

Gıda kaynaklı hastalıklarda intestinal mikrobiyotanın önemi

Importance of intestinal microbiota in foodborne diseases

Lütfiye PARLAK¹, Derya DİKMEN¹

ÖZET

Gıda kaynaklı patojenlerin neden olduğu hastalıklar her yıl milyonlarca kişiyi etkileyen ve özellikle çocuk ölümlerine neden olan önemli bir sağlık sorunudur. Gıdaların üretimi, hazırlığı, pişirilmesi ve tüketimi esnasında yapılan yanlış uygulamalar ve meydana gelen patojen kontaminasyonu gıda kaynaklı patojenlerin neden olduğu hastalıklara yol açmaktadır. Gıda kaynaklı birçok patojen vardır fakat bu hastalıkların çoğu bakteriyel kaynaklıdır. İnsan gastrointestinal sistem mikrobiyotası da trilyonlarca bakteri ile kolonize olmasına rağmen bu bakteriler konak ile simbiyotik bir ilişki içerisinde. Vücutta ek bir organ olarak düşünülecek kadar fonksiyona sahip olan bağırsak mikrobiyotası, gastrointestinal sisteme alınan patojen bakterilerin çoğalmasının ve enfeksiyona neden olmasının önlenmesi için sahip olduğu kolonizasyon direnci mekanizmaları ile konak savunmasına katkıda bulunur. Sağlıklı bağırsak mikrobiyotası patojen bakteriler ile antibakteriyel bileşikler ve inhibitör metabolitler üreterek ve teması bağılı öldürme yoluyla patojen virülansına müdahale ederek fiziksel alan, eser elementler, vitaminler, karbon kaynakları gibi gıda kaynakları ve metabolitler için yarışa girerek doğrudan mücadele etmektedir. Ayrıca hem bağırsak epitel

ABSTRACT

Foodborne diseases are an important health problem that affect millions of people every year and especially lead to children mortality. Malpractices did during the production, preparation, cooking, and consumption of foods and the occurrence of pathogen contamination lead to diseases caused foodborne disease. There are many foodborne pathogens, but most of these diseases occur from bacterial sources. Although the microbiota of the human gastrointestinal system is colonized by trillions of bacteria, these bacteria are in a symbiotic relationship with the host. The intestinal microbiota with enough function to be considered as an additional organ in the body contributes to host defense with the mechanisms of colonization resistance, to prevent the colonization of pathogenic bacteria enter to the gastrointestinal system and prevent to develop infection by pathogenic bacteria. The healthy intestinal microbiota fights directly against pathogen bacteria by producing antibacterial compounds and inhibitory metabolites and by contact-dependent killing; by interfering with pathogen virulence; entering the race for the physical area, food sources and metabolites such as trace elements, vitamins, carbon sources. In addition, regulation of the intestinal epithelial cell

¹Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara



İletişim / Corresponding Author : Derya DİKMEN

Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü Ankara - Türkiye

E-posta / E-mail : ddikmen@hacettepe.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 21.05.2019

Kabul Tarihi / Accepted : 12.10.2019

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2019.54926

Parlak L, Dikmen D. Gıda kaynaklı hastalıklarda intestinal mikrobiyotanın önemi. Turk Hij Den Biyol Derg, 2020; 77(4): 497-508

bariyerini hem de ilişkili immün doku fonksiyonlarını koruyarak konağın bağırsak epitel hücre fonksiyonunun düzenlenmesi, doğuştan gelen bağışıklığın uyarılması ve kazanılmış bağışıklık yanıtlarını, B hücrelerini, T hücrelerini ve doğrudan antijen sunumunu modüle ederek de dolaylı yoldan mücadele etmekte ve böylece patojenlerin bağırsak yüzeylerine bağlanmasını ve çoğalarak enfeksiyon oluşturmalarını önlemektedir. Bağırsak mikrobiyotası başta diyet ve antibiyotik kullanımı olmak üzere birçok faktörden etkilenmektedir. Sağlıklı bağırsak mikrobiyotasının bozulması ise kolonizasyon direncinde azalmaya ve bununla beraber patojenlere karşı duyarlılıkta artışa neden olmaktadır. Bu nedenle gıda kaynaklı patojenlerin neden olduğu hastalıklarda bağırsak mikrobiyotası oldukça önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Gıda kaynaklı hastalıklar, kolonizasyon direnci, mikrobiyota

function by preserving both intestinal epithelial barrier and related immune tissue functions, stimulation of innate immunity and by modulating adaptive immune responses, B cells, T cells, and direct antigen presentation; thus, it prevents binding of pathogens bacteria to the intestinal surfaces and developing an infection by colonization. The intestinal microbiota is influenced by many factors, especially dietary and antibiotic use. Unhealthy intestinal microbiota causes a decrease in the resistance to colonization and therefore an increase in susceptibility to pathogens. Therefore, the intestinal microbiota is very important in foodborne diseases. In this review, antimicrobial mechanisms of intestinal microbiota against foodborne bacterial pathogens have been discussed.

Key Words: Foodborne disease, colonization resistance, microbiota

GİRİŞ

İnsan vücudunda en geniş yüzey alanına sahip olan gastrointestinal sistem (GİS), mikrobiyota olarak adlandırılan trilyonlarca bakteri ve yüzlerce kommensal bakteri türü ile kolonizedir (1, 2). Bu bakteriler esas olarak konak ile simbiyotik bir ilişki içinde bulunur (1, 3). Mikrobiyota, bir yandan bağışıklık sisteminin uygun şekilde geliştirilmesi, besinlerin sindirimi ve emilimi, vitaminlerin üretimi ve hem besin metabolizmasına hem de gastrointestinal immün sisteminin gelişimine ve fonksiyonuna katkıda bulunur; öte yandan konak da bakteri topluluklarının hayatta kalmasını sağlamak için zengin besleyici yerler sağlar (1, 3-6). Ancak konağın karşılaştığı bakteriler yalnızca simbiyotik bakteriler değildir (1). Gastrointestinal sistem dış ortamdaki gıda kaynaklı patojen bakterilere de maruz kalır (5).

