

Hayvanlarda mikrobiyom - hayvan mikrobiyomu

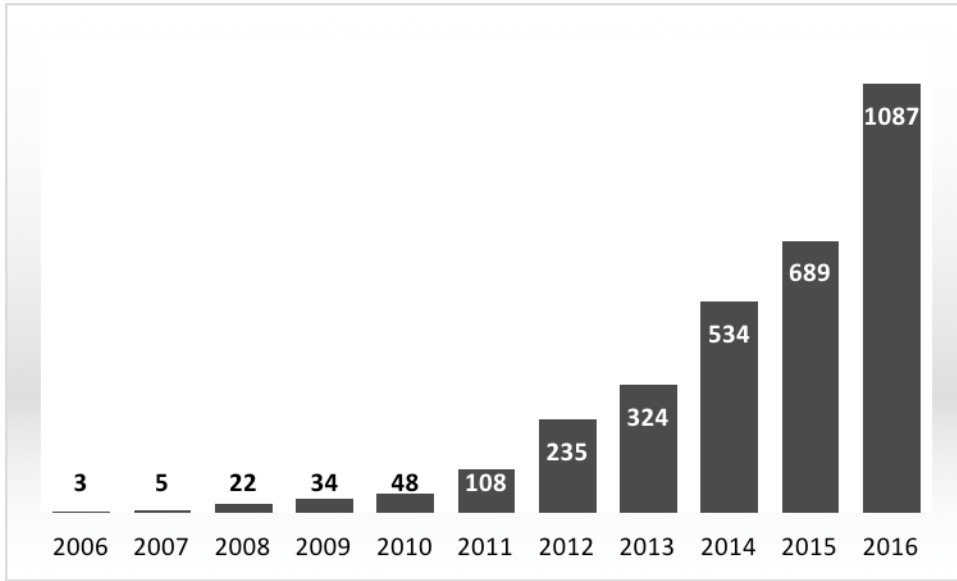
K. Serdar DİKER*

Giriş

Hayvanlar çoğu fizyolojik sistemlerinde çeşitli mikrobiyal topluluklar barındırırlar. Hayvanların genel durumları ve sağlıkları ile yakından ilişkili olan bu topluluklara yakın zamana kadar mikrobiyal flora veya bakteri florası denmekteydi. Aslında flora bitkileri ifade eden bir terim olduğu için, bunun bakterileri tanımlamak için kullanılması uygun değildi. Son yıllarda bu terimin yerine, yani, bir yerin veya ekolojik ünitenin toplam mikrop popülasyonunu belirtmek için mikrobiyata, bunların tüm genetik içeriklerini tanımlamak için ise mikrobiyom terimi kullanılmaya başlandı. Bununla birlikte bir yerin tüm mikrop topluluğunu yani mikrobiyatayı ortaya çıkarmak için moleküler genetik yöntemler kullanıldığı ve mikroplar genetik yapıları ile tanımlandığı için, mikrobiyata yerine de mikrobiyom tercih edilmeye başlandı. Bu derlemede de bir mikrop topluluğunu belirtmek için mikrobiyom terimi kullanılacaktır.

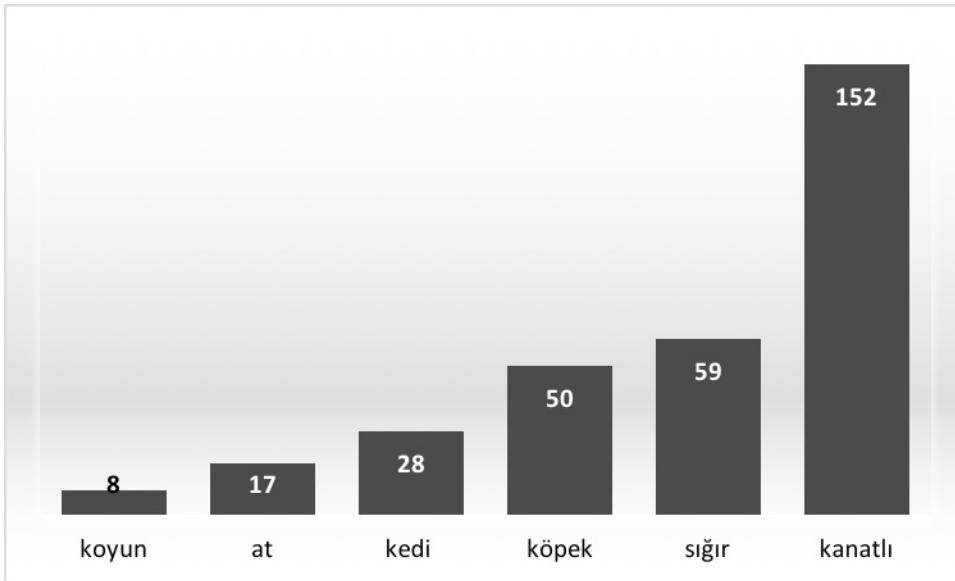
Mikrobiyom terimi, zaten yeni teknolojilerin kullanılmaya başlanmasından, dolayısıyla mikrop topluluğunun gen içeriklerine göre tanımlama yapılmaya başlanmasından sonra türeyen bir sözcüktür. Mikrobiyom sözcüğü ilk kez 2006 yılında üç makalede başlık olarak kullanılırken, bu sayı 2016 yılında 1087'ye ulaşmıştır (Şekil 1). ABD'de NIH/NHGRI (Ulusal Sağlık/İnsan Genom Araştırma Enstitüsü) tarafından 2008 yılında başlatılan "insan mikrobiyom projesi" ve kısa süre sonra Avrupa'da başlatılan "insan bağırsağı metagenomiği" (MetaHIT) projesi konunun önemini göstermesi bakımından anlamlıdır. Aslında özellikle rumen ve bağırsak florasının incelendiği çalışmalar nedeniyle veteriner hekimlikte aynı kapsamdaki araştırmaların geçmişi daha köklüdür. Ancak, mikrobiyom terimi ile yayınlanan makalelerin literatürde görülmesi nispeten yenidir ve başta kanatlılar olmak üzere çeşitli evcil ve yabanıl hayvan türlerini kapsamaktadır (2,5,6) (Şekil 2).

* Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji AD., Ankara, Türkiye.



Şekil 1: “PubMed” arama sayfasının “başlık” alanında “microbiome” sözcüğü ile yapılan taramada çıkan makale sayılarının yıllara göre dağılımı.

Figure 1: Distribution of the number of articles by year using the keyword “microbiome” in PubMed search page



Şekil 2: “PubMed” arama sayfasında “microbiome” sözcüğü ve ilgili hayvan adı ile yapılan taramada türe göre çıkan makale sayıları (sığır rumeni ile ilgili çalışmalar dışlanmıştır).

Figure 2: Distribution of the number of articles by species using the keyword: “microbiome” in PubMed search page (Studies related with cattle rumen were excluded).

Mikrobiyom ile ilgili çalışmalar iki açıdan önem taşımaktadır:

- 1) Mikrobiyom ile genelde konak ve özel olarak sağlık arasındaki ilişki bakımından
- 2) Mikrobiyomun her yönünü ortaya koyabilen yeni teknolojiler bakımından.

Mikrobiyom teknolojileri (saptama yöntemleri): Bir organı, sistemi veya belirli bir ortamdaki mikroorganizma topluluğunu yani mikrobiyatayı saptamanın en eski ve bilinen yolu klasik bakteriyolojik kültürdür. Bunda teknikte özetle, incelenecek örnek bakterilerin çoğalabileceği yapay besiyerlerine ekilir, üreyen koloniler çeşitli fenotipik ve biyokimyasal özellikleri yönünden test edilir ve gerekirse daha ileri testlere tabi tutulur. Bu şekilde anlatıldığında basit bir işlem gibi görünen bu yol belki de klasik mikrobiyoloji alanında yapılabilecek en zor iş olacaktır. Çünkü, örneğin dışkı veya sekum gibi içinde en az 10^{12} bakteri bulunan bir ortamın mikrop içeriğini bulmaya kalktığımızda, karşımızda ilk aşamada üretmemiz gereken yüzlerce takson olacaktır. (takson: herhangi bir taksonomik düzeydeki bakteri grubu; örn. Firmicutes filumu veya Clostridium cinsi). Bu kadar yoğun ve karışık bir popülasyondaki üyelerin herbirini tek tek ayırt etmenin çeşitli zorlukları vardır. Öncelikle, her bakteri grubunun kendisine has üreme gereksinimleri vardır; her bakteri her besiyerinde ve ortamda üremez. Bu nedenle dışkı gibi bir örnekteki tüm bakteriler izole edilmeye kalkıldığında

en az yüzlerce ve çok özel besiyerlerinin kullanılması gerekir. Sadece bunların aynı zamanda hazırlanması onlarca kişilik iş gücü, uzun zaman ve çok özel malzeme gerektirir. Ayrıca, doğal ortamlarında çok özel atmosferik koşullarda buldukları için, bu bakterilerin çoğunu üretmek için çok çeşitli özel koşulların sağlanması, dolayısıyla fiziksel kapasite gerektirecektir. Tüm bu işlemler yapıldıktan sonra farklı ortamlarda üreyen binlerce hatta onbinlerce koloninin çok ayrıntılı olarak incelenmesi onlarca ekip tarafından yapılsa bile aylarca sürecektir. Bu kadar uzun sürede harcanan bu kadar yoğun emeğe karşın yapılan işlemlerin çok önemli üç eksiği olacaktır. Birincisi, birçok taksonu üretmek için zenginleştirme işlemi gerekeceğinden bunların sayısal veya oransal değerlendirmesi yapılamayacaktır. İkincisi, yoğun üreyen bakterilerin baskılaması veya örtmesi nedeniyle az ve zayıf üreyen çoğu bakteri gözden kaçabilecektir. Üçüncüsü ve en önemlisi, in vitro ortamda üreyemeyen bakteri taksonlarını bu yolla saptamak hiç bir zaman mümkün olmayacaktır.

