilişkisi mühendislik bakış açısı ile değerlendirilmiş, gıdalarda bulunan/kullanılan probiyotik mikroorganizmalar, probiyotiklerin sahip olması gereken özellikler ve probiyotikler konusunda mühendislik alanında yapılmış olan bazı çalışmalara örnekler verilmiştir.

6.1 Gıda ve mikroorganizma ilişkisi

Yiyecek ve içecekler çeşitli kaynaklardan bulaşan mikroorganizmaları içerirler. Bitki patojenleri gelişme aşamasından başlayarak bitkileri enfekte edebilir ve bu mikroorganizmaların pek çoğu bitkisel ürünlerde gelişerek çürüme ve bozulmaya yol açarlar. Toprak, her türlü mikroorganizmanın yoğun olarak bulunduğu bir ortam olduğundan, toprakla temas eden meyve ve sebzeler bakteri, maya küf, protozoa gibi çeşitli mikroorganizmalar ve virüslerle bulaşabilir. Bunların bir kısmı sağlığa zararı olmayan mikroorganizmalardır. Ancak insanlar, evcil ve vahşi hayvanlar, kuşlar ve kirli sular toprağın kirlenmesine ve dolayısıyla meyve ve sebzelerin patojen mikroorganizmalar ile bulaşmasına yol açar. Özellikle taze meyve ve sebzeler doğal ortamdan kaynaklanan çeşitli mikroorganizmaları içerebilir. Örneğin meyve bahçeleri maya ve küfler açısından daha zengin olduğundan meyvelerin yüzeyinde maya ve küfler diğer mikroorganizmalardan daha fazla bulunur.

Su ve hava da mikroorganizmaların bitkisel ürünlere bulaşmasına neden olabilir. Su, toprağa benzer şekilde her türlü mikroorganizmayı taşıyabilir. Hava ise harekete bağlı olarak daha çok küf sporlarını, bazı bakteri ve mayaları taşıyarak çevreye yayılmalarına ve bulaşmalara neden olabilir. Kapalı ortamlarda ise mikroorganizmalar havanın hareketi ile tozlarla birlikte dağılır. Bir

yüzeyin doğru bir şekilde yıkanması yüzeydeki kirlerle birlikte mikroorganizmaları da büyük ölçüde uzaklaştırır. Böylece temiz su ile yıkanmış taze meyve ve sebzeler güvenle tüketilebilir. Meyve ve sebzelerin raf ömrü sınırlı olduğundan haşlama, kurutma, dondurma, konserveleme gibi çeşitli proseslerle mamule (gıda maddesi) dönüştürülerek dayanıklı hale getirilir. Bu prosesler aynı zamanda patojen ve bozulmaya yol açan mikroorganizmaları da öldürdüklerinden, bu tip işlem görmüş ürünler sağlık açısından da daha güvenlidir.

Hayvansal ürünler bitkisel ürünlere benzer şekilde su, toprak hava ve insanlar aracılığıyla zararlı mikroorganizmalarla bulaşabilir. Ayrıca, hayvanların vücut yüzeyi ve bağırsakları da mikroorganizmaları barındırdığından, hayvansal ürünler patojen mikroorganizmaları taşımaları bakımından daha risklidir. Etlerde bulunan mikroorganizmaların büyük bir kısmını bakteriler oluşturur ve taze etlerde daima bakteriler bozulma etkenidir. Küfler ile bozulmalar daha çok depolanmış etler ve et ürünlerinde görülür. Taze etlerde mayaların faaliyeti ise önemsizdir. İnsan yiyeceği olarak değerlendirilecek kanatlıların, büyük ve küçük baş hayvanların beslenme ve barınmaları, kesim ve kesim sonrasında uygulanacak işlemler, nakil ve depolama patojen bulaşmasını önleyecek ve mikroorganizmaların çoğalmasını sınırlandıracak ortam ve koşullara sahip olmalıdır. Etler daima soğukta depolanmalı ($<10^{\circ}\text{C}$), pişirme sıcaklığı 70°C 'nin üzerinde olmalıdır.

Kabuklu ve kabuksuz su ürünlerinin avlandıkları suların temiz olması bu ürünlerdeki mikroorganizma çeşit ve miktarını önemli ölçüde etkiler. Su ürünlerinin avlandıktan sonra hızlı bir şekilde soğukta veya buz içinde muhafaza edilmesi, yıkama amacıyla kullanılan su, ekipman, insan ve diğer kaynaklardan patojen bakteri

ve virüs bulaşmasını önleyecek hijyenik koşullara uygun ortamlarda hazırlanması, depolanması veya satışa sunulması gereklidir.

Bir gıda maddesinin tüketime uygunluğu ulusal ve uluslararası standartlarda tanımlanmıştır. Örneğin ülkemizde Türk Gıda Kodeksi Mikrobiyolojik Kriterler Tebliği'nde gıda maddelerinde bulunmasına izin verilmeyen patojenler sıralanmıştır. *Salmonella*, *Listeria*, *Yersinia* gibi patojenler gıda maddelerinde bulunmamasıdır (25 gr gıda maddesi test edilmelidir).

6.2 Fermente gıdalar ve probiyotikler

Belirli özelliklere sahip canlı mikroorganizmaları içeren gıda gruplarından birisi fermente gıdalar diğeri probiyotik gıdalardır. Gıda maddeleri yararlı mikroorganizmalar yardımıyla yeni bir yapı, doku ve lezzet kazanır ve böylece fermente gıdalar elde edilir. Fermente bir gıdanın duyuşsal özelliklerinin gelişmesinde çeşitli baharatların rolü bulunmakla birlikte esas olarak fermantasyonu gerçekleştiren mikroorganizmanın çeşidi ve fermantasyon koşulları önemli rol oynar. Fermente gıdalar et, süt, meyve, sebze ve hububat gibi hammaddeler kullanılarak çok uzun yıllardan beri üretilmektedir. Üretim yöntemleri arasında farklılıklar bulunmasına rağmen benzer gıdalar dünyanın hemen her yerinde farklı isimlerle üretilmektedir. Örneğin sofralık zeytin üretildiği ülkeye ve üretim yöntemine göre ispanyol tipi, kaliforniya tipi ve yunan tipi siyah zeytin olarak isimlendirilmektedir (2). Ülkemiz zeytin üretiminde lider 4 ülke arasında yer almasına karşın Türk tipi zeytin üretimine ait bir yöntem literatürde yer almamıştır (2). Dünya genelinde 3.500 den fazla fermente gıda üretilmektedir (3). Birçok yöresel gıda ticari statü kazanmıştır. Fermente gıda maddelerine örnek

olarak; yoğurt, peynir, sucuk, siyah ve zeytin, turşu, sirke, boza, şarap ve bira gibi yiyecek ve içecekler verilebilir.

Fermente gıdaların üretiminde uygulanan yöntemler günümüze gelinceye kadar önemli değişimler geçirmiş olmakla birlikte bazı yöntemlerin, özellikle evlerde ailenin kendi ihtiyaçlarını karşılamak amacıyla yapılan üretimlerde ve bazı gıda işletmelerinde halen uygulandığı görülmektedir. Eski çağlarda insanlar gıda işleme teknikleri, gıda muhafaza yöntemleri ve mikroorganizmalar konusunda yeterli bilgiye sahip olmadıklarından fermantasyon doğal koşullarda kontrolsüz bir şekilde gerçekleştiriliyordu (3). Teknolojideki ilerlemeler, bilgi birikimindeki artış ve özellikle mikroorganizmalara ait yeni bilgilerin ortaya çıkması fermantasyonun öneminin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Böylece istenilen özelliklere sahip, güvenilir gıdaların üretilmesi için yeni yöntemler denenmeye başlamıştır. Fermente bir gıdanın mikroorganizmaların faaliyeti ile meydana geldiği, bu nedenle fermantasyonu başlatacak iyi özellikteki bakterilerin hammaddeye ilave edilmesini sağlayan "kültür" veya "maya" kullanılmaya başlanmıştır. Bu amaçla, başarılı bir fermantasyon sonucu elde edilen bir üründen bir miktar alınarak yeni üretilecek hammaddeye eklenmiş, bu şekilde daha iyi özelliklere sahip ürünler elde edilmiştir (3). Bu yöntem günümüzde de kabul görmekte, evlerde yoğurt gibi fermente gıdaların çoğu bu şekilde üretilmektedir. Yirminci yüzyılın ortalarında önceki fermente üründen bir miktar almak yerine bu üründeki mikroorganizmaların izole edilip çoğaltılması, tanımlanması ve yeni üretilecek gıdaya ilavesi gerçekleşmiştir. Bu kültür, "başlangıç kültürü" veya "starter kültür" olarak isimlendirilmiştir. Günümüzde dondurularak kurutulmuş, kurutulmuş, dondurulmuş veya sıvı formda başlangıç kültürü kullanılması yaygındır. Böylece duyuşal açıdan istenilen

özelliğinde fermente gıda elde edilirken, standart ve aynı zamanda güvenilir gıda üretimi de sağlanmaktadır. Bu kültürlerin bir kısmı örneğin yoğurt bakterileri ticari olarak satılmakta ve evlerde de yoğurt yapımında kullanılabilir. Yoğurt ve peynir gibi süt ürünlerinin yanında sucuk gibi fermente et ürünlerinin endüstriyel olarak üretilmesinde de başlangıç kültürü kullanılmaktadır. Günümüzde, başlangıç kültürü sayısını çok yüksek tutmak yerine (10^8 - 10^{10} kob/g), gıdadaki doğal mikrobiyotayı da koruyarak fermantasyonun gerçekleştirilmesi tercih edildiğinden, ilave edilen mikroorganizma sayısı daha düşük (10^6 - 10^8 kob/g) ve başlangıç kültürü yerine "destek kültürü" veya "yardımcı kültür" kavramı daha çok kabul görmektedir. Gıdalarda başlangıç kültürü veya destek kültürü olarak en çok kullanılan bakteriler laktik asit bakterileridir (LAB). Laktik asit bakterileri Gram pozitif (+), metabolik ve fizyolojik bakımdan benzer özellikler taşıyan bir grup bakteriyi tanımlamak için kullanılır. Çoğunlukla, laktozu metabolize ederek laktik asit oluşturan bakteriler için kullanılmaktadır (4).

Canlı mikroorganizmaları içeren ikinci gıda grubu probiyotik gıdalardır. Fermente gıdaların aksine, probiyotik gıdalarda mikrobiyal faaliyetin en düşük düzeyde kalması ve böylece gıdada mikrobiyal kaynaklı bir değişimin olmaması tercih edilir. Probiyotikler sağlık üzerine olumlu etkileri nedeniyle bağırsak mikrobiyotasında bulunması istenen mikroorganizmalar olduğundan probiyotik gıdalarda amaç, faydalı mikroorganizmaların yiyecek ve içecekler aracılığıyla vücuda alınması ve bağırsaklarda tutunarak daha uzun süre vücutta kalmasının sağlanmasıdır. Bazı fermente gıdalarda ise fermantasyona neden olan mikroorganizma aynı zamanda probiyotik özelliklere de sahip olabilir. Bu durumda probiyotik organizmanın fermantasyon

sürecini zarar görmeden tamamlaması ve fermantasyon sonunda canlı kalması istenir. Böylece fermente gıda, probiyotik mikroorganizmaların bağırsaklara taşınmasında temel bir kaynak olma fonksiyonunu da yerine getirmiş olur.

Fermente gıdalar sadece mikroorganizmaların tesadüfi faaliyeti ile üretilen bir gıda grubu olarak değerlendirilmemelidir. Fermente gıdalarda sıcaklık-süre, nem ve oksijen konsantrasyonu gibi çevresel faktörler ile su aktivitesi (a_w), pH, redoks potansiyeli gibi gıdadan kaynaklanan iç faktörler oluşan mikrobiyal metabolitleri, dolayısıyla fermente gıdanın bileşimini büyük ölçüde etkilemektedir. Böylece fermente bir gıdada bazıları tanımlanmış, bazıları araştırılmakta olan eşsiz bileşikler bulunur. Bu bileşiklerin bir kısmı gıda takviyesi olarak ayrıca değerlendirilmektedir. Örneğin inülin, glukan gibi mikroorganizma metabolitleri ticari olarak temin edilebilen gıda takviyesi örnekleridir. Benzer şekilde probiyotikler de toz, sıvı, tablet, kapsül ve jel gibi çeşitli formlarda gıda takviyesi olarak satılmaktadır.

Gıda sanayinde probiyotikler önceleri faydalı canlı mikroorganizmalar kullanılarak üretilen fermente gıdaların daha özelleşmiş bir grubu olarak değerlendiriliyordu. Geçmiş yıllarda yapılan çalışmalar, pek çok araştırmacının probiyotik tanımına uygun mikroorganizmaların fermente gıdalardan izolasyonu ve tanımlanması üzerine yoğunlaştığını göstermiştir (5, 6, 7). Daha sonra bu mikroorganizmalar gıdalara aşılanarak fermantasyon sürecindeki davranışları incelenmiş ve fermantasyon sırasındaki zorlu koşullarda probiyotiklerin hayatta kalmalarını desteklemek amacıyla mikroorganizmalar kapsülленerek (enkapsülasyon) gıdalara ilave edilmiştir. Kapsülleme (mikrokapsülleme veya nanokapsülleme) işlemi bir taraftan gıda ortamında, diğer taraftan

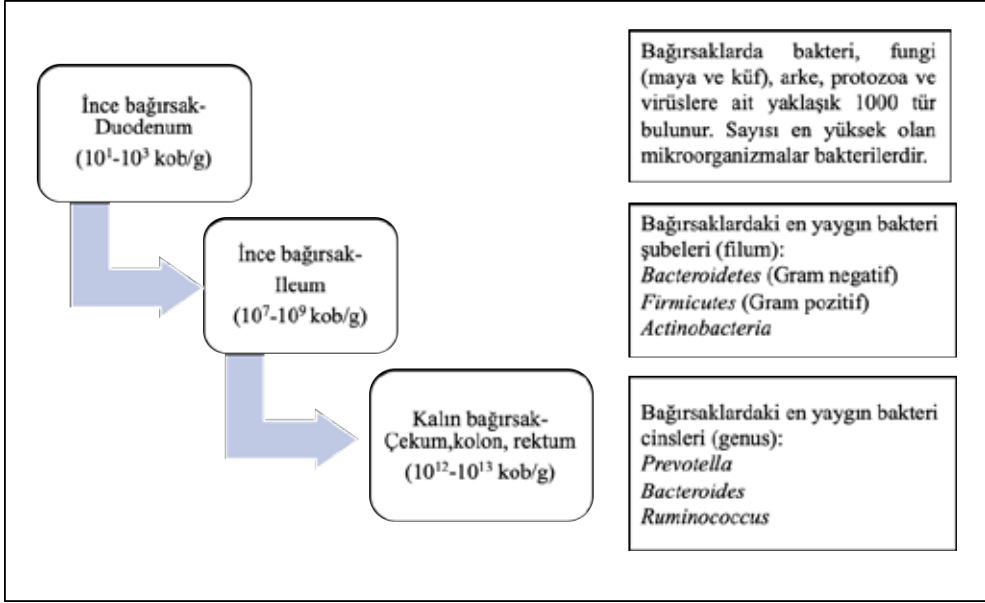
sindirim sisteminde mikroorganizmanın canlı kalmasını sağlamaktadır. Bu süreçte probiyotik mikroorganizmaların sahip olması gereken özellikler tanımlanmış ve karşılaması gereken güvenlik kriterleri belirlenmiştir. Bu kısım aşağıda 6.4' te ayrıntılı olarak açıklanmıştır. Günümüzde probiyotikler sadece fermente gıdalara değil, mikroorganizmaların canlı kalabildikleri diğer gıdalara da çeşitli formlarda ilave edilmektedir. Probiyotik mikroorganizma ilave edilerek üretilen probiyotik gıdaların, fonksiyonel gıdalar olarak değerlendirilmesi daha çok kabul görmektedir.

6.3 Bağırsak mikrobiyotası ve gıda ilişkisi

Bağırsak mikrobiyotasına ait bilgilere bu kitabın çeşitli bölümlerinde yer verilmiştir. Bununla birlikte gıdanın bağırsaktaki mikroorganizma toplulukları üzerine etkisinin ve bu mikroorganizmaların birbirleriyle ilişkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi bakımından bu bölümde de incelenmesi uygun bulunmuştur. İnsan mikrobiyotası, insan bağırsaklarında bulunan mikroorganizmaların toplamını ifade eder. Son yapılan değerlendirmelere göre bir insanın bağırsağı 3×10^{13} (trilyon) mikroorganizma taşımaktadır (8). Bağırsaklarda bulunan bakterilerin sayısı ince bağırsağın üst kısmında en düşük olup, ince bağırsaktan kalın bağırsağa doğru ilerledikçe artmakta ve kalın bağırsakta (kolonda) en yüksek düzeye ulaşmaktadır. Şekil 1' de bağırsağın çeşitli kısımlarındaki bakteri sayıları ve baskın mikroorganizmalar gösterilmiştir.

