

# Mikrobiyota

## Prof. Dr. Mustafa Altındış



1966 yılında Konya'da doğdu. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesinden 1989'da mezun oldu. Aynı fakültenin Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda doktora eğitimini tamamladı. 1999 yılında Afyon Kocatepe Üniversitesi (AKU) Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na kurucu öğretim üyesi olarak atandı. 2002 yılında viroloji bilim doktoru, 2005 yılında klinik mikrobiyoloji doçenti oldu. Erasmus kapsamında Macaristan ve Avusturya'da misafir öğretim üyesi olarak bulundu. Bir yıl kadar görevli bulunduğu İngiltere NHS Leeds Teaching Hospitals'de laboratuvar kalite sistemlerini inceledi, moleküler viroloji referans laboratuvarında çalıştı. Dr. Altındış, Mayıs 2011'de AKU Tıp Fakültesinde profesörlük kadrosuna atanmış, Haziran 2013'de Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesine geçmiş olup halen Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ve Tıbbi Viroloji Bilim Dalı Başkanlıkları yanı sıra Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığını da yürütmektedir.

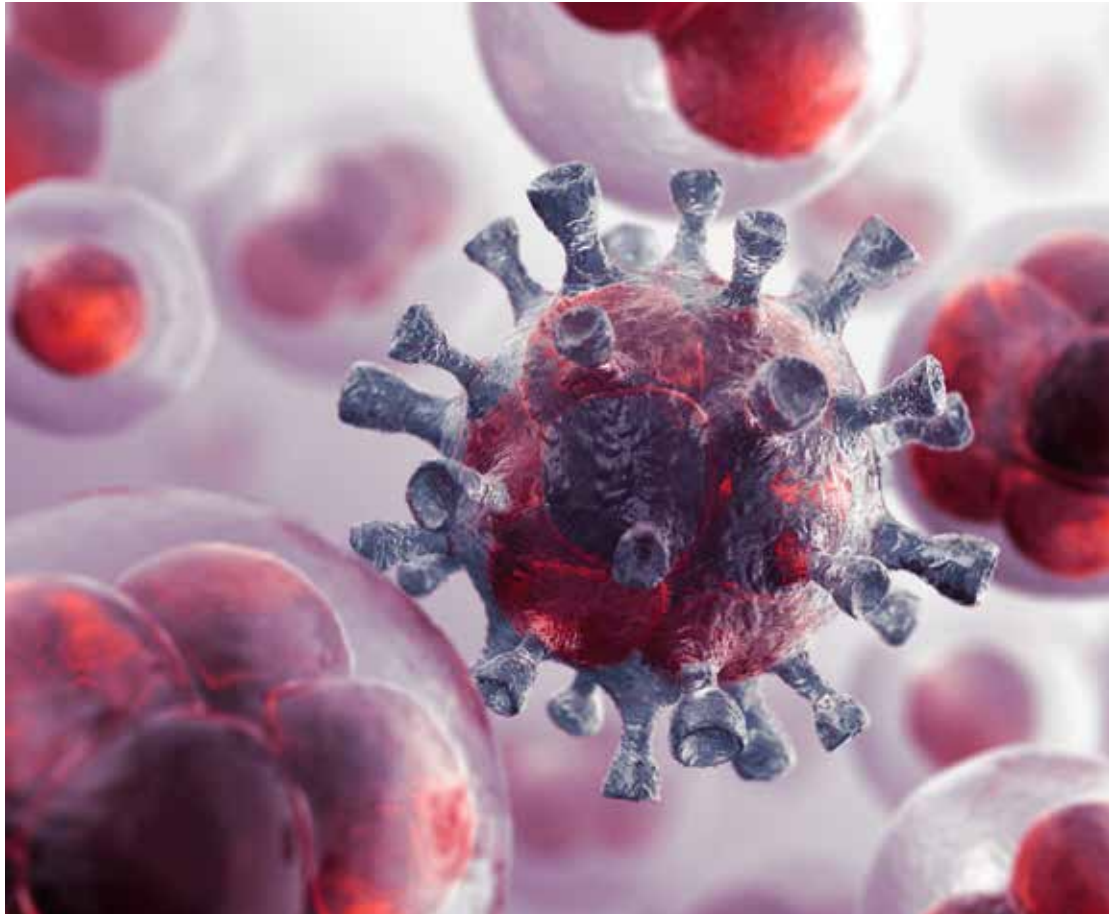
**S**ekanslama teknolojilerinde son dönemdeki gelişmeler ve biyoinformatik alandaki ilerlemeler; okyanuslar, atık sular, insan vücudu gibi ortamlarda bulunan mikroorganizma toplulukları ile ilgili kapsamlı araştırmalar yapılmasına imkân sağlamaktadır. İnsan mikrobiyomu kavramı ilk kez Joshua Lederberg tarafından kullanılmış olup; mikrobiyota insanlarla birlikte yaşayan özel türlerin tamamı; mikrobiyom ise insanlarla kommensal olarak yaşayan mikroorganizmaların genleri olarak ifade edilmektedir. Büyük kısmı, başta sindirim sistemi olmak üzere deri, genitoüriner sistem ve solunum sisteminde kolonize olan insan mikrobiyotası, başta bakteriler olmak üzere, virüsler, mantarlar ve birçok ökaryotik mikroorganizmalardan oluşmaktadır. Oldukça geniş yüzey alanına sahip olan ve mikroorganizmalar için zengin besin öğeleri içeren sindirim sistemi, kolonizasyonda en uygun ortama sahiptir. Bu nedenle, vücudumuzdaki mikroorganizmaların %70'inden fazlası kalın bağırsakta bulunmaktadır. İnsan mikrobiyomu, gelişim, fizyoloji ve sağlığımızla yakından ilişkili olan, son derece karmaşık bir ekosistemden meydana gelmektedir. Doğumda oluşmaya başlayan mikrobiyom, konakçısı ile birlikte gelişir ve doğum şekli, beslenme ve çevresel faktörlerden büyük ölçüde etkilenir.