Gıda kaynaklı hastalıklar dünya çapında önemli

fakat önlenilebilir bir sağlık sorunudur (7, 8). 250'den fazla farklı besin kaynaklı hastalık tanımlanmıştır (9). Bu hastalıkların çoğu, çeşitli bakteri, virüs ve parazitlerin neden olduğu enfeksiyonlardır (8, 9). HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Points- Tehlike Analizi ve Kritik Kontrol Noktaları) kurallarını uygulayan gıda güvenliği yönetim sistemlerinin geliştirilmesiyle beraber çoğu ülkede özellikle gıda kaynaklı hastalık vakalarında ciddi bir azalma olmuştur (10). Buna rağmen Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre dünyada neredeyse her 10 kişiden biri gıda kaynaklı patojenler nedeniyle hastalanmaktadır ve her yıl hastalanan 600 milyon kişiden yaklaşık 125.000'i beş yaş altı çocuklar olmak üzere 420.000 kişi hayatını kaybetmektedir (11). Gıda zinciri, herhangi bir noktada kontaminasyon nedeniyle bozulabilir (10). Gıdaların üretim, hazırlık, pişirme

ve tüketim esnasında yapılan hijyenik olmayan ve yanlış uygulamalar gıda kaynaklı hastalıklara neden olmaktadır (12). Et, süt ve ürünleri gibi hayvansal kökenli gıdalar da dahil olmak üzere çiğ, yeterince pişirilmemiş gıdaların tüketimi; dışkı ile kontamine olmuş, yıkanmamış meyve ve sebzeler; balık ve kabuklu deniz ürünleri gibi çiğ deniz ürünleri, besin kaynaklı hastalıklarla ilişkili başlıca etmenlerdir (7, 11). Gıda kaynaklı hastalıklara gıda güvenliğini tehdit eden fiziksel, kimyasal ve biyolojik etmenler neden olabilir. Ancak patojen bakteriler gıda kaynaklı hastalıkların ana nedenidir (13). *Salmonella* spp., *Clostridium perfringens*, *Campylobacter* spp. başta olmak üzere *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli*, *Yersinia enterocolitica*, *Shigella* spp., *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Bacillus cereus* ve *Staphylococcus aureus*'un gıda kaynaklı hastalıklara neden olduğu ve yılda milyonlarca insanı etkilediği bilinen en yaygın bakteriyel patojenlerdendir (11, 12).

Sağlıklı mikrobiota, patojenlerin büyümesinin, kalıcılığın ve ardından enfeksiyonun önlenmesi anlamına gelen kolonizasyon direncinde önemli bir rol oynar ve mukozal bağışıklık sistemi üzerinde üzerindeki etkileriyle konak savunmasına katkıda bulunur (14, 15). Doğal korumanın altında yatan mekanizmalar hala tam olarak netliğe kavuşmamıştır (16). Ancak yapılan çalışmalarda (17-19), normal bağırsak mikrobiyotasının patojenlere karşı koruduğu iddiasını destekleyen çok sayıda veri vardır. Mikrobiyotaya sahip olmayan germ-free hayvanlarla yapılan çalışmalarda, bu hayvanların *Shigella flexneri*, *L. monocytogenes*, *Clostridium difficile* ve *Salmonella enterica* gibi enfeksiyonlara karşı konvansiyonel hayvanlardan daha az direnç gösterdikleri ve enfeksiyon duyarlılıklarının arttığı gösterilmiştir (17-19).

Bu derlemede, gıda kaynaklı patojenlere karşı insan doğal intestinal mikrobiyotasının antimikrobiyal mekanizmaları ele alınmıştır.

İnsan mikrobiyotası

Yakın zamana kadar infant GIS'in steril olduğu

kabul edilmiştir. Fakat yapılan çalışmalarda, GIS'deki kolonizasyonun aslında doğumdan önce başladığı anlaşılmıştır (20, 21). Doğumla beraber insan gastrointestinal sistemi çeşitli arkea, bakteri, mantar, virüs ve mikroökaryot topluluklar ile hızla kolonize olmaktadır. Yaşamın ilk yıllarında mikroorganizmaların kolonizasyonu yetişkinlere göre daha az çeşitlidir ve birçok faktörden etkilenir (3, 14).

Vücut ağırlığının yaklaşık 2 kg'ını oluşturan intestinal alan, yüzlerce türden oluşan yaklaşık 100 trilyon (10¹⁴) mikroorganizma içerdiği ve insan vücudundaki hücre sayısından 10 kat daha fazla olduğu tahmin edilmektedir (22, 23). Yemek borusu ve midedeki bakteri sayısı 101 ila 103 arasında değişiklik gösterirken, ince bağırsağa geçişle artış göstermekte ve kolonda ise 1 gram, dışkıda 10¹⁴'e kadar ulaşabilmektedir (22). GIS mikrobiyota bileşimi bireyler arası farklılık göstermesine rağmen, sağlıklı yetişkin bir mikrobiyotanın çoğunluğu *Bacteroidetes* ve *Firmicutes*'in hakimiyetiyle beraber *Actinobacteria* ve *Proteobacteria* olmak üzere dört ana filumdan ve bunlara ek olarak *Verrucomicrobia*, *Fusobacteria* ve *Cyanobacteria* gibi birçok küçük filumdan oluşur (2, 16, 24). Bu filumlar, farklı mikro ortamlardan ve besin kullanılabilirliğinden etkilenen GI (gastro intestinal) kanal boyunca değişir (24, 25). Yeni doğan bağırsağındaki oksijenin bolluğu nedeniyle, yaşamın ilk haftasında bulunan mikrobiyotada, çoğunlukla *Proteobacteria* türleri (örneğin, *Escherichia*, *Klebsiella* ve *Enterobacter*'e ait türleri) gibi fakültatif anaeroblar baskındır. *Proteobacteria* ait türlerinin bağırsağı, sağlıklı yetişkin mikrobiyotasında bol bulunan diğer anaerobların kolonizasyonu için hazırladığı söylenebilir (26).

Toplam bakteri yoğunluğu kolonda ince bağırsaktan daha fazladır. *Firmicutes* ve *Bacteroidetes*, kolondaki bakteriyel popülasyonun %90'ından fazlasını oluştururken *Actinobacteria* ve *Proteobacteria* düşük miktarda bulunur (2, 26). Genel olarak, *Firmicutes* filumunun bir üyesi olan *Lactobacillus* ve *Proteobacteria*, ince bağırsağın başlıca elemanlarıdır (2, 4). *Firmicutes* filumu, temel olarak Gram pozitif

aerobik ve anaerobik bakterilerden oluşur ve bu filumun üyeleri, yararlı ve koruyucu ile patojenik arasında değişen *Clostridia* türleridir. Potansiyel olarak patojenik olan streptokoklar, enterokoklar ve stafilkoklar da *Firmicutes*'dir. *Bacteroidetes* filumu ise bağırsak ortamına son derece iyi adapte olan Gram negatif bakterileridir (24). Konağın sindirim enzimlerine dirençli olan kompleks polisakaritleri sindirir (2). Aktinobakteriler, genellikle *Bifidobacterium* cinsi gibi faydalı olduğu düşünülen ve birçok probiyotik preparasyona dahil edilen Gram pozitif bakterilerdir (4, 24). *Proteobacteria* filumu ise, *E. coli* ve *Klebsiella pneumoniae* dahil olmak üzere, özellikle *Enterobacteriaceae* familyası olan Gram negatif bakterileri içerir (24).

