

Fonksiyonel mikrobiyota ve gıda takviyeleri

Prof. Dr. Mustafa Altındış



1966 yılında Konya'da doğdu. 1989'da Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldu. Aynı fakültenin Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalında doktora eğitimini tamamladı. 1999 yılında Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalına 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. 2011'de AKU Tıp Fakültesinde profesörlük kadrosuna atandı, 2013'te Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesine geçti. Halen Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Dalı ve Tıbbi Viroloji Bilim Dalı Başkanlıklarını yürütmektedir.

Mikrobiyota, kommensal (karşılıklı yararlı) bakterilerden oluşan iç ekosistemimiz olup vücudun birçok yeri ile ilgilidir. Bununla beraber, en çok bakteri çeşitliliği ve sayısı bulunan, üzerinde en çok çalışma/klinik deneyimi kazanılmış alan olan bağırsak mikrobiyotası üzerinden değerlendirilmesi konuyu anlaşılır kılacaktır. Bağırsak mikrobiyomu, insan sağlığı ve hastalıklarını etkileyen önemli bir faktördür. Bunların aydınlatılması yeni nesil dizileme tekniklerindeki hızlı ilerleme sayesinde gelişen omik yaklaşımların (Filojenetik işaretleyici tabanlı mikrobiyom profili oluşturma, shutgun metagenomik, metatranskriptomik, metaproteomik ve metabolomik) mikrobiyal toplulukların etkin tiplendirilmesi ile sağlamıştır. Bu teknikler, mikrobiyomlarda bulunan mikroorganizmaların tür düzeyinde ince detaylarını görünür kılar, bu mikroorganizma topluluklarının oluşturacağı potansiyel metabolik fonksiyonları ve aktiviteleri ölçebilirler. Bu meta-omik yaklaşımların birey örneklerinde uygulanması, insan hastalıklarının gelişimi ve tedavisi ile ilişkili mikrobiyal türleri, metabolik yolları ve metabolitleri tanımlamıştır. Ancak konuya girmeden "Mikrobiyota ile ilgili kavramlar" listesine göz atmak okumayı kolaylaştıracaktır (Tablo 1).

Bağırsak Mikrobiyotası

Bağırsak mikrobiyotası, insan vücudunda yaşayan trilyonlarca mikroorganizma

topluluğundan oluşmaktadır. Mikrobiyota, vücutta metabolik süreçleri, konak işlevleriyle sağlıklı normal fizyolojik süreci ve hastalıklara olan duyarlılığı etkileyen karmaşık bir ekolojik topluluktur (1). İnsanda bir alanda/bölgede/organda/dokuda bulunan mikroorganizmaların tamamına *mikrobiyota*, bu mikroorganizmaların genomuna ise *mikrobiyom* denir (2). Bu mikroorganizmalar kişide geçici veya devamlı kolonize olabilir. Devamlı kolonize olan mikroorganizmalar belirli bir bölgede süreklilik gösteren kısa sürelerde ortadan kalksa bile tekrar oluşabilir. Geçici kolonize olan mikroorganizmalar ise bazen patojen olabilen, çoğunluğu hastalık oluşturmeyen ve birkaç haftadan birkaç saate kadar değişken sürelerde kalan mikroorganizma topluluğudur (3). İnsan mikrobiyotası bakteriler, virüsler, mantarlar ve pek çok ökaryotik mikroorganizmalardan oluşmaktadır (4). Sindirim sisteminde yer alan mikroorganizmaların çoğu bakteridir ve çoğunluğu Bacteroidetes ve Firmicutes olmak üzere iki filumdan (şube) oluşmaktadır. Bu iki ana grup arasında önemli bir oran vardır (5).

Mikrobiyotada yer alan mikroorganizmalar ağız, burun, boğaz, bağırsak, ürogenital sistem, deri, organların çevresindeki mukoz membranlar ve dış çevreyle bağlantılı yüzeylerde bulunmaktadır (3). Uzun zamandır bağırsak mikrobiyotasının çoğunlukla organizmaya zarar vermeyen ama sağlığa da katkı sağlamayan kommensal bakterilerden oluştuğu düşünülüyordu (6). Ge-

çici florada yer alan mikroorganizmalar kalıcı florada ortadan kalktığında kolonize olup hastalık yapıcı özellik kazanabilirler (3). Örneğin, uzun süreli antibiyotik kullanımına bağlı *Clostridioides (Clostridium) difficile* enfeksiyonu oluşabilir (6). Mikrobiyota bulunduğu bölgeye bağlı olarak oldukça dinamiktir. Mikrobiyota kompozisyonundaki değişimler organizmanın fizyolojisine ve sağlığına etki edebilmektedir. Birçok hastalığın etiolojisinin mikrobiyotayla ilişkili olduğuna dair çalışmalar vardır.