Geçmişten günümüze kadar, mikrobiyoloji alanındaki insan çalışmalarının çoğu, insanlarda bulunan hastalık etkeni organizmalar üzerinde odaklanmış, flora bakterilerinin önemini inceleyen daha az sayıda çalışma yapılmıştır. İnsan mikrobiyomu hakkındaki bilgilerin büyük kısmı, 16S rRNA teknolojisi kullanılarak elde edilmiştir. Bununla birlikte insan

mikrobiyomunun %20 ile %60 kadarının, vücut bölgesine bağlı olarak, mevcut kültür yöntemleri ile kültürlenemez olması, çeşitliliğin tahmin edilenden daha fazla olduğunu düşündürmektedir.

İnsan genom sekansının 2001 yılında yayınlanmasından sonra, insan genom diziliminin tamamlanmasının biyolojide "parlak bir başarı" olmasına rağmen

insanlar ile içlerinde ve üstlerinde yaşayan mikroorganizmalar arasındaki sinerji anlaşılmadıkça eksik kalacağı savunulmuştur. Böylece "insan vücudunun 4 temel mikrobiyal kolonizasyon bölgesindeki (ağız, bağırsak, vajina, deri) mikrobiyal genler ve genomların kapsamlı bir envanterini gerektirecek" bir "ikinci insan genom projesi" çağrısı gündeme gelmiştir.



Amerika Birleşik Devleti'nde (ABD) İnsan Genom Projesi'nin devamı niteliğinde, Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) girişimi ile 2007 yılında, çeşitli anatomik bölgelerdeki mikrobiyotaları ve mikrobiyom çeşitliliğini anlamak, mikroorganizmaların sağlık ve hastalıktaki rollerini belirlemek amacıyla İnsan Mikrobiyom Projesi (İMP) başlatılmıştır. Oldukça yüksek bütçeli ve beş yıl süreli olarak planlanan projenin, elde edilen verilerle kapsamı genişletilmiştir. Günümüzde ise Avrupa ve Asya'nın da dahil olduğu, dünya genelinde birden fazla projeden oluşan, farklı disiplinlerin bulunduğu bir çalışma haline gelmiştir.

Biyomedikal araştırmalar için finanse edilen İMP'nin, başlıca üç hedefi şu şekilde sıralanabilir: Birincisi, insan mikrobiyomunu tam olarak tanımlamak için yeni ve yüksek verimli teknolojilerden yararlanarak en az 250 "normal" gönüllünün farklı vücut bölümlerinden alınan örneklerin incelenmesi; ikincisi, farklı tıbbi durumlardaki mikrobiyom değişiklikleri değerlendirilerek sağlık/hastalık durumları arasında ilişki olup olmadığının anlaşılmasına çalışılması; üçüncüsü, bu alandaki bilimsel çalışmaların artırılması amacıyla standart veri kaynağı ve yeni teknolojik yaklaşımlar sağlanmasıdır. Projenin sonuçta ulaşmak istediği nokta, insan mikrobiyomunun izlenmesi veya manipülasyonunun insan sağlığını iyileştirmede fırsatlar sunduğunun gösterilmesidir. Yapılan çalışmalar

bu mikroorganizma topluluklarının insan sağlığı üzerinde tahmin edilenden çok daha fazla etkili olduğuna dikkat çekmektedir.