Bağırsak mikroorganizmaları (mikrobiyota) farklı şekillerde sınıflandırılabilen canlı organizmalardan oluşur. İnsan mide-bağırsak sistemi *Bacteroidetes* (Gram negatif), *Firmicutes* (Gram

pozitif) ve *Actinobacteria* olmak üzere 3 baskın şube (filum) ve 1000'e yakın tür içerir (9, 10). Bu türlerin %95'i 30-40 türden oluşur (9, 11).



Şekil 1. Bağırsağın çeşitli kısımlarında mikroorganizma sayıları ve baskın mikroorganizmalar

Kalın bağırsak, bakteri sayısının (10^{13}) dolayısıyla bakteri faaliyetlerinin en yoğun olduğu kısımdır (Şekil 1). Bağırsak bakterileri vücut hücreleriyle simbiyotik bir şekilde bir arada bulunur. Başka bir ifadeyle hücreler karşılıklı olarak yarar sağlarlar. Yetişkin bir kişide yaklaşık 32 m² lik mukozal yüzey alanına sahip bağırsaklarda, bir kilogramdan fazla olan ağırlığı ve milyarları aşan bakteri sayısı ile mikrobiyota süper bir organizma olarak kabul edilmektedir (12, 13, 14).

Bağırsaklarda bulunan bakterilerin gelişmesini etkileyen en önemli faktörlerden birisi besin maddeleridir. Yiyeceklerdeki besin

maddelerinin büyük kısmı ince bağırsaklarda emildiğinden bakterilerin yararlanabileceği besin maddeleri bakımından en fakir olan kısım kalın bağırsaktır. Kalın bağırsakta basit şekerler dahil pek çok besin maddesi tükenmiş olup, insan vücudu tarafından sindirilemeyen glukozlar gibi karmaşık polisakaritler yüksek miktarda bulunur (15). Bu polisakaritlerden yararlanabilen bakteriler ise *Bacteroides* türleridir. Diğer bakterilerin çoğu bu karmaşık polisakaritleri kullanamadığı için kalın bağırsakta *Bacteroides* türleri daha yoğun olarak bulunur (15). Bazı türleri yeni nesil probiyotikler olarak kabul edilen *Bacteroides* hücrelerinin yüzeyi, glukoprotein ve kapsül polisakarit ile kaplıdır (16, 17). Kapsül, bakterinin hem diğer mikroorganizmalar ile ilişkilerinde hem de vücut hücreleriyle etkileşiminde önemli bir arayüz oluşturur (15). Böylece hücreden yüzlerce nanometre ileri uzanabilen bu yapılar sayesinde bakteri besin maddelerine erişebilir ve diğer mikroorganizmalar ile ilişkilerini belirli bir mesafede tutabilir (15). Bağırsaklardaki besin maddelerinin esasını yediğimiz yiyecekler oluşturduğundan *Bacteroides* türleri yiyeceklerle vücuda alınan bu polisakaritleri kullanarak yaşamlarını sürdürebilir. Polisakaritlerin kaynağı ise lifli gıdalardır. Bitkisel kaynaklı gıdalarla vücuda alınan lif miktarı azaldıkça bağırsaklarda bu bakterilerin sayısı azalır ve soyları tükenir (10). Bu nedenle bitki kaynaklı bir diyet genel sağlığı destekleyen, yararlı mikroorganizmalardan oluşan, çeşitli bir ekosistemi teşvik etmekte etkili bir yol olabilir (10). Son yıllarda yapılan çalışmalarda gıdalara uygulanan ısı işlemlerin de kolon mikrobiyotasının bileşimi üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir. Isıl işlemler veya yüksek sıcaklıkta uzun süre pişirme bitki hücre duvarlarını parçalayarak besin maddelerinin ince bağırsaktan daha kolay emilmesine yol açmakta bu durum kolondaki yararlı

mikroorganizmaları önemli besin maddelerinden yoksun bırakmaktadır (18, 19).

Bir insanın bağırsak mikrobiyotası doğumdan başlayarak şekillenmeye başlar. Doğuştan ve/veya doğum esnasında var olan ve sonradan kazanılan mikroorganizmalar bağırsak mikrobiyotasını oluşturur. Doğumdan sonra, bakterilerin bağırsağa yerleşmesi yaklaşık bir hafta sürer ve bağırsaktaki bakterilerin sayı ve türleri ilk bir ayda belirgin şekilde değişim gösterir (20). Bu mikroorganizmalar bağırsakları uyararak faaliyetlerini düzenler ve mukozal bağışıklık sisteminin güçlenmesini sağlar (21).

Bağırsaklarda bulunan mikroorganizmaların kullandıkları besin maddeleri, büyük ölçüde kişinin bebeklik dönemi de dahil olmak üzere tükettiği yiyecek ve içeceklerden kaynaklanır ve bağırsak mikrobiyotasının gelişmesinde temel bir rol oynar. Bebeğin doğum şekli, anne sütü ile veya mama ile beslenme mikrobiyotayı oluşturan mikroorganizmaların tip ve sayısını etkiler (15). Örneğin anne sütü ile beslenen bebeklerde *Bifidobacterium* türleri yüksek sayıda bulunurken, mama ile beslenen bebeklerde *Escherichia coli* ve *Enterococcus* türlerinin sayısı daha yüksektir (11). Bu kişisel ve sağlıklı doğal mikrobiyota gençlik ve yetişkinlik döneminde nispeten kararlı kalır. Fakat yaşam şekli, beslenme, spor, başta sindirim sistemi hastalıkları olmak üzere kişinin sağlık durumu, tedavide kullanılan antibiyotikler gibi çok çeşitli nedenler bağırsak mikrobiyotasında değişikliğe neden olabilir (10, 11, 15).

Bağırsaklarda bulunan mikroorganizmaların bir kısmı bağırsağın yerleşik üyeleri olup genellikle bağırsak yüzeyine tutunmuş olarak bulunurlar. Mikrobiyotada yer alan mikroorganizmaların diğer kısmı ise geçicidir. Bağırsağın yerleşik üyelerine örnek olarak ince

bağırsaktaki bazı *Lactobacillus* türleri ve kalın bağırsaktaki *Bifidobacterium* türleri verilebilir (11). Geçici olanlar belirli bir süre bağırsaklarda bulunurlar. Örneğin antibiyotik kullanımı, gıda zehirlenmesi, laktoz intoleransı olan kişilerin süt ve süt ürünlerini tüketmeleri gibi nedenler bağırsak mikrobiyotasını değiştiren önemli etkenlerdir. Bazı durumlarda geçici bakterilerde bağırsaklara tutunarak yerleşik üyeler haline gelebilir. Örneğin *Salmonella* bakterisi normal olarak sağlıklı kişilerin bağırsaklarında bulunmaz. Kirli sular ve uygun olmayan ortamlarda hazırlanan yiyecek ve içecekler vasıtasıyla vücuda girerek gıda zehirlenmesine yol açabilir. Bazı kişiler bağırsaklarında *Salmonella* bakterisi olduğu halde hastalık belirtilerini göstermeyebilir. Taşıyıcı olarak isimlendirilen bu kişilerde bakteri bir hastalığa yol açmadığından kişiler, bağırsaklarında patojeni taşımaya devam ederler. İnsanlar *Salmonella* gibi diğer bazı patojenlerin de (örn. enteropatojenik *Escherichia coli*) taşıyıcısı olabilir ve patojeni çevreye, gıda maddelerine, ekipmanlara ve diğer insanlara bulaştırabilir. Gıda işletmelerinde çalışan taşıyıcı kişilerin gıda maddelerine patojen bulaştırma riski nedeniyle işe alınırken ve çalışma sırasında belirli periyotlarda taşıyıcılık kontrolleri yapılmakta, tedavi gördükten sonra çalışmalarına izin verilmektedir.

Beslenme alışkanlıkları benzer olan farklı yaş gruplarındaki aile bireyleri veya toplu halde yaşayan kişilerin, örneğin büyüme çağındaki çocuklar, gençler, yetişkin ve yaşlıların bağırsak mikrobiyotası arasında benzerlikler bulunabilir. Ancak beslenme, yaş, yaşam şekli ve sağlık durumu mikrobiyotayı etkileyen en önemli faktörlerdir ve kişisel mikrobiyotanın farklılaşmasına yol açar. Bu temel faktörlerin yanında tüketilen gıdaların özellikleri, gıda yoluyla vücuda alınan mikroorganizmalar, besin maddelerinin sindirim sistemden geçiş süresi, bağırsakların pH düzeyi, diyete

bağlı vücut salgıları da mikrobiyota kompozisyonunu değiştirebilir (10, 22). Bütün bu nedenlerle, her birey için uygun olan tek bir bağırsak mikrobiyotasından söz edilemez. Bitki bazlı bir diyet, daha çeşitli ve istikrarlı mikrobiyota gelişmesini teşvik ettiğinden sağlık için daha yararlıdır (10). Diyet ile mikrobiyota arasındaki bağ dikkate alındığında, sağlıklı bağırsak mikrobiyotasının gelişmesi ve sürdürülmesinde prebiyotik olarak işlev görebilecek lifli gıdalar ile beslenmenin önemi daha iyi anlaşılır. Son yıllarda lifli gıdaların fonksiyonlarını yerine getirebilecek ürünler üzerinde yoğun araştırmalar sürdürülmekte ve gıda takviyesi olarak isimlendirilen bu ürünler piyasada yer almaktadır.

6.4 Probiyotiklerde aranan özellikler ve probiyotiklerin güvenilirliği

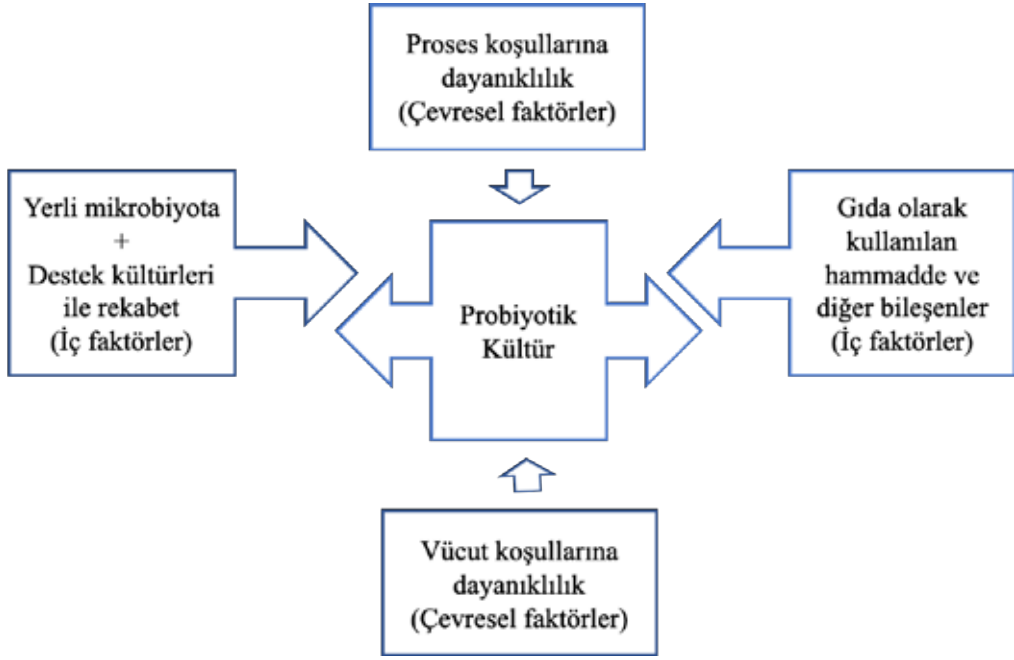
Probiyotik mikroorganizmaların yararlı etkilerinin görülebilmesi için bağırsak sisteminde canlı hücre sayısının en az 10^6 - 10^7 kob/g olması önerilmektedir. Gıdalara ilave edilecek probiyotikler için de benzer sayı önerilmekle birlikte gıdanın özelliklerine göre bu sayı biraz daha yüksek, 10^6 - 10^8 kob/g olabilir. Bakteri sayısının hem gıdadaki zorlu koşullarda hem de mideden bağırsaklara doğru geçiş sırasındaki kayıplar nedeniyle azalacağı da dikkate alınmalıdır. Geçmiş yıllarda, probiyotik suşların kaynağı olarak, bağırsak ortamına daha iyi uyum sağlayarak kolonize olma özellikleri nedeniyle insan ve hayvan sindirim sisteminden izole edilen türler tercih ediliyordu. Esasında bebek dışkısından izole edilip ticarileşmiş suşlar da bulunmaktadır. Günümüzde ise fermente gıdalar, probiyotiklerin doğal taşıyıcısı olduklarından uygun kaynak olarak değerlendirilmektedir.

Probiyotik olarak hem gıdalarda hem de gıda takviyelerinde en çok

tercih edilen bakteriler *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türleridir. *Lactobacillus* izolatları arasında 5 suşun güvenlik kriterlerini karşıladığı bilimsel çalışmalar ile kanıtlanmış ve bu suşlar probiyotik olarak kabul edilmiştir (11). Bu suşlar; *Lactobacillus acidophilus* NCFM, *Lactobacillus casei* Shirata, *Lactobacillus casei* CRL431, *Lactobacillus rhamonosus* GG ve *Lactobacillus reuteri* MM53 dir. Bu suşların dışında kabul gören diğer *Lactobacillus* türleri; *L. brevis*, *L. bulgaricus*, *L. crispatus*, *L. curvatus*, *L. delbrueckii* spp. *bulgaricus*, *L. johnsonii*, *L. paracasei* ve *L. plantarum*' dur (14, 23, 24, 25). *Bifidobacterium* türleri arasında ise; *B. adolescentis*, *B. bifidum*, *B. breve*, *B. infantis* ve *B. longum* en çok kullanılan probiyotiklerdir (14). Bazı *Bacillus*, *Enterococcus* türleri ve mayalar da probiyotik olarak kullanılmaktadır. *Saccharomyces cerevisiae* ve *S. boulardii* özellikle mikrobiyal kaynaklı ishal ve kolit tedavisinde kullanılmaktadır (26, 27). Sirke, turşu, hardaliye, boza ve zeytin gibi fermente gıdalar da mayalar açısından zengin kaynaklardır.

Probiyotik fermente bir gıda üretebilmek için saf kültür halinde belirli miktarda probiyotik bakterinin veya mayanın gıdaya ilave edilmesi gerekir. Probiyotik mikroorganizmalar ile ortam, gıda bileşenleri ve gıdanın mikrobiyal topluluğu (mikrobiyota) arasındaki ilişkiler Şekil 2' de gösterilmiştir. Bakterinin gıda ortamında uğrayacağı kayıplar da düşünülerek bakteri sayısı 10^6 - 10^8 kob / g (mL) olacak şekilde düzenlenmelidir.

Probiyotik mikroorganizma ile gıda ve gıdanın mikrobiyal topluluğu arasındaki ilişki oldukça karmaşıktır. Gıdanın kendisi probiyotik organizmanın gelişmesini engelleyecek bileşenlere sahip olabilir. Probiyotik organizma, fermantasyon sürecinde oluşan pH,



Şekil 2. Probiyotik mikroorganizmalar ile ortam, gıda bileşenleri ve gıdanın mikrobiyal topluluğu arasındaki ilişkiler

sıcaklık, oksijen konsantrasyonu gibi olumsuz çevresel koşullardan etkilenerek zayıf veya yavaş gelişebilir. Aynı zamanda gıdada doğal olarak bulunan veya destek kültürü olarak ilave edilen mikroorganizmalardan da olumsuz etkilenebilir. Gıdaya ilave edilen katkı maddeleri ve doğal mikrobiyotanın oluşturabileceği antimikrobiyal maddeler (bakteriyosin, H_2O_2 , organik asitler) de bakterinin gelişmesini ve metabolik aktivitesini etkileyebilir. Bazı durumlarda ise bakteri ortama uyum sağlayamaz ve canlılığını koruyamayarak ölür. Benzer şekilde pH, safra tuzları gibi vücut içindeki koşullar da probiyotiklerin gelişmesini engelleyebilir. Bütün bu açıklamalar bakteri gelişmesinin gıda ve ortamdan etkilenebildiğini bu nedenle suş seçiminde çeşitli faktörlerin

dikkate alınması gerektiğini göstermektedir. Bir mikroorganizmanın probiyotik olarak tanımlanabilmesi için belirli moleküler, teknolojik/fonksiyonel ve güvenilirlik özelliklerine sahip olmalıdır (28). Probiyotik olarak kullanılacak mikroorganizmalarda aranan genel özellikler aşağıda verilmiştir;

- Gastrointestinal sistemde canlı kalmalı
- Düşük pH'da canlı kalmalı (aside dirençli olmalı)
- Safra tuzlarına dirençli olmalı
- Bağırsak epitel hücrelerine tutunabilmeli
- Patojen olmamalı
- Toksik bir etki yapmamalı
- Gıdada canlı kalmalı
- Liyofilizasyona (dondurarak-kurutma) veya diğer yöntemler ile depolanmaya uygun olmalı
- Patojenlere karşı antimikrobiyal aktiviteye veya antagonistik etkiye sahip olmalıdır.