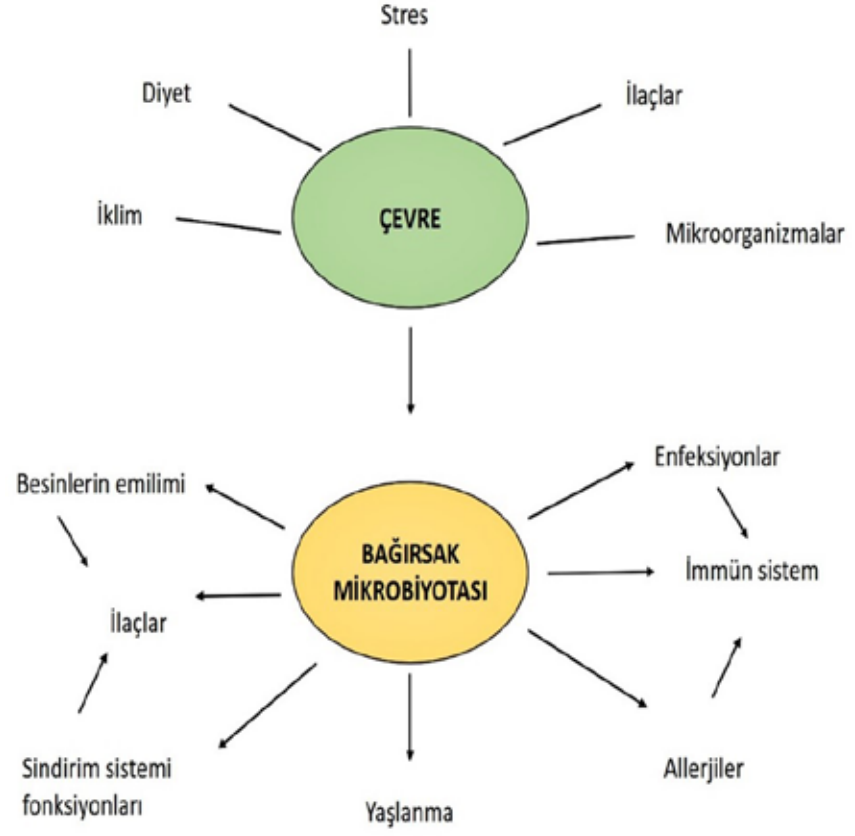
Çekirdek (Core) Mikrobiyom

Bağırsak mikrobiyotasının incelenmesinde kültüre dayalı çalışmalar ilk denemeler olup sağlıklı bireylerde bağırsak bakteri türlerinin "çekirdek mikrobiyota"yı oluşturduğu öne atılmış; farklı yetişkinlerin bağırsaklarında yer alan aynı/benzer mikroorganizmaların bir "çekirdek mikrobiyomu" oluşturacağı düşünülmüştür (7). Tür düzeyinde mikrobiyotada filotiplerin (16S rRNA sekanslamada %97 sekans benzerliğinde toplananlar) çekirdek kümesini belirlemesiyle *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia intestinalis* ve *Bacteroides uniformis* dahil olmak üzere ana bileşenler gösterilmiştir (8). Ana bileşenlerin tutarlılığına rağmen, nispi göreceli tür ve oranlarında yetişkinlerde farklılıklar da bildirilmiştir (9). Kültürden sonraki yeni nesil sekanslama çalışmaları ise çekirdek kavramının tersine geniş mikrobiyal çeşitliliğin saptanmasını sağlamıştır (10). Farklı ülkelerden ve yenidoğandan

yaşlı bireylere kadar geniş bir yaş aralığını kapsayan çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasında tür açısından çekirdek/ortak mikroorganizma küme görüşünü kısmen zayıflatmıştır. Her bireyin mikrobiyotasının cins ve tür düzeylerinde bireye özgü (tıpkı bir "parmak izi" gibi) olduğu öngörülse de farklılık gösteren mikrobiyotaların bir dereceye kadar benzerlik gösterebileceği bildirilmiştir (11). Bağırsak mikrobiyotası, metabolik fonksiyonlarıyla beraber immün hücrelerin olgunlaşmasını sağlayacak sinyallerle immün fonksiyonların gelişimini sağlamak gibi majör etkilere sahiptir (12). Sağlık ve mikrobiyota arasında simbiyotik bir ilişki bulunmaktadır. Organizma, bakterilere uygun bir çevre ve besin ortamı oluştururken mikrobiyotanın da organizmanın sağlığı üzerine enerji sağlanması ve depolanması, sindirilemeyen karbonhidratların fermentasyonu, bazı vitaminlerin sentezi ve immün fonksiyonları üzerine etkileri vardır (13).

Bağırsak Mikrobiyotasını Etkileyen Faktörler

Mikrobiyotanın gelişiminin genellikle doğumla başladığı öngörülmektedir (14). Mikroorganizmalar, doğumdan sonra bebeğin dış yüzeylerinde kolonize olur. Bifidobacterium cinsi, zamanla bebek mikrobiyotasında genellikle baskın hale gelir (15). Yaşamın erken döneminde bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliği genel olarak düşük olup baskın olan iki ana filum "Aktinobakteriler ve Proteobakteriler"dir. Doğumdan sonra hastalık, antibiyotik tedavisi ve diyet değişiklikleri gibi yaşam olayları bağırsak mikrobiyotasında çeşitlenmeye yol açar (16). Üç yaşına kadar bebek mikrobiyotasının bileşimi, çeşitliliği ve fonksiyonel yetenekleri erişkin mikrobiyotasına benzerken yaş arttıkça mikroorganizma çeşitliliği artmaktadır (17). 65 yaş üzeri bireylerin bağırsak mikrobiyotasında Bacteroidetes ve Clostridium artışı/bolluğu tespit edilmiştir. Yaşlı bireylerin mikrobiyotası, genç bireylere göre daha fazla çeşitlilik göstermektedir (18). Mikrobiyota kaynaklı kısa zincirli yağ asidi üretiminin yaşlılarda azaldığı saptanmıştır (19). Genetik yapı, yaş, etnik köken ile coğrafi bölge, cerrahi girişimler, sigara, depresyon ve yaşam şekli (kentsel veya kırsal), stres, antibiyotik ve ilaç kullanımı dahil olmak üzere birçok faktör mikrobiyotanın şekillenmesinde önemlidir (Şekil). Özellikle diyet, mikro-



Şekil: Bağırsak mikrobiyotasını etkileyen faktörler

biyal bolluk ve çeşitliliğin oluşmasında önemli bir faktördür. Mikrobiyota hastalık durumunu ve metabolizmayı etkilemekle birlikte mikrobiyota da bu sayılan faktörlerden etkilenmektedir (20).

