

## Minicanlı Dünyası, Ortak yaşam, Uyum ve Uyumsuzluklar

### *Microbes, Mutualistic Partnerships, Symbiosis, Dysbiosis*

Şefik Ş. Alkan

Alkan Consulting LLC  
Mittlere Strasse 8,  
CH-4056, Basel, Switzerland

#### **İletişim adresi:**

Dr. Şefik Ş. Alkan

Alkan Consulting LLC  
Mittlere Strasse 8,  
CH-4056, Basel, Switzerland  
Tel: +41 61 261 3259

e-posta: sefik.alkan@gmail.com

©2014 Turkish Journal of Immunology.  
All rights reserved.

doi: 10.5606/tji.2014.352

**Geliş tarihi:** 06 Aralık 2014

**Kabul tarihi:** 09 Aralık 2014

Minicanlılar yerküremizde en yaygın ve baskın canlı biçimidir; karada, havada, suda, bulunmadıkları bir çevre yoktur denebilir. Biz, bağışıklık dizgemizin, salt bu mikroplara karşı geliştirilmiş bir savunma dizgesi olarak görmeğe alışmışız. Ancak, son yıllardaki metagenom bilimi alanındaki gelişmeler, yerküredeki tüm yaşam için bakış açımızı değiştirmiştir. Artık, dünyadaki tüm organizmaların hayatta kalabilmeleri için, birbirleriyle karşılıklı yarar temeline dayanan bir ortak yaşam (simbiyoz) ilişkisi içinde oldukları düşünülmektedir. Bu tip ilişkiler her canlının, çevresine evrimsel uyumunu artırmaktadır. Bir canlının vücudunda veya doğada herhangi bir yerde yerleşik mikrop topluluklarının tümüne birden mikrobiyota diyoruz. Bu açıdan bakınca, bir insan vücudu bir "üst vücut" sayılabilir; çünkü kendi hücrelerinin 10 katı hücre ve kendi DNA'sından 100 kat fazla mini canlı DNA'sı içermektedir. Herhangi bir konağın ilk öğrendiği şey, annesinden ya da çevreden gelip vücuduna yerleşen bu "sofra arkadaşlarının" kim olduklarını bilmek, onlara hoşgörülü davranmak ve ayrıca onlara sınırlarını bildirmektir. Konak ve konakçılar, milyonlarca yıllık birlikte evrimleşmenin biçimlendirdiği araçları kullanarak, karşılıklı iletişim ve çıkar ilişkilerini sürdürürler. Normal koşullarda, bu sofrada mikrop toplulukları, konağı hastalık yapıcı mikroplardan korur. Ancak, her karşılıklı ilişkide olabileceği gibi, işler her zaman iyi gitmeyebilir. Örneğin, başta bağışıklık sisteminde konakta veya konakçılardaki dengesizlikler, konak ve sofrada arkadaşları arasındaki devingen dengeyi bozabilir. Bu tür durumlarda (disbiyoz) yangısal hastalıklar, aşırı şişmanlık, diyabet gibi hastalıklar oluşabilir. Bağırsaklarımız dışında bir konağın anatomik bölgelerinde kendine özgü bakteri toplulukları barınır. Ağız, dölüt ve hava yollarındaki bakteri topluluklarının bu dokulardaki kararlı dengeyi koruma gibi önemli rolleri vardır. Bu derlemede, önce, "-omik" bilimi ile konak-mikrobiyota etkileşimine ilişkin yeni buluşlar özetlendikten sonra, bu bilgilerin otoimmün hastalıklar, obezite, diyabet ve belki de kanser tedavisinde nasıl kullanılabileceği anlatılmaya çalışılacaktır.

**Anahtar sözcükler:** Otoimmün hastalıklar; kararlı denge; birlikte evrim; mikrobiota; ortak yaşam.

Microbes dominate as the most abundant life form on our planet, occupying almost every terrestrial, aquatic and biological ecosystem. We are used to consider the immune system as a defense system developed to fight microorganisms only. However, thanks to the recent developments in the field of metagenomics, our understanding of entire living world has changed. Currently, we believe that entire life on earth depends on mutualistic partnerships (symbiosis) which improve their respective evolutionary fitness. This kind of relationships increases evolutionary fitness of all living beings to the environment. The microbial communities which colonize living organisms in the body or nature are collectively called as the 'microbiota'. Based on this perspective, a human body can be regarded as a superorganism, as it contains 10-fold higher cells and 100 times more microbe DNA. Any host learns to recognize, restrain and tolerate its commensals, which encounters at birth from the mother and environment. Both the microbiota and the host use tools shaped by millions of years of coevolution to maintain a constant dialogue and a mutualistic conflict relationship. Under normal conditions, the commensal microbiota protects against colonization by pathogens. However, as seen in any relationship, things may go wrong. For instance, small imbalances introduced by the host, particularly in the immune system, or microbes can disturb the dynamic equilibrium between the host and commensals. In such circumstances (dysbiosis), several diseases such inflammatory diseases, obesity, diabetes may develop. Anatomical sites of a host other than the gut are also colonized by unique microbiota. The oral, vaginal, and airway mucosa microbiota play more local roles, such as tissue homeostasis. In this review, after summarizing novel information about the host-microbiota interactions brought by "-omics", and I will try to point how to translate these information to treat autoimmune diseases, obesity, diabetes, and perhaps cancer.

**Keywords:** Autoimmune diseases; dysbiosis; metagenomics; microbiota; symbiosis.

Canlı varlıklar dünyasına bakış açımızı kökten değiştiren buluşları anlayabilmek ve izleyebilmek için önce aşağıdaki terimleri tanımlamak gerekir.<sup>[1,2]</sup>

- Genomik denince mini canlılardan (herhangi besi yerinde üretilmeden), doğrudan alınan ribozomdaki "16S rRNA" gen (kalıt) dizinini anlıyoruz.
- Metagenome denince, herhangi bir çevreden elde edilebilen DNA'ların toplamını anlıyoruz.
- Mikrobiyota ise belli bir yerde bulunan mini canlıların tümüne verdiğimiz isimdir (eskiden flora denirdi).
- Microbiome denince de mikrobiyota kalıt (gen) içeriğinin tümünü anlıyoruz. Metagenomik devrim: Yaklaşık 4.5 milyar yaşındaki yer küremizde, tek hücreli mini canlı yaşamı 3.5 milyar yıl önce başlamıştır. Üç milyar yıl boyunca yer küremizde sadece mini canlılar yaşamıştır. Günümüzden bir milyar yıl önce, çok hücreli canlılar oluşmaya başlamıştır. Büyük bir atlama yaparsak, ilk insansı varlığın yüzünde iki ayak üstünde yürümeye başlaması bundan yedi milyon yıl önce gerçekleşmiştir. İnsanoğlu mini canlıların varlığını 1650'lerde, bu canlıların hastalıkla olan ilişkisini ise 1850'lerde keşfetmiştir. Bu süreci hem evrimin hem de onun farkına varmanın ne denli yavaş olduğunu göstermesi bakımından ilginç buluyoruz.

Minicanlı bilimi (microbiology) başından beri çok heyecan veren ilginç bir alan olmuştur. Ancak, metagenomik ve mikrobiyotanın keşfinden sonra bu alanın önemi ve konuya ilişkin coşkuumuz daha da arttı.<sup>[3]</sup> Minicanlılar (virüs, bakteri, fungus, alg, protozoan) hemen her yerde bulunurlar ve minicanlı çeşidi, gezegenimizde başka hiçbir canlı türünde göremeyeceğimiz kadar zengindir. Bunlar toprakta, donmuş yerlerde, kaynayan kaplıca sularında, çöllerde ve en önemlisi de başka canlıların üzerinde veya içlerinde yaşarlar.

Böylece, mini canlıların gerçekte ekosistemimizin (çevre-dizgemizin) vazgeçilemez bir parçası olduğu sonucuna varabiliriz. Minicanlılar, karbon, oksijen, nitrojen ve sülfürün dönümünü (çevrimini) sağlar ve bütün çevresel gıda zincirinin en alt katmanındaki besin kaynaklarını oluştururlar. İnsanlar, mini canlılardan birçok şekilde yararlanırlar: Ekmek, peynir ve yoğurt yapımı, antibiyotik üretimi, vitaminler ve daha nice önemli ürünler. Ancak mini canlılar, binlerce yıldır, insanlara çok büyük zararlar da vermiştir ve hatta zaman zaman toplum hayatını paramparça ettikleri de olmuştur. Mikroplar, günümüzde bile birçok hastalıktan ve ölümlerden büyük ölçüde sorumludur ve her yıl yeni mikrobik hastalıklar ortaya çıkmaktadır. Fakat, burada bu konuya değinmeyeceğiz.