Probiyotiklerde aranan bu genel özelliklerin dışında özel amaçlı probiyotik kültürlerde, başka teknolojik ve fonksiyonel özellikler de aranabilir. Örneğin mide rahatsızlıkları ve mikrobiyal disbiyozun önlenmesi ve tedavisinde kullanılmak üzere potansiyel probiyotik suşların seçiminde, *Helicobacter pylori* 'ye karşı etkili olması, istenen önemli özelliklerden birisidir (29). Bu amaçla yapılan bir araştırmada sağlıklı insanların mide yüzeyi ve özsuyundan izole edilen *Lactobacillus* türlerinden (*L. gasseri*, *L. reuteri*, *L. vaginalis*, *L. fermentum* ve *L. casei*) sadece iki *L. reuteri* suşunun probiyotik olarak istenilen özellikleri karşıladığı belirlenmiştir (29). *Lactobacillus reuteri* suşları, hem *H. pylori* 'ye karşı kuvvetli antibakteriyel ve antioksidan aktivite göstermesi hem de mide epitel hücrelerine iyi tutunması ve diğer kriterleri de

karşılması nedenleriyle hastalığın tedavisinde kullanılmak üzere potansiyel suşlar olarak seçilmiştir. Seçilen suşların vücuda taşınmasında fermente süt kullanılmıştır. Bu çalışmada olduğu gibi, fermente gıdalar içinde özellikle süt ürünleri probiyotiklerin insan vücuduna taşınmasında kullanılan en uygun gıda gruplarından birisidir (29). Kefir de probiyotik özellikteki mikroorganizmaları taşıyan fermente bir süt içeceğidir. Ancak laktoz intoleransı olan bireyler tarafından süt bazlı olmayan diğer gıdalar tercih edilmektedir. Bu bireylerin bağırsaklarında laktaz üretilmediği veya az miktarda üretildiği için süt ve süt ürünlerinin tüketimine bağlı olarak gaz, şişkinlik ve ishal gibi sindirim sistemi ile ilgili rahatsızlıklar ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle meyve suları, meyve ve sebze ürünleri, hububat ve ürünleri probiyotik taşıyıcı olarak önemli potansiyele sahiptir.

Gıdada, gıda takviyesinde veya ilaç formunda kullanılacak bir mikroorganizma probiyotik olarak sınıflandırılmadan önce tüm fenotipik, genotipik testler ile özellikle güvenlikle ilgili testleri ve sağlık yararlarını doğrulamak için çift kör, plasebo kontrollü insan denemelerini tamamlamış olmalıdır. Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) / Dünya Sağlık Örgütü / (WHO) tarafından bildirildiği gibi potansiyel bir probiyotik laktik asit bakterisi, Genel Olarak Güvenli Kabul Gören (Generally Recognized as Safe, GRAS) listede yer almalıdır. GRAS listesinde yer alan laktik asit bakterileri fermente gıdalarda ve probiyotik gıdalarda kullanıma uygun olarak değerlendirilmektedir. Aynı zamanda antibiyotiklere karşı olası bir direnç göstermemelidir (1). Antibiyotiklere karşı genetik direnç, LAB' den diğer komensal mikroorganizmalar plazmidler veya konjugatif transpozonlar yoluyla aktarılabilir. Bu durum, bağırsak ortamında bulunabilecek patojenlerin tehlikesini artırabilir (30).

FAO/ WHO' nun probiyotikler için geliştirmiş olduğu bir dizi özellik aşağıda verilmiştir (1);

- Probiyotikler cins, tür ve suş düzeyinde tanımlanmış olmalıdır,
- İn vitro ve hayvan testleri kullanılarak fonksiyonel karakterizasyonu yapılmalıdır,
- İn vitro hücre kültürleri ve/veya hayvan modelleri ile güvenlik değerlendirmesi yapılmalıdır,
- Plasebo kontrollü insan denemeleri ile etkinlik değerlendirmesi (çift körlü çalışma) yapılmalıdır
- belirli koşullarda belirli bir uygulama ile karşılaştırılarak etkinlik değerlendirilmesi yapılmalıdır.

Bu özelliklere ilave olarak dikkate alınması gereken bir diğer önemli konu etiket bilgileridir. Ticari olarak satılan probiyotik organizmanın cinsi, türü, suşu ve raf ömrü etiket üzerinde belirtilmelidir. Raf ömrü sonundaki bakteri sayısı, ürünün saklama/depolama koşulları ve üretici bilgileri de etiket üzerinde yer almalıdır (11, 31). Avrupa Birliği'nde probiyotikler ve prebiyotikler ile ilgili düzenlemeler Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) tarafından yapılmaktadır. EFSA' nın, Nitelikli Güvenlik Algısı (The Qualified Perception of Safety, QPS) konseptine uygun olan, GRAS listesinde yer alan suşların kapsamlı toksisite ve etkinlik testi gerekmeden, pazara girmesine izin verdiği bildirilmiştir (14). Nitelikli Güvenlik Algısı statüsüne uygunluk EFSA tarafından belirlenmektedir. Böylece probiyotik mikroorganizmanın insan sağlığında bir zarara yol açmadan güvenle tüketilebilmesi garanti altına alınmış olur.

6.5 Sonuç

Fonksiyonel gıdalar, insanların yaşamlarını sürdürmeleri için gereken besin maddelerini temin etmenin yanında vücut için yararlı probiyotik mikroorganizmalar ve prebiyotik maddeleri de temin etmektedir. Uzun yıllar boyunca tüketilen ve sağlık yararları bulunduğu inanılan fermente gıdalarda mevcut olan yararlı mikroorganizmaların, bilimsel çalışmalarla da desteklenerek saf kültürler halinde vücuda aktarılmasında, probiyotik fonksiyonel gıdaların önemli rolü bulunmaktadır. Bu gıdaların pek çoğu örneğin yoğurt, boza, zeytin, turşu, sirke, çeşitli peynirler ve pek çok geleneksel fermente gıda tüm dünyada kabul görmüş ve ticari olarak üretilen gıdalardır. Tüketicilerin bireysel sağlıklarına olan ilgilerindeki artış, onları daha sağlıklı, fonksiyonel ve güvenilir gıdalarla beslenmeleri konusunda teşvik etmektedir. Bu anlamda, daha az işlenmiş ve hücreli gıdalarla beslenme önem kazanmaktadır. Tüketicilerin tercihlerindeki değişimde yaşlı nüfusun ve sağlık masraflarının artmasının yanında geçmişte yaşanan ve günümüzde karşılaştığımız pandemilerin de önemli rolü bulunmaktadır. Yaşamın sürdürülmesinde, bireysel sağlığın korunması daha ön planda yer alır. Tüketicilerin sağlıklı yaşama tercihi, sadece probiyotik fonksiyonel gıdaların tüketimini değil aynı zamanda probiyotik mikroorganizmaları ve prebiyotikleri içeren gıda takviyelerine olan talebi de arttırmaktadır.

KAYNAKLAR

- (1) FAO/WHO, 2002. Joint FAO/WHO group report on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. London Ontario Canada, april 30 and May 1. pp.1-11.

- (2) Heperkan, D. 2013. Microbiota of table olives fermentations and criteria of selection for their use as starters. *Frontiers in Microbiology*. 143: 1-9.
- (3) Heperkan, D. 2016. Fermantasyonla üretilen gıdaların mikrobiyolojisi. Alınmıştır: Temel Gıda Mikrobiyolojisi Bölüm 15. Çeviri editörü: D. Heperkan. Nobel Akademik Yayıncılık Eğitim Danışmanlık Tic. Ltd. Şti. 169-191.
- (4) Serin, Y., Heperkan, D. 2018. Investigation of the effects of lactic acid bacterial exopolysaccharides on the rheological properties of wheat beverage. *International Journal of Food Engineering Research*. 4(2): 57-62.
- (5) Botta, C., Langerholc, T., Cencic, A., Cocolin, L. 2014. In vitro selection and characterization of new probiotic candidates from table olive microbiota. *PLoS One* 9(4): e94457.
- (6) Heperkan, D., Daşkaya-Dikmen, C., Bayram, B. 2014. Evaluation of lactic acid bacterial strains of boza for their exopolysaccharide and enzyme production as a potential adjunct culture. *Process Biochemistry*. 49(10): 1587-1594.
- (7) Garcia, E. F., Luciano, W. A., Xavier, D. E., da Costa, W. C. A., de Sousa Oliveira, K., Franco, O.L., de Moraes Junior, M.A., Lucena, B.T.L., Picao, R.C., Magnani, M., et al. 2016. Identification of lactic acid bacteria in fruit pulp processing byproducts and potential probiotic properties of selected *Lactobacillus* strains. *Frontiers in Microbiology*. 1371: 1-11.
- (8) Sender, R., Fuchs, S., Milo, R. 2016. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol*. 14(8): e1002533.
- (9) Rinninella, E., Raoul, P., Cintoni, M., Franceschi, F., Miggiano, G. A. D., Antonio Gasbarrini, A., Mele, M.C. 2019. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms*. 7(14): 1-22.
- (10) Tomova, A., Bukovsky, I., Rembert, E., Yonas, W., Alwarith, J., Barnard, N. D., Kahleova, H. 2019. The effects of vegetarian and vegan diets on gut microbiota. *Frontiers in Nutrition, Clinical Nutrition*. 47: 1-10.
- (11) Zorba, N. D. 2016. Bağırsak kaynaklı bakteriler ve probiyotikler. Alınmıştır: Temel Gıda Mikrobiyolojisi Blm 16. Çeviri editörü: D. Heperkan. Nobel Akademik Yayıncılık Eğitim Danışmanlık Tic. Ltd. Şti. 193-209.

- (12) Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Hamady, M., Fraser-Liggett, C. M., Knight, R., Gordon, J. I. 2007. The human microbiome project. *Nature*. 449: 804-810.
- (3) Helander, H. F., Fändriks, L. 2014. Surface area of the digestive tract-revisited. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 49(6): 681-689.
- (14) Anadon, A., Martinez-Larranaga, M. R., Ares, I., Martines, M. A. 2016. Probiotics: Safety and toxicity consideration. Chap.55. *Nutraceuticals Efficacy, Safety and Toxicity* (Editor: R. C. Gupta). Academic Press. Elsevier Inc. pp. 777-798.
- (15) Wexler, A.G. and Goodman, A.L. 2017. An insider's perspective: *Bacteroides* as a window into the microbiome. *Nature Microbiology*. 2(5): 1-11.
- (16) Kawai, K., Kamochi, R., Oiki, S., Murata, K., Hashimoto, W. 2018. Probiotics in human gut microbiota can degrade host glycosaminoglycans. *Scientific Reports*. 8(1): 1-13.
- (17) Martens, E. C., Roth, R., Heuser, J. E., Gordon, J. I. 2009. Coordinate regulation of glycan degradation and polysaccharide capsule biosynthesis by a prominent human gut symbiont. *The Journal of Biological Chemistry*. 284: 18445-18457.
- (18) Ercolini, D. Fogliano, V. 2018. Food design to feed the human gut microbiota. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 66(15): 3754-3758.
- (19) Zinöcker, M. K., Lindseth, I. A. 2018. The western diet-microbiome-host interaction and its role in metabolic disease. *Nutrients*. 10 (3): 365.
- (20) Rautava, S., Luoto, R., Salminen, S., Isolauri, E. 2012. Microbial contact during pregnancy intestinal colonization and human disease. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 9(10): 565-76.
- (21) Rather, I. A., Bajpai, V. K., Kumar, S., Lim, J., Paek, W. K., Park, Y. 2016. Probiotics and atopic dermatitis: an overview. *Frontiers in Microbiology*. 507 (7): 1-7.
- (22) Salonen, A., and de Vos, W.M. 2014. Impact of diet on human intestinal microbiota and health. *Annual Review of Food Science and Technology*. 5: 239-262
- (23) Sanchez, B., Ruiz, L., Gueimonde, M., Ruas-Madiedo, P., Margolles, A. 2012. Toward improving technological and functional properties of probiotics in foods. *Trends in Food Science and Technology*. 26(1): 56-63.
- (24) Pavli, F., Argyri, A. A., Papadopoulou, O. S., Nychas, G. E., Chorianopoulos, N. G., Tassou, C. T. 2016. Probiotic potential of lactic

acid bacteria from traditional fermented dairy and meat products: assessment by in vitro tests and molecular characterization. *Journal of Probiotics and Health*. 4(3): 1-8.

(25) Seth, S. D., Maulik, M. 2011. Probiotics a pharmacologist's perspective. In: (Eds: B. Nair, T. Yoshifumi). *Probiotic Foods in Health and Disease*. CRC press, Taylor and Francis Group, New York. pp: 41-47.

(26) Erecevit, P., Kırbağ, S. 2017. Probiyotik maya olarak *Saccharomyces cerevisiae*'nin gelişimi üzerine *Pyrus communis* L.'nin (Armut) bazı fitokimyasal etkileri. *International Journal of Pure and Applied Sciences*, 3(1), 13-23.

(27) Kelsesidis, T., Pathoulakis, C. 2012. Efficacy and safety of the probiotic *Saccharomyces boulardii* for the prevention and the therapy gastrointestinal disorders. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 5(2): 111-125.

(28) Gregoret, V., Perezlindo, M. J., Vinderola, G. J., Reinheimer, A., Binetti, A. 2013. Comprehensive approach to determine the probiotic potential of human-derived *Lactobacillus* for industrial use. *Food Microbiology*. 34:19-28.

(29) Delgado, S., Analy, M. O., Leite, A. M. O., Ruas-Madiedo, P., Baltasar, M. 2015. Probiotic and technological properties of *Lactobacillus* spp. strains from the human stomach in the search for potential candidates against gastric microbial dysbiosis. *Frontiers in Microbiology*. 766: 1-8.

(30) Teuber, M., Meile, L., Schwarz, F. 1999. Acquired antibiotic resistance in lactic acid bacteria from food. *Antonie van Leeuwenhoek International Journal*. 76: 115-137.

(31) Amalaradjou, M. A. R. and Bhunia, A. K. 2012. Modern approaches in probiotics research to control foodborne pathogens, *Advances in Food and Nutrition Research*. 67: 185-239.

BÖLÜM 7

PROBİYOTİKLER VE PREBİYOTİKLER İLE GIDA ALANINDA YAPILAN ÇALIŞMALAR

Zeynep Dilek HEPERKAN

İstanbul Aydın Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği
Bölümü

dilekheperkan@aydin.edu.tr

Giriş

Bağırsaklarımız, içinde yaşayan mikroorganizmalarla (mikrobiyota) birlikte besin emilimi, metabolizma, hastalıklara direnç ve zenobiyotiklere yanıt dahil olmak üzere birçok bakımdan fizyolojimize önemli derecede katkıda bulunan ek bir metabolik organı temsil etmektedir (1). Probiyotikler sağlık üzerine yararlı etkileri nedeniyle bağırsak mikrobiyotasında bulunması istenen canlı mikroorganizmalardır. Bağırsak mikroorganizmalarıyla ilgili olarak iki kavram "mikrobiyota" ile "mikrobiyom" sıklıkla birbirinin yerine kullanılmaktadır. Mikrobiyota bağırsaklarda bulunan mikroorganizmaların tümünü, mikrobiyom ise mikroorganizmalara ait genleri ifade eder (2). İnsan bağırsak mikrobiyomu yaklaşık 3,3 milyon mikrobiyal geni temsil eder (3). İnsanlar arasında bağırsak genomu bakımından %80-90 civarında farklılık olduğu bildirilmiştir. (4). Probiyotikler, genel olarak vücudun savunma sistemini güçlendirerek çeşitli hastalıklara karşı direnç oluşturmakta etkilidir. Özellikle sindirim sistemi rahatsızlıkları ve yolcu ishali olarak bilinen gıda zehirlenmelerinin yol açtığı ishali önlenmesindeki etkisi çok uzun zamandan beri bilinmektedir (5). Ayrıca kolesterol düzeyini azaltmakta ve kolon kanserinin önlenmesinde önemli rol oynamaktadır (6).

Probiyotik mikroorganizmalar ile üretilen gıdalar bir taraftan vitamin ve mineral gibi besinsel içerik açısından zenginleşirken diğer taraftan teknolojik özellikler bakımından da iyileşerek fonksiyonel bir özellik kazanmaktadır. Fonksiyonel probiyotik gıdalar aynı zamanda probiyotik bakterilerin bağırsaklara taşınması görevini de yerine getirmektedir. Böylece, bağırsaklarda yararlı mikroorganizmaların sayısının artması ve sağlığın korunması hedeflenmektedir. Probiyotik pazarı yiyecek ve içecek, gıda takviyeleri ve hayvan yemi endüstrilerindeki gelişmelerle birlikte gelişmekte ve pazar payının yaklaşık %73'ünü gıda ürünleri oluşturmaktadır (7). Probiyotik yiyecek ve içecekler konusunda hazırlanan bir rapora göre küresel probiyotik pazarı 2015 yılında 34,0 milyar dolar iken bu pazarın 2019-2024 dönemi için % 7,4 artacağı ve bileşik yıllık büyüme oranında 2019 yılında 48,4 milyar dolardan 2024 yılına kadar 69,1 milyar dolara ulaşacağı tahmin edilmektedir (7).