Fonksiyonel Mikrobiyota / Mikrobiyota Modülasyonu

Fonksiyonel mikrobiyota kavramı, mikrobiyota farklılık ve değişimlerinin, hastalık ve sağlıkla ilişkilendirilmesi sonrası eksik/fazla (farklı) olan bakteri/bakteri topluluğu ya da dahası bunların oluşturduğu/taşıdığı metabolitlere odaklanarak bir endeks/prototip geliştirme ve onu sağlıkta kullanma konusu olarak karşımıza çıkan çok yeni bir söylemdir. Bu konu bazı kaynaklarda *mikrobiyota modülasyonu* olarak da anılmaktadır. İnsan mikrobiyomu araştırmalarının nihai amacı, sağlık ve hastalık yönetimini kolaylaştırmaktır. Bağırsak mikrobiyom değişiklikleri, gün geçtikçe artan bir hastalık listesi ile ilişkilendirilmiştir ve bağırsak mikrobiyotasını seçici olarak değiştirmenin, diyabet ve kolit dahil olmak üzere hastalıkların gelişimini hafiflettiği gösterilmiştir. Bu başarılar, mikrobiyomun kılavuzluğunda hasta sınıflandırmasının veya özellikle mikrobiyal türleri/yolları hedefleyen müdahaleler yoluyla mikrobiyomun hassas tıp(precision medicine) çerçevesine dahil edilmesinin önemini vurgulamaktadır. Bununla birlikte mikrobiyomlar içinde belirli, eyleme geçirilebilir hedef-

leri hızlı bir şekilde oluşturmak halen güç görünmektedir.

Daha da güçlü ve kullanışlı biyoinformatik araçlara ihtiyaç duyulmasına rağmen bütünleştirici fonksiyonel metabolik değerlendirme, mikrobiyomlardaki mikrobiyal metabolik yolları incelemek için en önemli yaklaşımlardan biri haline geliyor. Ek olarak, mikrobiyom hedefli ilaçların geliştirilmesi de çok zor ama bir o kadar da gelecekte gerekli olacaktır. Bu nedenle tek tek bakteri panellerini, basit mikrobiyal toplulukları veya tüm mikrobiyomları hedefleyen yeni ex vivo deneyler geliştirme çabaları devam etmektedir. Bunların mikrobiyomların ilaçlar, gıda bileşenleri ve doğal bileşiklerle nasıl etkileşime girdiğine dair anlayışımızın hızla artırılması muhtemeldir. Ex vivo mikrobiyom tahlilleri, en verimli tedaviyi seçmek için bireysel mikrobiyomların ilaç/bileşik panellerine karşı taranmasına izin vererek hassas tıpta muhtemelen faydalı olacaktır.

Gıda Takviyeleri

Bundan onlarca yıl önce bir limondan alınabilen C vitaminin bugün geldiğimiz noktada 10 kilo limondan bile alınmıyor olması savı gıda takviyelerine yönelimi artırmış, sektörü tetiklemiştir. Gıda takviyeleri; yeterli miktarda vücutta alınmayan gıdaların hap, tablet, kapsül ve sıvı şekillerde tüketilmesidir. Bu takviyeler vitamin, mineral, yağ asitleri,

fonksiyonel gıdalar ve bitkisel gıdalar olarak sayılabilir. Kullanılan gıdaların çoğunluğu insan vücudunda olumlu sonuçlar vermektedir. Örneğin çocuklarda büyüme ve gelişmenin gözlenmesi ve enerji vermesi. Fakat bazı takviye edici gıdalar insan vücudunda ciddi zararlara neden olabilmektedir. Bu durumun sebepleri; takviye edici gıdayı doğru kullanmama, ürün kalitesi, ambalajlama hataları ve kullanılan gıdaların alerjik reaksiyonlara yol açabilmesi şeklinde özetlenebilir. İlave olarak gıda takviyeleri kozmetik uygulamalarda ve düzenli beslenmeyle bağışıklığı güçlendirmek suretiyle bazı hastalıkları iyileştirmede kullanılmaktadır (21). Gıda takviyeleri kullanma durumları Tablo 2'de gösterilmiştir. Gıda takviyeleri gıda yerine geçmeyen, doktor kontrolünde tüketilmesi ve kullanılması gereken ürünlerdir.

Bireylerin sağlığının ve gücünün korunması dengeli/yeterli beslenme ve doğal besinlerle olabilmektedir. Birçok faktörden (yoğun iş temposu, nüfusta artış vs.) dolayı insanların beslenmelerinde değişiklikler, aksamalar olmakta ve kişi

bazı gıda takviyelerine gereksinim duyabilmektedir. Bununla birlikte iletişim ağının gelişmesiyle gıda takviyelerine olan talep artmıştır. Bu talebi artıran diğer nedenler ise takviye gıdaların doğal ve güvenli olduğu, yan etkisinin olmadığı inancı, kolay ulaşılabilir olması (reçetelendirilme zorunluluğunun olmaması, internetten ve/veya süpermarketten kolay erişilmesi) sayılabilir (22). Şimdilerde birçok insan bilinçli şekilde daha sağlıklı ve dinç olmak, beslenme düzeyini yeterli kılmak, mevcut hastalıkları tedavi etmek ve hastalıktan korunmak için gıda takviyesi almaktadır. Gıda takviyelerinin açık bir şekilde kontrolsüz tüketilebilmesi, yakın gelecekte kullanım ile ilgili sağlık / güvenlik sorunlarını getirme potansiyeli taşımaktadır (23).