### Ortak yaşam /Uyum (symbiosis)

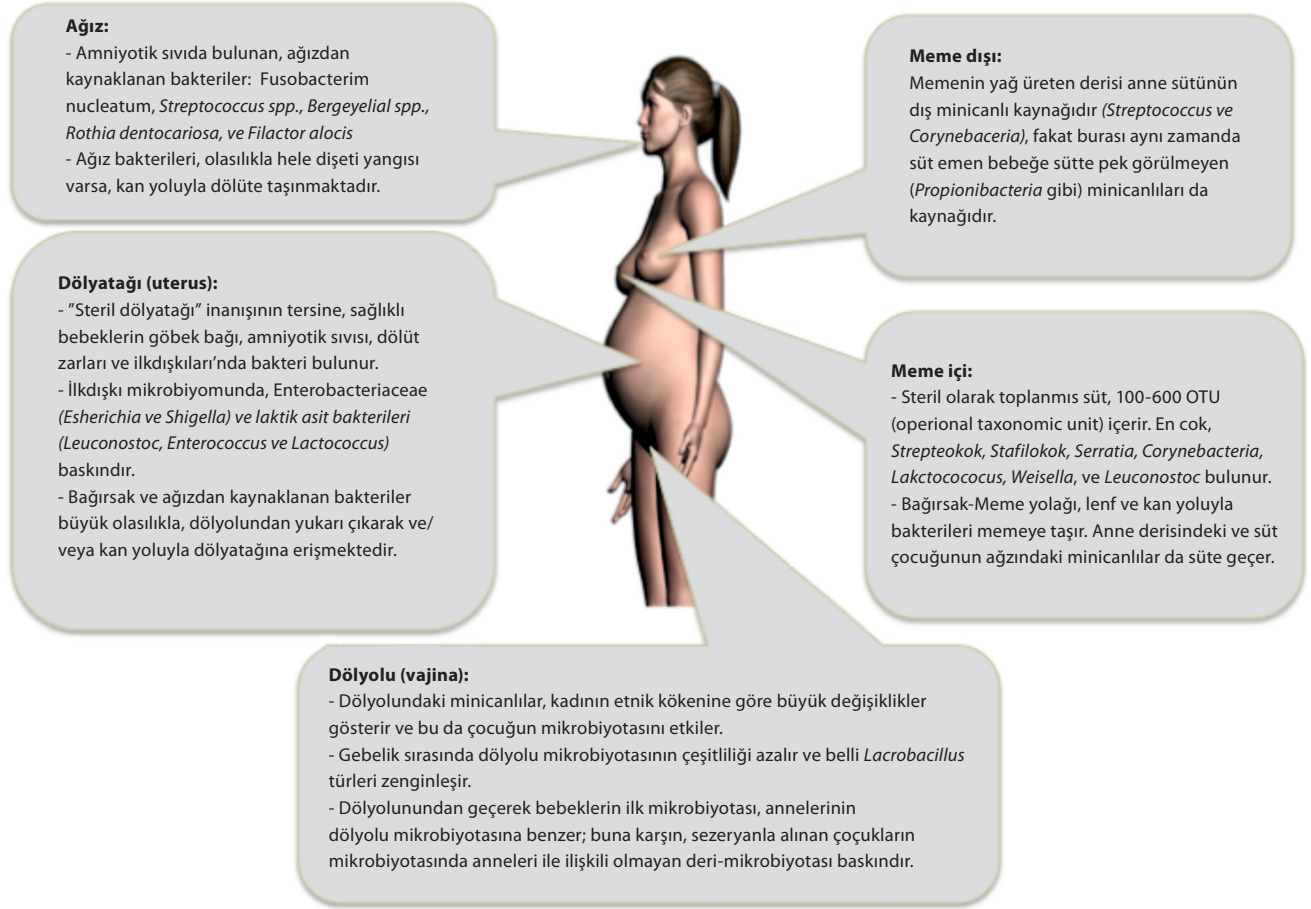
İncelenen bütün organizmalarda, ilk mini canlıların anneden geldiği gözlenmiştir.<sup>[4]</sup> İnsanda da çocuğa ilk mini canlı aktarımını anne yapar. Daha önce, metagenomik bilgilerin dünyaya bakış açımızı derinden etkilediğini ya da değiştirdiğini söylemiştik. İşte bunlardan biri; anne karnındaki çocuğun, içinde yüzdüğü amniyotik sıvıdan tutun, göbek bağına kadar steril olmadığıdır. Burada tamamen normal, sağlıklı çocuklardan söz ediyoruz.

Anneden çocuğa mini canlı aktarımı Şekil 1'de gösterilmiştir. Şekil 1'de aynı zamanda anneden çocuğa geçen veya dışarıdan gelen mini canlıların cinsi de gösterilmiştir. Ağız boşluğu, döl yatağı, dölüt sıvısı, memeler, süt ve dölyolundan geçen mini canlılar hakkında birçok yayın Funkhouser ve Bordenstein'nın<sup>[4]</sup> çalışmasında özetlenmiştir.

Bir örnek olarak, annenin dölyolunu (vajina) inceledik burda 500 çeşit mini canlı barındığını görürüz. Farklı ırklarda çocuğa geçen mini canlılar da farklılık gösterir. Gebelikte mikrobiyotanın çeşitliliği azalır. Doğal yoldan doğan çocuklardaki mikrobiyota annenin dölyolu mikrobiyotasına benzer. Sezaryenle doğanlarda ise mikrobiyota annenin deri mikrobiyotasına benzer. Bu arada, süt yolundan, dölyolu veya dölyatağından dölüte geçen bu mini canlıların dokularda nasıl olup da saklandığı, üremediği gibi ilginç olgular ayrı bir araştırma konusudur.

Dirimbilimde (biology), anne karnındaki dölütün steril olması, önceden kabul görmüş, tartışılmaz, dayanıklı bir varsayımdır. Yakın zamana kadar steril sandığımız birçok dokunun mini canlı taşıyor olması çok şaşırtıcı ve inanılması güç gelebilir. Fakat, son buluşlar, dölütün, doğmadan önce bir mikrobiyoma sahip olduğunu, doğum anında ve doğumdan hemen sonra daha yüksek miktarda mini canlı olarak mikrobiyotasına eklediğini göstermektedir. Anneden dölüte mini canlı aktarımı hayvanlar arasında da çok yaygındır. Son zamanlarda elde edilen bütün bulgular, bizi, geleneksel görüşümüzde büyük bir değişiklik (paradigm shift) yapmaya zorlamaktadır. Mikrobiyomun doğumdan önce oluşmaya başlaması, evrimdeki rolü, insan sağlığında ve hastalığındaki uygulamalara kadar yeni ufuklar açacağı beklenir.<sup>[4]</sup>

İnsan vücudunun kendi hücreleri ve taşıdığı mini canlılara daha yakından bir göz atarsak şunu görürüz: Kendi hücrelerinin toplamı yaklaşık 10 trilyondur ve taşıdığı gen miktarı 23.000'dir. Halbuki, bağırsaklarımızda taşıdığımız 1000'den fazla çeşit mini canlı (mikrobiyota) adedi 100 trilyonu bulur (toplam vücut kütlelerinin %1-2'si). Bu mini canlıların taşıdığı gen miktarı 3.3 milyon civarındadır.<sup>[5]</sup> Demek ki vücudumuz kendi hücrelerinin 10 katı mini canlı (virom hariç), kendi genlerinin de 100 katı



**Şekil 1.** Anneden çocuğa mini canlı aktarımı. Anneden çocuğa geçen veya dışarıdan gelen mini canlıların cinsi şekilde özetlenmiştir. Ağız boşluğu, dölyatağı (uterus), dölütl sıvısı (amniyotik sıvı), memeler, süt ve dölyolunda (vajina) bulunan mini canlıların listesi için kaynak<sup>[4]</sup>e bakınız. Şekil, kaynak<sup>[4]</sup>'ten uyarlanmıştır.