İMP; veri, araç ve kaynak oluşturarak insan mikrobiyolojisinin sınırlarını çözümlenerek mevcut insan mikrobiyomunda meydana gelen değişimlerin, hastalık ya da sağlıktaki rolü konusunda daha iyi bilgi sağlamak için tasarlanmıştır. Yeni nesil teknolojilerin kullanımı için standartlar belirlenerek yapılan metagenomik çalışmalarda üretilen doğru, kalite kontrollü veriler ve sağlanan bilgiler gelecekte yapılacak insan mikrobiyomu araştırmaları için referans görevi görecektir. Projenin başlamasıyla, teknolojik ilerlemeler sayesinde, daha düşük maliyetlerle daha fazla DNA dizilemeleri yapılabilmektedir.

İnsan mikrobiyom araştırmaları, 2006 yılında ilk kez bir insan metagenomik çalışmasının yayınlanmasından bu yana adeta bir patlama göstermiştir. Metagenomik çalışmalarla, mikrobiyal DNA'ların "shotgun dizilenmesi"(büyük molekül DNA'ların rastgele küçük parçalar halinde dizilenmesi) sayesinde geleneksel kültür yöntemlerinde karşılaşılan sorunlar ortadan kaldırılmakta ve çoğu henüz keşfedilmemiş mikrobiyal dünyaya genom temelli bir bakış sunulmaktadır. Mikrobiyal toplulukların karmaşıklığı ve dizilemedeki kısıtlılıklar, yakın döneme kadar, tama yakın genom verileri elde edilmesine imkân vermemiştir. Bu nedenle, gen merkezli çalışmalarla, genler ve gen ailelerinin farklı ortamlardaki dağılımları ve miktarları araştırılarak metagenomik verilerden, biyolojik olarak anlamlı bilgiler elde edilmeye çalışılmıştır. Bu analizler genelde tüm veri kümesinin yalnızca küçük bir bölümünü kullanmakla birlikte "high-throughput" (yüksek kapasiteli yeni nesil dizileme) dizilemedeki yeni gelişmeler ve metagenomik verilerin analizinde yeni araçların kullanılması bu alanın hızla gelişmesini sağlamaktadır. Maliyet ve dizileme verilerindeki artış, ilgili metagenomların biyolojik olarak çoğaltılmış serilerini elde etmeyi olanaklı hale getirmektedir. Metagenomik veri analizi için kapsama dayalı yaklaşımlar, yüksek düzeyde kompleks topluluklardan ve nadir popülasyonları içeren birçok farklı ortamdan, onlarca ve yüzlerce popülasyon genomlarının elde edilmesini sağlamaktadır.

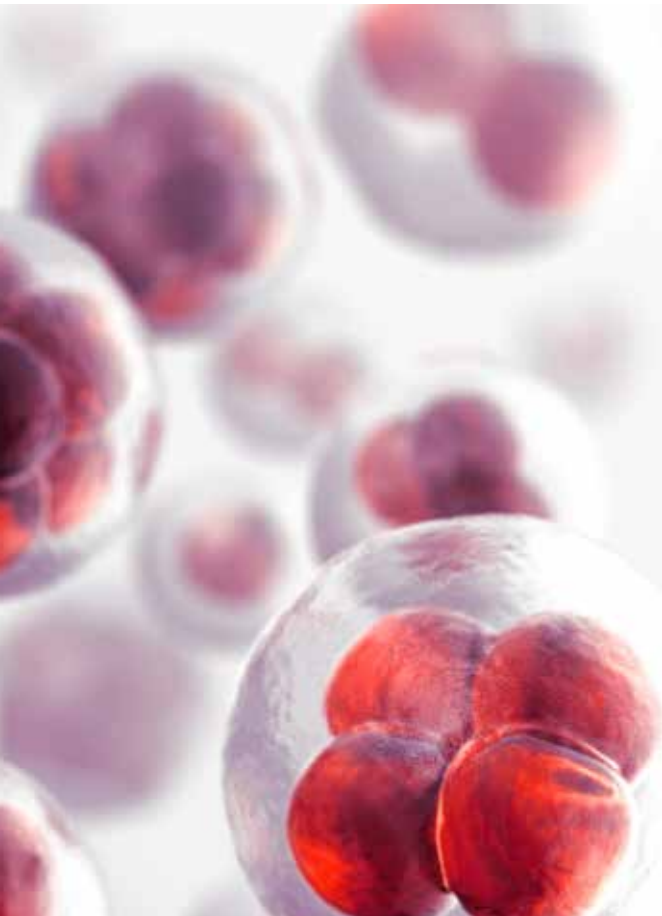
Kültürü yapılamayan mikrobiyal topluluklardan, tek hücre genomik bilimi ile genom elde edilmesi ümit verici olmakla birlikte teknik açıdan özel ekipmanlar gerektirmesi ve emek yoğun olması, bu teknolojinin kısıtlılıklarıdır. Buna karşılık, metagenomik verilerden popülasyon genomları elde etmek için gerekli teknoloji ve araçlar birçok laboratuvar