Bütünsel, tamamlayıcı tıp yaklaşımları kronik hastalık ve enflamasyon tedavisinde hızla aksiyon almış ve COVID-19 pandemisi ile de gıda takviyeleri kullanımını patlamıştır. COVID-19, mikrobiyotada ve gıda takviyeleri konusu ise ayrı bir irdeleme konusudur. Bir yanlış algı olarak da gıda takviyesi alan bireyle-

rin devamlı kendi sağlığını kontrol ettiği düşünülmektedir. Hatta gıda takviyelerinin herhangi bir yan etkisinin de olmayacağı kanısı yaygındır. Gıda takviyelerinin de yan etkilere ve ilaç etkileşimlerine yol açabileceği akıldatılmalıdır. Ayrıca mikrobiyotamıza olumlu/olumsuz etkileri olabilmektedir. Bunlarla alakalı çalışmalar hızla biriktirmektedir. Gıda takviyeleri ilaçlar gibidir ve doktor gözetiminde kullanılması gereklidir. Çünkü gıda takviyelerinin kimyasal bileşeninin, yan etkilerinin ya da potansiyel ilaç etkileşimlerinin bilinmesi gereklidir. Kronik hastalıklar, karaciğer, böbrek yetmezlikleri ve diyabette çoğu gıda takviyesinin kullanımında herhangi bir yan etkinin olup olmadığını araştırmamaktadır. Gıda takviyelerinin yan etkileri ve diğer ilaçlarla etkileşimleri açısından doktorlar hastalarını kullanım sürecinde uyarmalı ve bilgilendirici olmalıdır (24). Bir derlemede, sporcuların düzenli olarak aldığı demir takviyesinin toksisiteye yol açtığı bildirilmiştir. Gıda takviyelerinin, gıda alımı kısıtlandığında veya vücutta eksiklikler saptandığında kısa süreli

Tablo 1. Mikrobiyotaya ile ilgili kavramlar

Mikrobiyotaya	İnsan bağırsağı gibi tanımlanmış bir ortamdaki tüm mikroorganizmalar topluluğu.
Mikrobiyom	Tanımlanmış bir ortamdaki tüm mikroorganizma genomlarının tamamı (ağız gibi).
Virom	Bağırsak gibi tanımlanmış bir ortamdaki tüm virüsler topluluğu.
Mikrobiyom	Tüm mantarların, insan bağırsağı gibi tanımlanmış bir ortamda toplanması.
Resistome	İnsan bağırsağı gibi tanımlanmış bir ortamdaki mikroorganizmalardan türetilen tüm antimikrobiyal direnç genomları.
Kommensal mikrobiyom	Genellikle, konakçı ile karşılıklı ilişki içerisinde bulunan bir mikroorganizma topluluğu.
Patobiyotlar	Mikrobiyotada bulunan potansiyel olarak patojenik mikroorganizmalar.
Disbiyoz	Dengeli bir ekolojiden ayrılma, zararlı bir sağlık etkisi başlatma ve sürdürme hali.
Probiyotikler	Yeterli miktarda uygulandığında, konağa sağlık yararı sağlayan canlı mikroorganizmalar.
Prebiyotikler	Konakta sağlık yararı sağlayan mikropların büyümesini destekleyen beslenme substratları.
Sinbiyotikler	Prebiyotik ve probiyotiklerin bir kombinasyonundan oluşan formülasyonlar.
Fekal Mikrobiyotaya Transplantasyonu (FMT)	Sağlıklı bir donörden dışkı sıvı filtratının hastanın gastrointestinal kanalına aktarılması.
Oral Mikrobiyotaya Transplantasyonu (OMT)	Sağlıklı bir donörden tükürük sıvı filtratının hastanın ağızına aktarılması.
Biyoçeşitlilik(biodiversity)	Bir ekosistemde mevcut organizmaların çeşitliliği.
Phylotype	Filogenetik ilişkili mikroorganizmaların takson-nötr tanımı.
Biyoinformatik	Biyolojik dizi verilerini deşifre etmek için hesaplamalı yöntem ve algoritmaların uygulanması.
Alfa çeşitliliği	Tek bir ekosistemin biyolojik bileşenlerini tanımlayan çeşitlilik ölçüsü.
Beta çeşitliliği	Tek bir ekosistemin biyolojik bileşenlerin birbirine yakınlık ölçüsü.
Fonksiyonel genomik analiz	Genlerin fonksiyonlarının öğrenilmesinin yanında organizma açısından öneminin de anlaşılmasını sağlayan uygulama.
Metagenomik analiz	Özellikle kültürlenemeyen mikroorganizmaların doğal yaşam ortamlarından direk DNA'larının izole edilmesi ve sekanslanması.
Proteom	Bir organizmanın sahip olduğu ve ifade ettiği tüm farklı proteinlerin bir toplamıdır.
Proteomik	Belli bir yerdeki proteinin yapı, yerleşim, miktar, translyasyon sonrası modifikasyonu, doku ve hücredeki işlevi, öteki protein ile ve makro moleküller ile etkileşimi inceler. Metaproteomik ise bakterilerdeki benzer uygulamadır.
Transkriptom	Bir organizmada, dokuda veya hücre türünün içinde bulunan toplam RNA seti.