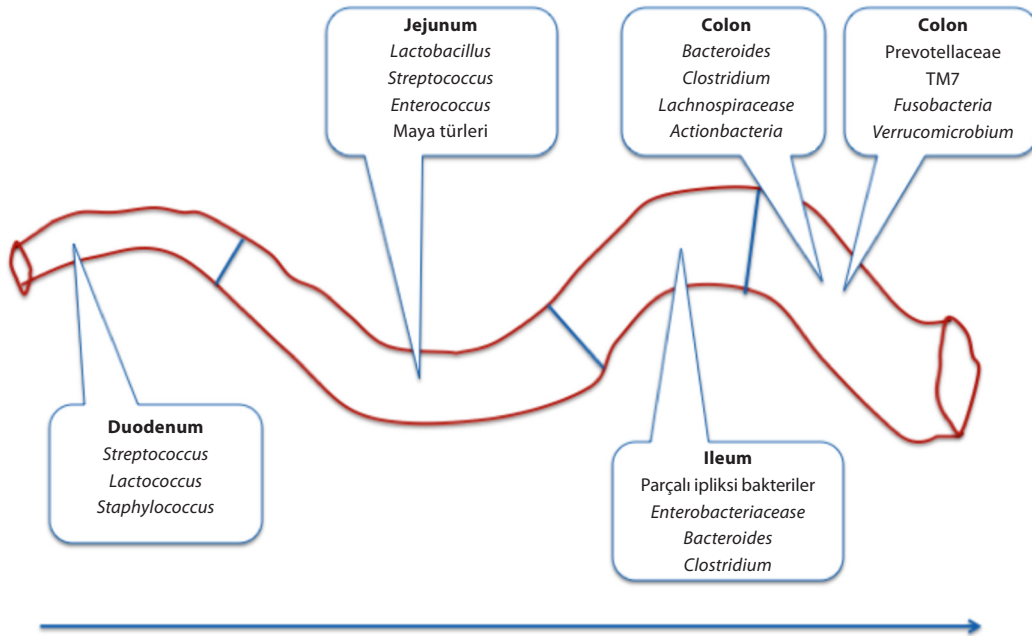
mini canlı geni taşımaktadır. Böylece, kimilerinin insan vücuduna neden bir üst vücut (Super organism) gözü ile baktığını anlamış oluyoruz. Bir başka bakış açısından, vücudumuzdaki mini canlıların insan genomunu 100 kat genomla tamamladığı söylenebilir ancak burada esas önemli olan, homo-sapiens genlerine oranla, mikrobiyota genlerinin çok daha esnek ya da oynak olması ve içeriğinin yaş, beslenme vb. etmenlere göre değişebilmesidir.<sup>[6,7]</sup>

Şimdi, vücudumuzun çeşitli yerlerine konuşlanmış mini canlı topluluklarının bizi nasıl etkiledikleri konusuna geçebiliriz. Hem çeşitlilik hem de miktar yönünden en önde geldiği için bağırsak mikrobiyotasından başlamak yerinde olur. Memeli bağırsağı, sayıları milyarlara varan mini canlı toplulukları ile doludur ve bu mini canlılar, konağın bağışıklık dizgesi ile milyonlarca yıl içinde, birlikte evrilmiştir. Bu mini canlılar, konağın sağlığı için önemli olan birçok işlevler görür ama konak yine de ortak yaşamın kurallarının bozulmaması için bu mini canlıları çok dikkatli izler ve sıkı bir denetim altında tutar. Kararlı bir dengeyi tutabilmek için dizge, çok çeşitli mini

canlı kitlesine hoşgörülü davranır ama belirli yerlerden dışarı çıkmasını engeller ve aynı zamanda, saldırganlaşanlara yanıtız kalmaz, onların yayılmalarını önler. Mikrobiyota, bağırsaktaki bağışıklık yanıtın gelişmesi için gereklidir, buna karşılık, bağışıklık yanıtı da mikrobiyotanın yapısını ve içeriğini denetler. Bu karmaşık ilişkinin doğasını, sağlık ve hastalık açısından anlamlandırabilmek için konuyu daha yakından incelememiz gerekir.

Bağırsağın çeşitli kesimlerinde konuşlanmış mini canlıların çeşitleri Şekil 2'de gösterilmiştir.<sup>[8]</sup> Bağırsak boyunca, mikrobiyotanın miktarı ve çeşidi değişiklik gösterir. Her bağırsak bölgesinde çoğunluğu teşkil eden mikrobiyotanın dalı, ailesi, ve cinsi şekilde gösterilmiştir. Memeli bağırsağında başlıca dokuz bakteri soyu bulunur. Archaeal ve ökaryotik mini canlılar daha az görülür.

Bağırsaktaki değişik anatomik bölgeler, mini canlı içeriği açısından büyük değişiklik gösterirler.<sup>[9]</sup> Minicanlıların büyük çoğunluğu bağırsak boşluğundadır. Örneğin kimi mikrop türleri ya epitel yüzeyine yapı-



**Şekil 2.** Bağırsağın çeşitli kesimlerinde konuşlanmış minicanlı çeşitleri. Memeli bağırsağında bulunan dokuz temel bakteri soyu sıralanmıştır (*Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Cyanobacteria*, *Fusobacteria*, *Spirochaetes* ve TM7). Burada büyük çoğunluğu teşkil eden bakteri aileleri *Bacteroidetes* veya *Firmicutes* soyuna aittir. Archaeal and eukaryotic minicanlılar bağırsakta daha az bulunur. Kaynak<sup>[8]</sup>'den esinlenilerek çizilmiştir.

şık üremeye alışmışlardır ya da bağırsağa ilişkin lenfoid dokulara yerleşmişlerdir. Bu değişik yerleşim görüntüsü (pattern), memeli bağışıklık dizgesiyle eşsiz bir ilişki kurulmasını sağlar ve bağırsak bağışıklık dizgesini denge tutar. Eğer bu ortakçıların yerleşim yerleri değişirse, ortaya çeşitli, süregen bulaşıcı hastalıklar (infections), yangısal ve metabolik hastalıklar çıkabilir. Bu bakımdan, a) bağırsak boşluğundaki, b) epitele ilişkin, c) lenfoid dokuda konuşlanmış mini canlıların yerlerinin değişmesi sağlığımız için gereklidir.<sup>[9]</sup> Bağırsak mikrobiyotasının yalnız bağırsak bağışıklığını etkilediği sanılmamalıdır. Aşağıda ayrıntılarını göreceğimiz gibi, bağırsak mini canlıları tüm vücut bağışıklık dizgesi üzerinde büyük etkiye sahiptir.

### Mikrobiyotanın Tüm Vücuda Etkisi

Konak-konakçı etkileşiminde, bütün dikkatler anlaşılır bir neden ile ilk ve yaygın karşılaşma yüzeyi olan mukoza üzerine çekilmiştir. Ancak, mikrobiyota metabolizmayı, doku gelişimini ve tüm savunma dizgelerini etkiler. Mikrobiyotanın tüm bağışıklık dizgesini etkilediğine ilişkin bulgular vardır.<sup>[10]</sup>

Örneğin, bağırsak mikrobiyotası, birçok bağıştırana (immunogen) ve bakteriyel antijene verilen bağışıklık yanıtı etkilemektedir. Mikroptan arınmış (germ-free) farelerin ikincil bağışıklık organlarında çok az hücre bulunur ve çok az B hücre farklılaşması vardır. Bağışıklık

yanıtları yardımcı T-2 hücre (T helper 2; Th2) ağırlıklıdır. Bu farelere normal mikrobiyota verildiğinde, ikincil lenfoid organların yapısı düzeldiği gibi, T ve B hücre dağarcıkları (repertoire) genişler. Ayrıca, mikrobiyotanın kan yapımını tetikleyerek, doğal bağışıklığı etkilediği bildirilmektedir.<sup>[11]</sup> Mikrobiyotanın bağışıklık dizgesini nasıl etkilediğini öğrenmenin çeşitli otoimmün hastalıkların patofizyolojisinin anlaşılmasında yararı olacağı umulmaktadır.

Vücutumuzda birçok dokusal mini-çevre bulunur ve bunların her birinin kendine özgü, ince ayarlı, “bağışıklık gözetim” (immunosurveillance) sistemi vardır. Bağırsak mikrobiyotasının dışında kalan bu bölgelerde yaşayan mikrobiyotanın, yerel savunmaya etkisi daha yeni yeni araştırılmaktadır.<sup>[6]</sup> Burada üç farklı örnek verebiliriz:

- Dengeli durum (steady state):** Derimizdeki ortakçı bakteriler interlökin-1 (IL-1) yangısal iletişimi üzerinden T-düzenleyici (T regülator; Treg) hücrelerinin etkilerini düzene sokarlar. Ağız ve solunum yolu mukozalarındaki ortakçı bakterilerden gelen işaretler IL-1 ve IL-18 salımını sağlar. Mide-bağırsak yolundaki mikrobiyota Toll-like receptors (TLR), Node-like receptor (NLR), NOD bağlaçları ve mikrobiyota metabolitleri (kısa-zincirli yağ asitleri) aracılığı ile yerel olarak bağışıklığı yönlendirir. Bu arada, az miktarda ortakçı metabolit kana geçer,

kemik iliğine ulaşır orada hücre gelişimini ve işlevini etkiler.