İnsan mikrobiyom araştırmaları, 2006 yılında ilk kez bir insan metagenomik çalışmasının yayınlanmasından bu yana adeta bir patlama göstermiştir. Metagenomik çalışmalarla, mikrobiyal DNA'ların "shotgun dizilenmesi"(büyük molekül DNA'ların rastgele küçük parçalar halinde dizilenmesi) sayesinde geleneksel kültür yöntemlerinde karşılaşılan sorunlar ortadan kaldırılmakta ve çoğu henüz keşfedilmemiş mikrobiyal dünyaya genom temelli bir bakış sunulmaktadır.

bulunmaktadır. Bunların yaygınlaşması ile veritabanlarında biriken popülasyon genomlarının sayısının yakın gelecekte izolatlardan ve tek hücrelerden elde edilenleri geride bırakacağı tahmin edilebilir. Daha da önemlisi, metagenomik bilimindeki son gelişmeler, mikrobiyal topluluklara gen merkezli yerine genom merkezli bir bakış sunarak, organizmaya dayalı metabolik ağ modellerinin geliştirilmesine imkân verir. Günümüzde, tek tek mikrobiyal popülasyonların genom, transkriptom ve proteom seviyesindeki rolünü inceleyebilmekteyiz. Herhangi bir ekosistemdeki genom bilgilerini elde edebilme yeteneği, ilgili çevresel meta verilerle birleştirildiğinde, ekosistemin işlevselliğini anlamak ve tahmin etmek için gereken temel bilgilere sahip olduğumuzu işaret etmektedir.

Şu anki tahminlere göre insan vücuduyla ilişkili olan mikroplar binlerce suş ve türleri içermektedir ve bunlar kendi (konakçı) genomumuzdan çok daha fazla gene sahiptir. Şimdiye kadar insanlarda, 10.000'in üzerinde bakteri ve mantar, 3.000'den fazla virüs türü belirlenmiştir. Yeni nesil dizilemenin (NGS) geliştirilmesi ve yeni biyoinformatik yaklaşımların gelişmesiyle mikrobiyom ve bunun hem sağlık hem de cilt, bağırsak, vajina ve oral kavite hastalıkları üzerindeki etkileri hakkında daha fazla bilgiye ulaşılmıştır.

İntestinal bakterilerin bazı hastalıkların



Probiyotikler, bağırsak sisteminin mikrobiyal dengesini düzenleyerek konakçı sağlığı üzerinde yararlı etkileri olan, canlı mikrobiyal gıda katkılarıdır. Kullanımı her geçen gün artan probiyotik günümüzde, insan ve hayvan sağlığını destekleyen ve gıda, yem ya da gıda katkı maddelerine ilave edilen mikrobiyal preparatların tümünü kapsamaktadır. Probiyotik bakteriler genetik açıdan stabil olmalı, patojen olmamalı, toksik metabolitler üretmemelidir.