Bağırsak mikrobiyotası, vücutta ek bir organ olarak düşünülecek kadar fonksiyona sahiptir. Bağırsaklarda patojen kolonizasyonunu önler, immün gelişimi ve homeostazi, konak hücre proliferasyonunu, vaskülarizasyonu, nörolojik sinyalizasyonu, intestinal endokrin fonksiyonları, kemik yoğunluğunu, enerji biyojenezini de etkiler. Vitamin, nörotransmitter ve steroid hormon sentezler (22, 24, 27). Dalı zincirli ve aromatik amino asitlerin, besin bileşenlerinin, safra tuzlarının, ilaçların ve ksenobiyotiklerin metabolizmasında rol oynar. Mikrobiyotanın etkisi bağırsakla sınırlı değildir ve beyin de dahil olmak üzere çoğu organın fizyolojisini etkiler (24, 27).

Bakteriyel patojenlerin gastrointestinal sisteme girişi

GİS, konakçının hem simbiyotik hem de patojenik olan çeşitli mikroorganizma dizileriyle etkileşime girdiği karmaşık bir ortamdır. Besin veya su ile alınan bakteriler, öncelikle midedeki gastrik asit nedeni ile asit ortama (pH=2) daha sonra ise duodenumda daha yüksek pH'a (pH=6) maruz kalır (28, 29). Ancak asite dirençli bir miktar bakteri ince bağırsağa geçebilir. Alınan bakterilerin bazıları zararsız bir şekilde bağırsak mukozasında kolonize olurken, çoğu bakteri ise GİS'den atılır. Eğer bağırsak mukozasını normal flora kolonize ederse, inflamatuvar yanıtı ve doku

hasarına neden olan metabolik olayları tetiklemez (13). Alınan bakteriler probiyotik ise, mikrobiyotanın şekillenmesini ve çeşitlenmesini sağlayarak metabolik üretkenliği geliştirir. Eğer bakteriler mikrobiyotada küçük ve olumsuz değişikliklere neden olursa hızla düzeltilerek normal duruma geri döndürülür (6). Gİ kanalına giren çoğu bakteri, mikrobiyal bağlanma ile aktive olan bir süreç olan normal bağırsak mukozasını kolonileştirme kabiliyetine sahip değildir. Bağlanma, bakterinin konak hücrenin yüzeyine bağlanmasını içeren spesifik bir olaydır ve bakterinin, konağın epitel hücresine bağlanması GİS'den atılmasını geciktirir (13, 28). Ancak alınan bakteriler patojen ise mikrobiyotada disbiosis oluşturabilir (6). Hastalık meydana getirebilmek için patojenlerin, bağırsak lümeninde çoğalarak yeterli bir popülasyon yoğunluğuna ulaşması gerekir (16). Bu nedenle, bakteriler GİS'i kolonize etmek ve epitel bariyeri geçmek için çeşitli stratejiler geliştirir. Patojen bakteriler, çeşitli bağlanma faktörleri, biyofilm oluşumuna izin veren hücre dışı matrisler üretirler. Farklı metabolitleri algılama sistemleri sayesinde mikrobiyotaya karşı yarışarak bağırsakları kolonize edebilirler (29, 30). Böylece GİS'e giren bakterilerin az bir miktarı hastalığa neden olabilir. Fakat bunun için bakterinin bir dizi daha antimikrobiyal mekanizmayı da aşması gerekir (16, 22).

Bağırsak mikrobiyotasının antimikrobiyal direnç mekanizmaları

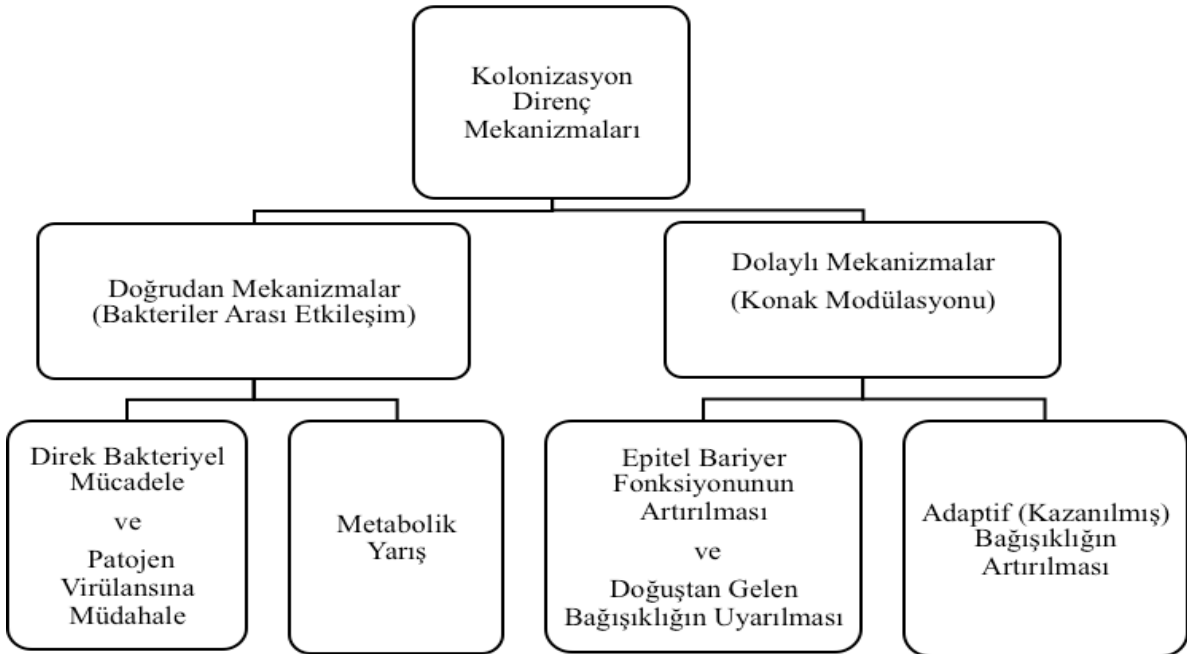
Mikrobiyotadaki bakterilerin varlığı genel olarak faydalı olsa da, patojen bakterilerin ekstraintestinal organlara yayılması veya enterik patojenik bakterilerin büyümesi konak için ciddi sağlık sorunlarına neden olabilir ve bağırsakların geniş yüzey alanı da bu riski artırmaktadır (5, 31). Bu nedenle patojenlerin, bağırsak lümeninde çoğalarak hastalığa neden olmasının önlenmesi ve dengenin korunması için çeşitli mekanizmalar mevcuttur (16, 22). Bu mekanizmalar, trilyonlarca kommensal bakterinin bağırsak lümenini kapladığı ve kompleks mikrobiyal ağlarla birbirleriyle olduğu gibi konakçı ile de yakından etkileşime girdiği

bağırsakta en iyi şekilde karakterize edilmiştir (32). Bağırsak mikrobiyotasının, bakterilerin aşırı miktarda çoğalmasının engellenmesi, ekstraintestinal organlara yayılması veya bağırsağın patojenlerin kolonizasyonundan koruması ve enfeksiyona en başından müdahale etmesi kolonizasyon direnci olarak adlandırılır (2, 16). Mikrobiyota bakteriler arası etkileşim ve konak modülasyonu olmak üzere iki mekanizma ile patojenlere karşı kolonizasyon direnci sağlamaktadır (Şekil 1) (4, 33).