Taksonomik tanımlamada diğer bir yol bakterileri bizzat üretmek yerine onlara özel olan genetik yapıyı göstermektir. Bilindiği gibi her bir bakteri taksonunun kendisine özel genetik yapısı dolayısıyla DNA dizileri vardır. Karışık bir ortamdaki bakteriler bu yolla tespit edilmeye çalışıldığında PCR (zincirleme polimeraz reaksiyonu) adı verilen moleküler

bir teknik kullanılır. Bunda ortamdaki tüm bakterilerin DNA'sı çıkartıldıktan sonra, sadece aranan mikroba ait gende bulunan özel DNA dizisi kalıp olarak kullanılarak, ortamda bulunan eşleşmiş DNA dizileri enzimatik yolla çoğaltılır. Bunlar özel işaretli maddeler ile gerçek zamanlı olarak tespit edildiğinde, aranan bakterinin varlığı ve yaklaşık miktarı ortaya çıkar. Gerçek zamanlı PCR (RT-PCR) olarak bilinen bu yöntem zaman ve emek bakımından büyük avantaj sağlamasına karşın çok önemli bir eksikliği mevcuttur. Reaksiyon ortamı ile ilgili kısıtlama nedeniyle sadece az sayıda kalıp kullanılabildiğinden, bu teknikle ortamdaki bakterilerin tümü değil, sadece özel olarak aranan birkaç bakteri taksonu belirlenebilecektir.

Her tür ortamda mikrobiyomu saptamanın en son ve gelişmiş yolu ise yeni nesil sekans verilerinin metagenomik analizidir. Bu amaçla kullanılan farklı birkaç teknoloji olmasına rağmen bunların yaklaşımı genelde bakterilerin parmak izi sayılabilecek genlerinden kısa DNA dizilerinin PCR gibi bir yöntemle çoğaltılması, işaretlenmesi ve bazların çok hassas şekilde okunmasıdır (5). Örneğin, IonTorrent sistemi 150-200 baz uzunluğundaki DNA parçalarında bazlar arası hidrojen iyon konsantrasyonunu ölçer. Bu amaçla kullanılan başlıca gen ise yaklaşık 1650 baz uzunluğundaki 16S rRNA genidir. Çünkü tüm bakteri taksonları için ortak diziler ve değişken bölgeler barındıran bu gen

bakteriler arasındaki filogenetik yani atasal ilişkiyi gösterir. Aslında modern taksonomide dolayısıyla bakterilerin adlandırılmasında kullanılan en önemli kriter 16S rRNA genleri arasındaki benzerlik düzeyidir. Bu gen içindeki 6 değişken bölgenin DNA dizileri karşılaştırıldığında, tüm cinsleri, türleri hatta alt tipleri ayırt etmek mümkündür. Bu sistemin son ve en önemli aşaması ise milyonlarca DNA parçasının okunması ile elde edilen bilgilerin metagenomik analizle birleştirilmesi ve değerlendirilmesidir. Elde edilen diziler gen bankalarındaki bilgiler ile karşılaştırılarak incelenen dizinin hangi bakteriye ait olduğu bulunur. O dizi toplam kaç kere okunduysa, bu da o bakterinin toplam sayısını ve tüm mikrobiyom içindeki oranını verir. Okunacak DNA parçasının minimal okuma sayısı ve uzunluğu gibi limitler konularak metagenomik analizin güvenilirliği artırılabilir. Örneğin; 150 bazdan kısa parçaların okunmaması veya aynı dizinin en az 10 kez okunması gibi eşik değerler belirlenebilir. Bu yüzden bu teknoloji her türlü hatta en kompleks ortamlardaki mikrobiyomu tam ve kesin olarak belirlemek için en güvenilir yoldur. Bu teknikle mikrobiyomun en karışık ve yoğun olduğu bağırsakta 5 milyon toplam okuma içinde %99.8 kesinlikle 1000'den fazla bakteri taksonu bulunabilir ve sadece 10 adet bulunan bir tür belirlenebilir. 16S metagenomik analizin en önemli avantajlarından birisi ise in vitro ortamda