patogenezinde ve tedavisinde rol aldığı geçtiğimiz 10 yılda ortaya çıkmış ve büyük ilgi görmüştür. Kısaca, yararlı bakterilerin azalması, zararlı bakterilerin artışı ile tanımlanan mikrobiyal disbiyozis alerji, diyabet, enflamatuvar bağırsak hastalığı, kanser, obezite, lupus, astım, metabolik sendrom, multiple skleroz, parkinson hastalığı, çölyak hastalığı ve ateroskleroz ile ilişkili olarak bulunmuştur. Sağlıklı kişilerde, bağırsak florasının %90'ını gram pozitif *Firmicutes* (*Clostridium*, *Eubacterium*, *Ruminococcus*, *Butyrivibrio*, *Roseburia*, *Anaerostipes*, *Faecalibacterium*), gram negatif *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* ve gram pozitif *Actinobacteria* (*Bifidobacterium* cinsleri) oluşturur. Obezitesi olan kişilerde, yaşlanmaya ve kolorektal kansere benzer olarak, genellikle *Firmicutes* oranında artış görülürken, *Bacteroidetes* oranı azalmaktadır. Diyabetik hasta mikrobiyotasında da obezitedekine benzerlik görülmekle birlikte bilindiği gibi, obezite diyabet riskini artırmaktadır. Tip 2 diyabeti olan hastalarda yapılan çalışmalarda, butirat üreten *Klostridiales* bakterilerde (*Roseburia intestinalis* ve *Faecalibacterium prausnitzii*) azalma, Proteobakteriler, *Lactobacillus gasseri*, *Streptococcus mutans*'ta artış belirlenmiştir. Ağız hijyenindeki bozukluklar, kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilendirilmiş olup oral patojen *Porphyomonas gingivalis*in aterosklerozlarında bulunduğu belirlenmiştir.



Gelecekte, insan mikrobiyotaya çalışmalarının sayısı, sağlayacağı fırsatlar ve tedavi imkânları giderek artacaktır. Bununla birlikte diğer tıbbi çalışmalarda olduğu gibi mikrobiyotaya araştırmalarında da gizlilik ve mahremiyet oldukça önemlidir. Farklı disiplinler tarafından yapılan çalışmalarda, gizlilik, etik konular, halk sağlığı ve biyobankalar gibi bazı kavramlar öne çıkmaktadır. Biyobankalar, araştırma ve klinik değerlendirmede kullanılan biyolojik örnekler ve sağlık verilerini alan, işleyen ve depolayan bir havuz olarak çalışmaktadır. Bununla birlikte ülkemizde, biyobankalara ait biyolojik örneklerin transferleri konusunda spesifik bir yasal düzenleme bulunmamaktadır. Mikrobiyom çalışmaları ile mikrobiyotaya ile hastalıklar arasındaki ilişkinin ortaya konması birey ve toplum arasındaki ilişkileri olumsuz etkileyebilmekte; bölgeye özel mikrobiyotaya çeşitliliğinin saptanması, bölgeye özel ticari ve endüstriyel pazar planlamalarının yapılmasına neden olarak ticarileşmeye yol açabilmektedir. Kişiyi bir bütün olarak kapsayan ve doğal bir hak olan mahremiyet nedeniyle, tüm tıbbi uygulamalar gibi mikrobiyotaya çalışmaları da etik ilkelere bağlı olarak yapılmalıdır. Kişilerin haklarının korunması, beklenti ve isteklerin önemsenmesi için merkezi bir yönetim biriminin kurulması çalışmaların nerede kimler tarafından yapılacağını belirlemesi, takip edilmesi önerilmektedir. Türkiye'de çalışmalar kısmen birbirinden bağımsız olarak yürütülmektedir. Bununla birlikte çalışmalarda beklenen büyük bütçeler oluşturulamamaktadır. Ülkemizde acilen, sonraki çalışmalar için referans oluşturacak, normal sayılabilecek popülasyonun mikrobiyotasını belirleyecek kapsamlı bir ulusal projeye ihtiyaç vardır. Yüksek çıktılı DNA dizileme yöntemleri, anaerob kültür kullanım sistemleri, viral hücre izolasyonu gibi yöntemlerin kullanılacağı bu çalışmalar; alanında uzman, klinisyen, tıbbi mikrobiyolog ve genetik-biyoinformatik bölümü araştırmacılarından oluşan, multidisipliner bir ekiple yapılmalıdır.