1. Doğrudan mekanizmalar (Bakteriler arası etkileşim)

Patojen büyümesinin inhibisyonu; doğrudan bakteri yok edici mekanizmalar, besin ve yer yarışı ve patojenlerin spesifik virülans mekanizmalarını zayıflatma yoluyla meydana gelebilir (4, 33).

Metabolik yarış: Kommensal bağırsak bakteriyel florası ve enterik bakteriyel patojenler, ihtiyaçları olan nişler ile çeşitli karbon ve enerji kaynakları, demir gibi eser elementler, B12 gibi vitaminleri içeren bazı önemli besin kaynaklarını paylaşır. Ayrıca konakçı epitel hücrelerini kolonileştirmek, besin maddelerine kolay ulaşmak ve bağırsak boyunca çoğalmak için de benzer ekolojik nişlere ihtiyaç duyar. Bu yüzden bakterilerin bağırsakta sınırlı besin kaynakları ve aynı zamanda fiziksel alan için rekabet etmesi gerekir. Kommensal bakteriler, metabolik kaynaklar için enterik patojenlerle yarışarak, ihtiyacı olan aminoasitleri ve organik asitleri tüketir, bu da patojenik bakterilerin yarış dışı kalmasına, açlığına ve ölümüne neden olur. Böylece bağırsak yüzeylerine patojenik mikroorganizmaların bağlanmasını ve çoğalmasını önler, patojen kolonizasyonunu



Şekil 1. Bağırsak mikrobiyotasının kolonizasyon direnç mekanizmaları (4, 32)

ve enfeksiyonu sınırlamada, yani kolonizasyon direncinde kritik bir rol oynar (16, 23, 33-36). Ayrıca kommensal bakteriler, konakçı ve diğer bakterilerin erişemediği kompleks polisakaritlerin sindirimini sağlayan birçok gene sahiptir. Bu bakteriler tarafından serbest bırakılan metabolitler, diğer kommensal bakteriler tarafından tüketilmektedir. Mikrobiyota kompozisyonunda değişiklik meydana geldiğinde kommensal bakteriler tarafından tüketilemeyen besin kaynakları ve metabolitlerin, patojenik bakteriler tarafından tüketilmesiyle patojen kolonizasyonuna destek vermektedir (36). Ek olarak bakteriler oksijen için de yarışa girerek en sık karşılaşılan patojenler olan anaerobik fakültatif patojenlerin büyümesini engelleyebilir (16). Sağlıklı bir bağırsak mikrobiyotası, böylece gelen patojenleri yarışarak saf dışı bırakabilir (23).

Direk bakteriyel mücadele ve patojen virülansına müdahale: Kommensal bakteriler, patojenlerin ve diğer komşu bakteri türlerinin yapışmasını, çoğalmasını, hayatta kalmasını ve kolonizasyonunu engelleyen bazı antimikrobiyaller üretir (23, 37, 38). Üretilen intestinal bakteriyosinler, mikrosinler ve enterotoksinler gibi antimikrobiyaller; patojenik bakterileri hedef alarak bu bakterileri öldürebilir veya büyümesini inhibe ederek kolonizasyonunu doğrudan bloke edebilir (4, 23, 39-41). Bağırsak mikrobiyotasının patojenlere karşı doğrudan inhibe edici bir başka etkisi de safra asitlerini içeren bir mekanizmadır. Karaciğerde üretilen ve duodenumdan salınan safra asitleri daha sonra bağırsak mikrobiyotası tarafından antibakteriyel faktörler olarak patojen bakterilere etki edebilen sayısız sekonder safra asidi haline getirilir (41). Kommensal bakteriler, diğer bakteriyel türlerin büyümesini, antibakteriyel bileşiklerin ve inhibitör metabolitlerin yanı sıra temasa bağlı öldürme yoluyla da sınırlayabilir. Birçok Gram negatif bakteri türü, sahip oldukları Tip-VI salgılama sistemi (T6SS) kullanarak komşu hücreleri doğrudan antagonize edebilir (33). T6SS, sadece Gram negatif bakterilerde bulunan ve efektör moleküllerin Gram negatif

bakterilerin iç ve dış zarlarına ve bitişik bakteri veya ökaryotik hücrelere taşınmasına izin veren kompleks yapılardır. Bu nedenle, antimikrobiyal bileşiklerden veya metabolizmanın toksik yan ürünlerinden farklı olarak, T6SS aktivitesi, antagonizm için hücreden hücreye temas gerektirir. İletilen efektör maddeler genellikle bir antimikrobiyal toksindir ve çeşitli etki mekanizmaları ile komşu hücreleri antagonize eder (2, 42). Ayrıca kommensal bakteriler, virülans gen ekspresyonunun entegre ettiği, çeşitli çevresel ipuçlarını modifiye ederek patojen virülans mekanizmalarını doğrudan etkileyebilir (33). Ek olarak bu bakterilerin ürettiği çeşitli kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) ve çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) gibi metabolik yan ürünler de, konakçı bağışıklığını modüle etmenin yanında çeşitli patojenlerin virülans gen ekspresyonuna doğrudan modüle etmektedir (23, 33).

2. Dolaylı mekanizmalar (Konak modülasyonu)

Mikrobiyota, bağırsak epitel bariyeri ile doğuştan gelen ve adaptif immün sistemlerini geliştirmelerine aracılık eder ve kolonizasyon direncini artırarak enfeksiyona duyarlılığı azaltabilir (33). Tablo 1'de besin kaynaklı hastalıklara neden olan bazı önemli bakterilerin intestinal epitel hücrelere bağlanma yolu ve mikrobiyotada karşılaştıkları kolonizasyon direnci örnekleri gösterilmektedir (32, 34, 35, 34, 43-47).