Son yıllarda beyin gelişimi, akıl sağlığı, bulaşıcı hastalıklar, iltihaplı bağırsak hastalıkları, obezite ve diyabet gibi kronik metabolik hastalıklarda mikrobiyotanın rolünün anlaşılması amacıyla bilim insanları tarafından çok sayıda araştırma yürütülmektedir (2). Nitekim bu kitapta da probiyotiklerin çeşitli özellikleri ayrı bölümler halinde ele alınmıştır. Bu bölümde probiyotikler ve prebiyotikler ile ilgili gıda alanında yapılan çalışmalara yer verilmiştir.

7.1 Probiyotikler ve prebiyotikler ile gıda alanında yapılan çalışmalar

Probiyotiklerin bebek ve çocuklarda alerjik hastalıkların tedavisi amacıyla kullanılmasına yönelik çok sayıda çalışma yapılmış olup bu konudaki araştırmalar devam etmektedir. Gıda alerjisi olan çocukların oranı %6-8 olup, yetişkinlere göre yaklaşık 2 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (8). Özellikle egzama (cilt ve mukozada iltihaplanma) olarak da bilinen atopik dermatit'in (AD), tedavisinde *Lactobacillus rhamnosus* GG suşu ile yapılan çalışmalarda olumlu sonuçlar alındığı ve bu probiyotik ile beslenen bebeklerde imünomodülatör sitokin olan IL-10'un kan serum düzeyinin arttığı belirlenmiştir. Hamile kadınların ve yeni

doğan bebeklerin probiyotik içeren gıda takviyeleri ile beslenmesi durumunda, hem anne hem de çocukta alerjik reaksiyonların gerilediği bildirilmiştir (9). *Lactobacillus rhamnosus* GG bu amaçla en fazla çalışılan suşlardan birisidir. *Bifidobacterium* türleri ile yapılan başka bir çalışmada, *Bifidobacterium breve* M16V ve *Bifidobacterium longum* BB536' un doğumdan önce 1 ay, bebeklik döneminde 6 ay ve 18 aylık sürelerde kullanıldığında AD' nin kontrol grubuna göre azaldığı gösterilmiştir (10). *Lactobacillus plantarum* ve *L. salivarius* ile yapılan çalışmalarda ve ayrıca karışık kültürlerin (*Bifidobacterium bifidum* + *L. acidophilus* + *L. casei* + *L. salivarius*) kullanıldığı bazı çalışmalarda da olumlu sonuçlar elde edilmiştir (11, 12, 13). Bir diğer araştırmada, probiyotik kullanımına küçük yaşta başlamak ve düzenli olarak kullanmanın egzamanın önlenmesinde yardımcı olabileceği de belirtilmiştir (14). Bu olumlu gelişmelere karşın bazı bilim insanları araştırma bulgularının, AD tedavisinde probiyotiklerin olumlu etkilerini kesin olarak kanıtlamaya yeterli olmadığını bildirmişlerdir. Probiyotik gıdalar üzerinde yapılan çalışmalar dört alt başlık halinde aşağıda açıklanmıştır; probiyotik mikroorganizmaların izolasyonu, tanımlanması ve özelliklerinin incelenmesi, probiyotik suşlar kullanılarak fonksiyonel gıdaların üretilmesi, probiyotik mikroorganizmaların kapsülleme (enkapsülasyon) tekniği ile korunması, prebiyotikler ile yapılan diğer çalışmalar.

7.2 Probiyotik mikroorganizmaların izolasyonu, tanımlanması ve özelliklerinin incelenmesi ile ilgili çalışmalar

Probiyotik mikroorganizmaların izolasyonu amacıyla meyve, sebze, hububat gibi bitkisel kaynaklı veya süt, et gibi hayvansal kaynaklı hammaddelerden veya bu gıdalara ait yan ürünlerden mikroorganizmalar izole edilerek tanımlanmaktadır. Tür düzeyinde tanısı yapılan bu mikroorganizmaların patojenlere karşı inhibitör etki, asit ve safra tuzlarına direnç, antibiyotiklere duyarlılık gibi in vitro testler ile çeşitli özellikleri belirlenmekte ve güvenlik değerlendirilmesi yapılmaktadır. Probiyotiklerin fenotipik özelliklerinin belirlenmesi amacıyla aşağıdaki testler önerilmiştir (15); antimikrobiyal bileşiklerin üretimi, hemolitik

aktivitesi, safra tuzu hidrolizi (BSH aktivitesi), otoagregasyon, bakteri hücre yüzeyinin hidrofobik olması ve bakterinin simüle edilmiş bir sindirim sürecinde hayatta kalması.

Probiyotik bakterilerin izolasyonu amacıyla yapılan bir çalışmada kiraz, çilek, mango gibi meyve posası ve meyve yan ürünlerinden laktik asit bakterileri (LAB) izole edilmiş, MALDI-TOF MS ve 16S rRNA gen dizileme ile tür düzeyinde tanımlandıktan sonra seçilen türlerin düşük pH ve safra tuzlarına direnci iki farklı besiyerinde incelenmiştir (16). İzolatlar içinden beş *Lactobacillus* suşu seçilmiş ve tümünün *Staphylococcus aureus*, *Salmonella* Typhimurium, *Salmonella* Enteritidis, *Listeria monocytogenes* ve *Escherichia coli*'ye karşı inhibitör aktiviteye sahip oldukları ve farklı antibiyotiklere duyarlılıklarında farklılıklar gösterdikleri belirlenmiştir. Çalışma sonunda seçilen *Lactobacillus brevis*, *L. pentosus*, *L. paracasei*, *L. plantarum* ve *L. fermentum* suşları olası probiyotik kültürler olarak diğer özelliklerinin araştırılması için uygun koşullarda depolanarak koruma altına alınmıştır. Fermente gıdalar da bu amaçla sıklıkla kullanılmaktadır. Örneğin bozadan izole edilen laktik asit bakterileri 16S rRNA gen dizileme ile tür düzeyinde tanımlandıktan sonra ekzopolisakarit üretimi ve enzim aktiviteleri bakımından incelenmiştir (17). *Lactobacillus coryniformis*, *L. paracasei*, *L. plantarum* ve *Lactococcus lactis* olası probiyotik kültürler olarak seçilmiş ve koruma altına alınmıştır. Bir diğer çalışmada sofralık zeytinden izole edilen 238 LAB suşunun sayısı; otoagregasyon, hidrofobik özellik ve insan gastrointestinal sisteminden geçiş sürecindeki davranışlarının belirlenmesi için yapılan simülasyon sonuçlarına göre değerlendirilerek suş sayısı 17'ye indirilmiştir (18). Seçilen suşların bağırsak epitel hücreleri ile etkileşimlerini belirlemek amacıyla, *L. monocytogenes*'in inhibisyonuna odaklanılmış ve bağırsak bariyer bütünlüğünün etkisini uyarın in vitro bağırsak modelleri kullanılmıştır. Bütün deneylerde *L. rhamnosus* GG (LGG) ve *L. casei* Shirota referans kontrol suşları olarak yer almıştır. Çalışma sonucunda *L. monocytogenes* enfeksiyonundaki azalma, potansiyel bariyer bütünlüğünün artması ve 3D fonksiyonel modelde ortalamanın (% 6,9) üzerinde bir tutunma oranı ile

Lactobacillus plantarum S11T3E suşu, olası in vivo hayvan ve insan deneyleri için aday olarak belirlenmiştir.

7.3 Probiyotik suşlar kullanılarak fonksiyonel gıda üretimi konusunda yapılan çalışmalar

Probiyotik potansiyele sahip olan veya probiyotik olduğu kanıtlanmış yerli veya ticari kültürler kullanılarak fonksiyonel gıdalar üretilmektedir. Bu amaçla *Lactobacillus acidophilus* ile probiyotik beyaz peynir (19), inülin ve şeker ilaveli probiyotik dondurma (20), probiyotik çedar peyniri (21), fermente edilmemiş dondurulmuş vejetaryen tatlı (22), probiyotik tereyağı (23), probiyotik portakal ve elma suyu (24) gibi çok çeşitli gıdaların üretilmesi amacıyla araştırmalar yapılmıştır. Sindirim sisteminde ve gıdada probiyotik bakterilerin istenilen düzeyde canlı kalmalarıyla ilgili sorunlarla karşılaşılsa da probiyotik fonksiyonel gıdaların üretilmesi ile ilgili yoğun araştırmalar sürdürülmektedir.

7.4 Probiyotik mikroorganizmaların kapsülleme tekniği ile korunması üzerinde yapılan çalışmalar

Probiyotik mikroorganizmalardan beklenen yararların elde edilebilmesi için konağın (insan) bağırsaklarında canlı kalmaları sağlanmalıdır. Kapsülleme (mikro-kapsülleme veya nano-kapsülleme) teknikleri ile probiyotik mikroorganizmalar gıdaların ve sindirim sisteminin olumsuz koşullarından serbest hücrelere göre daha iyi korunmaktadır. Farklı mikrokapsülleme malzemelerinin, *Lactobacillus plantarum* DSM 20174' ün soğuk depolama, düşük pH, safra tuzu ve sıcaklık sırasında stabilitesi ve hayatta kalması üzerindeki etkilerinin incelendiği bir çalışmada, mikrokapsüllemenin bakteri hücrelerinin kararlılığını artırdığı ve mikrokapsüllemeye kullanılan malzemenin de bakteri stabilitesinde

etkili olduğu belirlenmiştir (25). Aljinatlarla mikrokapsülleme yönteminin sodyum klorür, kanola yağı, zeytinyağı ve kitosan kullanılarak gerçekleştirildiği bu çalışmada kapsüllemeye kullanılan yağ çeşidinin, saklama koşulları altında kapsüllerin stabilitesinde doğrudan rolü olduğu belirlenmiştir. Bakterinin düşük pH' daki (pH 2) stabilitesinde sadece zeytinyağı ile kaplı aljinat kapsüller etkili olmuştur. Araştırmacılar, kapsüllemenin, soğukta saklanan fermente gıdalarda *L. plantarum* gibi probiyotik bakterilerin hayatta kalmasını artırabileceğini bildirmişlerdir (25).

Sodyum aljinat ile mikrokapsüllemiş sekiz farklı bakteri türünün, elma ve portakal suyunda canlılıklarının incelendiği bir diğer çalışmada kapsüllemiş probiyotik bakterilerin altı haftalık saklama süresi boyunca meyve sularında hayatta kalırken, serbest probiyotik bakterilerin beş hafta içinde canlılıklarını kaybettikleri belirlenmiştir (24). Araştırmacılar, mikrokapsüllemiş probiyotik bakteri (*Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium longum*, *L. salivarius*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. paracasei*, *L. lactis* (tip Bi-04 ve Bi-07) içeren meyve sularının genel olarak, serbest probiyotik organizma içeren meyve sularından daha stabil olduğunu bildirmişlerdir. Fonksiyonel balık filetosu üretmek amacıyla nanokapsülleme tekniğinin kullanıldığı bir diğer çalışmada, *Lactobacillus reuteri* E81, polivinil alkol (PVA) bazlı nanoliflere nanoenkapsüle edilerek balık filetolarının yüzeyine uygulanmıştır (26). Bu çalışmada nanokapsüllü *L. reuteri* E81'in nanolifte umut verici bir canlılık seviyesi gösterdiği ve balık filetosunun antioksidan aktivitesinin kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde arttığı belirlenmiştir. Bu kısımda gıda alanında probiyotikler konusunda yapılan bazı çalışmalara yer verilmiş böylece konuya bakış açımız çeşitli örnekler üzerinden açıklanmaya çalışılmıştır. Gıda alanında yapılan çalışmalar burada

verilen örneklerle sınırlı değildir. Ancak bu örnekler, probiyotik konusunun bilimsel, teknolojik, güvenlik ve sağlıkla ilgili pek çok yönü bulunduğunu ve bu alanda disiplinler arası çalışmaların artırılmasına gereksinim olduğunu göstermekte yeterli olabilir.

7.5 Prebiyotikler ve prebiyotikler ile ilgili diğer çalışmalar

Prebiotikler, bağırsakta normal olarak bulunan sağlığa yararlı bakterilerin gelişmesini seçici olarak teşvik eden bileşikler olarak tanımlanmaktadır (27). Bu bileşikler ince bağırsaktan sindirilmeden geçerek kalın bağırsağa ulaşır ve burada bakteriler tarafından parçalanır. Prebiyotikler, bağırsaklarda probiyotik mikroorganizmaların gelişmesini teşvik etmek amacıyla gıdalara ilave edilerek fonksiyonel gıdalar üretilmektedir. Diyet lifi, omega-3 yağ asidi ve fitosterol fonksiyonel gıdaların üretiminde en çok yararlanılan prebiyotiklerdir (28). Diyet lifleri, suda çözünürlüklerine göre genellikle çözünür olanlar (oligosakkaritler, pektinler, beta-glukan, aljinat, pisilyum lifi) veya çözünmeyenler (selüloz, hemiselüloz ve lignin) olarak sınıflandırılır (29). Oligosakaritler en iyi bilinen prebiyotiklerdir. Oligosakaritler bakımından en zengin gıdalar ise meyve ve sebzeler, sert kabuklu meyveler ile baklagil ve hububat gibi lif içeriği zengin gıdalardır (2). Gıdalar içinde frukto-oligosakaritler (FOS), galakto-oligosakaritler (GOS) ve inülin ticari olarak temin edilebilen prebiyotiklerdir (30). Muz, enginar ve soğan FOS ve lif bakımından zengin gıda örnekleridir (2). Buğday, yulaf, arpa, pirinç ve çavdar gibi hububatlarda lifçe zengin gıda örnekleridir (29). Liflerin bir diğer önemli kaynağı ise antep fıstığı, fındık, ceviz ve badem gibi sert kabuklu meyvelerin etrafını saran iç zarlardır. Bu özellikleri nedeniyle sert kabuklu meyvelerin kavrulmadan tüketilmesi önerilmektedir.

Sindirilemeyen karbonhidratlar laktik asit bakterileri, *Ruminococcus*, *Eubacterium rectale* ve *Roseburia*'nın gelişmesini teşvik ederek sayılarını arttırırken *Clostridium* ve *Enterococcus* türlerini ise olumsuz olarak etkiler ve sayılarının azalmasına yol açar (2, 6). Meyvelerdeki hem sindirilebilir karbonhidratların (glukoz, fruktoz, sukroz) hem de sindirilemeyen karbonhidratların *Bifidobacterium* (*Actinobacteria* filumuna dahildir) türlerinin sayısını arttırdığı gösterilmiştir (2). *Bifidobacterium*, patojenlere ve hastalıklara karşı savunma sağlayarak insan bağırsak bariyerinde koruyucu rol oynadığı bilinen bütirat üreten bir bakteri cinsidir (2). Son yıllarda yapılan bir in vitro çalışmada (31) karbonhidratların, özellikle seçilmiş diyet liflerinin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki spesifik etki mekanizmasını aydınlatmıştır. İnülin, GOS, mısır koçanı ve yüksek lifli şeker kamışından elde edilen ksilo-oligosakaritler ile yulaftan elde edilen beta-glukan gibi liflerin farklı prebiyotik etkilere sahip olduğunu bulunmuştur (31).

Sindirilemeyen karbonhidratlar, yararlı mikroorganizmaların gelişmesini teşvik ederek prebiyotik olarak görev yapmalarının yanında, proinflatuar sitokin üretimini, serum trigliserit konsantrasyonlarını, toplam kolesterolü ve LDL-kolesterolü de azaltabilirler (6). Bu nedenle sindirilemeyen karbonhidratların, kardiyovasküler hastalıklara ve merkezi sinir sistemi bozukluklarına karşı da koruyucu etkiler sağlayabileceği belirtilmiştir (2).

Probiyotik ve prebiyotik kombinasyonu sinbiyotik olarak tanımlanır ve özellikle fermantasyon süresi kısa taze-yumuşak peynirlerin üretilmesinde kullanılmaktadır. Son yıllarda yapılan bir çalışmada, *Lactobacillus paracasei* ve *Lactobacillus rhamonosus* suşları ticari prebiyotikleri içeren yapay bir besiyeri ve süt içinde geliştirilmiş böylece GOS, inülin ve FOS'un bakterilerin gelişmesine etkileri incelenmiştir (30). *Lactobacillus paracasei* ve

FOS kombinasyonu ile üretilen sinbiyotik peynirde prebiyotik ilavesiyle, bakteri sayısında artış görülmemiştir. Bununla birlikte, peynirde organik asit belirlenmiş ve FOS mevcutken *L. paracasei* metabolizmasının aktif olduğu uçucu fraksiyon analizi ile gösterilmiştir. Kolon modeli ile yapılan simulasyon çalışmasında da, FOS'un prebiyotik suş (*L. paracasei*) seviyeleri üzerinde olumlu etkisinin olduğu, böylece bu kombinasyon ile kolona ulaşması durumunda bakterinin hayatta kalmasına destek sağlayabileceği gösterilmiştir (30).