izole edilemeyen bakterileri bile göstermesidir (11). Ayrıca, aynı anda birkaç farklı örneğin mikrobiyomunun incelenebildiği sistemde toplam analiz 3 gün gibi kısa bir sürede bitmektedir. İşte mikrobiyomun bu kadar ayrıntılı ve sıkça çalışılmasını ve popüler bir konu haline gelmesini sağlayan aslında bu teknolojidir. Bu teknolojiye sahip olduğunda yapılacak işlem ise, incelenecek hedef popülasyonun ve organın belirlenmesi, karşılaştırılacak hayvan gruplarının ve kontrol gruplarının seçilmesi ve örneklerin toplanmasıdır. Toplanan örneklerdeki orijinal mikrop kompozisyonunun değişmemesi için örnekler alındıktan sonra dakikalar içinde dondurulmalı veya hemen işlenmelidir. Ayrıca örnek toplarken göz önünde bulundurulması gereken noktalardan birisi örneğin hedef yönelik olarak popülasyonu temsil ediyor olmasıdır.

Mikrobiyom sağlık ilişkisi: Farklı hayvan türlerinde farklı mikrop popülasyonları bulunabilir veya hayvanlardaki mikrop toplulukları çevrelerinden farklılık gösterebilir (4). Ayrıca bu farklılık aynı türün bireyleri veya genotipleri arasında ve hayvanın zaman içindeki gelişim dönemlerinde de görülebilmektedir.

Mikrobiyomun kompozisyonu ve fonksiyonu hayvan sağlığı ve hastalıklarında önemli bir rol oynar. Bu yüzden son zamanlarda araştırmalar, bu toplulukları şekillendiren ekolojik güçlerin belirlenmesine

yoğunlaşmıştır. Bağırsaktaki toplam bakteri sayısı, vücudun tüm hücrelerinden fazladır. Bağırsak mikrobiyomu (mikrobiyata) olarak ta adlandırılan bu topluluk, sadece kendisine bir yaşam alanı bulmakla kalmaz, konağın metabolik ve enerji homeostazından bağımsızlığa kadar birçok fizyolojik olaya katkı sağlar.

Son yıllarda yapılan çalışmalar mikrobiyomun bağımsızlık üzerindeki etkisinin ortamdaki bakterilerin kullanımı metabolizma ile ilişkili olduğunu göstermiştir (8, 9). Hayvan bağırsağı immun yanıtı düzenleyebilecek özellikte çeşitli metabolitler bulundurur. Bağırsak mikrobiyomu bu özellikteki çok sayıdaki küçük moleküllü sentezleyerek, parçalayarak veya düzenleyerek konağın metabolik kapasitesini tamamlar. Mikrobiyom konağın kendi kapasitesi ile metabolize edemediği kompleks besin maddelerini parçalar ve kullanılabilir hale getirir. Ayrıca mikrobiyom primer metabolitlerin üretilmesini ve sekonder metabolitlerin düzenlenmesini sağlar. Yağ asitleri, vitaminler, nöroaktif metabolitler ve amino asitler gibi bu tip mikrobiyal metabolitler doğrudan epitel homeostazı, immun sistem hücrelerinin üretimi ve gıda sindirimini nörolojik kontrolü gibi konağın normal fizyolojisi ile ilişkilidir.

Çeşitli çalışmalarda sağlıklılar ile hastalar arasında yoğunluk bakımından farklılık gösteren çeşitli metabolitler saptanmıştır. Bunlardan bazıları, örneğin indoller ve

kısa zincirli yağ asitleri hastalıklardan koruyucu etki gösterirken, bazılarının ise, örneğin trimetilamin 4-oksit (TMAO) ve 4-etilfenilsülfat (4-EPS) hastalığa duyarlılığı doğrudan arttırdığı bulunmuştur (8).

İmmun sistem ve mikrobiyota konağın fizyolojisini dengede tutmak ve kalıcı bir populasyon oluşturmak için sürekli etkileşim halindedirler. Hayvanlar mikropların varlığını ve faaliyetlerini doğal yapılarında bulunan mikrop sensörleri vasıtasıyla algılar. “Desen tanıyan reseptörler” (DTR) olarak bilinen bu reseptörle mikroplara ait aktif molekülleri ve dolayısıyla mikropları nonspesifik olarak tanırlar. Konağın immün sistemi ile mikrobiyomun metabolitleri arasında kurulan ilişki çeşitli hücre tiplerini kapsar (7). Klasik olarak immün sistemin parçası olarak bilinmemelerine rağmen epitel hücreleri bunların başında gelir. Bağırsak epitel hücreleri doğal DTR'lere sahiptirler, ve bu bakımdan mukozal bağışıklık sisteminin bir parçası olarak bağırsak homeostazına katkıda bulunurlar. Epitel hücrelerinin sağladığı bu denge bağırsakta sağlıklı bir mikrop topluluğunun kalıcı olmasını sağlarken patojenlerin yerleşmesini engeller. Epitel hücreleri bu işlevleri sırasında lokal miyeloid ve lenfoid hücreler ile yoğun bir iletişime girer ve çok çeşitli antimikrobiyal mekanizmalar kullanırlar.