- b) *Yerel yangı*: Derideki normal ortakçı bakteriler, IL-1 aracılı olarak, koruyucu Th1 yanıtını denetler. Derideki *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*)'den kaynaklanan ve bir TLR2 bağlacı (ligand) olan lipoteikoik asit (LTA) deri yangıları sırasında, aşırı TNF ve IL-6 üretimini düzenler.
- c) *Bütün vücudu etkileyen, dizgesel yangı*: Bağırsak mikrobiyotası, dizgesel yangıyı hafifletici bir anahtar ayarlayıcıdır. Bağırsağı ev edinmiş mikrobiyota, fare otoimmün modellerinde (experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE), rheumatoid arthritis (RA) and diabetes mellitus), patoloji geliştiren ve artıran bir etmendir, yine bağırsak mikrobiyotası, akciğerlerdeki viral bağışıklığı makrofajlar üzerinden denetler. Soluk yolu yangıları, IgE salınımı dahil, flora tarafından azaltılarak düzenlenir.<sup>[6]</sup>

Bağırsağa yerleşik yoğun mikrobiyota, bağırsak epitelinin engel oluşturma işlevini güçlendirdiği gibi, besinlerin alınmasına da yardım eder. İnce bağırsaktaki bol besin kaynağından hem konak hem de konakçılar yararlanır.

Bağırsak mikrobiyotası hastalık yapıcı (pathogen) artıracı (pathobiont) veya önleyici (symbiont) bakteriler tarafından denetlenir.<sup>[12]</sup> İnce bağırsakta en çok *Proteobacteria* (*Enterobacteria*), *Lactobacillales* ve *Erysipelotrichales* (*Turicibacter*) bulunur. Kalın bağırsak bunun aksine, besleyici maddelerce fakir olduğu için yukarıdaki bakteriler azdır. Bunların yerini konağın sindiremediği lifleri enerji kaynağı olarak kullanan bakteriler (*Bacteroidetes* and *Clostridia*) almıştır.<sup>[12]</sup> Denetleme işinin mekanizması oldukça karmaşıktır: Metabolik ilişkilerde yarışmak, bağırsakta belirli yerleri el altında tutmak ve konağın basıklık yanıtını başlatmak gibi. Ortakçı mini canlılar, “bacteriocin”ler ve kısa zincirli yağ asitleri salgılayarak dışarıdan gelen veya içerdeki fırsatçı patojenlerin üremesini durdurabilirler. Ortakçılar ayrıca, metabolitler yardımı ile veya oksijeni tüketerek, onların öldürücü etkilerini (virulence-factor) değiştirebilir. Ortakçılar, mukus tabakasını artırarak, RegIII beta (RegIIIβ) ve RegIII gama (RegIIIγ) gibi anti-bakteriyel moleküller salarak, IgA salınımını düzenleyerek konağın patojen engelleme işlevini artırır. Ortakçıların diğer rolleri, IL-1β üzerinden nötrofilleri etkinleştirmek, IL-22 üzerinden patojenleri denetleyen Th17 hücrelerini artırmak şeklinde özetlenebilir. Antibiyotik kullanımı veya ortakçılara zarar veren diğer çevresel etmenler, *Salmonella* ve *Shigella flexneri* (*S. flexneri*) gibi patojenlere karşı direnci düşürür ve *Clostridium difficile* (*C. difficile*) gibi bağırsakta yerleşik fırsatçıların çoğalma-

sına ortam hazırlar ki bunlar bütün vücuda yayılabilir ve kan zehirlenmesine yol açabilir.<sup>[12]</sup>

Burada şunu da vurgulamak gerekir: Patojenler de ortakçıların gösterdiği dirence karşı kurnazlıklar geliştirmişlerdir. Ortakçılarla patojenler arasındaki bu karşılıklı etkileşim, enfeksiyonları ve hastalıkları denetleme açısından çok önemlidir. Daha sonra göreceğimiz gibi, patojen-ortakçı ilişkilerini iyi anlamak, enfeksiyon hastalıklarına karşı yeni yöntemlerin geliştirilmesinde işe yarayabilir.

### **Treg (Düzenleyici T) Hücreleri ve Bağırsaktaki Denge**

Bağırsaklar, bağışıklık dizgesi için en büyük sorundur. Çünkü bağışıklık hücreleri, bir yandan istilacı mini canlılara etkin bir şekilde karşı koymak, diğer yandan çok büyük miktarda ve çeşitlilikteki yerleşik ortakçılara karşı hoş görülü davranmak zorundadır. İşte bu dengenin kurulmasında, Foxp3+Treg hücreleri vazgeçilemeyecek bir rol oynarlar<sup>[13]</sup> Aynı zamanda, Treg hücre farklılaşması ve işlevleri, bağırsak mikrobiyotası tarafından düzenlenebilir.

Bağırsak boşluğundaki tTreg hücrelerinin çoğalması kısa zincirli yağ asitleri (short chain fatty acids, SCFA) aracılığı ile sağlanır. Yerel epitel hücrelerinin salgıladığı, transforme edici büyüme faktörü beta 1 (transforming growth factor beta 1; TGF-1) pTreg hücrelerini üretir ve bu ikisi, birlikte, *Clostridia* türünün uyardığı T hücre yanıtını kısıtlar.<sup>[13]</sup> Son zamanların önemli bulgularından biri de IL-33'ün bağırsakta Treg çoğalmasını sağladığının bulunmasıdır.<sup>[14]</sup> İnterlökin-33'ün, IL-23'ün aksine hareket etmesi yangısal bağırsak hastalığı (inflammatory bowel disease; IBD) patolojisini anlamak açısından önemli bir bulgudur.

### **Bağırsak Epitel Hücrelerinde Toll-Benzeri Algaçların (TLR) Düzenleyici Rolü**

Eskiden bağırsak epitel hücreleri bağırsak boşluğundaki maddelerin içeri girmesini engelleyen bir duvar gibi düşünülürdü. Ancak günümüzde bunların hemen bütün TLR ve NLR'leri taşıdığı gösterilmiştir. TLR-mikrobiyota ile etkileşimin etkileri şu şekilde özetlenebilir: Epitelin kendi işlevini yapabilmesi, engel (bariyer) işlevini sürdürebilmesi ve patojenlere karşı direnç sağlayabilmesi. Ayrıca, bağırsak epiteli çeşitli etmenler salgılayarak TLR etkilenmesini sağlar ve bu da bağırsak mikrobiyotasının aşırı tepki göstermesini önler.<sup>[15]</sup>

### **Konak Metabolizması ve Bağışıklık Ara Yüzünde Ortakçı Bakteriler**

Bağırsaktaki ortakçı bakteriler, alınan besinin sindirilmesinde, emilmesinde anahtar rol oynarlar; özellikle besinlerin özünün ortaya çıkmasında ve başka yan-ürünlerin oluşumundan sorumlu oldukları için

memelilerin sağlıklı kalmaları için büyük önem taşır. Bağırsak mikrobiyotasının ürünü olan besin maddeleri ve yan ürünler, bağışıklık dizgesinin oluşması, dengesi ve işlevi için gerekli sayılmıştır. Bu bakterilerin diyetle bağlı ürettikleri bağışıklık dizgesini etkileyen; safra asidi yapımı, yağ metabolizması, aminoasit metabolizması, vitamin yapımı ve kısa zincirli yağ asit üretimini nasıl etkilediğine ilişkin son bilgiler yakın zamanda derlenmiştir.<sup>[16]</sup>

### Uyumsuzluk (Dysbiosis)

İnsan bağırsağındaki mini canlılarla, şişmanlık, kalp-damar hastalıkları ve tip 2 şeker hastalığı arasındaki ilişki, gittikçe daha da belirginleşmektedir. Fakat, mini canlı topluluklarının değişkenliği ve karmaşık işlevselliği yüzünden, bu hastalıklar ile neden-sonuç ilişkisini anlamak kolay değildir. Son zamanlarda, insan ve farelerde mikrobiyotanın konak metabolizmasını nasıl etkilediği, besinden gelen enerjinin artışı, besin ve konak kaynaklı maddelerin metabolik yolları nasıl etkilediği anlaşılmaya başlandı.<sup>[17]</sup>