Meyve, sebze ve baklagil gibi bitki bazlı beslenme ve prebiyotik gıdaların tüketimi ile bağırsaklarda kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) miktarı artmaktadır (32). KZYA, bağırsak bariyerini (epitelyumu) korumak, endotoksemi ve onu izleyen enflamatuar etkileri önlemek için bir substrat görevi görmektedir (33). Asetat, propiyonat ve bütirat (ve karşılık gelen esterler) gibi KZYA esas olarak diyet lifi ve diğer karbonhidratların mikrobiyotadaki yararlı bakteriler tarafından parçalanması sonucunda üretilen metabolitleridir (2).

7.6 Sonuç

Probiyotik mikroorganizmaları, prebiyotik maddeleri veya ikisini birlikte içeren (sinbiyotik) gıdalar fonksiyonel gıdalar olarak tanımlanmaktadır. Bu açıdan değerlendirildiğinde fermente gıdalar da fonksiyonel gıdalar olarak değerlendirilebilir. Tüketicilerin bireysel sağlık için fonksiyonel gıdalara olan ilgileri giderek artmaktadır. Fonksiyonel gıdalara olan talebin artmasında prebiyotiklerle ilgili bilimsel çalışmaların hız kazanması ve bir çok hastalığın tedavisinde olumlu sonuçlar elde edilmesi, başka bir ifadeyle prebiyotiklerin sağlık yararlarının kanıtlanmasında

bilimsel temelli çalışmalarda elde edilen bulguların yer almasının önemli rolü olmuştur. Sağlığın korunmasında gıda maddelerinin zararlı bileşikleri veya mikroorganizmaları içermemesi yeterli olmayıp bunlara ilave olarak bağırsak sağlığının korunmasını destekleyecek probiyotik mikroorganizmalar ve prebiyotikler ile zenginleştirilmiş olması da beklenmektedir. İnsanlık zaman zaman pandemilerle karşılaşmakta, güçlü bağışıklık sistemine sahip kişiler bu süreçleri daha kolay atlatabilmektedir. Bilimsel veriler bağışıklık sisteminin korunmasında ve güçlendirilmesinde beslenmenin ve dolayısıyla bağırsak mikrobiyotasının önemini ortaya koymuştur.

KAYNAKLAR

- (1) Wexler, A.G. and Goodman, A.L. 2017. An insider's perspective: *Bacteroides* as a window into the microbiome. *Nature Microbiology*. 2(5): 1-11.
- (2) Tomova, A., Bukovsky, I., Rembert, E., Yonas, W., Alwarith, J., Barnard, N. D., Kahleova, H. 2019. The effects of vegetarian and vegan diets on gut microbiota. *Frontiers in Nutrition, Clinical Nutrition*. 47:1-10.
- (3) Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K. S., Manichanh, C., et al. 2010. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 464: 59-65.
- (4) Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Hamady, M., Fraser-Liggett, C. M., Knight, R., Gordon, J. I. 2007. The human microbiome project. *Nature*. 449: 804-810.
- (5) Heyman, M., Menard, S. 2002. Probiotic microorganisms: how they affect intestinal pathophysiology. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 59: 1-15.
- (6) Singh, R. K., Chang, H.-W., Yan, D., Lee, K. M., Ucmak, D., Wong, K., Abrouk, M., Farahnik, B., Nakamura, M. et al. 2017. Influence of

diet on the gut microbiome and implications for human health. *Journal of Translational Medicine*. 15 (73): 1-17.

(7) Anonymous, 2016. A BCC Research, Food and Beverage Report. The Probiotics Market: Ingredients, Supplements, Foods. May 2016, Report ID: FOD035E.

(8) Huang, C. H., Shen, C. C., Liang, Y. C., Jan, T. R. 2016. The probiotic activity of *Lactobacillus murinus* against food allergy. *Journal of Functional Foods*. 25: 231-241.

(9) Frei, R., Akdis, M., O'Mahony, L. (2015). Prebiotics, probiotics, synbiotics, and the immune system: experimental data and clinical evidence. *Current Opinion in Gastroenterology*. 31(2): 153-158.

(10) Enomoto, T., Sowa, M., Nishimori, K., Shimazu, S., Yoshida, A., Yamada, K., Furukawa, F., Nakagawa, T., Yanagisawa, N., Iwabuchi, N., et al. 2014. Effects of bifidobacterial supplementation to pregnant women and infants in the prevention of allergy development in infants and on fecal microbiota. *Allergology International*. 63:575-585.

(11) Han, Y., Kim, B., Ban, J., Lee, J., Kim, B. J., Choi, B. S., Hwang. S., Ahn, K., Kim, J. 2012. A randomized trial of *Lactobacillus plantarum* CJLP133 for the treatment of atopic dermatitis. *Pediatric Allergy and Immunology*. 23:667-673.

(12) Iemoli, E., Trabattoni, D., Parisotto, S., Borgonovo, L., Toscano, M., Rizzardini, G., Clerici, M., Ricci, E., Fusi, A., De Vecchi, E. et al. 2012. Probiotics reduce gut microbial translocation and improve adult atopic dermatitis. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 46:33-40.

(13) Niccoli, A. A., Artesi, A. L., Candio, F., Ceccarelli, S., Cozzali, R., Ferraro, L., Fiumana, D., Mencacci, M., Morlupo, M., Pazzelli, P., et al. 2014. Preliminary results on clinical effects of probiotic *Lactobacillus salivarius* LS01 in children affected by atopic dermatitis. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 48: 34-36.

(14) Rather, I. A., Bajpai, V. K., Kumar, S., Lim, J., Paek, W. K., Park, Y. 2016. Probiotics and atopic dermatitis: an overview. *Frontiers in Microbiology*. 507 (7): 1-7.

(15) Bautista-Gallego, J., Arroyo-Lopez, F. N., Rantsiou, K., Jimenez-Diaz, R., Garrido- Fernandez, A., Cocolin, L. 2013. Screening of lactic

acid bacteria isolated from fermented table olives with probiotic potential. *Food Research International*. 50(1): 135-142.

(16) Garcia, E. F., Luciano, W. A., Xavier, D. E., da Costa, W. C. A., de Sousa Oliveira, K., Franco, O.L., de Moraes Junior, M.A., Lucena, B.T.L., Picao, R.C., Magnani, M., et al. 2016. Identification of lactic acid bacteria in fruit pulp processing byproducts and potential probiotic properties of selected *Lactobacillus* strains. *Frontiers in Microbiology*. 1371: 1-11.

(17) Heperkan, D., Daşkaya-Dikmen, C., Bayram, B. 2014. Evaluation of lactic acid bacterial strains of boza for their exopolysaccharide and enzyme production as a potential adjunct culture. *Process Biochemistry*. 49(10): 1587-1594.

(18) Botta, C., Langerholc, T., Cencic, A., Cocolin, L. 2014. In vitro selection and characterization of new probiotic candidates from table olive microbiota. *PLoS One* 9(4): e94457.

(19) Kasimoglu, A., Goncuoglu, M., Akgun, S. 2004. Probiotic white cheese with *Lactobacillus acidophilus*. *International Dairy Journal*. 14(12): 1067-1073.

(20) Akin, M. B., Akin, M. S. Kirmaci, Z. 2007. Effects of inulin and sugar levels on the viability of yogurt and probiotic bacteria and the physical and sensory characteristics in probiotic ice cream. *Food chemistry*. 104: 93-99.

(21) Ulpathakumbura, C. P., Ranadheera, C. S., Senavirathne, N. D., Jayawardene, L. P. I. N. P., Prasanna, P. H. P., Vidanarachchi, J. K. 2016. Effect of biopreservatives on microbial, physico-chemical and sensory properties of Cheddar cheese. *Food Bioscience*. 13: 21-25.

(22) Heenan, C. N., Adams, M. C., Hosken, R. W., Fleet, G. H. 2004. Survival and sensory acceptability of probiotic microorganisms in a nonfermented frozen vegetarian dessert. *LWT-Food Science and Technology*. 37:461-466.

(23) Erkaya, T., Ürkek B., Doğru, Ü., Çetin, B., Şemngül, M. 2015. Probiotic butter stability free fatty acid composition and some quality parameters during refrigerated storage. *International Dairy Journal*. 49: 102-110.

- (24) Ding, W. K. and Shah, N. P. 2008. Survival of free and microencapsulated probiotic bacteria in orange and apple juices. *International Food Research Journal*. 15(2): 219-232.
- (25) Lulwah, Y., Al-Furaih, I., Ababutain, M., Abdel-Salam, A. M. 2016. Effect of different microencapsulation materials on stability of *Lactobacillus plantarum* DSM 20174. *African Journal of Biotechnology*. 15(24): 1207-1216.
- (26) Ceylan, Z., Uslu, E., İspirli, H., Merald, R., Gavgalie, M., Yilmaz, M. T., Dertli, E. 2019. A novel perspective for *Lactobacillus reuteri*: Nanoencapsulation to obtain functional fish fillets. *LWT- Food Science and Technology*. 115: (e108427) 1-6.
- (27) Gibson, G.R., Hutkins, R., Sanders, M.E., Prescott, S.L., Reimer, R.A., Salminen, S.J., et al., Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 14:491-502.
- (28) Betoret, E., Betoret, N., Vidal, D., Fito, P. 2011. Functional foods development: trends and technologies. *Trends in Food Science and Technology* 22: 498-508.
- (29) Foschia, M., Peressini, D., Sensidoni, A., Brennan, C. B. 2013. The effects of dietary fibre addition on the quality of common cereal products. *Journal of Cereal Science* 58: 216-227.
- (30) Langa, S., van den Bulck, E., Peiroten, A., Gaya, P., Schols, H.A., Arques, J.L. 2019. Application of lactobacilli and prebiotic oligosaccharides for the development of a synbiotic semi-hard cheese. *LWT-Food Science and Technology*. 114:108361: 1-6.
- (31) Fehlbaum, S., Prudence, K., Kieboom, J., Heerikhuisen, M., van den Broek, T., Schuren, F. H. J. Steinert, R. E., Raederstorff, D. 2018. In vitro fermentation of selected prebiotics and their effects on the composition and activity of the adult gut microbiota. *International Journal of Molecular Sciences*. 19, 3097: 1-16.
- (32) Zhang, C., Björkman, A., Cai, K., Liu, G., Wang, C., Li, Y., Xia, H., Sun, L., Kristiansen, K., Wang, J. et al. 2018. Impact of a 3- months vegetarian diet on the gut microbiota and immune repertoire. *Frontiers in Immunology*. 9(908): 1-13.

(33) Cani, P. D., Bibiloni, R., Knauf, C., Waget, A., Neyrinck, A. M., Nathalie M. Delzenne, N. M., Burcelin, R. 2008. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet- induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*. 57 (6): 1470-81.

BÖLÜM 8

JENERİK PROBİYOTİK TERAPİNİN ÇIKMAZI VE KİŞİSELLEŞTİRİLMİŞ PROBİYOTİK İHTİYACI

Aycan GÜNDOĞDU

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

Giriş

İnsan vücudunun trilyonlarca mikroorganizma ile simbiyotik bir ekosistem oluşturduğu ve bu ekosistem dinamiklerinin insan sağlığı üzerinde önemli bir etken olduğu günümüzde kabul görmüş bir gerçektir. İnsan konakçı olarak ele alındığında, bu habitattaki mikroorganizmalarla birlikte, mikroorganizmaların genomlarını, genom ürünlerini ve konak etkileşimlerini inceleyen bilim dalı olarak adlandırılan mikrobiyom bilimi, omik teknolojilerinin ortaya çıkışıyla kapsamlı olarak incelenebilir hale gelmiştir. Yeni nesil dizileme teknolojilerinin gelişmesiyle insan mikrobiyomunda yerleşik olan bakteri, mantar ve virüsleri tespit etmek, mikrobiyomun gen havuzunu ortaya çıkarmak ve metabolizma üzerindeki etkilerini gözlemlemek, günümüz mikrobiyom biliminin metodolojisi haline gelmiştir. Bu gelişmeler ışığında, insan vücudundaki hücre sayısına yakın sayıda mikrobiyal hücrenin insanda komensal olarak varlığını sürdürdüğü bilinmektedir (1). Bununla birlikte yayınlanan gen katalogları 5000'e yakın türden yaklaşık 625 milyon farklı mikrobiyal geni tanımlamıştır (2). Halen mikrobiyota içerisinde tanımlanan türlerin %70'inin kültürle-

nebilmiş örnekleri bulunmamaktadır. İnsan genomunun sahip olduğu yaklaşık 20.000 civarındaki genle kıyaslandığı zaman, insan mikrobiyomunun ne denli geniş ve etkili bir metabolik potansiyele sahip olduğu anlaşılabilir. Nitekim, 1004 çift tek yumurta ikizi üzerinden yürütülen bir metagenomik çalışmada serum metabolitlerinin yaklaşık yarısının (%46) mikrobiyal türlerle/ metabolik yollarla ilişkili olduğu görülmüştür (3).

Söz konusu ekosistemin önemli kısmını oluşturan bağırsak mikrobiyomu, insan sağlığını yönlendiren önemli oyuncuların birisidir. Bağırsak mikrobiyomu metabolizmaya doğrudan katkı sağlamanın yanında bağırsak epitelyumunu yapılandırma (4), besinlerden üretilen enerji verimliliğini yönlendirme (5), patojen kolonizasyonu ve invazyonuna niş dominasyonu ile engel olma (6) ve insan bağışıklığını modüle etme (7) görevlerini üstlenmektedir. Daha çarpıcı olanı, bağırsak mikrobiyomunun insan gen ifadelerini manipüle edebileceğinin gözlemlenmiş olmasıdır (8). Öyleyse, bir çok sistemik seviyede insan-mikrobiyom etkileşimi adeta bir süperorganizma şeklinde işlemektedir.

Kompleks hastalıkların önemli bir kısmının insan-mikrobiyom etkileşimindeki dengenin kaybolması ile ilişkili olduğu son yıllarda gözlemlenmiş bir gerçektir (9). Homeostatik dengenin kaybolduğu disbiyozis olarak adlandırılan bu bozukluk durumunda bağırsak mikrobiyomunda ayırt edilebilir kompozisyonel değişimlerin olduğu bir çok çalışma ile raporlanmıştır. Fakat, hem taksonomik kompozisyon, hem de metabolik yolak ağı değişimleri olarak ortaya çıkan disbiyozisin hastalık patogenezi ve prognozuna katkıda bulunan bir etken mi yoksa bozukluk sonucunda ortaya çıkan bir komplikasyon mu olduğu birçok hastalık için tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Ancak, yürütülen kontrollü hayvan deneyleri disbiyozisin birçok hastalığın etiolojisinde başat bir

unsur olabileceğini göstermektedir. Dolayısıyla, disbiyozisin geri döndürülmesi ya da en baştan engellenmesi belli başlı hastalıkların tedavisi veya önlenmesi açısından yani bir terapötik alan olarak kabul edilmektedir. Söz konusu terapötik müdahalelerin mikrobiyomu sağlıklı metabolik işleyişe döndürecek bir *mikrobiyom modülasyonu* şeklinde gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Mevcut yaklaşımlar içerisinde mikrobiyom modülasyonunun I) fekal transplantasyon, II) diyetetik müdahale, III) probiyotikler ve IV) biyoterapötik ilaçlar şeklinde dört ayrı kategoride gerçekleştirilebileceği öngörülmektedir. Fekal transplantasyon ve probiyotik kullanımı hastalık tedavisinde halihazırda klinik uygulamaları bulunan alanlarken henüz terapi amaçlı diyetetik müdahale ve yeni nesil biyoterapötik ilaçların klinik uygulamaları raporlanmamıştır.

Fekal transplantasyon, tarih boyunca uygulamalarının yapıldığı bilinen bir teknik iken (10), geçtiğimiz yıllarda özellikle *Clostridium difficile* kaynaklı bağırsak enfeksiyonlarında etkili bir alternatif terapi halini almıştır (11-12). Bağırsak mikrobiyotasının tamamen bir donörden elde edilen komüniteyle yer değiştirmesini ve kolona yüklenen sağlıklı mikrobiyota ile mikrobiyom ekosisteminin rehabilitasyonunu hedefleyen bu yaklaşımın *C. difficile* enfeksiyonunda konvansiyonel yaklaşımın çok ötesinde bir başarıya eriştiği görülmektedir. Burada patojenin invazyonunun niş dışlaması ile bloklanması ana sebep olarak görülebilir. Öte yandan, kronik hastalıklarla ilişkili disbiyozun sağlıklı donör komünitesinin ekosisteme yüklenmesiyle engellenmesi ve bu sayede terapötik etkinin yakalanması amacını güden çok sayıda klinik deneme yürütülmektedir. Obezite (13), İltihaplı bağırsak hastalığı (14), diyabet (15), otizm (16) gibi hastalıklardaki klinik denemelerde belli ölçüde başarılı sonuçlar raporlanmış olsa da bu alanda

başarısız denemelerin olduğu kohort çalışmaları da göze çarpmaktadır.