Mikrobiyomun tanı aracı olarak geliştirilmesi yönünde umut verici gelişmeler olurken, tedavi edici olarak gelişime

yönelik ilk yaklaşımlar nispeten sınırlı kalmıştır. Yine de, intestinal mikrobiyotanın metabolik hastalıkların gelişimindeki etkisinin anlaşılması ile bu hastalıkların tedavisinde mikrobiyotayı hedef alan ajanların kullanılması düşünülmüştür. Sağlıklı bağırsak mikrobiyotasının düzenlenmesi, hastalıkların kontrolünde güncel bir tedavi alternatifidir. Buna yönelik olarak, prebiyotikler, probiyotikler, prebiyotik ve probiyotiklerin birlikte verildiği sinbiyotikler ve fekal transplantasyon uygulamaları yeni tedavi seçenekleri olarak hedeflenmektedir. *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* ve *Saccharomyces* içeren probiyotikler, turist ishali ve antibiyotikçe bağlı ishali tedavisi için hap formunda bulunmaktadır. Diğer bağırsak hastalıklarına yaklaşımlarda en popüler örnek "Fekal Replasman Tedavisi" hastalıklı bireylerde gastrointestinal mikrobiyotanın "sağlıklı" bir bireyin gaita materyali ile değiştirilmesine dayanır.

Probiyotikler, bağırsak sisteminin mikrobiyal dengesini düzenleyerek konakçı sağlığı üzerinde yararlı etkileri olan, canlı mikrobiyal gıda katkılarıdır. Kullanımı her geçen gün artan probiyotik günümüzde, insan ve hayvan sağlığını destekleyen ve gıda, yem ya da gıda katkı maddelerine ilave edilen mikrobiyal preparatların tümünü kapsamaktadır. Probiyotik bakteriler genetik açıdan stabil olmalı, patojen olmamalı, toksik metabolitler üretmemelidir. Eklenen bu mikrobiyal katkı ile mikroorganizma kolonizasyonunun artırılmasının sağlığı olumlu yönde desteklediğine dair çalışmalar her geçen gün artmaktadır.

Prebiyotikler; kısaca sindirilmeyen karbonhidratlar olarak tanımlanabilmektedir. Karbonhidrat yapısındaki bu maddeleri hidrolize edecek enzim organizmada yoksa bunlar ince bağırsakta hidrolize edilememekte ve lümeninde ozmotik yük oluşturmaya başmaktadırlar. Lümen sınırlı salgılanmasıyla ince bağırsak içeriği sınırlanmakta ve pasaj hızlanmaktadır, böylece karbonhidratlar hızla kalın bağırsağa itilmektedir. Kalın bağırsaktaki probiyotik bakteriler tarafından parçalanan bu karbonhidratlardan kısa zincirli yağ

asitleri oluşmakta ve bunlar bir enerji kaynağı olarak probiyotik bakteriler olan bifidobacter ve laktobasillus grupları tarafından kullanılmakta ve sonuçta bu iki tür bakteri sayıca çoğalarak daha etkili olmaya başlamaktadır. Probiyotiklerin, konağı intestinal sistem bozukluklarına karşı koruma mekanizmaları; antimikrobiyal maddeler oluşturarak patojen bakterilerin inhibisyonu, tutunma bölgelerinin bloke edilmesi, besin maddeleri için yarışma, toksin reseptörlerinin yıkımı, immün sistemin aktive edilmesidir. İntestinal düzensizliklerle ve hastalıklarla mücadele etmek, vücudun direncini güçlendirmek, daha sağlıklı bir hayat yaşamak için probiyotik tüketiminin gerekliliğini, önemini vurgulayan klinik çalışmalar her geçen gün artmaktadır. Probiyotiklerin en sık kullanım alanları; laktoz intoleransı, diyare, crohn hastalığı, poşitis, rahatsız bağırsak sendromu (IBS) ve kanserdir.