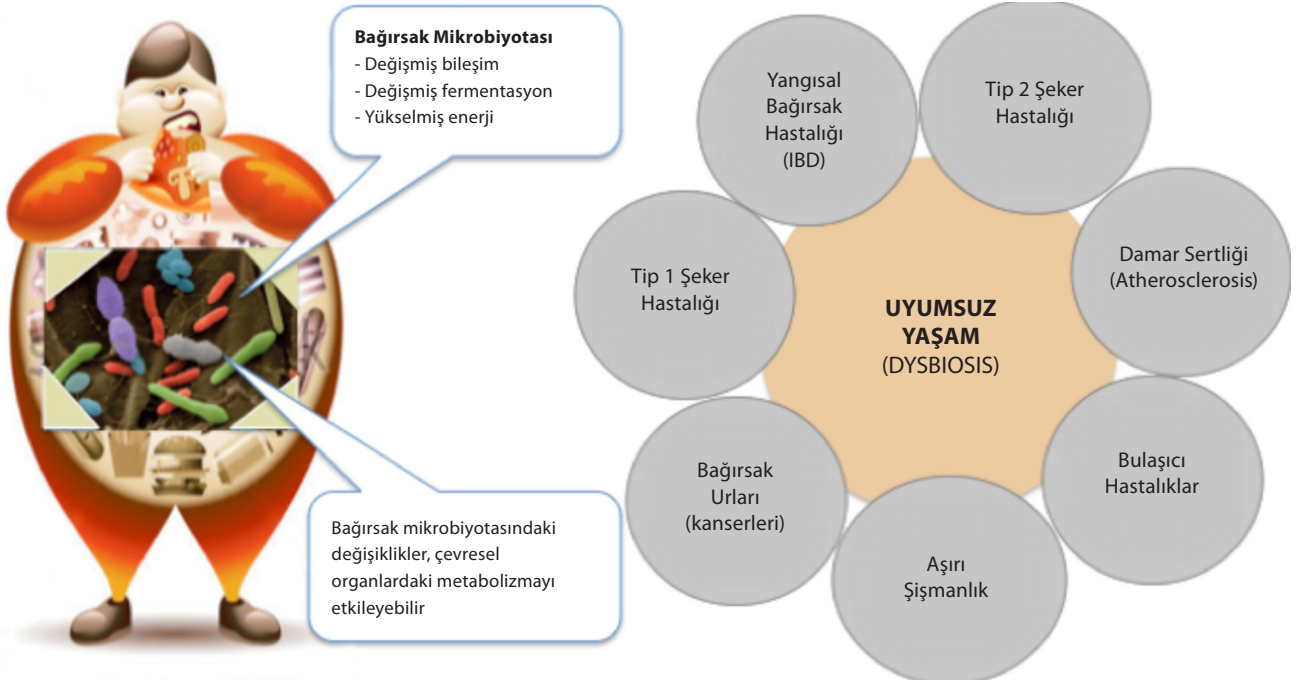
Bağırsak mikrobiyotasının bileşimi ve metabolik yeteneğindeki değişiklikler, şişmanlığı (obesity) artırır ve çevresel organlardaki metabolizmayı etkiler; örneğin, beyindeki doyumluluk hissinin denetimi, bağırsaktan hormon salınımı [peptid YY (PYY) ve glukagon benzeri peptid-1 (glukagon like peptid-1; GLP-1)] ve son olarak, yağ dokularında, karaciğerde ve kaslarda yağ yapımı,

yıkımı ve birikmesi gibi. Minicanlı molekülleri ayrıca, bağırsak geçirgenliğini artırıp, yaygın yangıya ve insülin direncine yol açar. Minicanlıların bağırsak mikrobiyotasının konak metabolizmasını nasıl etkilediği, kalıtsal olarak tasarlanmış (genetically engineered), denetimli (gnotobiotic) farelerin kullanıldığı çalışmalar ile aydınlatılabilir. Ayrıca, geleneksel mini canlı bilimi, aminoasit ya da nükleotid dizinleme (sequencing) ve hayvan deneyleri gibi alanlardan elde edilen bulguların birleştirilmesinin, bu konuyu aydınlatacağı umulmaktadır.<sup>[18]</sup>

### Bağırsak Mikrobiyotası Bağırsak-Dışı Otoimmün Hastalıkları Etkiler

Dilimli ipliksi bakterilerin (segmented filamentous) bağırsağa yerleşmesi, bağırsakta Th17 hücre gelişmesini sağlar. Bunlar, çevreye ve merkezi sinir sistemine geçip, Z antijenlere karşı gelişmiş, T hücrelerini çoğaltıp yangıya neden olabilirler. Bunun aksine, yararlı ortakçı bakteriler, merkezi sinir sitemindeki yangıyı, Treg hücrelerini tetikleyerek önleyebilirler. Th17 hücreleri, B hücrelerini uyarıp arterite neden olabilir. Bu arada mikrobiyotanın oluşturduğu  $\alpha$ TL-1 $\beta$ , Th17'lerin artrit yapmasına yardımcı olur. Bu yüzden, IL-1 $\beta$ 'yi engelleyen etmenler eklem yangısına iyi gelir. Mikrobiyotadaki dengesi (fare modelinde Firmicutes/Bacteroidetes oranı) tip 1 şeker hastalığına duyarlılığı tayin eder.<sup>[19]</sup>

Son olarak, erişkinde değil de yenidoğanda mikrobiyota verilmesi, bağırsaktaki iNKT (invariant natural



**Şekil 3.** Konak metabolizması-bağırsak mikrobiyotası ilişkileri ve mikrobiyotadaki bozuklukların bazı süreğen hastalıklarla ilişkilendirilmesi. Uyumsuzluğun kaynağında Paneth hücrelerinin işlevsel bozukluğu yatıyor olabilir. Kaynak<sup>[17,21]</sup>'den uyarlanmıştır.

killer T) hücre sayısını azaltır, bunun sonucunda da akciğerlerde alerjik yangı gelişmesi engellenir. Ayrıca, mini canlıların bazı maddeleri, B hücrelerinde MYD88 yolağını uyararak, IgE yapımını engeller. Bu da daha az bazofil ve daha az soluk yolu yangısı demektir.<sup>[19]</sup>

Bağırsağın epitel hücrelerinin yüzeyine yerleşen mini canlı topluluklarının çeşitliliği, konağın kararlı bir dengeyi tutturması ve normal fizyolojisi için büyük önem taşır. Mikrobiyotadaki bu çeşitlilik, istenmedik bir şekilde değişirse ki biz buna uygunsuzluk (dysbiosis) diyebiliriz, konak çeşitli süregelen hastalıklara daha duyarlı hale gelir.<sup>[20]</sup>

Konak metabolizması-bağırsak mikrobiyota ilişkileri ve bağırsaktaki mikrobiyotanın bozulması ile ilişkilendirilebilen bazı süregelen hastalıklar Şekil 3’de gösterilmiştir. Ancak bunun altında yatan asıl mekanizma halen bilinmemektedir. Olasılıklar şöyle sıralanabilir; a) Bu uyumsuzluk, hastalığa neden olmayabilir, b) Uyumsuzluk, patolojik bir durumdan kaynaklanıyor olabilir, mikrobiyota, sadece hastalığın şiddetini ve süresini etkiliyor olabilir, c) Uyumsuzluk patolojinin birincil nedeni olabilir. Memeli bağırsaklarındaki Paneth denilen epitel hücreleri, birçok antimikrobiyal maddeler salarak, mikrobiyotanın bileşimini etkiler.<sup>[21]</sup> Son zamanlarda Paneth hücrelerinin işlevini bozan, çevresel ve kalıtsal etmenler bulunmuştur. Böyle durumlarda antimikrobiyal peptid salınımında aksaklık olduğu için, uyumsuzluk ortaya çıkar. Dolayısı ile Paneth hücre bozukluğu, uyumsuzluğun nedenleri arasında sayılabilir denilmektedir.<sup>[21]</sup>

Pham ve ark.,<sup>[22]</sup> çalışmalarında epitel hücrelerindeki IL-22 reseptörü, konak-mikrobiyota ortaklığını kullanarak, *Enterococcus faecalis* gibi fırsatçı patojenlere karşı konağın korunabileceğini göstermişlerdir.

### Mikrobiyotadan Yararlanmak

Bütün bu anlatılanların bize yararı nedir? Mikrobiyota bilgisinin bize kanser, enfeksiyon hastalıkları, aşırı şişmanlık, şeker hastalığı, bulaşıcı hastalıklar, sinir sistemi hastalıkları ve bazı otoimmün hastalıkların sağaltımında işe yarayacağı umudunu veren bilgileri aşağıda kısaca sıralamak istiyorum.