Diyetetik müdahale ile mikrobiyomun önemli oranda modüle edilebileceği yakın zamanda ortaya çıkmış bir yaklaşımdır. Prebiyotik, postbiyotik ve nütrient uygulamalarıyla terapi potansiyel olarak imkanı görünmektedir. Fakat bu modülasyonun ne şekilde yönlendirilebileceği henüz tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Bu sebele diyetetik müdahalenin henüz klinik bir uygulaması rapor edilmiş değildir.

Canlı biyoterapötikler veya yeni nesil probiyotikler, doğrudan disbiyozis geri çevirerek patogenezin/komplikasyonun sebebini ortadan kaldırarak tedavi sağlayacak aşı dışı canlı organizmalar olarak tanımlanmaktadır. Doğrudan tedavi amacı güdülmesi ve çoğunlukla genomu editlenmiş mikroorganizmalar üzerinden kurgulanması sebebiyle bu yaklaşımlar , konvensiyonel probiyotiklerin tersine, regülasyonlara tabidir (17). Söz konusu regülasyonlar prelinik ve klinik faz çalışmaları boru hatlarını içermektedir. Günümüze kadar raporlanmış çalışmalar içerisinde henüz insan deneylerini içeren faz çalışmaları yer almamaktadır. Dolayısıyla, geniş kohortlar üzerinden biyoterapötiklerin mikrobiyom modülasyon etkinliğini gösteren klinik bulgular henüz mevcut değildir.

8.1 Mikrobiyom modülasyonunda probiyotikler

Kullanımı ve sağlığa olan olumlu katkısı subjektif olarak tarih boyunca tüketilen fermente besinler sayesinde bilinen probiyotikler, günümüzde mikrobiyoma dayalı terapötik müdahalenin en yaygın kullanım alanı haline gelmiştir. Bu yaygın kullanışta, kullanım ve erişim kolaylığı, regülasyon kısıtlarının azlığı, farklı preparatları deneyebilme/etkinliğini kısa sürede

görebilme potansiyeli ve dünya genelinde çok büyük bir pazara sahip olması gibi sebeplerin payı büyüktür. Kullanımı bu denli eski olmasına rağmen “probiyotik” terimi ilk kez 1970’li yıllarda ortaya çıkmış olup, “yeterli oranda tüketimi sonucunda sağlığa olumlu katkıda bulunan yaşayan organizmalar” şeklinde dünya sağlık örgütü tarafından kabul görmesi 2002 yılını bulmuş ve bu dönemden itibaren büyük bir gıda takviyesi/reçetesiz sağlık desteği ürünleri endüstrisine dönüşmüştür. Yoğurt, peynir, dondurma, kahvaltılık mısır gevreği, kefir, kombuça çayı gibi gıdalara eklenmenin dışında liyofilize edilmiş tabletler ya da sıvı preparatlar şeklinde tedavi/korunma amaçlı takviye olarak jenerik kullanımı (her hangi bir analizle özelleştirilmemiş genel kullanım) hekimler, özellikle gastroenterologlar arasında yaygınlaşmıştır (18-19). Fakat bu yaygın kullanıma rağmen, günümüzde bağırsak mikrobiyomunun hastalık/sağlık durumundaki rolü ortaya çıkmışken probiyotiklerin bu denklemin neresinde olduğu ve hastalık-mikrobiyom-probiyotik üçgeninde ne şekilde rol aldığı yeni bir araştırma sorusudur. Bu sorunun cevabı araştırılırken, öncelikle mevcut jenerik tedavi yaklaşımıyla probiyotiklerin mikrobiyom ile ilişkilerini ve ortaya çıkan problemleri incelememiz gerekmektedir.

Probiyotik mekanizmaları

Probiyotiklerin belli hastalıkların tedavisinde etkili olduğu savının arkasında immünomodülasyon yeteneklerinin olması, fizyolojik baskılara karşı koruma sağlaması, patojenler üzerinde niş baskısı oluşturması, mikrobiyom kompozisyonunu manüpile etme yeteneği ve bağırsak epitelinde bariyer işlevini güçlendirmesi gibi sebepler sıralanmaktadır. Fakat, söz konusu etkilerin incelenmesi için yürütülen çalışmalarda belirgin limitasyonlar bulunmaktadır. Örneğin bağırsak epitelini simüle eden hücre kültürü temelli *in vitro* çalışmalarda ne konakçı-mikrobiyom ilişkisi ne de probiyotik-

mikrobiyom ilişkisi değerlendirilememektedir. Öte yandan genellikle fareler üzerinde yürütülen hayvan deneylerinde ise hayvan mikrobiyomunun insandan farklı oluşu ve özellikle insan için komensal olan probiyotik türlerin fareler için yabancı olması gibi uyumsuzlıklardan dolayı genellenebilir mekanistik çıkarımların yapılması zor görünmektedir (20).

Birçok çalışma probiyotiklerin konakçıda bağışıklıkla ilişkili gen ifadelerini modüle ettiğini ve bu sayede immünomodülasyon oluşturduğunu raporlamıştır. Ölü ve canlı mikrobiyal hücrelerin farklı bağışıklık ve enflamasyon yollarını uyardığı gözlemi hem mikrobiyal hücre yüzeylerinin hem de sekrete edilen moleküllerin ayrı mekanizmalarla uyarımda bulunduğuna işaret etmektedir (21). Ortaya çıkarılan inflamasyonu azaltıcı veya artırıcı etkilerin hemen hemen tamamı bağırsak epiteliyle fiziksel kontağı gerektirmektedir (22). Dolayısıyla söz konusu bağışıklık etkilerinin görülebilmesi için probiyotiğin uygulandığı koşullar ve konakçıya tutunabilmesi ya da yeni ifade ile mikrobiyomun kolonizasyon direnci büyük önem taşımaktadır.

Benzer şekilde, probiyotiklerin niş baskısı oluşturarak patojen kolonizasyonuna engel olabilmesi için yine epitelium üzerine yerleşebilir yetenekte olması gerekmektedir. Örneğin *L. acidophilus* LAP5 ve *Lactobacillus fermentum* LF33 suşlarının *Salmonella*'nın, *L. acidophilus* A4 suşunun *E. coli* O157:H7'nin ve çeşitli *Bifidobacterium* türlerinin şiga-toksin üreten *E. coli* O157:H7'nin kolonizasyonunu blokladığı çeşitli kültür ve hayvan çalışmaları ile gösterilmiştir (23-25). Ayrıca, *L. acidophilus* suşlarının *in vitro* çalışmalarda ve fare deneylerinde *C. difficile* virulansını ve kolonizasyonunu durdurduğu tespit edilmiştir (26). Laktik asit bakterilerinin asetat gibi kısa zincirli yağ asitleri üreterek bağırsak pH'sını düşürmesi ve düşük pH'da yaşayamayan

patojenlerin elenmesi, bakteriosin gibi komensallerin dirençli olduğu antibakteriyallerin salgılanarak duyarlı patojenlerin öldürülmesi ve quorum algılama mekanizmaları ile patojenlerin adezyonunu engellemesi gibi farklı stratejiler üzerinden bağırsak ekosistemine bağışıklık kazandırarak söz konusu patojenden korunma durumları ortaya çıkmaktadır.

Bağırsak bariyer işlevinin sağlamaştırılarak sızıntılı bağırsağın önüne geçilmesi probiyotiklerin konakçı sağlığını iyileştiren bir diğer etkisi olarak raporlanmaktadır (27). Bu özelliğin genellikle lokal olarak salgılanan metabolitler üzerinden sağlandığı düşünülmektedir. Örneğin, *L. plantarum*'un farelerde hidroksilsis-12-octadesenoik asit (HYA) salgılayarak TNF- α azalımına ve klaudin-1 proteininin daha çok sentezlenmesine sebebiyet verdiği ve atopik dermatidi geriletmediği raporlanmıştır (28). Ayrıca *Lactobacillus* türlerinde bağırsak bariyerine doğrudan tutunum ve musin salınımının artırılmasıyla da sızıntılı bağırsağın önüne geçildiği hücre kültürü deneyleri ile gösterilmiştir (29). Fakat, klinik çalışmalara bakıldığında bu durum doğrudan gösterilememekte ve çelişkili raporlar sunulmaktadır (30-32).

Ticari olarak en yaygın kullanımı olan *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* suşlarının safra asidine karşı safra hidrolazı ile korunduğu bilinirken, safra hidrolazı farelerde serum kolestrolü ve trigliserit seviyelerinin düzenlenmesi, toplamda kilo verme ile ilişkili olduğu bilinmektedir (33). Öte yandan probiyotik metabolitlerinin merkezi ve enterik sinir sistemleri ile doğrudan sinyalleşme ilişkisi kurduğu ve beyindeki GABA-A ve GABA-B reseptörlerinin gen ifadelerini modüle ettiği fareler üzerinde görülmüştür (34-35). Fakat yine, bu etkiler insan üzerinde henüz doğrudan gözlemlenememiştir (36).

Probiyotik kullanımının hastalık kohortları üzerindeki klinik etkisi

Probiyotiklerin hastalıkları önlenme ve/veya tedavi etme etkinliği on yıllardır üzerinde çalışma yürütülen tartışmalı bir alandır. Antibiyotik kullanımı ilişkili akut *C. difficile* enfeksiyonu, iltihaplı bağırsak sendromu, neonatal sepsis ve nekrotize enterokolit riskinin engellenmesi yoğunlukla raporlanan probiyotik tedavi etkileridir (37). Bunun yanında depresyonun azaltılması, solunum yolları enfeksiyonlarının engellenmesi, kardiyovasküler ve atopik dermatit risk faktörlerinin indirgenmesi probiyotik kullanımının klinik etkinliğin raporlanmış durumlarıdır. Tüm bu olumlu klinik çalışmalar çok fazla olmakla birlikte, aksi yönde bu çıktıları çürütmeye yönelik sonuçların sayısı da azımsanmayacak kadar çoktur. Bu noktada, literatürde çelişkili klinik sonuçların ortaya çıktığı en belirgin alanlardan birinin probiyotiklerin klinik tedavide kullanımı olduğunu söylemek yanlış olmaz.

En yaygın probiyotik kullanım alanlarından biri olan akut gastroenteritisin tedavisinde pediatrik ve yetişkin yaş gruplarında pek çok klinik deneme yapılmıştır. Bu alanda *S. boulardii* ve çeşitli *Lactobacillus* türleri yaygın kullanımda olan mikroorganizmalardır. Antibiyotik kullanımına bağlı ishalin bu türlerin kullanımıyla etkin bir şekilde engellendiği hem pediatrik, hem yetişkin, hem de yatan hasta kohortları üzerinde gösterilmiştir (37-39). Öte yandan çok sayıda kohortun birleştirilerek toplam 4000 hasta üzerinde yapılan istatistik meta analizler (40) ve plasebo grupları içeren 1800 kişilik geniş bir kohort üzerinde yapılan yakın zamanlı çalışmalar (41) ishal tedavisinde probiyotik kullanımının kayda değer bir fayda sağlamadığı raporlamıştır. Benzer sonuçları antibiyotik kullanımı ilişkili akut *C. difficile* enfeksiyonunun tedavisinde de görmek mümkündür. 9000 hastaya yakın bir kohortu inceleyen meta

çalışmalar probiyotik kullanımının bu tedavide istatistiki olarak anlamlı bir sonuç vermediğini göstermiştir (42). *C. difficile* enfeksiyonu üzerine bugüne dek yapılan en geniş çaplı çalışmalarda da tedavi ve plasebo grupları arasında anlamlı farklar gözlenememektedir (43-44).

Probiyotik kullanımının gastroenterit dışı en yaygın ikinci klinik kullanım alanı olan iltihaplı bağırsak sendromlarının tedavisinde yine benzer örüntülere rastlanmaktadır. 35 geniş çaplı çalışmanın meta analizinin yürütüldüğü bir çalışmada semptomların hafiflediğini gösteren bir bulguya rastlanamamıştır (45). Bu alanda kullanılan probiyotik suşlarının karın ağrısı ve gaz gibi semptomların azalmasında suşa ve preparasyona bağlı olarak sonuçların farklılaştığı da görülebilmektedir. Dolayısıyla kontektsten bağımsız bir değerlendirme yaklaşımının eksik olduğu öne sürülebilir.

Bir diğer yaygın kullanım alanı olan neonatal sepsisin engellenmesi için probiyotik kullanımı rasyonel gerekçelere dayanmaktadır. Hayvan çalışmalarında görülmektedir ki, mevcut probiyotikler epitel mukozasının gelişmesinde ve doğal bağışıklığın olgunlaşmasında, dolayısıyla enflamasyonun azaltılmasında doğrudan role sahiptir (46-47). Anne sütüyle beslenen yaklaşık 4500 yenidoğanı içeren bir çalışmada *L. plantarum* PP 11-217 suşunun oral adminastrasyonu neonatal sepsis ve ölümden korurken (39), yine 5000 yenidoğanla yapılan bir meta analizde *Lactobacillus* veya *Bifidobacterium* türlerinden herhangi birinin önemli bir koruma sağlamadığı raporlanmıştır (48).

Probiyotiklerin klinik kullanım etkilerinin gözlendiği geniş çaplı kohort veya meta analiz çalışmaları hemen hemen tüm alanlarda çelişkili sonuçlar öngörmekte, toplamda meta etki yönünden ise

kayda değer ve istatistiki olarak anlamlı bir tedavi edici etki rapor edilememektedir (4-45,48). Elbette bu durum, üzerinde test yapılan konunun doğrudan bağlama dayalı ve kontrol etmesi zor olan çok sayıda değişken içermesi açısından ele alınmalıdır. “Probiyotik” kavramının bir ilaç veya tekil bir molekül olmaması, aksine çok sayıda suşu içeren, kullanılan türe hatta tek bir suşun tek bir genine dahi bağlı olarak etkinliği değişebilecek bir terapötik sınıfının genellikle aynı potaya konarak toplu analizinin yapılması klinik çalışmaların sonuçlarını etkileyen en önemli sebeplerden biridir. Ancak bunun da ötesinde gözden kaçırılan bir durum olarak, esasen probiyotik müdahale insan mikrobiyomuna yapılan bir modülasyon operasyonudur ve etkinliği bu mikro implantasyonun başarılı olup olmadığına bağlı olarak doğrudan değişecektir. Bu sebeple öncelikle probiyotiklerin kolonizasyon durumları göz önünde bulundurulmalıdır.

Probiyotiklerin bağırsak kolonizasyonu başarısı

Probiyotiklerin aktif olarak etkinlik gösterebilmesi için en önemli gereksinim; bağırsak epiteli ile doğrudan kontak kurmasıdır. Bu sayede immün modülasyon (49), yeterli konsantasyonda metabolit salımı (50) ve mukus tabakasının düzenlenmesi (29) işlevlerini yerine getirebilirler. Bağırsağa tutunma gereksinimi probiyotiklerin etkinliği için doğrudan en önemli faktörlerden biri iken, literatürde seyrek bir şekilde çalışılmış olması dikkat çekicidir. Genellikle *in vitro* olarak bağırsak epiteli hücre kültürlerinde bu durum gösterilmeye çalışılmıştır (51). Fakat, bu potansiyelin *in vivo* olarak ortaya çıkması konakçı-mikrobiyom ilişkisi ve probiyotiğin mikrobiyota ile olan simbiyotik iletişimi gibi dış etkenlere bağlı olarak değişecektir. Literatürde, probiyotik kullanımını takiben kolonoskopi ile doğrudan kolonizasyonu gözlenmeye çalışmalar yer almaktadır (52-55). Ancak bu

çalışmalarda genellikle 16S rRNA dizilemesi ile probiyotik suş tespitinin yapılmaya çalışılması önemli bir sorun oluşturmaktadır. Çünkü 16S rRNA ile suş tespiti yapılamamaktadır, bu ise bağırsakta komensal olarak bulunan benzer taksonların bağırsağa tutunmuş probiyotik olarak yanlış algılanabilmesine sebep olabilmektedir. Daha özgül, yüksek duyarlılık-qPZR yaklaşımlarının kullanılarak kolonoskopi üzerinden yaygın olarak kullanılan 11 probiyotik suş ile yürütülen bir çalışmada deneklerden %60'ında oldukça başarılı mukozal kolonizasyon gözlenirken, %40'ında ise doğrudan bir direnç gözlenerek probiyotiklerin nerdeyse hiç kolonize olmadıkları görülmüştür (51). Bu gözlem, probiyotik kolonizasyonunun suş ve konakçıya bağlı olarak kişisel bir tepki olduğunu ortaya çıkarması açısından oldukça değerlidir. Aynı çalışmada, katılımcıların mikrobiyomlarına bakılarak çalışmaya dahil edilen probiyotiklerin kolonize olup olmayacağını tahmin edebileceği ortaya konulmuştur. Yine aynı çalışmada tespit edilen probiyotiğe dirençli ve duyarlı mikrobiyomların aynı tepkileri steril farelere transplant edilmeleri durumunda da tekrarladığı gözlenmiştir (51). Bu sonuç, probiyotiklerin bir insanda kolonize olamamasının arkasında bağırsak mikrobiyotası tarafından "niş dışlaması" olabileceği hipotezini güçlendirmektedir.