Epitel bariyer fonksiyonunun artırılması ve doğuştan gelen bağışıklığın uyarılması: Sağlıklı bağırsak mikrobiyotası, hem epitel bariyerini hem de ilişkili immün doku fonksiyonlarını koruyarak konak intestinal epitel hücre fonksiyonunun düzenlenmesi yoluyla enterik bakteriyel patojenlerin kolonizasyon ve enfeksiyonuna karşı koruma sağlar (48). Enterositler, panet hücreleri ve goblet hücreleri gibi farklı hücre tiplerinden oluşan bağırsak mukozasının epiteli, bakteri ürünlerinin ve potansiyel antijenlerin geçişini engelleyen sıkı bir bariyer oluşturur (22, 37). Fakat bağırsak epiteli besin ve su alışverişine uyum sağlamak için yalnızca tek tabakalı, bir

Tablo 1. Bazı patojen bakterilerin intestinal epitel hücrelere bağlanma yolu ve mikrobiyotada karşılaştıkları kolonizasyon direnci

Patojen Bakteri	Epitel Hücreye Bağlanma Yolu	Mikrobiyotada Karşılaştığı Kolonizasyon Direnci
<i>Salmonella typhimurium</i>	Tip III Salgılama Sistemi (T3SS) (43)	*SCFA (Propiyonat) (32) *SCFA (Clostridia tarafından üretilen bütirat) (43) * <i>E. coli</i> Nissle 1917 ile demir rekabeti (34)
<i>Campylobacter</i> spp.	Bakteri yüzeyindeki Adezin Proteinleri (44)	*Mikrobiyotada yüksek tür çeşitliliği (45)
<i>Escherichia coli</i> 0157:H7	Salgıladığı Shiga Toksini (46)	*Kommensal <i>E. coli</i> (<i>E. coli</i> Nissle 1917 ve HS) ile besin rekabeti (35)
<i>Listeria monocytogenes</i>	Sahip olduğu Internalin Proteini (47)	* <i>Lactobacillus</i> spp. suşları ile karbon ve azot rekabeti (47)

hücre kalınlığındadır. Ayrıca alt GI kanalının (ince bağırsak ve kolon) epiteli, sindirime yardımcı olan trilyonlarca bakteriye yakın bir şekilde bulunur (31). Patojenlerin bağırsak kolonizasyonu için ilk adım, mukozal yüzeylere yapışmalarıdır. Bu adım, goblet hücreleri tarafından salgılanan mucus sayesinde, kalın bir mukus tabakası tarafından bağırsak epitelinin kaplanmasıyla engellenir ve bu da bakteriyel kolonizasyona karşı ilk savunma katmanını sağlar (1, 4, 22). Mukus tabakası, mucus, glikoproteinler, trefoil peptidler, yüzey-aktif fosfolipidlerden oluşur. Hepsini beraber mikroorganizmalara karşı koruyucu bir engel olarak önemli rol oynayan, polisakarit içeriği sayesinde ise ayrıca besin yönünden zengin bir tabaka oluşturur (29, 49). Mukus, bağlanma ve beslenme için iyi bir ortam sağlasa da, hem epitel hücresinin engajmanını önler hem de immunoglobulin A (IgA) ve antimikrobiyal peptitler (AMP) gibi diğer antimikrobiyal maddeleri içerir (1). AMP'ler bağırsak homeostazını sağlamada büyük öneme sahiptir ve geniş bir antimikrobiyal aktivite spektrumu gösterir (50). Özellikle defensinler ve kateksinler gibi katyonik antimikrobiyal peptitler (CAMP) membranda

gözenekler oluşturarak bakterileri öldürmektedir (1, 33). CAMP'ler ayrıca, nötrofillerin enfeksiyon bölgelerine toplanmasına yol açan immünomodülatör aktivitelere de sahiptir (1). Konağın özel bir ince bağırsak epiteli olan panet hücresi antimikrobiyal peptitlerin (özellikle C tipi lektinler ve α -Defensinler) ana kaynağıdır ve bu antimikrobiyal peptitler bağırsak mikrobiyotasının bileşiminin düzenlenmesinde rol oynar ve lümen bakterilerine karşı mukozal bariyer fonksiyonunu artırırlar (4, 15, 16).

Bağırsak immünitesini artıran bir başka mekanizma ise epitelyal hücreler tarafından kemokinlerin ve antimikrobiyallerin salgılanmasını indükleyerek patojenlere karşı mukozal bariyeri güçlendiren bir sitokin olan IL-22'nin uyarılmasıdır (4). Ayrıca bağırsaktaki makrofajlar ve dendritik hücreler kommensal bakterilere karşı düşük duyarlılığa sahipken, patojenlere karşı yüksek duyarlılık gösterir ve buna cevaben IL-1b salgılanması ve uyarımıyla beraber nötrofiller enfeksiyon bölgesine toplanır (4, 23). Bariyer bütünlüğünü korumak için ise bazı bakteriler ile küçük mukozal alanlar arasındaki uzun süreli etkileşimi engelleyen bağırsak mobilitesi

mevcuttur. Ayrıca klorür salınımı da bariyer bütünlüğünün korunumunda oldukça önemlidir (22). Bazı kommensal bakteriler de, spesifik metabolitlerin üretilmesi yoluyla epitel bariyer fonksiyonunu artırabilir (4). *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides* spp. gibi kommensal bakteriler tarafından diyet liflerinin fermantasyonu ile butirat, propiyonat gibi KZYA'ların üretimi, bağırsak ortamını asitleştirerek patojenik enterohemorajik *E. coli* O157: H7 (EHEC), *Salmonella typhimurium* dahil olmak üzere birkaç bağırsak patojeninin büyümesini engeller (23, 32, 42). Ayrıca KZYA'lar, bağırsak lümenindeki sınırlı oksijen ve nitrat mevcudiyetinin korunmasında da kritik bir rol oynar. KZYA'ların kaybı artan oksijen ve nitrat salınımı tetikler (43, 51). Kommensal bakteriler ayrıca hücrenin içsel mikrobiyal temizleme mekanizmalarını da düzenleyebilir. Özellikle, hücre içi geri dönüşüm yolu olan otofaji, intestinal bariyer fonksiyonunun ve doğal bağışıklık sisteminin önemli bir parçası olarak ortaya çıkmıştır (33).