### Mikrobiyota; C. Difficile Enfeksiyonu ve Yangısal Bağırsak Hastalığı

Bazı bilimsel haber başlıklarına bakarsanız “ilaç yerine, bakteri içeren haplar” harikalar yaratmaktadır.<sup>[23]</sup> 2013’deki bir çalışmada *C. difficile*’nin yol açtığı ishal olgusu tek doz “dışkısal mikrobiyota” ile tamamen iyileşmiştir.<sup>[23]</sup> ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration; FDA), bu gibi denemelerdeki kısıtlamaları kaldırmaktadır (sarı ışık vermektedir). Yine, MIT’den gelen ve yaygın organlarının başlığına

geçen haberler çıkmaktadır.<sup>[24]</sup> Oldukça yaygın ve tedaviye dirençli *C. difficile* enfeksiyonunun sağaltımı için “dışkı mikrobiyotası aktarımı” (fecal microbiota transplant) denemeler devam etmektedir fakat başarı şimdilik sınırlıdır.<sup>[25]</sup> Ayrıca, doktorlar “dışkı mikrobiyotası aktarımı”nın özellikle yangısal bağırsak hastalığına iyi geleceğini ummaktadır. Ianiro ve ark.<sup>[26]</sup> içinde bireysel olguları da içeren 10’a yakın çalışma sonucunu incelemiş ve değerlendirmişlerdir. Yazarlar *C. difficile* enfeksiyonu içeren bu çalışmalarda yer alan toplam 133 olgudan, yangısal bağırsak hastalığı olmayıp da *C. difficile* ile enfekte olan %47’sinin, dışkı mikrobiyotası aktarımına daha iyi yanıt verdiğini bildirmişlerdir. Yangısal bağırsak hastalığı hakkında elimizde halen oldukça zayıf ve sınırlı veri bulunmaktadır.

### Mikrobiyota ve Kanser

Yangı, doğal bağışıklığın, kararlı dengesi bozulmuş bir dokuda verdiği en temel bağışıklık yanıtıdır. Bu yüzden, süregelen yangı (chronic inflammatory), ur (kanser) gelişmesinin ve sağaltımın tüm basamaklarını etkiler. Kanser ile yangısal yanıtın çapraz ilişkisinde, mikrobiyotanın rolü olduğu sanılmaktadır.<sup>[27]</sup> Bu yüzden, mikrobiyotanın rolünü anlamak, kanser sağaltımında çok önemli yer tutacaktır.

Siklofosfamid, eskiden beri kullanılan bir kanser ilacıdır ve etkisini kısmen bağışıklık dizgesi üzerinden yapmaktadır. Fare modelinde, bu ilacın bağırsak mikrobiyotasını değiştirdiği ve belirli gram-negatif bakterilerin ikincil lenf düğümlerine gitmesine yol açtığı ve orada patojenik Th17 ve Th1 bellek hücrelerini oluşturduğu gözlenmiştir.<sup>[28]</sup> Antibiyotikler ile gram pozitif bakterileri yok edilmiş, mikropsuz (germ free) farelerin, siklofosfamid tedavisine yanıt vermedikleri gözlenmiştir. Bu sonuçlar, mikrobiyotanın, kansere verilen bağışıklık yanıtı şekillendirdiğini ya da etkilediğini göstermektedir.<sup>[28]</sup>

Benzer başka bir çalışmada, deri kanseri modelinde, mikrobiyotanın CpG-oligo (Cytosine-guanosine oligonucleotide) ve platin içeren tedavisi üzerine etkisi araştırılmıştır. Antibiyotik verilmiş, germ-free farelerde, tümörün içine giren miyeloid hücrelerin tedaviye çok kötü yanıt verdiği gözlenmiştir. Bunun sonucu, az sitokin salınımı ya da az tümör nekrozu faktörü görülmüştür. Yazarlar, en elverişli tedavi için, bozulmamış mikrobiyotanın var olması gerektiğini bildirmişlerdir.<sup>[29]</sup> Mikrobiyotanın kanserli kişiye ve kanser dokusuna nasıl etki ettiğine ilişkin yeni bulgular Dzutsev ve ark.nın<sup>[30]</sup> bir derlemesinde özetlenmiştir.

### Mikrobiyota ve Sinirsel Hastalıklar

Gittikçe artan bulgular, bağırsak mikrobiyotasının, merkezi sinir sistemi ile iletişim halinde olduğunu göstermektedir. Mikrobiyota, olasılıkla sinirler, hormonlar

ve bağımsızlık dizgesi aracılığı ile beynin işlevlerini ve davranışlarını etkilemektedir. Germ-free fareler, patojen bakteriler bulaştırılmış, probiyotik bakteriler verilmiş veya antibiyotik verilmiş farelerden elde edilen bilgiler, bağırsak mikrobiyotasının, kaygı (anxiety), ruh halini (mood), bilişi (cognition) ve ağrıyı etkilediğini göstermektedir.<sup>[31]</sup> Bağırsaktaki mikrobiyota, belirli sinirsel yolları etkinleştirebilir ve merkezi sinir dizgesini etkileyebilir. Bu yüzden, süregelen yeni çalışmaların, kaygı ve çökkünlük gibi bazı akıl hastalıklarının sağaltımında yararlı olabileceği umulmaktadır.<sup>[32]</sup>

Aslında bağırsak mikrobiyotasına “sanal bir iç salgı organı” (virtual endocrine organ) gözü ile bakılabilir. Bunun nedeni ise mikrobiyotanın, birçok maddeyi sentezleyebilmesi ve bunların kana geçip uzaktaki birçok organı etkilemesidir. Örneğin, karbohidrat metabolizmasında kısa-zincirli yağ asitleri (butirat ve propionat gibi) yaparlar ki bunlar da sindirimi etkinleştirir ve denetler.<sup>[33]</sup> İnsülin aracılığı ile GLP-1, PYY, ghrelin ve leptin'i etkiler. Plazmadaki, triptofan düzenini değiştirebilir. Triptofan, serotoninin öncül molekülü olduğuna göre, bağırsak ve merkezi sinir sisteminin ortak nörotransmitteri olarak görev yapabilir. Kısaca, mikrobiyota hipotalamus-hipofiz-tiroid eksenini denetleyebilir. Son olarak, çökkünlükte ve süregelen gerilim durumlarında deney hayvan modellerinin bağırsak mikrobiyotasının bileşiminde değişiklikler görülmüştür.<sup>[34]</sup> Huzursuz bağırsak sendromunda (irritable bowel syndrome; IBS) görülen, sürekli çökkünlük ve endişe göz önüne alınırsa, ileride “melankolik mikroplardan” ve psikobiyotik temele dayalı tedavilerden söz edilebilir.

### Mikrobiyota ve Otoimmünite

Mikrobiyotanın, konağın bağımsızlık dizgesinin uyarılmasında, eğitiminde ve işlevlerindeki önemini daha önce vurgulamıştık. Buna karşı bağımsızlık dizgesinin de, mikrobiyotanın zengin çeşitliliği ve sürekli değişkenliği ile uyumlu ilişkiyi sürdürmek üzere evrildiğini ve şekillendiğini de biliyoruz. Her şey yolunda gider iken, bağımsızlık dizgesi-mikrobiyota ortaklığı, zararsız antijenlere karşı hoşgörü gösterir iken, olası patojenlere karşı konağı korur. Fakat, gelişmiş ülkelerde, fazla antibiyotik kullanılması, özellikle erken yaşlardaki antibiyotik kullanımı,<sup>[35]</sup> beslenmedeki değişiklikler, nematod gibi eski ortakçıların yok edilmesi gibi değişiklikler, yeni bir mikrobiyota seçimine yol açmış ve bu çağdaş mikrobiyota, kurulu dengeyi koruyacak çeşitlilik ve dirençten yoksun kalmış olabilir.<sup>[7]</sup> Mikrobiyotadaki bu değişiklik, gelişmiş ülkelerde görülen bazı yangısal ve otoimmün hastalıklar-daki çok çarpıcı artışın nedenlerinden biri olabilir.