Benzer kolonizasyon örüntüleri yalnızca probiyotik uygulaması sırasında değil, probiyotik alımının kesilmesini takiben uzun vadede de görülmektedir (56). Probiyotik alımı öncesi gözlenmeyen *L. rhamnosus* (57) ve *B. longum* (58) suşlarının suş adminastrasyonunu takiben 2-6 aya kadar sırasıyla konakçıların %10 ve üçte birinin dışkısında halen gözlenebilmiş, dahası mikrobiyom kompozisyonundan hangi konakçıların dirençli ve hangilerinin duyarlı olduğu gözlenebilmiştir. Öyleyse mikro düzeyde insan mikrobiyomuna bir "suş transplantasyonu" olarak

adlandırılabilir probiyotik tedavisinde, mikrobiyom ekosisteminin transplantasyon başarısında çok önemli bir parametre olduğu göz ardı edilmemelidir.

8.2 Sonuç

Günümüze değin yürütülen çok sayıda dar ve geniş kohortlu klinik çalışmada probiyotik müdahalenin çeşitli enfeksiyon ve kronik bozukluklarda etkin bir yöntem olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi, plasebo gruplarına kıyasla anlamlı istatistiksel bir iyileşmenin olmadığını gösteren çalışmalar da azımsanmayacak seviyededir. Son yıllarda yürütülen meta analizler ise doğrudan tedaviye yönelik etkinliği anlamlı olarak gösterememektedir. Buna ek olarak probiyotikler genellikle sağlık otoriteleri tarafından kullanımı güvenli olarak ilan edilirken dünyadaki iki ana regülasyon otoritesi olarak Avrupa Gıda Güvenliği Kurumu (EFSA) ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) henüz herhangi bir probiyotik formülasyonu kullanımını terapötik bir yöntem olarak onaylamamıştır. Ancak bu sonuçlar probiyotik tedavinin söz konusu hastalıklarda etkili olmadığı anlamına gelmemektedir. Probiyotiklerin olumlu etkilerinin insan sağlığına yansıtılma ve bu yansımanın ölçülmesi seviyesinde metodolojik eksikliklerin olduğu anlamına geldiği söylenebilir. Günümüzde probiyotik olarak kabul gören suşlar büyük çoğunlukla *Lactobacillus spp.* ve *Bifidobacterium spp.* türlerine aitken *Saccharomyces*, *Bacillus spp.*, *Escherichia coli*, *Enterococci* ve *Weissella spp.* de ticari kullanımda olan diğer probiyotik taksonlar olarak bilinmektedir. Her bir probiyotik suş seviyesinde metabolik faaliyet farklılığı gösterirken bir probiyotik organizmanın etkinliği tek bir suşun tek bir genine dahi bağlı olarak değişebilmektedir. Bu duruma karşılık probiyotiklere klinik deneylerde jenerik ilaç molekülleriyle aynı muamelenin yapılması, en büyük metodolojik hatalardan biridir.

Dolayısıyla öncelikle tüm probiyotik suşların düzenli olarak genomik ve metabolik seviyede analizlerle karakterize edilmesi gerekmektedir.

Probiyotik etkinliğinin ölçülmesindeki bir diğer metodolojik hatalı yaklaşım ise probiyotik kolonizasyon başarısının göz ardı edilmesidir. Kişisel bir imzaya sahip olan bağırsak mikrobiyomu bir probiyotik suşa niş baskısı uygulayarak kolonizasyon direnci gösterebileceği gibi, fonksiyonel boşlukları doldurması mümkün olan probiyotiklerin kolonizasyonuna izin verebilecek karakterde olabilir. Bu sebeple, uygun probiyotik (kolonize olabilecek nitelikte suş) mikrobiyota (kolonizasyona izin verecek) eşleşmelerinin yapılması probiyotik tedavinin etkinliğinin doğru bir şekilde ölçülebilmesi için uygun bir yaklaşım olacaktır.

Sonuç olarak çelişkili klinik çıktılar sebebiyle, jenerik formda probiyotik kullanımı alternatif/tamamlayıcı terapinin ötesine geçememekte ve otoriteler tarafından ana klinik terapi olarak kabul görememektedir. Öyle ki, probiyotiklerin etkili ajanlar olmasına rağmen jenerik kullanıma uygun olmamaları günümüzde probiyotik kullanımının çıkmazını oluşturmaktadır. Aynı yöntem ve bilimsel yaklaşımla gerçekleştirilen çalışmalardaki çelişkili raporların ilgili alanda bireysel tepkilerin olduğu ve kişiselleştirilmiş müdahalelere ihtiyaç olduğu anlamına gelebileceği yaygın bir kabuldür. Öyleyse, probiyotik tedavi kişinin metagenom profili (amplikon temelli 16S rRNA gibi yaklaşımların metagenom olmadığına altına çizerek) taranarak tedavi için doğru probiyotiğin (genomu, metabolik aktivitesi tanımlanmış) tespiti ile başlayan kişiselleştirilmiş bir terapi yaklaşımı olarak ele alınmalıdır. Diğer türlü, jenerik kullanım ile güvenli fakat etkinliği belirsiz bir tamamlayıcı terapi olmanın ötesine geçmesi olanaklı görünmemektedir.

KAYNAKLAR

- (1) 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.
- (2) Almeida, A., Nayfach, S., Boland, M., Strozzi, F., Beracochea, M., Shi, Z. J., Pollard, K. S., Sakharova, E., Parks, D. H., Hugenholtz, P., Segata, N., Kyrpides, N. C., Finn, R. D. 2020. A unified catalog of 204,938 reference genomes from the human gut microbiome. *Nature Biotechnology*. 1-10.
- (3) Visconti, A., Le Roy, C. I., Rosa, F., Rossi, N., Martin, T. C., Mohny, R. P., Li, W., de Rinaldis, E., Bell, J. T., Venter, J. C., Nelson, K. E., Spector, T. D., Falchi, M. 2019. Interplay between the human gut microbiome and host metabolism. *Nature Communications*. 10(1): 4505.
- (4) Natividad, J. M., Verdu, E. F. 2013. Modulation of intestinal barrier by intestinal microbiota: pathological and therapeutic implications. *Pharmacological Research*. 69(1): 42-51.
- (5) Den Besten, G., van Eunen, K., Groen, A. K., Venema, K., Reijngoud, D. J., Bakker, B. M. 2013. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *Journal of Lipid Research*. 54(9): 2325–2340.
- (6) Higginson J. 1980. Proportion of cancers due to occupation. *Preventive Medicine*. 9(2): 180-188.
- (7) 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.
- (8) Richards, A. L., Muehlbauer, A. L., Alazizi, A., Burns, M. B., Findley, A., Messina, F., Gould, T. J., Cascardo, C., Pique-Regi, R., Blekhan, R., Luca, F. 2019. Gut Microbiota Has a Widespread and Modifiable Effect on Host Gene Regulation. *mSystems*. 4(5): e00323-18.
- (9) Wang, J., Jia, H. 2016. Metagenome-wide association studies: fine-tuning the microbiome. *Nature Reviews Microbiology*. 14(8): 508-522.
- (10) Zhang, F., Luo, W., Shi, Y., Fan, Z., Ji, G. 2012. Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation?. *The American Journal of Gastroenterology*. 107(11): 1755-1756.
- (11) van Nood, E., Vrieze, A., Nieuwdorp, M., Fuentes, S., Zoetendal, E. G., de Vos, W. M., Visser, C. E., Kuijper, E. J., Bartelsman, J. F., Tijssen, J. G., Speelman, P., Dijkgraaf, M. G., Keller, J. J. 2013. Duodenal

infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *The New England Journal of Medicine*. 368(5): 407-415.

(12) Sofi, A. A., Silverman, A. L., Khuder, S., Garborg, K., Westerink, J. M., Nawras, A. 2013. Relationship of symptom duration and fecal bacteriotherapy in *Clostridium difficile* infection-pooled data analysis and a systematic review. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 48(3): 266-273.

(13) Lee, P., Yacyshyn, B. R., Yacyshyn, M. B. 2019. Gut microbiota and obesity: An opportunity to alter obesity through faecal microbiota transplant (FMT). *Diabetes, Obesity & Metabolism*. 21(3): 479-490.

(14) Kump, P., Högenauer, C. 2016. Any Future for Fecal Microbiota Transplantation as Treatment Strategy for Inflammatory Bowel Diseases?. *Digestive Diseases*. 34(Suppl 1): 74-81.

(15) Jayasinghe, T. N., Chiavaroli, V., Holland, D. J., Cutfield, W. S., O'Sullivan, J. M. 2016. The New Era of Treatment for Obesity and Metabolic Disorders: Evidence and Expectations for Gut Microbiome Transplantation. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 6: 15.

(16) Kang, D. W., Adams, J. B., Coleman, D. M., Pollard, E. L., Maldonado, J., McDonough-Means, S., Caporaso, J. G., Krajmalnik-Brown, R. 2019. Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota. *Scientific Reports*. 9(1): 5821.

(17) O'Toole, P. W., Marchesi, J. R., Hill, C. 2017. Next-generation probiotics: the spectrum from probiotics to live biotherapeutics. *Nature Microbiology*. 2: 17057.

(18) Draper, K., Ley, C., Parsonnet, J. 2017. Probiotic guidelines and physician practice: a cross-sectional survey and overview of the literature. *Beneficial Microbes*. 8(4): 507-519.

(19) Williams, M. D., Ha, C. Y., Ciorba, M. A. 2010. Probiotics as therapy in gastroenterology: a study of physician opinions and recommendations. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 44(9): 631-636.

(20) Suez, J., Zmora, N., Zilberman-Schapira, G., Mor, U., Dori-Bachash, M., Bashiardes, S., Zur, M., Regev-Lehavi, D., Ben-Zeev Brik, R., Federici, S., Horn, M., Cohen, Y., Moor, A. E., Zeevi, D., Korem, T., Kotler, E., Harmelin, A., Itzkovitz, S., Maharshak, N., Shibolet, O., Pevsner-Fischer, M., Shapiro, H., Sharon, I., Halpern, Z., Segal, E., Elinav, E. (2018). Post-Antibiotic Gut Mucosal Microbiome Reconstitution Is Impaired by Probiotics and Improved by Autologous FMT. *Cell*. 174(6):1406-1423.

- (21) Thomas, C. M., Versalovic, J. 2010. Probiotics-host communication: Modulation of signaling pathways in the intestine. *Gut Microbes*. 1(3): 148-163.
- (22) von Ossowski, I., Pietilä, T. E., Rintahaka, J., Nummenmaa, E., Mäkinen, V. M., Reunanen, J., Satokari, R., de Vos, W. M., Palva, I., Palva, A. 2013. Using recombinant Lactococci as an approach to dissect the immunomodulating capacity of surface piliation in probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG. *PLoS One*. 8(5): e64416.
- (23) Tsai, C. C., Hsieh, H. Y., Chiu, H. H., Lai, Y. Y., Liu, J. H., Yu, B., Tsen, H. Y. 2005. Antagonistic activity against *Salmonella* infection in vitro and in vivo for two *Lactobacillus* strains from swine and poultry. *International Journal of Food Microbiology*. 102(2): 185-194.
- (24) Kim, Y., Kim, S. H., Whang, K. Y., Kim, Y. J., Oh, S. 2008. Inhibition of *Escherichia coli* O157:H7 attachment by interactions between lactic acid bacteria and intestinal epithelial cells. *Journal of Microbiology and Biotechnology*. 18(7): 1278-1285.
- (25) Fukuda, S., Toh, H., Hase, K., Oshima, K., Nakanishi, Y., Yoshimura, K., Tobe, T., Clarke, J. M., Topping, D. L., Suzuki, T., Taylor, T. D., Itoh, K., Kikuchi, J., Morita, H., Hattori, M., Ohno, H. 2011. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature*. 469(7331): 543-547.
- (26) Medellin-Peña, M. J., Wang, H., Johnson, R., Anand, S., Griffiths, M. W. 2007. Probiotics affect virulence-related gene expression in *Escherichia coli* O157:H7. *Applied and Environmental Microbiology*. 73(13): 4259-4267.
- (27) Ohland, C. L., Macnaughton, W. K. 2010. Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 298(6): 807-819.
- (28) Yamada, M., Takahashi, N., Matsuda, Y., Sato, K., Yokoji, M., Sulijaya, B., Maekawa, T., Ushiki, T., Mikami, Y., Hayatsu, M., Mizutani, Y., Kishino, S., Ogawa, J., Arita, M., Tabeta, K., Maeda, T., Yamazaki, K. 2018. A bacterial metabolite ameliorates periodontal pathogen-induced gingival epithelial barrier disruption via GPR40 signaling. *Scientific Reports*. 8(1): 9008.
- (29) Mattar, A. F., Teitelbaum, D. H., Drongowski, R. A., Yongyi, F., Harmon, C. M., Coran, A. G. 2002. Probiotics up-regulate MUC-2 mucin gene expression in a Caco-2 cell-culture model. *Pediatric Surgery International*. 18(7): 586-590.

- (30) Persborn, M., Gerritsen, J., Wallon, C., Carlsson, A., Akkermans, L. M., Söderholm, J. D. 2013. The effects of probiotics on barrier function and mucosal pouch microbiota during maintenance treatment for severe pouchitis in patients with ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 38(7): 772-783.
- (31) Jones, C., Badger, S. A., Regan, M., Clements, B. W., Diamond, T., Parks, R. W., Taylor, M. A. 2013. Modulation of gut barrier function in patients with obstructive jaundice using probiotic LP299v. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 25(12): 1424-1430.
- (32) Sabico, S., Al-Mashharawi, A., Al-Daghri, N. M., Yakout, S., Alnaami, A. M., Alokail, M. S., McTernan, P. G. 2017. Effects of a multi-strain probiotic supplement for 12 weeks in circulating endotoxin levels and cardiometabolic profiles of medication naïve T2DM patients: a randomized clinical trial. *Journal of Translational Medicine*. 15(1): 249.
- (33) Joyce, S. A., MacSharry, J., Casey, P. G., Kinsella, M., Murphy, E. F., Shanahan, F., Hill, C., Gahan, C. G. 2014. Regulation of host weight gain and lipid metabolism by bacterial bile acid modification in the gut. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 111(20): 7421-7426.
- (34) Sarkar, A., Lehto, S. M., Harty, S., Dinan, T. G., Cryan, J. F., Burnet, P. 2016. Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria-Gut-Brain Signals. *Trends in Neurosciences*. 39(11): 763-781.
- (35) 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 of the United States of America*. 108(38): 16050-16055.
- (36) Kelly, J. R., Allen, A. P., Temko, A., Hutch, W., Kennedy, P. J., Farid, N., Murphy, E., Boylan, G., Bienenstock, J., Cryan, J. F., Clarke, G., Dinan, T. G. 2017. Lost in translation? The potential psychobiotic Lactobacillus rhamnosus (JB-1) fails to modulate stress or cognitive performance in healthy male subjects. *Brain, Behavior, and Immunity*. 61: 50-59.
- (37) Johnston, B. C., Goldenberg, J. Z., Vandvik, P. O., Sun, X., Guyatt, G. H. 2011. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 11:CD004827.

- (38) Hempel, S., Newberry, S. J., Maher, A. R., Wang, Z., Miles, J. N., Shanman, R., Johnsen, B., Shekelle, P. G. 2012. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 307(18): 1959-1969.
- (39) Panigrahi, P., Parida, S., Nanda, N. C., Satpathy, R., Pradhan, L., Chandel, D. S., Baccaglini, L., Mohapatra, A., Mohapatra, S. S., Misra, P. R., Chaudhry, R., Chen, H. H., Johnson, J. A., Morris, J. G., Paneth, N., Gewolb, I. H. 2017. A randomized synbiotic trial to prevent sepsis among infants in rural India. *Nature*. 548(7668): 407-412.
- (40) Freedman, S. B., Williamson-Urquhart, S., Farion, K. J., Gouin, S., Willan, A. R., Poonai, N., Hurley, K., Sherman, P. M., Finkelstein, Y., Lee, B. E., Pang, X. L., Chui, L., Schnadower, D., Xie, J., Gorelick, M., Schuh, S., PERC PROGUT Trial Group. 2018. Multicenter Trial of a Combination Probiotic for Children with Gastroenteritis. *The New England Journal of Medicine*. 379(21): 2015-2026.
- (41) Freedman, S. B., Pasichnyk, D., Black, K. J., Fitzpatrick, E., Gouin, S., Milne, A., Hartling, L.; Pediatric Emergency Research Canada Gastroenteritis Study Group. 2015. Gastroenteritis Therapies in Developed Countries: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 10(6): e0128754.
- (42) Shen, N. T., Maw, A., Tmanova, L. L., Pino, A., Ancy, K., Crawford, C. V., Simon, M. S., Evans, A. T. 2017. Timely Use of Probiotics in Hospitalized Adults Prevents *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review With Meta-Regression Analysis. *Gastroenterology*. 152(8): 1889-1900.e9.
- (43) Allen, S. J., Wareham, K., Wang, D., Bradley, C., Hutchings, H., Harris, W., Dhar, A., Brown, H., Foden, A., Gravenor, M. B., Mack, D. 2013. Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 382(9900): 1249-1257.
- (44) Georgieva, M., Pancheva, R., Rasheva, N., Usheva, N., Ivanova, L., Koleva, K. 2015. Use of the probiotic *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in the prevention of antibiotic-associated infections in hospitalized Bulgarian children: a randomized, controlled trial. *Journal of IMAB*. 21(4): 895-900.
- (45) McKenzie, Y. A., Thompson, J., Gulia, P., Lomer, M. C., (IBS Dietetic Guideline Review Group on behalf of Gastroenterology Specialist Group of the British Dietetic Association) 2016. British

Dietetic Association systematic review of systematic reviews and evidence-based practice guidelines for the use of probiotics in the management of irritable bowel syndrome in adults (2016 update). *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 29(5): 576-592.