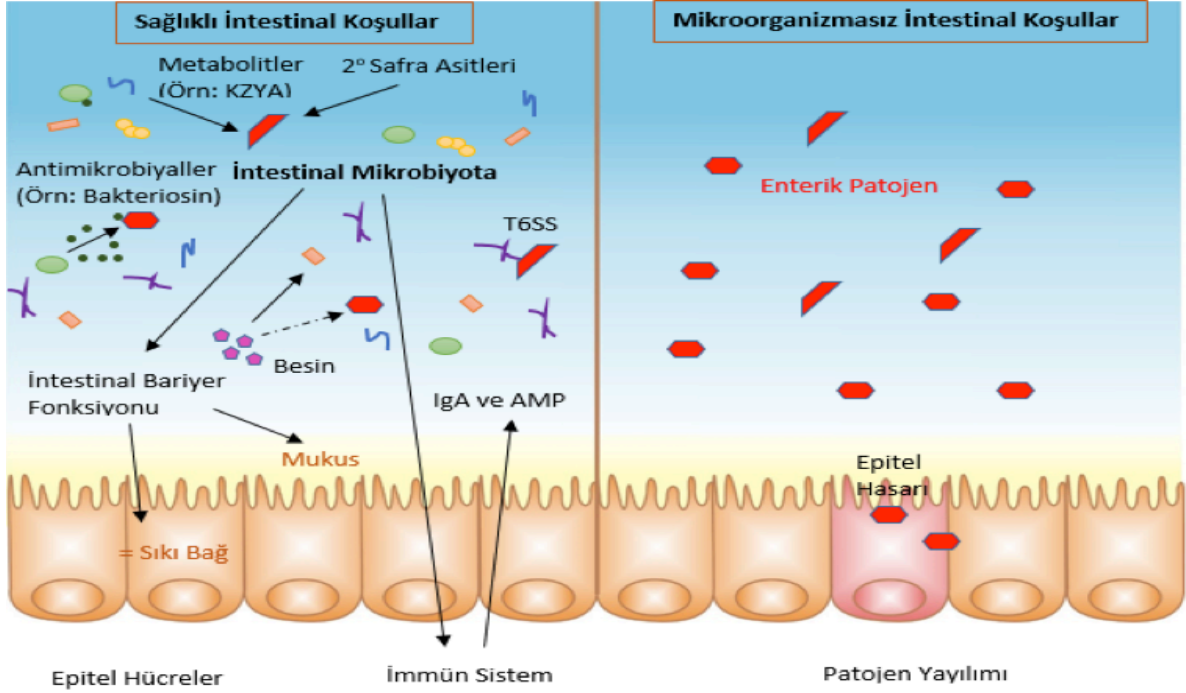
Adaptif (Kazanılmış) bağışıklığın artırılması: Mikrobiyota, adaptif immün yanıtları düzenleyerek enterik patojenlere karşı savunmada merkezi bir rol oynar (33). Kommensal bakteriler bağışıklık sistemi olgunlaşmasını etkileyen T hücrelerinin, T Helper (Th) ve T Regulator hücrelerine (Treg) olmak üzere farklı alt gruplara farklılaşmasında görev alır (37). Özellikle bakteriler tarafından üretilen KZYA, epitel hücreler ile diğer immün hücrelerin yüzeyindeki insan genomundaki en yaygın membran proteini olan G protein-bağlı reseptörlere (GPCR) bağlanarak anti-inflamatuar sitokinlerin ve Treg hücrelerinin uyarılmasına yol açmaktadır (33). Th-17 patojenlere (ekstrasellüler bakteriler ve bazı mantarlar) karşı korumada önemli rol oynayan IL-17 ve IL-22 sitokinlerini sentezler. Treg ise enfeksiyona karşı doku hasarını önlemek için inflamasyonun kontrolünde rol oynayan IL-10, TGF- β ve IL-35 gibi immünoşüpresif sitokinleri sentezler (37). Kommensal bakteriler, çeşitli yollarla bağışıklık sistemi olgunlaşmasını etkileyen bu hücrelerin oranını etkileyerek, bakteriyel patojenlere karşı konakçı yanıtını etkileyebilir (33).

Ayrıca bakteriyel peptit ve protein antijenleri; bakteriye özgü T hücre yanıtları oluşturmak için, majör doku uygunluk kompleksi (MHC) sınıf I ve II molekülleri tarafından işlenir ve T hücrelere sunulur (33). Bu nedenle bakteriyel metabolitler, antijen sunum yollarını doğrudan değiştirerek de adaptif immün yanıtta rol oynar (33).

Bağırsak bakterileri, B hücre gelişimini ve IgA antikor üretimini de etkilemektedir (37). Son zamanlarda bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen KZYA'ların, B hücresi farklılaşması için gerekli moleküller için gen ekspresyonunu kontrol ettiği, B hücre yanıtlarını metabolik olarak arttırdığı ve patojene özgü antikor yanıtlarını kolaylaştırdığı, patojen duyarlılığını azalttığı gösterilmiştir (52). B hücreleri tarafından üretilen IgA, bağırsak bariyer fonksiyonunu desteklemede, mikrobiyota kompozisyonunu belirlemede ve enterik patojenlerin temizlenmesinde rol oynayarak GİS'deki enfeksiyonların kontrolünde görev alır (4, 16, 33, 37). IgA üretiminin etkilenmesine ek olarak bazı kommensal bakteriler, IgG antikor yanıtlarını da etkileyebilmektedir. Yapılan bir çalışmada Enterobacteriaceae ailesinin üyeleri gibi bazı kommensal bakterilerin enfeksiyonları önlemek için sistemik olarak yayılarak IgG'ye özgü antikorların sentezini indüklediği gözlenmiştir (53).

Şekil 2'de görüldüğü gibi çoğu durumda, mikrobiyota patojenlere karşı etkili bir kolonizasyon direnci sağlar ve patojenlerin çoğalmasına imkan vermez (36, 41).

Eğer patojen bakteriler bağırsakta çoğalarak yeterli sayıya ulaşır hastalık meydana gelebiliyorsa bu durum genellikle kolonizasyon direncinin zayıflığından kaynaklanır. Örneğin yeni doğanlarda olduğu gibi olgunlaşmamış bağırsak mikrobiyotası düşük kolonizasyon direncine sahiptir (3). İnsan GİS mikrobiyota tür bileşimi kolonizasyon direncinde önemli rol oynadığı için mikrobiyotanın tür çeşitliğinde azalma da azalmış kolonizasyon direnci ve enfeksiyonlara artan duyarlılıkla ilişkilidir (45).



Şekil 1. Sağlıklı intestinal mikrobiyotanın enterik patojen ile mücadelesi (35, 40)

KZYA: Kısa Zincirli Yağ Asitleri, IgA: Immünoglobulin A, AMP: Antimikrobiya Peptitler, T6SS: Tip-VI Salgılama Sistemi

Mikrobiyotadaki değişiklikler patojen bakterilerin enfeksiyonunu engelleyebileceği gibi destek de verebilir. Mikrobiyotanın bozulması, bağırsak ekosistemini bozar ve patojenlerin kommensal bakteriler tarafından tüketilecek olan kaynaklara ulaşmasını sağlar. Bu durumda mikrobiyota, konak ve patojen arasındaki çok yönlü etkileşimler patojen lehine değiştirilir (16, 39). Mikrobiyotayı etkileyen çevresel faktörler henüz tam olarak belirlenememiş olsa da gastrointestinal mikrobiyota konağın genetiğinden, yaşından, diyetinden, cinsiyetinden ve yaşam tarzından etkilenebilir (3, 29, 54-57). Diyet bağırsak mikrobiyotasını etkileyen en önemli çevresel faktörlerden biridir. Kısa ve uzun vadeli diyet değişiklikleri mikrobiyotanın bileşimini etkilediği, mikrobiyotanın diyetdeki değişikliklere bir gün içerisinde bile cevap verebileceği gösterilmiştir (55, 58). Yapılan bir çalışmada, tek bir nesildeki olumsuz diyet değişikliğinin büyük ölçüde düzeltilebilir olduğu

ancak birkaç kuşak aynı şekilde kötü beslenmenin sonraki nesillere bozulmuş bir mikrobiyota aktardığı görülmüştür (59). Ayrıca antibiyotik tedavisi sonrası patojenlerin besin kullanılabilirliğinin değişmesiyle beraber, kommensal bakteri kaybı, bazı taksonların orantısız artışı ile mikrobiyota ciddi şekilde değişerek bozulmakta, kolonizasyon direnci azalmakta ve enterik enfeksiyonlara karşı duyarlılık önemli ölçüde artmaktadır (33, 60).