Mikrobiyata bağırsaktaki olumlu etkisini daha çok kısa zincirli yağ asitleri (KZYA)

gibi metabolitler ile gösterir. KZYA'ler (asetat, propiyonat, butirat) hayvan tarafından sindirilemeyen karbonhidratların komensal anaerobik bakteriler tarafından fermentasyonu ile üretilir. Asetat, propiyonat ve butirat GPR41, GPR43 ve GPR109a gibi DTR'ler tarafından algılanır. Bu KZYA'leri bağırsak hücreleri tarafından enerji kaynağı olarak kullanılır. Bütirat bağırsak hücrelerinde enerji metabolizmasını düzenlerken, kolon epitel hücreleri butiratu primer enerji kaynağı olarak kullanırlar (örneğin mikropsuz farelerin kolonositleri otofaji ile kendilerini öldürürler) (10). Butirat bağırsak stem hücrelerinin çoğalmasını baskılayarak epitel bariyerin bütünlüğünün korunmasını sağlar. Bu özelliğe katkıda bulunan asetatin da infeksiyonlardan korunmada rolü olduğu gösterilmiştir.

Mikrobiyom hastalık ilişkisi: Yukarıda açıklanan temel mekanizmalar ile belirli mikroorganizma grupları sağlığın sürdürülmesine katkıda bulunurken, mikrobiyom dengesini bozan bazı mikroorganizma grupları gerek metabolik faaliyetleri gerekse ürettikleri özel maddeler ile hastalık ile ilişkilendirilebilirler. Mikrobiyom konusunda bu durum daha çok indirekt ilişkiyi ifade etmektedir. Örneğin, E.coli'nin buzağıda ishale neden olması mikrobiyom-hastalık ilişkisi kapsamına alınmazken (direkt neden-sonuç), E.coli'nin bağırsakta

çoğalmasına fırsat tanıyan veya metabolitleri ile bağışıklığı düşüren ve dengeyi bozan popülasyon faaliyetleri (indirekt ilişki) bu kapsamda değerlendirilir.

Hastalık ile ilişkili anlamında, bir bütün olarak mikrobiyomun saptanması ile elde edilen önemli faydalardan birisi, patojenlerin saptanması yanında bunların tüm mikrobiyom içindeki relatif yoğunluklarının ve diğer mikroplarla ilişkilerinin anlaşılabilmesidir. Böylece diğer yollarla sadece varlığı veya yokluğu söylenebilen patojenlerin veya komensallerin, gerçekten o hastalık ile ilişkili olup olamayacağı hakkında daha gerçekçi yorum yapılabilmektedir.

Mikrobiyom çalışmalarının en önemli avantaj veya getirilerinden birisi de mikroorganizmaların belirli metabolik özelliklerine göre gruplandırılabilmesi ve hastalıklarla ilişkilendirilebilmesidir (1). Bunda klasik filogenetik ilişki veya akrabalığa dayalı taksonomi yerine, belirli düzeydeki metabolik olay veya ürün esas alınarak, buna sahip mikroplar gruplandırılmakta ve toplam mikrop popülasyonu içindeki oranı hesaplanabilmektedir. Örneğin; belirli bir hastalıkta sülfat indirgeyen bakterilerin rolü olduğundan şüpheleniyorsa, mikrobiyom içindeki bu grup klasik bilgilere dayanılarak seçilmekte ve mikrop popülasyonu içinde ne kadar yer tuttukları normal hayvanların