(46) Ganguli, K., Meng, D., Rautava, S., Lu, L., Walker, W. A., Nanthakumar, N. 2013. Probiotics prevent necrotizing enterocolitis by modulating enterocyte genes that regulate innate immune-mediated inflammation. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 304(2): 132-141.

(47) Yan, F., Liu, L., Cao, H., Moore, D. J., Washington, M. K., Wang, B., Peek, R. M., Acra, S. A., Polk, D. B. 2017. Neonatal colonization of mice with LGG promotes intestinal development and decreases susceptibility to colitis in adulthood. *Mucosal Immunology*. 10(1):117-127.

(48) AlFaleh, K., Anabrees, J. 2014. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 4:CD005496.

(49) Thaiss, C. A., Levy, M., Korem, T., Dohnalová, L., Shapiro, H., Jaitin, D. A., David, E., Winter, D. R., Gury-BenAri, M., Tatirovsky, E., Tuganbaev, T., Federici, S., Zmora, N., Zeevi, D., Dori-Bachash, M., Pevsner-Fischer, M., Kartvelishvily, E., Brandis, A., Harmelin, A., Shibolet, O., Halpern, Z., Honda, K., Amit, I., Segal, E., Elinav, E. 2016. Microbiota Diurnal Rhythmicity Programs Host Transcriptome Oscillations. *Cell*. 167(6): 1495-1510.

(50) Uchimura, Y., Fuhrer, T., Li, H., Lawson, M. A., Zimmermann, M., Yilmaz, B., Zindel, J., Ronchi, F., Sorribas, M., Hapfelmeier, S., Ganal-Vonarburg, S. C., Gomez de Agüero, M., McCoy, K. D., Sauer, U., Macpherson, A. J. 2018. Antibodies Set Boundaries Limiting Microbial Metabolite Penetration and the Resultant Mammalian Host Response. *Immunity*. 49(3): 545-559.e5.

(51) Zmora, N., Zilberman-Schapira, G., Suez, J., Mor, U., Dori-Bachash, M., Bashirdes, S., Kotler, E., Zur, M., Regev-Lehavi, D., Brik, R. B., Federici, S., Cohen Y, Linevsky R, Rothschild, D., Moor, A. E., Ben-Moshe, S., Harmelin, A., Itzkovitz S, Maharshak N, Shibolet, O., Shapiro, H., Pevsner-Fischer M, Sharon, I., Halpern, Z., Segal, E., Elinav, E. 2018. Personalized Gut Mucosal Colonization Resistance to Empiric Probiotics Is Associated with Unique Host and Microbiome Features. *Cell*. 174(6): 1388-1405.e21.

- (52) Crittenden, R., Saarela, M., Mätto, J., Ouwehand, A. C., Salminen, S., Peltö, L., Vaughan, E. E., de Vos, W. M., von Wright, A., Fondén, R., Mattila-Sandholm, T. 2002. *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* F19: Survival, Ecology and Safety in the Human Intestinal Tract-A Survey of Feeding Studies within the PROBDEMO Project. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 53: 22-26.
- (53) Goossens, D. A., Jonkers, D. M., Russel, M. G., Stobberingh, E. E., Stockbrügger, R. W. 2006. The effect of a probiotic drink with *Lactobacillus plantarum* 299v on the bacterial composition in faeces and mucosal biopsies of rectum and ascending colon. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 23(2): 255-263.
- (54) Alander, M., Satokari, R., Korpela, R., Saxelin, M., Vilpponen-Salmela, T., Mattila-Sandholm, T., von Wright, A. 1999. Persistence of colonization of human colonic mucosa by a probiotic strain, *Lactobacillus rhamnosus* GG, after oral consumption. *Applied and Environmental Microbiology*. 65(1): 351-354.
- (55) Gianotti, L., Morelli, L., Galbiati, F., Rocchetti, S., Coppola, S., Beneduce, A., Gilardini, C., Zonenschain, D., Nespoli, A., Braga, M. 2010. A randomized double-blind trial on perioperative administration of probiotics in colorectal cancer patients. *World journal of Gastroenterology*. 16(2): 167-175.
- (56) Zhang, C., Derrien, M., Levenez, F., Brazeilles, R., Ballal, S. A., Kim, J., Degivry, M. C., Quéré, G., Garault, P., van Hylckama Vlieg, J. E., Garrett, W. S., Doré, J., Veiga, P. 2016. Ecological robustness of the gut microbiota in response to ingestion of transient food-borne microbes. *The ISME Journal*. 10(9): 2235-2245.
- (57) Tannock, G. W., Munro, K., Harmsen, H. J., Welling, G. W., Smart, J., Gopal, P. K. 2000. Analysis of the fecal microflora of human subjects consuming a probiotic product containing *Lactobacillus rhamnosus* DR20. *Applied and Environmental Microbiology*. 66(6): 2578-2588.
- (58) Maldonado-Gómez, M. X., Martínez, I., Bottacini, F., O'Callaghan, A., Ventura, M., van Sinderen, D., Hillmann, B., Vangay, P., Knights, D., Hutkins, R. W., Walter, J. 2016. Stable Engraftment of *Bifidobacterium longum* AH1206 in the Human Gut Depends on Individualized Features of the Resident Microbiome. *Cell Host & Microbe*. 20(4): 515-526.

DİZİN

A

- Actinobacteria*, 2, 3, 42, 43, 79, 100
Actinobacillus actinomycetemcomitans, 3
Actinomyces, 3
 Adrenal korteks, 39
 Adrenokortik bez, 39
 Adrenokortikotrofik hormon (ACTH), 39
Akkermansia muciniphila, 24, 26, 28
 Akut, 114
 Alfa sinüklein, 40
Alistipes, 21, 42
 Aljinat, 98
 Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), 118
 Anksiyete, 5, 37, 44, 47
 Anne sütü, 65, 81
 Antagonistik, 86
 Antibakteriyal, 113
 Antimikrobiyal, 85, 86
 Antioksidan, 98
 Asetat, 4, 22, 23, 38, 101, 112
 Asetilkolin, 39
 Atopik dermatit bkz. egzama, 94, 95, 113
Atopobium, 2, 3
 Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA), 88, 118

B

- Bacillus*, 39, 118
Bacteroides, 38, 43, 45, 47, 80
 B. fragilis 47
 B. uniformis, 26
Bacteroidetes, 2, 3, 21, 46, 47, 55, 78
 Bağırsak mikrobiyomu, 108
 Bağırsak-kan bariyeri, 38, 46
 Bağıışıklık, 112
 Bakteriyal vajinoz, 61
 Bakteriyosin, 85, 113
 Başlangıç kültürü bkz. starter kültür, 75, 76
 Beta-glukan, 100
Bifidobacterium, 5, 21, 23, 25, 26, 38, 39, 43, 60, 81, 82, 84, 112, 113, 115, 118
B. adolescentis, 84
 B. bifidum, 41, 44, 84, 95
 B. breve, 43, 84, 95

B. infantis, 84

B. lactis, 44

B. longum, 43, 44, 84, 95, 98, 117

Bipolar bozukluk, 42, 43

Biyoterapötik, 109

Bütirat 4, 22, 38, 41, 101

C-Ç

- Capnocytophaga*, 3
Clostridium, 38, 100
Clostridium difficile, 109, 114, 115
Coprococcus, 41
 Çekum, bkz. kolon, 79

D

- Destek kültürü, 76, 85
 Disbiyozis, 4, 20, 47, 86, 108, 109
 Diyabet, 20, 84, 109
 Diyet lifi, 99, 100
 Doderlein basilleri, 60
 Dopamin, 39
 Duodenum, 79
 Duygudurum bozukluğu, 42, 43, 47
 Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 87, 88, 111

E-F

- Egzama, bkz. atopik dermatit, 94
 Ekosistem, 107, 108, 113, 118
Eikenella corrodens, 3
 Endometrit, 63
 Endometriyal mikrobiyota, 63
 Endometriozis, 63
 Enflamasyon, 112
 Enkapsülasyon, bkz. kapsülleme, 77
 Enterik, 113
 Enterik sinir sistemi, 39, 40, 41
Enterococcus, 81, 100, 118
 Epigenomik, 9, 11, 14
Erwinia, 21
Escherichia coli, 81, 82, 112, 118
Eubacterium, 38
 E. rectale, 100
 Epitelyum, 108, 111, 112, 115
Erwinia, 21

Farnesoid X reseptörü (FXR), 24
 Fenotipik, 87
 Fermente gıda, 71, 74, 76, 77, 101
 Fermantasyon, 77
Firmicutes, 78
 Flora, 66
 Frukταν, 6
 Fonksiyonel gıda, 89, 97, 101

G

GABA, 39, 113
Gardnerella, 2, 3
G. vaginalis, 62
 Genomik, 9, 10, 15
 Genotipik, 87
 Gıda alerjisi, 94
 Gıda takviyesi, 77, 83, 87
 Gıda ve Tarım Örgütü (FAO), 5, 87, 88
 Gen havuzu, 107
 Glukan, 77, 80
 Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1), 22, 23, 24
 Gpr-41, 22
 Gpr-43, 22
 GRAS, 87

H

Habitat, 107
Helicobacter pylori, 86
Haemophilus influenzae, 3
Haemophilus parainfluenzae, 3
 hidrosilsis-12-octadesenoik asit (HYA), 113
 hipotalamik-pitüiter-adrenal eksen (HPA), 39
 Hipotalamus, 39

I-İ

IBS, 12, 43
 İleum, 79
 İltihaplı bağırsak hastalığı, 94, 109, 114, 115
 İmmünomodulator sitokin, 94
 İmmünomodulasyon, 111, 112
 İnfertilite, 66
 İnsan Genom Projesi, 1
 İnsan Mikrobiyom Projesi (İMP), 1, 2
 İntülin, 77, 97, 100
 İnvazyon, 108, 109

In vitro, 88, 111, 112, 116
 In vivo, 116

K

Kan-beyin bariyeri, 38, 39, 46
 Kapsülleme, 77, 97
 Kefir, 87
 Kısa zincirli yağ asitleri (KZYA), 4, 22, 38, 41, 42, 46, 62, 101
 Klaudin-1, 113
Klebsiella, 42
 Kohort, 110, 114, 115, 118
 Kolon, 78
 Kolonoskopi, 116, 117
 Komensal, 87, 107, 112, 113
 Konjugatif transpozon, 87
 Kortikotropin salgılayıcı hormon (CRH), 39
 Kortizol, 39
 Kronik endometrit
 Küf, 72, 73

L

Lactobacillus, 3, 5, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 38, 82, 84, 113, 114, 115, 118
L. acidophilus, 41, 44, 60, 84, 95, 97, 98, 112
L. brevis, 84, 96
L. bulgaricus, 84
L. casei, 41, 44, 60, 84, 86, 95
L. coryniformis, 96
L. crispatus, 3, 60, 84
L. curvatus, 25, 84
L. delbrueckii spp. *bulgaricus*, 84
L. fermentum, 41, 86, 96, 112
L. gasseri, 3, 26, 60, 86
L. helveticus, 43, 44
L. iners, 3
L. jensenii, 3
L. johnsonii, 84
L. kefir, 60
L. paracasei, 84, 96, 98, 100
L. pentosus, 96
L. plantarum, 25, 84, 95, 96, 97, 98, 113, 115
L. reuteri, 41, 86, 94
L. rhamonosus, 43, 84, 94, 95, 96, 98, 100, 117
L. salivarius, 60, 95

L. vaginalis, 86
Lactococcus lactis, 96
 Laktik asit bakterisi, 4, 76, 96, 100, 112
 Laktoz intoleransı, 87
 Laktuloz, 6
 Lewy cisimcikleri, 40
 Lifli gıda, 83
 Lipopolisakkarit (LPS), 24, 25, 38, 45
Listeria, 74
 L. monocytogenes, 96
 Liyofilizasyon, 86, 111

M-N

Majör depresyon, 42, 43
 Makrofağ Migrasyon İnhibitör Faktör (MIF), 45
 Maya, 72, 73, 84
 Menarş, 61
 Menstruasyon, 61
 Metabolomik 9, 11, 15
 Metagenom, 108, 109
 Metchnikoff, 71
 Meyve ve sebzeler, 72, 73
 Mikrobiyom, 93
 Mikrobiyom modülasyonu, 109, 110
 Mikrobiyolojik Kriterler Tebliği, 74
 Mikroimplantasyon, 116
Mobiluncus, 3
 Mukozal, 117
 Musin, 113
 Mukozal bağışıklık, 81
 Nekrolize enterokolit, 114
 Neonatal sepsis, 114, 115
 Niş, 109, 112, 117, 119
 Nitelikli Güvenlik Algısı, 88
 Noradrenalin, 39
 Nöroinflamasyon, 40, 41
 Nörotransmitter, 37, 39, 42, 46
 Nutrigenomik, 9, 15

O

Obezite, 20, 66, 94, 109
 Obezite, 20, 66, 94, 109
 Oligosakkarit, 99
 frukto-oligosakkarit (FOS), 6, 99, 100, 101
 galakto-oligosakkarit (GOS), 6, 99, 100

ksilo-oligosakkarit,
 Omega-3, 99
 Omik, 107
 Operasyonel Taksonomik Ünite (OTU), 2
 Orofarenks, 3
Oscillospira, 21
 Otizm, 5, 37, 44, 45, 46, 47, 109
 Otoagregasyon, 5
 Over, 63

P-Q

Parabacteroides distasonis, 12,
 Parker, 71
 Parkinson, 39, 40, 41
 Patojenez, 108, 110
Pediococcus pentosaceus, 26
 Peptid, 22, 23
 Peripartum dönem, 65
 Plasebo, 87, 114, 118
 Plazmid, 87
 Polimorfizm 9, 10
 Postbiyotik, 110
Propionibacterium, 38
Prevotella, 38
 P. intermedia, 3
 Prognoz, 108
Propiobacterium, 38
 Propiyonat, 4, 22, 23, 26, 38, 101
 Proteomik 9, 10
 Protozoa, 72
 Quorum, 113

R

Raf ömrü, 72, 88
 redoks potansiyeli, 77
 Rektum bkz. kolon, 79
Roseburia, 38, 100
Ruminococcus, 100

S-Ş

Saccharomyces, 118
 S. cerevisiae, 84
 S. boulardii, 26, 84, 114
 Saf kültür, 84
 Safra tuzu, 85, 86, 96
Salmonella, 74, 82, 112

S. Enteritidis, 96
S. Typhimurium, 96
Selenomonas spp., 3
Serum kolesteerolu, 113
Sızdıran bağırsak sendromu, 45
Simbiyotik, 79, 107, 116
Staphylococcus aureus,
Starter kültür, bkz. başlangıç kültürü, 75, 76
Streptococcus faecalis, 3
S. pyogenes, 3
S. pneumoniae, 3
Su aktivitesi, 77
Su ürünleri, 73
Succinivibrio, 21
Süper organizma, 79, 108

T

Taşıyıcı, 82
Treponema, 3
Trigliserit, 113
Trombosit kökenli büyüme faktörü, 45
Transkriptom, 10
Transkriptomik, 9, 10
Türk Gıda Kodeksi, 74

U-Ü

Uçucu fraksiyon analizi, 101

V-W

Vagus siniri, 39, 40
Vajinal mikrobiyota, 60, 61
Vajinal disbiyoz, 61
Veillonella, 3
Virüs, 107
Vücut Kitle İndeksi (VKİ), 20, 26, 27
Weissella, 118

Y

yardımcı kültür bkz. destek kültürü, 76
Yersinia, 74

TIP VE MÜHENDİSLİK BAKIŞ AÇISIYLA
**PROBİYOTİKLER VE
PREBİYOTİKLER**



İSTANBUL AYDIN ÜNİVERSİTESİ
YAYINLARI

ISBN 978-6257783064



9 786257 783064