SONUÇ

Gıda kaynaklı patojenlerin neden olduğu hastalıklar sıklıkla gözlenen ve toplumun her kesimini etkileyen önemli bir sağlık sorunudur. Bu hastalıkların önlenmesinde gıda güvenliği, hijyen ve sanitasyon uygulamalarının yanı sıra sağlıklı bağırsak mikrobiyotasının da önemli rol oynadığı açıktır. Sağlıklı bağırsak mikrobiyotası enterik patojen

bakterilerin kolonizasyonuna karşı antimikrobiyal direnç mekanizmalarına sahiptir. Bu mekanizmalar hala net olarak çözülemese de, antibiyotik kullanımı, diyet değişikliği gibi mikrobiyotayı değiştirebilen faktörler, kolonizasyon direncini de değiştirip enterik patojenlere karşı duyarlılığı artırabilir. Bu nedenle gıda kaynaklı patojenlerin neden olduğu hastalıklardan korunmada sağlıklı mikrobiyota oldukça önemlidir. Buna ek olarak kaybedilen kolonizasyon direncini yeniden sağlamak veya artırmak ya da

potansiyel patojenleri ortadan kaldırmak için kolonizasyon direncini destekleyen diyetler, gıda katkı maddeleri ve yeni nesil probiyotikler geliştirilmesi ile sağlıklı mikrobiyotanın geri kazanımı bu hastalıklardan korunmada önemli rol oynayabilir. Ayrıca konak, mikrobiyota ve patojen arasındaki karmaşık etkileşim ağının çözülmesi kolonizasyon direnci mekanizmalarına ışık tutarak gıda kaynaklı hastalıkların önlenmesine yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Ahmer BMM, Gunn JS. Interaction of Salmonella spp. with the intestinal microbiota. *Front Microbiol*, 2011; 2: 101.
2. Kim S, Covington A, Pamer EG. The intestinal microbiota: antibiotics, colonization resistance, and enteric pathogens. *Immunol Rev*, 2017; 279 (1): 90-105.
3. Pickard JM, Zeng MY, Caruso R, Nunez G. Gut microbiota: role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease. *Immunol Rev*, 2017; 279 (1):70-89.
4. Sassone-Corsi M, Raffatellu M. No vacancy: how beneficial microbes cooperate with immunity to provide colonization resistance to pathogens. *J Immunol*, 2015; 194 (9):4081-87.
5. Mukherjee S, Hooper LV. Antimicrobial Defense of the Intestine. *Immunity*, 2015; 42(1): 28-39.
6. Josephs-Spaulding J, Beeler E, Singh OV. Human microbiome versus food-borne pathogens: friend or foe. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2016;100 (11): 4845-3.
7. Ünüvar S. Microbial foodborne diseases. In: Holban AM, Grumezescu AM, eds. *Foodborne Diseases*. 1st ed. Massachusetts: Academic Press Elsevier, 2018:1-31.
8. Kalyoussef S, Feja KN. Foodborne illnesses. *Adv Pediatr*, 2014; 61 (1): 287-312.
9. Bhaskar SV. Foodborne diseases - disease burden. In: Gupta RK, Dudeja, Singh M, eds. *Food Safety in the 21st Century*. 1st ed. Massachusetts: Academic Press Elsevier, 2017: 1-10.
10. Özdemir A, Dikmen D. Gıda savunmasında yeni yaklaşımlar: risk yönetim metodolojileri. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2018; 75(1): 93-100.
11. WHO, Food Safety. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/food-safety>, (Erişim tarihi: 22.01.2019.).
12. Dodd CE, Aldsworth TG, Stein RA. *Foodborne Diseases*. 3rd ed. Massachusetts: Academic Press Elsevier, 2017.
13. Sharif MK, Javed K, Nasir A. Foodborne illness: threats and control. In: Holban AM, Grumezescu AM, eds. *Foodborne Diseases*. 1st ed. Massachusetts: Academic Press Elsevier, 2018: 501-523.
14. Libertucci J, Young VB. The role of the microbiota in infectious diseases. *Nat Microbiol*, 2019; 4(1): 35-45.
15. Bevins CL, Salzman NH. Paneth cells, antimicrobial peptides and maintenance of intestinal homeostasis. *Nat Rev Microbiol*, 2011; 9 (5): 356-368.
16. Stecher B, Hardt W-D. Mechanisms controlling pathogen colonization of the gut. *Curr Opin Microbiol*, 2011; 14 (1): 82-91.