Otoimmün bir hastalığa genetik olarak yatkın olmanın ötesinde, bağırsak mikrobiyotası, hastalığın, başlamasını ve ağır geçmesini etkileyebilir. Hastalık artıran

(pathobionts) ve hastalık önleyen (synbionts) mini canlılar hangileridir ve bunları hangi etmenler etkilemektedir? Aralarında, lupusun da bulunduğu birçok otoimmün hastalıkta, kalori kısıtlamasının yararlı etkilerini açıklamak için, yeni bir varsayım ortaya atılmıştır.<sup>[36]</sup> Buna göre, diyet, bağırsakta bulunan mikrobiyota ile ilişkili “virom” olabilir. Bu arada şunu belirtmeliyiz: Vücudumuzda yaşayan bakteri toplulukları hakkında epey bilgimiz var ama aynı şeyi virüs florası (virobiota) için söyleyemeyiz. Ayrıca, çok yeni bir konu olan mantarlardan (mycobiota) burada hiç söz etmedik.<sup>[37]</sup> Kısacası, artrit, multipl skleroz ve tip 1 şeker hastalığı ve lupus gibi deney hayvanı modellerinde, belirli mikrobiyom, virobiotanın ve diyet ile ilgili bazı metabolitlerin etkisi araştırılmaktadır.<sup>[36]</sup>

### Mikrobiyota ve Tip 1 Şeker Hastalığı

Minicanlıların ve hormonların, (çoğu dişilerde görülür) birçok otoimmün hastalıklar üzerindeki etkisi bilinmektedir. Tip 1 şeker hastalığı fare modelinde, hayatın erken döneminde mini canlı ile karşılaşmanın cinsiyet hormon düzeylerini ve hastalığın gelişimini etkilediği gösterilmiştir.<sup>[38]</sup> Ortakçı bakterilerin bağırsağa yerleşmesi ile, serum testosteron düzeyinin yükseldiği, bunun erkek fareleri tip 1 şeker hastalığından koruduğu gözlenmiştir. Erişkin erkek fareden alınan dışkı, dişi fare yavrularına aktarılınca, dişilerin bağırsak mikrobiyotası değişmiş, testosteron düzeyi yükselmiş, metabolizmaları değişmiş, pankreastaki B-hücre yangısı azalmış ve fareler tip 1 şeker hastalığından korunmuştur. Yani cinsiyet, mini canlıları, onlar da otoimmün hastalık gelişimini etkileyebilmektedir. Tip 1 şeker hastalığında mikrobiyota değişiminin hastalıktan önce oluştuğuna inanılmaktadır ve birden çok bilim dalında (multidisciplinary) yapılan çalışmalarda yeni hastalık belirteçlerinin ve tedavi seçeneklerinin bulunacağı ümit edilmektedir.<sup>[39]</sup> Son zamanlarda Çin’de yapılan bir çalışmada tip 2 şeker hastalığına da mikrobiyotada değişiklikler gözlenmiştir.<sup>[40]</sup>

### Mikrobiyota ve Romatoid Artrit (RA)

Sinoviyumda bakteriye ait DNA'nın bulunması ve RA'lı kişilerin dışkılarındaki mikrobiyotanın normal kişilerden farklı olması, bağırsak mikrobiyotasının önemine işaret etmektedir. Yaygın kalıtsal ilişki (Genom wide association) çalışmaları, insanda belirli human lökosit antijen (HLA) sınıfı II genlerini taşımanın RA'ya yakalanma riskini artırdığını veya azalttığını göstermiştir. İnsanda çalışılması güç olduğundan, bu yatkınlık ve direnç genlerini taşıyan kollajen ile uyarılan artrit modeli geliştirilmiştir. Birçok yönden insandaki RA'ya benzeyen bu tip trasgenik farelerdeki çalışmalar, artrite duyarlılık riskinin bağırsaktaki “uyumsuzluk” ile ilgili olabileceğini göstermiştir.<sup>[41]</sup> Bu bulgular, gelecekte RA tedavisi için bağırsak mikrobiyotasını ayarlayacak yöntemlerin geliştirilebileceği umudunu vermektedir.



### Bazı sorular

Omurgalılar mini canlılarla birlikte evrilmişlerdir, bu yüzden mini canlılar onlar için hem sağlıkta hem de hastalıkta önemli bir yere sahiptir. Derimiz ve bağırsığımızda, normal olması gereken bakteri miktarının 10 katından daha fazla, 500-1000 çeşit ortakçı bakteri bulunur ve buna bir o kadar da pek bilmediğimiz virom'u eklemek gerekir. Son 40 yıldır, bulgular ortakçı mikrobiyotanın konağın bağışıklık dizgesi ile sürekli temasta olduğunu göstermiş ve en son çalışmalar aralarındaki karşılıklı bağımlılık ve kararlı dengenin sürdürülmesi üzerine yoğunlaşmıştır. Bağırsak mikrobiyotası, lenfoid organların gelişmesini ve olgunlaşmasını doğrudan etkilemektedir ayrıca doğal ve kazanılmış bağışıklık hücrelerinin farklılaşmasını ve işlevlerini de etkilemektedir.<sup>[42]</sup> Son 10 yıldır, araştırmaların daha çok mukoza-bağırsak-arayüzeyi üzerinde hızlandığını görüyoruz. Gerçi, bağırsak mikrobiyotası üzerinde ağırlıklı olarak durulmaktadır ve hatta bunun kalıtım ile ilişkili olduğu bile çok yakın bir zamanda öğrenildi<sup>[43]</sup> ancak vücudun; ağız, akciğerler, derinin çeşitli yerleri, penis, vajina gibi değişik organlarda bulunan kendine özgü mikrobiyota barındırdığını biliyoruz.<sup>[44]</sup> Tüm bu bilgilere rağmen biz halen bu işin başlangıcındayız. İleride, konak bağışıklığının mikrobiyota tarafından nasıl şekillendirildiğine daha iyi ışık tutabilirsek, bağışıklığın aracılık ettiği patolojik durumları daha iyi anlayabilir ve daha etkin tedaviler ve aşılar tasarlayabiliriz.

Giriş kısmında, vücudumuzun aslında bir üstvücut (superorganism) olduğundan söz etmiştik. Şimdi bu üstvücuttaki kalabalık mini canlı topluluğunu biraz daha açıklamak istersek, şu soruların yanıtın bulmamız gerekecektir:<sup>[45]</sup>

- Vücudumuzdaki mini canlı toplumu ne kadar sabit (istikrarlı)?
- Mikrobiyotayı tanı için kullanabilir miyiz?
- Mikrobiyotayı değiştirebilir miyiz ve değişiklik ne kadar sürer?
- Mikrobiyota davranışımızı etkileyebilir mi?
- Çağdaş yaşam mikrobiyotayı nasıl etkiliyor?
- Mikrobiyotayı adli tıpta kullanabilir miyiz?

Bu son soru aklımıza hiç umulmadık bir uygulama alanı getiriyor: Her yanımızın mini canlı ile dolu olduğunun metagenomik ile gösterilmesinin, birçok insanı ürküttüğü bilinmektedir. Bunlardan biri, meraklı bir babanın, çocuğunun kreşinin ne denli temiz olduğunu öğrenme amacı ile çıkarmış olduğu New York şehrinin, özellikle toplu taşımacılığın kilit noktalarındaki mini canlı haritasıdır.<sup>[46]</sup> Böyle bir haritanın elde olmasının, herhangi bir genel salgın (epidemi) durumunda çok işe yarayabileceği düşünülebilir. Enfeksiyonun nereden baş-

ladığı, nasıl yayıldığı izlenebilecek, ona göre ilerisi için önlemler alınabilecektir. Yakında bütün şehirlerin mikrobiom haritası çıkarılırsa şaşmamak gerek.

### Son Bir Uyarı

Özetlemeye çalıştığımız, mikrobiyota ve onun sağlık ve hastalıklar üzerine etkisi ve bir tedavi yöntemi olarak kullanılması konusunda biraz dikkatli davranmak yararlı olur. Zira, sağlık bilimleri tarihinde birçok yeni buluş, çok büyük heyecan yaratmış, ümitler doğurmuş, ama gelişme çok yavaş olmuş, faydası da çok güdük kalmıştır. Burada, mikrobiom biliminin bulgularından kuşku duymuyoruz; sözünü ettiğimiz şey, gazetecilerin, para babalarının ve halkın yanlış anlamalarla gereksiz ve aldatıcı reklamlarla boğulması. Örneğin, bir gazete haberinde "Biz kendi bakterimizden ibaretiz", başka bir haberde, antibiyotikler "mikrobiyotayı yok ediyor, sağlığımızı elden gidiyor" denmesi. Son olarak da bazı şirketlerin, insan dışkılarının kişisel mikrobiyotasını tayin ederek, onların sağlık durumlarını tespit etmeye kalkışmasıdır. Onun için aşağıdaki soruları sormak yararlı olacaktır.<sup>[47]</sup>