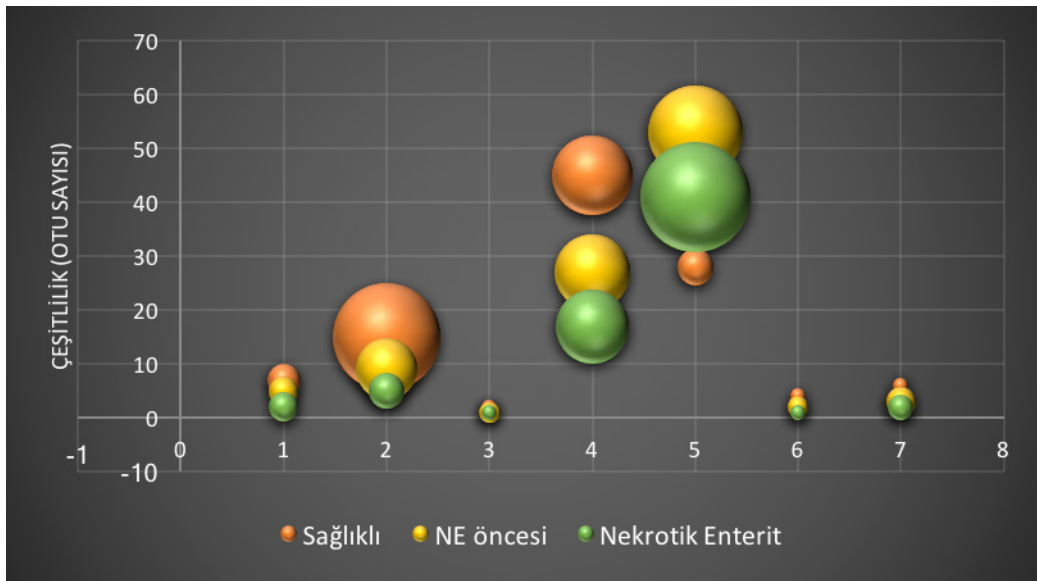
değerleri ile karşılaştırılarak belirlenmektedir. Normal popülasyonda belirli bir yüzdenin altında bulunan SRB, hastalıklı popülasyonda istatistiksel olarak önemli oranda yüksekse, o mikrop grubu ile hastalık arasında ilişki kurulmuş olmaktadır. Eğer hastalığın patogenezi baştan bilinmiyorsa, bu bulgu ayrıca, hastalığın sülfat metabolizması ilişkisi olabileceğine dair ipucu da vermektedir. Tüm bu karşılaştırmalar belli bir sürü içindeki hayvanlar arasında yapılabildiği gibi, farklı sürülerin birlikte değerlendirilmesi ile de yapılmaktadır.

Türkiye’de mikrobiyom çalışmaları:

Türkiye’de tüm sektör ve akademik branşlar içinde metagenomik analiz yoluyla mikrobiyomun incelenebildiği tek kurum Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalıdır. Bu alanda geniş kapsamlı araştırmalar yapılır ve desteklenirken, başta tıp olmak üzere gıda sektörüne de rutin hizmet verilmektedir. Tüm bu çalışmalar yapılmadan önce de her hayvan türünde her mukozal sistemin sağlıklı baz mikrobiyomunu belirlemek gerekmektedir. Böylece hangi hastalıkta hangi mikropların görüldüğünü veya ön plana çıktığını anlamak mümkün olmaktadır. Bu maksatla halen tavuklarda zaman periyotlarında bağırsak ve trakhea mikrobiyomunun değişimi, bağırsak bölümlerindeki ve solunum yollarındaki

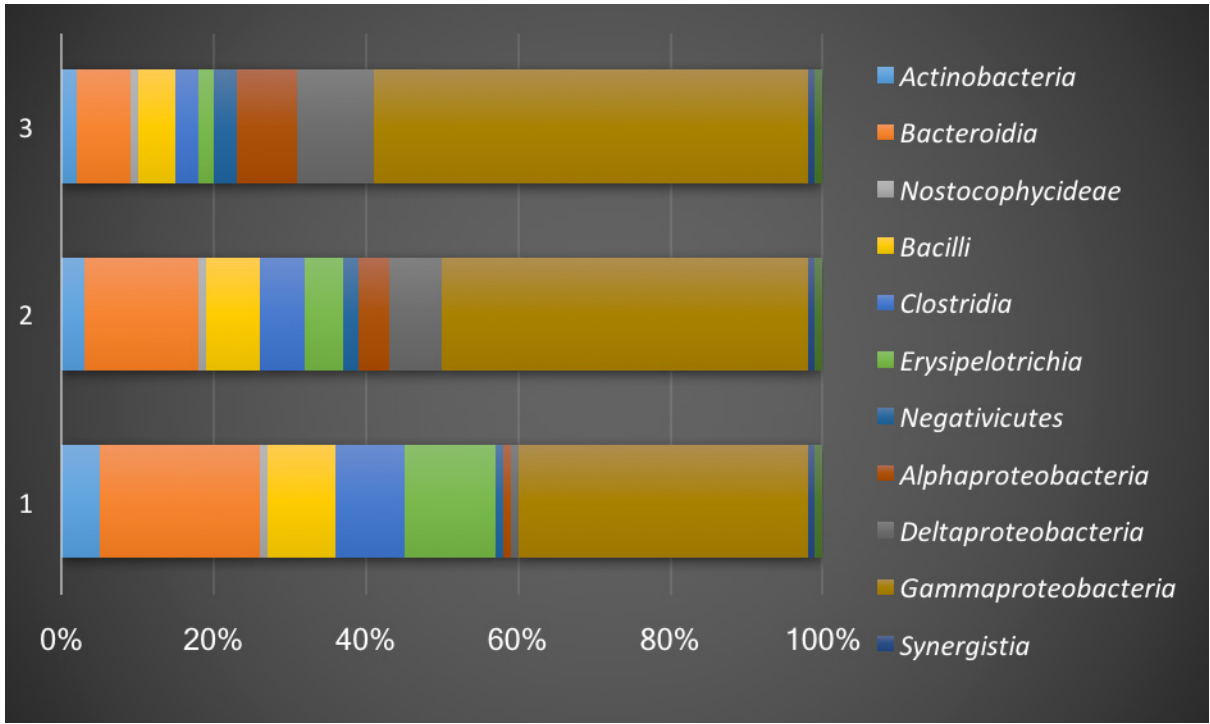
mikrobiyom farklılığı ve alandaki tavuk yoğunluğunun mikrobiyom üzerindeki etkisi ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Ayrıca hastalık ve infeksiyonlardaki mikrobiyom ilişkisi ile ilgili olarak, broilerlerde nekrotik enterit ile bağırsak mikrobiyomu arasındaki ilişkinin ve tavuklarda *Salmonella* kolonizasyonunu etkileyen bağırsak