İçsel ve dışsal birçok faktörden etkilenen mikrobiyotamızın sağlığını korumak için yeterli ve dengeli beslenilmeli, takviye gıdalar da doktor veya diyetisyen önerisinde tüketilmelidir. Takviye gıda üretiminde mutlaka FDA ve WHO standartları gözetilmeli, ulusal tüzüklerin bu yeterlilikleri karşılayıp karşılamadığı irdelenmelidir.

alınması önerilmektedir. Gıda takviyelerinin, yetersiz ve dengesiz beslenen bireylerde beslenmenin yerini almaması önemle vurgulanmaktadır (25). Gıda takviyesiyle ilaç arasındaki etkileşimler ilaçların etkisini azaltabilir, artırabilir veya istenmeyen yan etkilere neden olabilir. Örneğin; E vitamini ve aspirin etkileşimiyle antitrombotik etki artabilmektedir. Kalsiyum ve digoksin/digoksin grubuna ait ilaçların etkileşimiyle de kardiyovasküler hastalık şikayetlerinin (kardiyotoksit, ritim bozukluğu vb.) meydana gelebileceği bildirilmektedir (26).

Mikrobiyota, İlaçlar ve Gıda Takviyeleri

Metagenomik çalışmalar; mikrobiyom hedefli ilaç keşfini ve insan sağlığı yönetiminin iyileştirilme çabalarını kolaylaştırmıştır. Son "in vitro" ve "in vivo" araştırmalar, kapsamlı ilaç-mikrobiyom etkileşimleri net bir şekilde ortaya çıkarmıştır. Bu etkileşimler ayrıca hastalık tedavisi sırasında sıklıkla gözlenen

tedaviye farklı hasta yanıtlarına önemli katkılar sağlamıştır. Elma, sindirim ve yararlanım açısından herkes için aynı elma değildir. İlaçlar da... Bu nedenle hızlı tarama, ayrıntılı değerlendirme ve ilaç/konak-mikrobiyom etkileşimlerinin doğru tahminini sağlayan teknikler veya algoritmalar geliştirmek, modern mikrobiyom araştırmaları ve 'precision medicine-kusursuz tip' çağında kritik önemdedir. Ayrıca ilaç-mikrobiyom etkileşimlerini incelemek için meta-omik yaklaşımlara ve mikrobiyom tahlillerini uygulamak için yeni çerçeve algoritmaları da gereksinim olacaktır. İnsan mikrobiyotasının bileşiminin son derece dinamik olduğu ve ilaçlar veya diyet müdahaleleri ile değiştirilebileceği göz önüne alındığında, mikrobiyom da insanlara ilaç gibi verilebilir bir hedef olarak önerilmiştir. Seçilmiş bağırsak bakterisi türlerinin çoğalması üzerinde binden fazla ilacın son zamanlardaki geniş ölçekli taraması, çeşitli ilaçların bireysel mikroplar üzerindeki geniş etkilerini (merformin başta olmak üzere, PPI vs.) vurgulamıştır. Ek olarak, klinik

şekilde reçete edilen birçok ilaç ve gıda takviyesi için çift yönlü ilaç-mikrobiyom etkileşimlerinin varlığının ilaç etkinliğini ve/veya toksisitesini etkilediği de gösterilmiştir ancak detaylı çalışmalar hala devam etmektedir. Konakçı-mikrobiyom ve ilaç-mikrobiyom etkileşimlerinin altında yatan mekanizmalar hakkında bilgimiz çok sınırlıdır. Klinik olarak kullanılan ilaçların çoğu, insan mikrobiyomlarının bileşimi ve işlevi üzerindeki etkileri açısından değerlendirmeyi beklemektedir. Ek olarak, insan mikrobiyomunun bileşimi herkese göre değişebilir ve beslenme, yaşam biçimi ve kişi genetik faktörleri gibi çeşitli etmenlerden etkilenir. Bu nedenle her hastanın mikrobiyomu, terapötik tedavilere farklı şekilde yanıt verecektir ve şu anda bu yanıtları önceden doğru bir şekilde tahmin edemiyoruz. HuMiX, SHIME ve RapidAIM gibi çeşitli in vitro mikrobiyom kültürleme modellerinin geliştirilmesi ve optimizasyonu, ilaçların bireysel mikrobiyomlara karşı etkilerini hızla taramak için kapı aralamıştır (27). Mikrobiyomun fonksiyonel aktivitesine ek olarak mikrobiyom araştırmalarının bir diğer amacı da metabolik sonuçları ölçmektir. Metabolik, nükleer manyetik rezonans (NMR) spektroskopisi veya kütle spektrometrisi (MS) gibi analitik teknikleri kullanarak bağırsakta bulunan metabolitleri doğrudan ölçer. İlaç tedavisi sırasında dışkı örneklerinde metabolitlerin profillenmesi veya ilaç metabolitlerinin hedeflenen analizi, ilaç farmakodinamiğine, farmakokinetiğine veya toksisiteye kat-

Tablo 2. Gıda takviyesi kullanma durumları

- Beslenmeyle vücuda alınamayan besin öğelerinin takviyesinde,
- Hastalıklar ve bazı nedenlerden dolayı olması gereken seviyenin üzerinde tutulması gereken besin öğelerinin takviyesinde,
- Bazı nedenlerle belli bir gıda türünü tüketemediğimiz durumlarda besin öğelerinin takviyesinde,
- Vejetaryen bireylerde gelişebilecek besin öğesi eksikliğinin takviyesinde,
- Belirli bir yaş grubu olup bazı kronik hastalığın gelişmesinin önlenmesi veya ertelenmesinde gerekli olan besin öğelerinin takviyesinde.

kıda bulunabilecek çift yönlü ilaç-mikrobiyom etkileşimleri hakkında değerli bilgiler sağlayabilir.