- Gözlenen mikrobiom farkları önemli midir? Bütün çalışmalar 16SrRNA (nükleotid) dizini üzerinedir ve bu güvenilir fakat oldukça kaba bir karşılaştırmadır. Dizinin ötesinde, işlevsel farklara da bakmak gerekir.
- Çalışma, sadece "bağıntı" mı (correlatin) yoksa neden-sonuç ilişkisi mi gösteriyor? Bazen mikrobiyota bir hastalıkta sadece "seyirci" (bystander) olabilir.
- Mikrobiyotanın etki mekanizması (düzenegisi) nedir?
- Bir deney sonucu gerçeğin ne kadarını gösterebilir? İnsanda şişmanlık ve mikrobiyota çalışmalarına bir diyet yok fakat biliyoruz ki mikrobiyota tek başına yeterli olmamakta ancak diyet ile birlikte bir anlam kazanmaktadır. Ayrıca, kusursuz da olsa fare deneylerinin insan için anlamı nedir?
- Mikrobiyota bulguları başka bir şekilde açıklanabilir mi? Mikrobiyotanın bizi birçok yönden etkilediği açıktır. Ancak, başka etmenlerin etkisini unutarak, olayları abartmak ve mikrobiyotayı "çağdaş bir hayalet" yapmak yanlıştır. Bu alanda, basından, yayın organlarından vb. kuruluşlardan çok daha iyi varsayımlar geliştiren ve sonuçları ona göre değerlendiren ciddi araştırmacılara ve bilim adamlarına kulak verilmesi gerekir.

### Çıkar çakışması beyanı

Yazar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmiştir.

## Finansman

Yazar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadığını beyan etmiştir.

## KAYNAKLAR

- Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 2006;312:1355-9.
- Singh J, Behal A, Singla N, Joshi A, Birbian N, Singh S, et al. Metagenomics: Concept, methodology, ecological inference and recent advances. *Biotechnol J* 2009;4:480-94.
- Blaser M, Bork P, Fraser C, Knight R and Wang J. The microbiome explored: recent insights and future challenges. *Nature Reviews Microbiology* 2013;11:213-7.
- Funkhouser LJ, Bordenstein SR. Mom knows best: the universality of maternal microbial transmission. *PLoS Biol*. 2013;11:e1001631.
- Vyas U, Ranganathan N. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: gut and beyond. *Gastroenterol Res Pract* 2012;2012:872716.
- Belkaid Y, Naik S. Compartmentalized and systemic control of tissue immunity by commensals. *Nat Immunol* 2013;14:646-53.
- Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell* 2014;157:121-41.
- Brown EM, Sadarangani M, Finlay BB. The role of the immune system in governing host-microbe interactions in the intestine. *Nature Immunology* 2013;14:660-7.
- Fung TC, Artis D, Sonnenberg GF. Anatomical localization of commensal bacteria in immune cell homeostasis and disease. *Immunol Rev* 2014;260:35-49.
- Kuhn KA, Stappenbeck TS. Peripheral education of the immune system by the colonic microbiota. *Semin Immunol* 2013;25:364-9.
- Khosravi A, Yáñez A, Price JG, Chow A, Merad M, Goodridge HS, et al. Gut microbiota promote hematopoiesis to control bacterial infection. *Cell Host Microbe* 2014;15:374-81.
- Kamada N, Chen GY, Inohara N, Núñez G. Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota. *Nat Immunol* 2013;14:685-90.
- Bollrath J, Powrie FM. Controlling the frontier: regulatory T-cells and intestinal homeostasis. *Semin Immunol* 2013;25:352-7.
- Schiering C, Krausgruber T, Chomka A, Fröhlich A, Adelman K, Wohlfert EA. The alarmin IL-33 promotes regulatory T-cell function in the intestine. *Nature* 2014;513:564-8.
- Prescott D, Lee J, Philpott DJ. An epithelial armamentarium to sense the microbiota. *Semin Immunol* 2013;25:323-33.
- Brestoff JR, Artis D. Commensal bacteria at the interface of host metabolism and the immune system. *Nat Immunol* 2013;14:676-84.
- Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature* 2012;489:242-9.
- Karlsson F, Tremaroli V, Nielsen J, Bäckhed F. Assessing the human gut microbiota in metabolic diseases. *Diabetes* 2013;62:3341-9.
- Kamada N, Seo SU, Chen GY, Núñez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* 2013;13:321-35.
- Pham TA, Lawley TD. Emerging insights on intestinal dysbiosis during bacterial infections. *Curr Opin Microbiol* 2014;17:67-74.
- Salzman NH, Bevins CL. Dysbiosis--a consequence of Paneth cell dysfunction. *Semin Immunol* 2013;25:334-41.
- Pham TA, Clare S, Goulding D, Arasteh JM, Stares MD, Browne HP, et al. Epithelial IL-22RA1-mediated fucosylation promotes intestinal colonization resistance to an opportunistic pathogen. *Cell Host Microbe* 2014;16:504-16.
- Young S. Delivering healthy bacteria in a pill could help patients harboring out-of-balance microbial communities. MIT Technology review: Available from: <http://www.technologyreview.com/view/522131/seven-must-read-stories-week-ending> [December 3, 2013]
- Drugs that made headlines in 2013: *Nature Medicine* 2013;19:1562-3.
- Vindigni SM, Broussard EK, Surawicz CM. Alteration of the intestinal microbiome: fecal microbiota transplant and probiotics for *Clostridium difficile* and beyond. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;7:615-28.
- Ianiro G, Bibbò S, Scaldaferri F, Gasbarrini A, Cammarota G. Fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease: beyond the excitement. *Medicine (Baltimore)* 2014;93:e97.
- Elinav E, Nowarski R, Thaiss CA, Hu B, Jin C, Flavell RA. Inflammation-induced cancer: crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms. *Nat Rev Cancer* 2013;13:759-71.
- Viaud S, Saccheri F, Mignot G, Yamazaki T, Daillère R, Hannani D, et al. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide. *Science* 2013;342:971-6.
- Iida N, Dzutsev A, Stewart CA, Smith L, Bouladoux N, Weingarten RA, et al. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment. *Science* 2013;342:967-70.
- Dzutsev A, Goldszmid RS, Viaud S, Zitvogel L, Trinchieri G. The role of the microbiota in inflammation, carcinogenesis and cancer therapy. *Eur J Immunol*. 2014 Oct 18. [Epub ahead of print]
- Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2012;13:701-12.
- Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci* 2013;36:305-12.
- Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ, Stanton C, Cryan JF, Dinan TG. Minireview: Gut microbiota: the neglected endocrine organ. *Mol Endocrinol* 2014;28:1221-38.
- Dinan TG, Cryan JF. Melancholic microbes: a link between gut microbiota and depression? *Neurogastroenterol Motil* 2013;25:713-9.
- Zeissig S, Blumberg RS. Life at the beginning: perturbation of the microbiota by antibiotics in early life and its role in health and disease. *Nat Immunol* 2014;15:307-10.
- Vieira SM, Pagovich OE, Kriegel MA. Diet, microbiota and autoimmune diseases. *Lupus* 2014;23:518-26.
- Underhill DM, Iliev ID. The mycobiota: interactions between commensal fungi and the host immune system. *Nat Rev Immunol* 2014;14:405-16.
- Markle JG, Frank DN, Mortin-Toth S, Robertson CE, Feazel LM, Rolfe-Kampczyk U, et al. Sex differences in the gut microbiome drive hormone-dependent regulation of autoimmunity. *Science* 2013;339:1084-8.
- Dunne JL, Triplett EW, Gevers D, Xavier R, Insel R, Danska J, et al. The intestinal microbiome in type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol* 2014;177:30-7.

40. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012;490:55-60.
41. Luckey D, Gomez A, Murray J, White B, Taneja V. Bugs & us: the role of the gut in autoimmunity. *Indian J Med Res* 2013;138:732-43.
42. Spasova DS, Surh CD. Blowing on embers: commensal microbiota and our immune system. *Front Immunol*. 2014;5:318.
43. Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, Sutter JL, Koren O, Blekhman R, et al. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell* 2014;159:789-99.
44. Akst J. The body's ecosystem. Available from: <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/40600/title/The-Body-s-Ecosystem/> [August 1, 2014]
45. Buchen L. Microbiology: The new germ theory. *Nature*. 2010;468:492-5
46. Akst J, Researchers take advantage of rapid and cheap DNA sequencing technologies to map the bacterial microbiome of New York City. Available from: <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/38376/title/Metropolome/> [December 1, 2013]
47. Hanage WP. Microbiology: Microbiome science needs a healthy dose of scepticism. *Nature* 2014;512:247-8.