mikrobiyomunun saptanmasına yönelik projeler devam etmektedir (Şekil 3). Kanatlılar dışında koyunlarda kazeöz lenfadenitte deri mikrobiyomu, sığırların infertilite vakalarında genital kanal mikrobiyomu ve koyunlarda paratüberküloz ile ilişkili bağırsak mikrobiyomu konularındaki araştırmalar devam etmektedir (Şekil 4).



Şekil 3: Broiler piliçlerde nekrotik enteritis gelişimi ile ilgili bağırsak mikrobiyomunun filum düzeyinde analizi. Çeşitlilik bir filum içinde saptanan OTU (takonomik bakteri grubu) sayısını, kürenin çapı o filumun relatif oranını göstermektedir. OTU sayısının ve çeşitliliğin yüksekliği patogenez ile pozitif veya negatif ilişkiye işaret etmektedir. Filumlar; 1.*Actinobacteria*, 2.*Bacteroides*, 3.*Cyanobacteria*, 4.*Firmicutes*, 5.*Proteobacteria*, 6.*Synergistetes*, 7.*Tenericutes*

Figure 3: Phylogenetic analysis of intestinal microbiome associated with development of necrotic enteritis in broiler chickens. Diversity indicates the number of OTU (taxonomic bacterial group) that is detected in a phylum, and the relative diameter of the flower is the relative proportion of that filament. The high number of OTUs and diversity indicate a positive or negative association with pathogenesis. Phylas; 1.*Actinobacteria*, 2.*Bacteroides*, 3.*Cyanobacteria*, 4.*Firmicutes*, 5.*Proteobacteria*, 6.*Synergistetes*, 7.*Tenericutes*.



Şekil 4: Üç farklı bölgedeki koyun sürüsünde paratüberküloz ile ilişkili dışkı mikrobiyomundaki bakteri sınıflarının relatif yüzde oranları. Sürüler farklı coğrafik bölgelerde olmalarına rağmen patogenezele ilişkili olabilecek bakteri gruplarının dağılımının benzer olduğu görülmektedir.

Figure 4: Relative percentages of bacterial classes in paratuberculosis-associated faecal microbiology across sheep in three different regions. Despite being in different geographical regions, the distribution of bacterial groups that may be associated with pathogenesis seems to be similar.

Hastalık problemlerine çözüm üretmek için ise çeşitli antimikrobiyal yaklaşımların mikrobiyom üzerindeki etkisi ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır.

Mikrobiyom çalışmalarından ilginç ve değerli bilgiler elde edilmektedir. İon Torrent sisteminin milyonlarca DNA dizisi içinde 10 tekrara kadar hassas okuma yapabilmesi, daha önce Türkiye’de hiç bilinmeyen veya dünyada

çok az bulunan bakterilerin bile saptanmasına olanak sağlamıştır (Örneğin, *Campylobacter avium*, *Helicobacter brantae*). Bu kadar düşük sayıda mikropun bile saptanabilmesi, özellikle bazı infeksiyonların başlangıç veya kolonizasyon aşamasında yakalanabilmesi imkanını doğurmaktadır. Örneğin tavuk bağırsağında indikatör bakterilerin düşük miktarlarınının 16S metagenomik analizle

bulunması henüz klinik belirtileri başlamadan birkaç gün önce nekrotik enteritin habercisi olmaktadır.

Doğumdan erişkinliğe kadar geçen süreçte mikrobiyomun gelişimi ile çalışmalar ilginç sonuçlar ortaya koymuştur. Örneğin, normal doğum sonrasında yavruların barsak mikrobiyomu anne genital kanalını model alırken, sezeryanla doğan yavrularda bağırsak mikrobiyomu daha çok derinin kompozisyonuna benzemektedir. Ayrıca, erişkin dönemde önemli besin ve çevre değişikliği olmazsa bağırsak mikrobiyomu stabilken, yeni doğandan erişkinliğe kadar mikrobiyom yapısı dinamik bir seyir izlemektedir. Bu sürede, farklı metabolik fonksiyonları yürüten ana bakteri gruplarının relatif yoğunluklarında önemli değişiklikler olmaktadır. Bu değişikliklerin bir kısmı, yaşla değişen beslenme ve fizyolojiye bağlanırken, tahmin edilemeyen çevresel etkiler mikrobiyomun şekillenmesinde önemli rol oynamaktadır. Örneğin, yeni doğan veya yavrulara uygulanan antibiyotikler, hayvanların sonraki yaşamlarında mikrobiyomda geçici veya kalıcı değişiklikler oluşturmaktadırlar (3). Bazı antibiyotiklerin neden olduğu değişim mikrobiyomu olumsuz etkilerken, bazıları olumlu sonuçlar doğurmaktadır.