Fekal mikrobiota transferi, bağırsakta mikrobiyomların dengesini düzenlemeyi hedefleyen tedavi amaçlı yaklaşımların ilki olarak görülmelidir. Bazı başarılı tedavi uygulamaları olmakla birlikte disbiyozisi olan bir hastanın işlevsiz mikrobiyomunun yerine sağlıklı bir mikrobiyal topluluğun sağlanmasında henüz iyi bilinmeyen bir araçtır. Sağlıklı bir mikrobiyal homeostazda, kişisel üyelerin ve/veya grupların rollerini daha iyi anlamamızı sağlayacak daha hassas araçlarla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Sağlıklı mikrobiyal topluluğun sağlanmasının, interaktif bir dengeleme eylemi olması sonucunda, gerekli mikrobiyomun, tüm bireyler için aynı olduğunu düşünmek yanlış bir varsayımdır. Muhtemelen farklı konakçılar için optimum mikrobiyolojik kompozisyonlar da farklı olacaktır. Son zamanlarda yapılan araştırmalar bu gaita popülasyonunun az sayıdaki türe indirgenebileceğine işaret etmektedir ve hastalığı hafiflettiği bilinen mikrobiyal ürünlerin tedavi edici bir ürün haline geleceği beklenebilir. Bazı ilaç adayları faz 2 klinik çalışmalarını tamamlamış olsa da konu hala başlangıç aşamasındadır. Gelişmiş tedavilerle bireylere optimal ve en sağlıklı homeostazi sunmak için mikrobiyota popülasyonu, işlevleri, ağları ve konak ile etkileşimleri daha derin bir şekilde araştırılmalıdır. İnsan DNA'sının aksine, değişikliğinin kolay olması, mikrobiomu ilgi çekici bir tedavi hedefi haline getirmektedir. Yakın bir gelecekte mikrobiyota bir belirteç olarak tanıda veya ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) onaylı bir tedavi yöntemi olarak sıklıkla kullanılacaktır. Fakat bu manipülasyon kolaylığı, yeterli bilgi sahibi olmaksızın çok fazla kullanılırsa istenmeyen sonuçlara neden olabilir.

Mikrobiyomun homeostazın sağlanmasındaki etkilerine ilave olarak son zaman-

larda keşfedilen bir başka önemli etkisi, oral yoldan verilen ilaç metabolizmasıdır. Bağırsakta bulunan mikroorganizmaların, digoksin ve asetaminofen (ağrı ve ateş tedavisinde kullanılır) gibi bazı ilaçların metabolizmasını etkilediği bildirilmiştir. Kolorektal kanser tedavisinde kullanılan ve karaciğerde detoksifiye edilen irinotekan (CPT-11), bağırsakta bulunan bazı mikroorganizmalar tarafından, tekrar, aktif formuna dönüştürülür ve bağırsaklarda yaygın hücre ölümlerine ve ciddi ishale neden olur. Bu aktivasyondan sorumlu mikrobiyal enzimi inhibe eden ilave bir ilacın verilmesi ile kanser hastalarında irinotekan daha etkili dozlarda kullanılabilir. Genel olarak, giderek artan sayıda çalışma, hastanın genomik DNA'sının dizilimine ek olarak, hastanın mikrobiomunun da dizilenmesi ve anlaşılması, bireysel tıpta, en doğru kararların alınmasında ve en iyi tedavinin verilmesinde, son derece önemlidir. Mikrobiyomun ortaya koyduğu olasılıkları, sınırlamaları ve sonuçlarını daha iyi anlamak, mikrobiyal replasman tedavilerini standart bir uygulama haline getirecektir.

Eş zamanlı olarak sentetik genomik alanın gelişimi ve genişlemesi, insan sağlığını düzenlemede kullanılacak sentetik insan mikrobiyomları veya bunların sentetik ürünleri için yeni fırsatlar oluşturmaktadır. Sentetik biyoloji, sıtma tedavisinde ve influenza aşısı üretiminde başarılı olduğunu göstermiştir. Probiyotiklerin veya mühendislik uygulanmış suşların verimliliği, vitamin bileşiklerinin üretimini artırılması ya da bazı yolların değiştirilerek biyoaktif yüklerin taşınmasının sağlanmasıyla iyileştirilebilir. Bağırsak veya ciltteki bir hastalık bölgesinde mayalar, küçük ökaryotlar ya da bakterilerin biyoaktif bileşikler üreteceği, taşıma sistemi gibi görev göreceği düşünülebilir. Ayrıca sentetik doğal-ürün ilaçları üretmek için kullanılabilirler. Sentetik faylar insan sağlığını olumsuz yönde etkileyen bakteri popülasyonlarını modüle etme imkânını sunar. Canlı mikroorganizmalar üzerinde uygulanan mühendislik, mevcut ilaçlardan ve tedavi yaklaşımlarından farklı olan yeni fikri haklar ve ürünleri ortaya çıkarır. Değiştirilmiş türlerin sağlıklı insan mikrobiyomuna ve genel olarak doğal çevreye katılacağı düşünüldüğünde, sentetik biyoloji ve insan mikrobiyom araştırmaları alanlarının birleştirilmesinde önemli yasal zorluklarla karşılaşılacağı beklenebilir. Sağlığımıza daha fazla katkı sağlaması amacıyla doğal mikrobiyal floramızı kullanma yönünde keşiflerde buldukça, bu konu, üzerinde daha fazla tartışılmayı gerektirmektedir.