Mikrobiyomun diyet ve ilaçlar gibi harici tedavilere tepkileri genellikle bireyler arasında oldukça değişken olan ilk mikrobiyom bileşimine bağlıdır. Metaomik yaklaşımlar kullanılarak ilaçlar ve mikrobiyomlar arasındaki etkileşimlerin bütünsel olarak anlaşılması, ilaç tedavisinin sonuçlarını tahmin etmede veya ilaç kullanımına rehberlik etmede yardımcı olacaktır. Kullanılan birçok ilaç ve gıda takviyesi, bağırsak mikrobiyomu tarafından metabolize edilebilir ve/veya bağırsak mikrobiyomu bileşimini modüle edebilir; bu ilaç-mikrobiyom etkileşimleri böylece ilaç etkinliğini ve/veya toksisitesini etkileyebilir. Bunların örnekleri arasında antibiyotikler (bağırsak mikrobiyomunu modüle etmesi beklenir) ve ayrıca metformin, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar gibi konakçıyı hedefleyen ilaçlar yer alır. Maier ve ark. 40 insan bağırsağı mikrobiyal suşuna karşı pazarlanan > 1000 ilacı taradı ve antibiyotik olmayan ilaçların %24'ünün (PPI ve antidiyabet ilaçları başta olmak üzere) spesifik bağırsak bakteri türlerini inhibe edebileceğini gösterdi (28).

Bir araştırmada seçilmiş 271 oral ilacın yaklaşık üçte ikisinin, kültürlenebilir 76 insan bağırsağı bakteri suşlarından en az biri tarafından metabolize edildiği bildirilmiştir. Bu bulgular, pazarlanan ilaçlarda ilaç-mikrobiyom etkileşimlerinin yaygın varlığına ve bunların tüm mikrobiyomlar üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesine daha fazla kanıt sağlamıştır. Ne yazık ki insan bağırsak mikrobiyomları ve bu ilaçlar arasındaki ayrıntılı etkileşimler hala büyük ölçüde bilinmemektedir ve ilaç-mikrobiyom etkileşim veri tabanlarında yüzde az ilaç kaydedilmiştir. Ek olarak, kaydedilen birkaç etkileşim ilaç-mikrobiyom etkileşimlerinin konakçı için olumluluğu, ihmal edilebilirliği hatta olumsuz sonuçlara yol açıp açmayacağı konusunda

genellikle çok az bilgi sağlamaktadır. Bu nedenle ilaç-mikrobiyom etkileşimlerini hızla karakterize etmek için yüksek verimli platformların geliştirilmesine acilen ihtiyaç duyulmaktadır (29). İlaçlar ve gıda takviyelerinin gelecekte nasıl mikrobiyoterapide kullanılacağına ait çalışma modeli olarak şu örnekler verilebilir:

- İlaçla mikrobiyoterapi için mikrobiyomları klinik uygulamaya dahil etme aşaması. Bireysel hasta mikrobiyomlarının profilleri, hastaların alt gruplara yani tedaviye yanıt verenlere karşı yanıt vermeyenlerin sınıflandırılmasına izin veren meta-omiklerle analiz edilir.
- Bir bireyin mikrobiyomunun ilaçlara ve gıda takviyelerine in vivo yanıtı, farklı hastalar için en iyi ilaçların veya adjuvan tedavilerin seçilmesine olanak tanıyan ex vivo mikrobiyom tahlilleriyle tahmin edilebilir. Yani bu etkileşimde, in vitro koşullarda ve mikrobiyom ile ilaçların kombinasyonu sonrası bakteri profillerindeki değişim incelenir.
- Son olarak sağlık ve hastalık yönetimi, ortak bakteriler, tasarlanmış bakteriler, mikrobiyom hedefli ilaçlar veya bakteriyofajlar ekleyerek mikrobiyomun hassas bir şekilde manipüle edilmesiyle gerçekleştirilebilir.

COVID-19, Mikrobiyota ve Gıda Takviyeleri

SARS CoV-2 virüsünün neden olduğu COVID-19, kısa sürede dünyayı etkisi altına alan bir pandemiye dönüşmüştür. COVID-19 insanları ve toplumu psikolojik, ekonomik, sosyal yönden olumsuz etkilemiştir (30). Bununla birlikte COVID-19 pandemi döneminde yapılan çalışmalarda bireylerin beslenme davranış ve tutumlarında değişiklikler meydana geldiği, sağlıklı ve organik ürünlere eğilim olduğu, probiyotikli ürünlere ve gıda takviyelerine eğilimin arttığı ve öğün sayılarının değiştiği, sağlık okuryazarlığı, dijital sağlıklı beslenme okuryazarlığı seviyesinin de yükseldiği gözlenmiştir. Ayrıca COVID-19 enfeksiyonunun etkilerini ortadan kaldırabileceğine yönelik uygulamalarda -mikrobiyota analizi olmaksızın- probiyotik kullanımı ve gıda takviyeleri önemli bir yer edinmiş, kullanımı ciddi oranda artmıştır (31).

COVID-19 pandemisinde yeterli ve dengeli beslenmeye ek olarak vücut direncini artırmak için gıda takviyeleri alındığı düşünülmektedir. COVID-19 pandemi döneminde İspanya'da yapılan bir çalışmada, bireylerin yaklaşık %21'i, Çin'de yapılan bir çalışmada katılımcıların yaklaşık %38'inin gıda takviyeleri aldığı, Suudi Arabistan'da yapılan bir diğer çalışmada ise toplumun yakla-



şik %22'sinin hastalıktan korunmak için bitkisel ürünleri veya gıda takviyelerini aldığı bildirilmiştir (32, 34). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise bireylerin %36,1 ile %41,2 aralığında gıda takviyesi kullanım oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir (35). Özellikle yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, gelir düzeyi, vücut ağırlığı ve hastalık varlığı durumu gibi birçok faktörün gıda takviyesi kullanımıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (36, 37).