17. Nardi R, Silva M, Vieira E, Bambirra E, Nicoli J. Intra-gastric infection of germfree and conventional mice with *Salmonella typhimurium*. *Braz J Med Biol Res*, 1989; 22(11): 1389-92.
18. Zachar Z, Savage DC. Microbial interference and colonization of the murine gastrointestinal tract by *Listeria monocytogenes*. *Infect Immun*, 1979; 23(1):168-174.
19. Sprinz H, Kundel DW, Dammin GJ, Horowitz RE, Schneider H, Formal SB. The response of the germfree guinea pig to oral bacterial challenge with *Escherichia coli* and *Shigella flexneri*. *Am J Pathol*, 1961; 39: 681-695.
20. Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, Jia H, Kovatcheva-Datchary P, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe*, 2015;17(5): 690-703.
21. Moles L, Gomez M, Heilig H, Bustos G, Fuentes S, de Vos W, et al. Bacterial diversity in meconium of preterm neonates and evolution of their fecal microbiota during the first month of life. *PLoS One*, 2013; 8(6): e66986.
22. Biedermann L, Rogler G. The intestinal microbiota: its role in health and disease. *Eur J Pediatr*, 2015; 174(2):151-167.
23. Peng M, Biswas D. Short chain and polyunsaturated fatty acids in host gut health and foodborne bacterial pathogen inhibition. *Crit Rev in Food Sci and Nutr*, 2017; 57(18): 3987-4002.
24. Becattini S, Taur Y, Pamer EG. Antibiotic-induced changes in the intestinal microbiota and disease. *Trends Mol Med*, 2016; 22(6): 458-78.
25. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Reddy DN. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*, 2015; 21(29): 8787-8803.
26. Shin NR, Whon TW, Bae JW. Proteobacteria: microbial signature of dysbiosis in gut microbiota. *Trends Biotechnol*, 2015; 33(9): 496-503.
27. Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. *N Eng J Med*, 2016; 375 (24): 2369-79.
28. Becattini S, Pamer EG. Multifaceted defense against *Listeria monocytogenes* in the gastrointestinal lumen. *Pathogens*, 2018; 7(1):13.
29. Lustrì BC, Sperandio V, Moreira CG. Bacterial chat: intestinal metabolites and signals in host-microbiota-pathogen interactions. *Am Soc Microbiol*, 2017; 85(12): 14.
30. Bhunia AK. Foodborne microbial pathogens: mechanisms and pathogenesis. New York: Springer, 2018.
31. Ramanan D, Cadwell K. Intrinsic defense mechanisms of the intestinal epithelium. *Cell Host Microbe*, 2016; 19(4): 434-41.
32. Jacobson A, Lam L, Rajendram M, Tamburini F, Honeycutt J, Pham T, et al. A Gut commensal-produced metabolite mediates colonization resistance to salmonella infection. *Cell Host Microbe*, 2018; 24(2): 296-307.
33. Rangan KJ, Hang HC. Biochemical mechanisms of pathogen restriction by intestinal bacteria. *Trends Biochem Sci*, 2017; 42(11): 887-98.
34. Deriu E, Liu JZ, Pezeshki M, Edwards RA, Ochoa RJ, Contreras H, et al. Probiotic bacteria reduce *Salmonella typhimurium* intestinal colonization by competing for iron. *Cell Host Microbe*, 2013; 14(1): 26-37.
35. Maltby R, Leatham-Jensen MP, Gibson T, Cohen PS, Conway T. Nutritional basis for colonization resistance by human commensal *Escherichia coli* strains HS and Nissle 1917 against *E. coli* O157: H7 in the mouse intestine. *PLoS One*, 2013; 8(1): e53957.
36. Pickard JM, Zeng MY, Caruso R, Núñez G. Gut microbiota: role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease. *Immunol Rev*, 2017; 279(1): 70-89.
37. Ubeda C, Djukovic A, Isaac S. Roles of the intestinal microbiota in pathogen protection. *Clin Transl Immunology*, 2017; 6(2):e128.
38. Kommineni S, Bretl DJ, Lam V, Chakraborty R, Hayward M, Simpson P, et al. Bacteriocin production augments niche competition by enterococci in the mammalian gastrointestinal tract. *Nature*, 2015; 526: 719-22.
39. Abt MC, Pamer EG. Commensal bacteria mediated defenses against pathogens. *Curr Opin Immunol*, 2014; 29:16-22.

40. Sassone-Corsi M, Nuccio SP, Liu H, Hernandez D, Vu CT, Takahashi AA, et al. Microcins mediate competition among Enterobacteriaceae in the inflamed gut. *Nature*, 2016; 540 (7632):280.
41. Rohlion N, Chassaing B. When pathogenic bacteria meet the intestinal microbiota. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2016.
42. Sorbara MT, Pamer EG. Interbacterial mechanisms of colonization resistance and the strategies pathogens use to overcome them. *Mucosal Immunology*, 2019; 12(1):1-9.
43. Rivera-Chávez F, Zhang LF, Faber F, Lopez CA, Byndloss MX, Olsan EE, et al. Depletion of butyrate-producing clostridia from the gut microbiota drives an aerobic luminal expansion of salmonella. *Cell Host Microbe*, 2016; 19(4): 443-54.
44. Bolton DJ. *Campylobacter* virulence and survival factors. *Food Microbiol*, 2015; 48: 99-108.
45. Kampmann C, Dicksved J, Engstrand L, Rautelin H. Composition of human faecal microbiota in resistance to *Campylobacter* infection. *Clin Microbiol Infect*, 2016; 22(1):61.
46. Sperandio V, Nguyen Y, Enterohemorrhagic *E. coli* (EHEC) pathogenesis. *Front Cell Infect Microbiol*, 2012; 2 (90).
47. Archambaud C, Nahori MA, Soubigou G, Bécavin C, Laval L, Lechat P, et al. Impact of lactobacilli on orally acquired listeriosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012; 109 (41): 16684-9.
48. Fukuda S, Toh H, Hase K, Oshima K, Nakanishi Y, Yoshimura K, et al. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature*, 2011; 469 (7331):543.
49. Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, Kamada N, Hickey CA, Wolter M, et al. A dietary fiber-deprived gut microbiota degrades the colonic mucus barrier and enhances pathogen susceptibility. *Cell*, 2016; 167(5):1339-53.
50. Wang S, A Thacker P, Watford M, Qiao S. Functions of antimicrobial peptides in gut homeostasis. *Curr Protein Pept Sci*, 2015;16(7): 582-91.
51. Byndloss MX, Olsan EE, Rivera-Chávez F, Tiffany CR, Cevallos SA, Lokken KL, et al. Microbiota-activated PPAR- γ signaling inhibits dysbiotic Enterobacteriaceae expansion. *Science*, 2017;357 (6351): 570-5.
52. Kim M, Qie Y, Park J, Kim CH. Gut microbial metabolites fuel host antibody responses. *Cell Host Microbe*, 2016; 20(2): 202-214.
53. Zeng MY, Cisalpino D, Varadarajan S, Hellman J, Warren HS, Cascalho M, et al. Gut microbiota-induced immuno globulin g controls systemic infection by symbiotic bacteria and pathogens. *Immunity*, 2016; 44(3): 647-58.
54. O'Toole PW, Jeffery IB. Gut microbiota and aging. *Science*, 2015; 350 (6265):1214-15.
55. Conlon M, Bird A. The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. *Nutrients*, 2015;7(1): 17-44.
56. Haro C, Rangel-Zúñiga OA, Alcalá-Díaz JF, Gómez-Delgado F, Pérez-Martínez P, Delgado-Lista J, et al. Intestinal microbiota is influenced by gender and body mass index. *PLoS One*, 2016;11(5): e0154090.
57. Erdinc AS, Aksoy EK, Sapmaz FP, Dikmen D. The effect of low-fodmap diet on the quality of life of patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Clin Nutr*, 2018; 37:S107.
58. Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Knight R, Gordon JI. The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Sci Transl Med*, 2009;1(6).
59. Sonnenburg ED, Smits SA, Tikhonov M, Higginbottom SK, Wingreen NS, Sonnenburg JL. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature*, 2016; 529 (7585): 212.
60. Modi SR, Collins JJ, Relman DA. Antibiotics and the gut microbiota. *J Clin Invest*, 2014; 124 (10): 4212-18.