Son birkaç yılda mikrobiyotanın insanlardaki rolünü açıklayan anlamlı çalışmalar olmakla birlikte bugün ihtiyaç duyduğumuz şey, bu rolü yürüten molekülleri ve mekanizmaları doğru şekilde anlayabil-

mek ve bu bilgileri sağlığı iyileştirmek ve hastalıkları azaltmakta kullanmaktır. Bu konuda bilimsel, sosyal, kültürel, etik, yasal ve eğitimsel zorlukların şimdiden ele alınması, özellikle hastalık yükünün büyük olduğu ve insan bağırsak mikrobiyomu ile ilişkili keşiflerin uygulanmasının büyük etkiye sahip olacağı düşük gelirli ülkeler göz önünde bulundurulduğunda kritik öneme sahiptir.

## Kaynaklar

Altındış S, Pilavcı Adıgül M. Mikrobiyota Çalışmalarında Etik. *SDÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2017, 8(3): 62-68.

Altuntaş Y, Batman A. Mikrobiyota ve Metabolik Sendrom. *Türk Kardiyol Dern Ars.*, 2017, 45(3): 286-296.

Aslan, F, Altındış, M. İnsan Mikrobiyom Projesi, Mikrobiyotanın Geleceği ve Kişiyi Özel Tıp Uygulamaları. *Journal of Biotech and Strategic Health Research*, 2017, 1: 1-6.

Bermudez-Brito M, Plaza-Díaz J, Muñoz-Quezada S, Gómez-Lorente C, Gil A. Probiotic Mechanisms of Action. *Ann Nutr Metab.* 2012, 61(2): 160-74.

Bozok T, Şimşek T, Kömür S, Ulu A., Normal Mikrobiyal Floranın İnsan Sağlığı Üzerine Etkisi ve İnsan Mikrobiyom Projesi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 2014., 23(3): 420-426.

Davies J In A Map For Human Life, *Count The Microbes*, Too. *Science*, 2001, 291: 2316.

Evrensel A, Ceylan ME. Bağırsak Beyin Eksen: Psikiyatrik Bozukluklarda Bağırsak Mikrobiyotasının Rolü. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 2015, 7(4): 461-472.

Gao Z, Tseng CH, Pei Z, Blaser MJ Molecular Analysis of Human Forearm Superficial Skin Bacterial Biota. *Proc Natl Acad Sci*, 2007, 104: 2927- 2932.

Haiser HJ, Gootenberg DB, Chatman K et al Predicting and Manipulating Cardiac Drug Inactivation by the Human Gut Bacterium *Enterococcus Lenta*. *Science*, 2013, 341: 295-98.

Imelfort M, Parks D, Woodcroft BJ, Dennis P, Hugenholtz P, et al. GroopM: An Automated Tool for The Recovery of Population Genomes from Related Metagenomes. *PeerJ PrePrints* 2014, 2:e409v1. Doi: 10. 7717/peerj.603 PMID: 25289188

Lederberg J, McCray AT. 'Ome Sweet 'Omics-A Genealogical Treasury of Words. *Scientist*, 2001, 15: 8.

Li H, Jia W Cometabolism of Microbes and Host: Implications for Drug Metabolism and Drug-induced Toxicity. *Clin Pharmacol Ther*, 2013, 94: 574-81.

Rondanelli M, Faliva MA, Perna S, Giacosa A, Peroni G, Castellazzi AM. Using Probiotics in Clinical Practice: Where Are We Now? A Review of Existing Meta-analyses. *Gut Microbes*. 2017, 8(6): 521-543.

The NIH Human Microbiome Project, The NIH HMP Working Group, Peterson J, Garges S, et al. *Genome*, 2009, Res.19: 2317-2323.

Uymaz B. Probiyotikler ve Kullanım Alanları. *Pamukkale Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 2010, 16(1): 95-104.

Waldor MK, Tyson G, Borenstein E, Ochman H, Moeller A, Finlay BB, et al. Where Next for Microbiome Research?. 2015, *PLoS Biol.* 13(1): e1002050.

Yılmaz K, Altındış M. Sindirim Sistemi Mikrobiyotası ve Fekal Transplantasyon. *Nobel Medicus*, 2017, 13(1): 9-15.