Gıda takviyeleri bir yandan yararlı ve destekleyici etkiler sağlarken; diğer yandan farklı sorunlara da yol açmaktadır. Doğal veya sentetik olarak da üretilen vitamin ve mineral kaynakları gibi gıda takviyelerinin seçiminde en önemli dikkat çekmesi gereken özellikler güvenilirlik ve biyoyararlılıkları olmalıdır. Gıda takviyeleri alınmadan önce FAO ve WHO standartları ile ulusal tüzüklerin karşılanıp karşılanmadığı dikkatle incelenmelidir. Ülkemizde TC Tarım ve Orman Bakanlığı izniyle gıda takviyelerinin satışına onay verilmektedir (38, 40). Son zamanlarda sağlıklı olma ve sağlıklı yaşam tarzı davranışlarıyla gıda takviyelerine ilgi artmaktadır. Bununla birlikte bu takviyelerin ilaçlarla olumsuz etkileşimlerinde de artış olduğu bilinmektedir. Gıda takviyelerinin tüketimi kanunlarla bağlanmalı, gerekli düzenlemeler yapılmalı ve toplum bu açıdan eğitilmelidir. Aksi takdirde hem sağlıkta hem ekonomide olumsuz tablolar görünecektir. Yapılan çalışmada ABD'de bir yılda yaklaşık 20 bin vakanın yanlış ya da bilgisizce gıda takviyesi kullanımı sonucu kardiyovasküler hastalık şikayetleri ile sağlık kurumlarına başvurduğu bildirilmiştir (41).

Sonuç olarak, içsel ve dışsal birçok faktörden etkilenen mikrobiyotamızın sağlığını korumak için yeterli ve dengeli beslenmeli, takviye gıdalar da doktor veya diyetisyen önerisinde tüketilmelidir. Takviye gıdaların hatalı kullanımı, ilaç etkileşimleri ve toksisite riskini önlemek için toplum takviye gıda kullanımı açısından özellikle eğitilmelidir. Bunun için eğitim seminerleri, sempozyumlar ve TV programları düzenlenmeli, takviye gıda kullanımı açısından toplum bilgilendirilmelidir. Ayrıca takviye gıda üretiminde mutlaka FDA ve WHO standartları gözetilmeli, ulusal tüzüklerin bu yeterlilikleri karşılayıp karşılamadığı irdelenmelidir. Üretici firmaların da bu kanunlar çerçevesinde üretim geliştirme ve üretim süreci düzenli olarak denetlenmelidir.

Kaynaklar

- 1) Külcü A. Mikrobiyota Farkındalık Ölçeği Geçerlilik ve Güvenilirlik Çalışması. SDU Sağlık Bilimleri Ens. Halk Sağlığı Yüksek Lisans tezi. Ankara. 2020.
- 2) Aslan FG, Altındış M. İnsan Mikrobiyom Projesi, Mikrobiyotanın Geleceği ve Kişiyeye Özel Tıp Uygulamaları. J Biotechnol Strateg Health Res. 2017; (1):1-6
- 3) Çetinbaş S, Kemeriz F, Göker G, Biçer İ, Veliolu YS. İnsan Mikrobiyomu: Beslenme ve Sağlık Üzerindeki Etkileri. Akad Gıda. 2017;409-15
- 4) Aydoğdu S. Mikrobiyota ve Sağlık Açısından Önemi. İçinde: Sağlık Bilimlerinde Güncel Akademik Çalışmalar. Güler A, editör. 1. Cetinje-Montenegro: Ivpe; 2018, s. 95-100.
- 5) Hamad I, Raouf D, Bittar F. Repertory of Eukaryotes (eukaryome) in the Human Gastrointestinal Tract: Taxonomy and Detection Methods. Parasite Immunol, 2016; 38(1):12-36.
- 6) Lombardi VC, De Meirleir KL, et al. Nutritional Modulation of the Intestinal Microbiota: Future Opportunities for the Prevention and Treatment of Neuroimmune and Neuroinflammatory Disease. Journal of Nutritional Biochemistry. 2018;61: 1-16.
- 7) Astudillo-García C, Bell JJ, Webster NS, et al. Evaluating the Core microbiota in Complex Communities: A Systematic Investigation. Environ Microbiol, 2017; 19(4):1450-62.
- 8) Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, et al. A Human Gut Microbial Gene Catalogue Established by Metagenomic Sequencing. Nature, 2010; 464(7285):59-65.
- 9) Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora. Science, 2005; 308(5728):1635-38.
- 10) Claesson MJ, O'Sullivan O, Wang Q, et al. Comparative Analysis of Pyrosequencing and A Phylogenetic Microarray for Exploring Microbial Community Structures in the Human Distal Intestine. PLoS One, 2009; 4(8):e6669.
- 11) Moya A, Ferrer M. Functional Redundancy-Induced Stability of Gut Microbiota Subjected to Disturbance. Trends Microbiol, 2016; 24(5):402-13.
- 12) Gill SR, Pop M, DeBoy RT, et al. Metagenomic Analysis of the Human Distal Gut Microbiome. Science. 2006; 312 (5778):1355-1359.
- 13) Chow J, Lee SM, Shen Y, et al. Host-Bacterial Symbiosis in Health and Disease. Adv. Immunol. 2010; 107:243-274
- 14) Rodríguez JM, Murphy K, Stanton C, et al. The Composition of the Gut Microbiota Throughout Life, with An Emphasis on Early Life. Microb Ecol Health Dis. 2016; 26: 26050
- 15) Johnson CL, Versalovic J. The Human Microbiome and its Potential Importance to Pediatrics. Pediatrics, 2012; 129(5):950-60.
- 16) Bäckhed F. Programming of Host Metabolism by the Gut Microbiota. Ann Nutr Metab, 2011; 58(2):44-52.
- 17) Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human Gut Microbiome Viewed Across Age and Geography. Nature, 2012; 486(7402):222-7.
- 18) Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. Biochem J, 2017;474(11):1823- 36.
- 19) Woodmansey EJ, McMurdo ME, Macfarlane GT, et al. Comparison of Compositions and Metabolic Activities of Fecal Microbiotas in Young Adults and in Antibiotic-Treated and Non-Antibiotic-Treated Elderly Subjects. Appl Environ Microbiol, 2004; 70 (10):6113-22.
- 20) Mandal RS, Saha S, Das S. Metagenomic Surveys of Gut Microbiota. Genomics Proteomics Bioinformatics, 2015; 13(3):148-58.
- 21) A. Petroczi, G. Taylor and D. P. Naughton, Mission