Genelde mikrobiyal etiyojisi olan hastalıklarda mikrobiyom çeşitliliğinin azalırken, sağlıklıda çoğaldığı görülmektedir. Bu da mikrobiyomu taksonomik açıdan bilmek kadar, ortamdaki mikrop çeşitliliğinin ve zenginliğinin de önemli olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalardan bir hayvanın aynı organında farklı mikrobiyoma sahip ekolojik alanların bulunabileceği anlaşılmıştır. Örneğin köpeklerin farklı vücut bölgelerindeki deri mikrobiyomunda bulunan bakteri grupları ve relatif sıklıkları arasında önemli farklılıklar vardır.

Son olarak, mikrobiyom çalışmalarının farklı alanlarda kullanımı ile ilgili örnek vererek konunun potansiyeli gösterilebilir. Bunların çoğunda mikrobiyom ham verilerine uygulanan biyoistatistik veya biyoinformatik yöntemlerin katkısını da unutmamak gerekir. Sığırrumen ve bağırsak mikrobiyomundan yola çıkarak metan üretim miktarını modellemek ve dolayısıyla dünya atmosferindeki etkisini hesaplamak mümkündür. Daha önce sadece genomik analizi ile elde edilebilen bazı hastalıkların risk analizlerini mikrobiyomla ilişkilendirerek yapmak mümkündür. Bazı verim özelliklerini (örn. süt yağı oranı, yemden yararlanma oranı) mikrobiyomdaki bazı bakteri grupları ile ilişkilendirmek ve yetiştirmeyi yönlendirmek mümkündür.

Bu alandaki son ve en çarpıcı örnek ise mikrobiyom nakli ile istenen özelliklerde ve sağlıklı hayvanlar elde etmenin mümkün olmasıdır.

Kaynaklar

1. **Choi KY, Lee TK, Sul WJ** (2015): *Metagenomic Analysis of Chicken Gut Microbiota for Improving Metabolism and Health of Chickens-A Review*. Asian Australas J Anim Sci, **28**, 1217-1225.
2. **Deusch S, Tilocca B, Camarinha-Silva A, Seifert J** (2015): *News in livestock research - use of Omics-technologies to study the microbiota in the gastrointestinal tract of farm animals*. Computation Struct Biotechnol J, **13**, 55-63.
3. **Garmendia L, Hernandez A, Sanchez MB, Martinez JL** (2012): *Metagenomics and antibiotics*. Clin Microbiol Infect, **18**, 27-31.
4. **Hanning I, Diaz-Sanchez S** (2015): *The functionality of the gastrointestinal microbiome in non-human animals*. Microbiome, **3**, 51.
5. **Highlander SK** (2012): *High throughput sequencing methods for microbiome profiling: application to food animal systems*. Anim Hlth Res Rev, **13**, 40-53.
6. **Hooda S, Minamoto Y, Suchodolski JS, Swanson KS** (2012): *Current state of knowledge: the canine gastrointestinal microbiome*. Anim Hlth Res Rev, **13**, 78-88.
7. **Lee YK, Mazmanian SK** (2010): *Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system?* Science, **330**, 1768-1773.
8. **Levy M, Blacher E, Elinav E** (2017): *Microbiome, metabolites and host immunity*. Curr Opin Microbiol, **35**, 8-15.
9. **Santero E, Floriano B, Govantes F** (2016): *Harnessing the power of microbial metabolism*. Curr Opin Microbiol, **31**, 63-69.
10. **Stanley D, Hughes RJ, Moore RJ** (2014): *Microbiota of the chicken gastrointestinal tract: influence on health, productivity and disease*. Appl Microbiol Biotechnol, **98**, 4301-4310.
11. **Solden L, Lloyd K, Wrighton K** (2016): *The bright side of microbial dark matter: lessons learned from the uncultivated majority*. Curr Opin Microbiol, **31**, 217-226.

Geliş Tarihi: 12.04.2017 Kabul Tarihi: 21.04.2017

Yazışma Adresi:

Prof. Dr. K. Serdar DİKER
Ankara Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Mikrobiyoloji AD.
06110, Dışkapı, Ankara, Türkiye.
diker@ankara.edu.tr