Impossible? Regulatory and Enforcement Issues to Ensure Safety of Dietary Supplements. Food and Chemical Toxicology, 49, 393-402, 2011.

22) Bakan SK. Çankırı Özel Karatekin Hastanesi Sağlık Personeli ve Diyet Polikliniğine Başvuran Hastalarda Gıda Takviyelerinin Kullanımı Üzerine Bir Araştırma. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Besin Analizleri ve Beslenme Anabilim Dalı, Türkiye, 2013.

23) EVER. Gıda Takviyeleri Kullanımının Belirlenmesi Üzerine Bir Araştırma. Yüksek Lisans Tezi, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı, Türkiye, 2019.

24) McWhorter LS. Dietary Supplements for Diabetes: An Evaluation of Commonly Used Products. Diabetes Spectrum, 2009; 22(4), 206- 213.

25) Maughan RJ, King DS, Lea T. Dietary Supplements. Journal of Sports Science, 2004; 22, 95-113

26) Yetley EA. Multivitamin and Multimineral Dietary Supplements: Definitions, Characterization, Bioavailability, and Drug Interactions1-3. The American Journal of Clinical Nutrition, 2007; 85, 269-276.

27) Li L, Ning Z, Zhang X, et al. A Culture- and Metaproteomics-Based Rapid Assay of Individual Microbiome Responses to Drugs. bioRxiv 2019:543256.

28) Maier L, Pruteanu M, Kuhn M, et al. Extensive Impact of Non-Antibiotic Drugs on Human Gut Bacteria. Nature 2018.

29) Saad R, Rizkallah MR, Aziz RK. Gut Pharmacomicrobiomics: The Tip of An Iceberg of Complex Interactions Between Drugs and Gut-Associated Microbes. Gut Pathog. 2012;4:16

30) Duan L, Zhu G. Psychological Interventions for People Affected by the COVID-19 Epidemic. Lancet Psychiatry. 2020;7(4):300-2

31) de Faria Coelho-Ravagnani C, Corgosinho FC, Sanches FFZ, et al. Dietary Recommendations during the COVID-19 Pandemic. Nutr Rev. 2021;79(4):382-93.

32) Pérez-Rodrigo C, Gianzo Citores M, Hervás Bárbara G, et al. Patterns of Change in Dietary Habits and Physical Activity during Lockdown in Spain Due to the COVID-19 Pandemic. Nutrients. 2021;13(2):300

33) Zhao A, Li Z, Ke Y, et al. Dietary Diversity among Chinese Residents during the COVID-19 Outbreak and Its Associated Factors. Nutrients. 2020;12(6):1699.

34) Alyami HS, Orabi MAA, Aldhabbah FM, et al. Knowledge about COVID-19 and Beliefs about and Use of Herbal Products during the COVID-19 Pandemic: A Cross-Sectional Study in Saudi Arabia. Saudi Pharm J. 2020;28(11):1326-32

35) Samar E. Pandemi Sürecinde Spor Salonlarında Egzersiz Yapan Kişilerde Gıda Takviyesi Kullanma Durumunun İncelenmesi. ISPEC International Journal of Social Sciences & Humanities. 2021;5(2):189-203.

36) Moore J, McClain A, Hong MY. Dietary Supplement Use in the United States: Prevalence, Trends, Pros, and Cons. Nutrition Today. 2020;55(4):174-81.

37) Sousa AG, Costa THMD. Diet and Supplement Assessment in a Brazilian Urban Population. Rev Saude Publica. 2021;55:26.

38) Tek NA, Pekcan G. Besin Destekleri Kullanılmalı mı? Klasmat Matbaacılık, 2008; 32s, ISBN: 978-975-590- 243-2,

39) Ergen A, Bozkurt Bekoğlu F. Türkiye'de Besin Destek Ürünlerine Yönelik Görüşler ve Tüketici Profilini Tanımlamaya Yönelik Bir Araştırma. Journal of Business Research Turk. 2016; 8(1): 323-341.

40) Türkmen Z, Türkoğlu S, Mercan S, Açikkol M. Bitkisel Ürünlerin ve Gıda Destek Ürünlerinin İçeriklerinin Adli ve Hukuki Boyutu. Adli Tıp Bülteni, 2014; 19(1): 38-48.

41) Geller AI, Shehab N, Weidle NJ, et al. Emergency Department Visits for Adverse Events Related to Dietary Supplements. The New England Journal of Medicine 2015; 373(16): 1531-1540.