

DERLEME/REVIEW

## İnsan Sağlığını İyileştirmede Terapötik Bir Hedef Olarak Mikrobiyotanın Potansiyelini Keşfetmek: Mevcut Durum ve Gelecek Perspektifleri

Exploring The Potential of Microbiota as a Therapeutic Target for Improving Human Health: Current Status and Future Perspectives

 Selma Sezgin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Laboratuvarı, İzmir, Türkiye

**Geliş Tarihi:** 26.03.2023 **Kabul Tarihi:** 12.06.2023

### Öz

Holobiyont kavramıyla açıklanan binlerce varoluşu içinde barındıran tek bir varoluş olarak insanın sağlık ve hastalık durumlarının şekillenmesinde mikrobiyota oldukça önemli bir rol oynar. Mikrobiyota konak sağlığını doğrudan veya dolaylı mekanizmalarla etkiler. Mikrobiyota patojenlere karşı kolonizasyon direnci oluşturarak doğrudan konak sağlığını destekler. Oluşturduğu metabolitler, salgıladığı nörotransmitter öncülleri veya konağın çeşitli substratlarını biyotransformasyona uğratmak yollarıyla da dolaylı yoldan konak sağlığını destekler. Mikrobiyota, mikrobiyota temelli tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için pek çok terapötik hedef sunar. Konak- mikrobiyota etkileşim mekanizmalarının aydınlatılması şüphesiz ki mikrobiyota temelli yeni ve etkili tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesini sağlayabilecektir. Uzun zamandır antibiyotik kullanımının mikrobiyotayı değiştirebildiği ve özellikle uzun süreli kullanımın kommensal mikrobiyota üzerinde tahribat oluşturduğu bilinmekle birlikte; mikrobiyotanın ilaçlar üzerindeki etkisi gündeme gelmemiştir. Yakın zamanda söz edilmeye başlanan farmakomikrobiyomik, ilaçların farmakokinetiği ve toksisitesi üzerinde mikrobiyotanın etkisini inceler. Farmakomikrobiyomik alanındaki çalışmalar ilaç mikrobiyota etkileşiminin çift yönlü olduğunu desteklemekle birlikte bu alanda yapılacak araştırmalar kişiselleştirilmiş ilaç kullanımı ve ilaçların etkinliğinin mikrobiyota yoluyla artırılması için yol gösterici olacaktır. Bu derlemenin amacı mikrobiyotanın konak üzerindeki etki mekanizmalarına vurgu yapmak ve gelecek vaat eden terapötik bir hedef olarak mikrobiyotanın potansiyelini değerlendirmektir.

**Anahtar Kelimeler:** Mikrobiyota, Kolonizasyon Direnci, Disbiyoz, İnsan Sütü Oligosakkaritleri, Farmakomikrobiyomik

**Sorumlu Yazar:** Selma SEZGİN, Kurum, Departman, Şehir, Ülke. **E-mail:** selmasezginbio@gmail.com,

**Nasıl Atıf Yapılmalı:** Sezgin S. İnsan Sağlığını İyileştirmede Terapötik Bir Hedef Olarak Mikrobiyotanın Potansiyelini Keşfetmek: Mevcut Durum ve Gelecek Perspektifleri. Journal of Immunology and Clinical Microbiology 2023;8(2):55-64

©Copyright 2022 by the "International medical Education Library" The QMEL.org  
Journal of Immunology and Clinical Microbiology published by Cetus Publishing.



Journal of Immunology and Clinical Microbiology 2022 Open Access (<https://dergipark.org.tr/tr/pub/jicm>)  
Creative Commons Attribution Non-Commercial License: The articles in the Journal of Immunology and Clinical Microbiology are open access articles licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non-commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

## Abstract

Microbiota plays a crucial role in shaping human health and disease states as a single existence that encompasses thousands of existences explained by the concept of holobiont. Microbiota directly or indirectly affects host health through various mechanisms. It directly supports host health by creating colonization resistance against pathogens. Indirectly, it supports host health through the production of metabolites, the secretion of neurotransmitter precursors, or the biotransformation of various substrates of the host. Microbiota offers numerous therapeutic targets for the development of microbiota-based treatment strategies. Undoubtedly, elucidating host-microbiota interaction mechanisms will enable the development of new and effective microbiota-based treatment approaches. While it is well-known that antibiotic use can alter the microbiota and cause damage, especially with prolonged use, the impact of microbiota on drugs has not been widely discussed. Recently, the field of pharmacomicrobiomics has emerged, which examines the influence of microbiota on the pharmacokinetics and toxicity of drugs. Studies in the field of pharmacomicrobiomics support the bidirectional nature of drug-microbiota interactions, and further research in this area will provide guidance for personalized drug use and enhancing drug efficacy through the microbiota. The aim of this review is to emphasize the mechanisms of microbiota's impact on the host and evaluate the potential of microbiota as a promising therapeutic target.

**Keywords:** Microbiota, Colonization Resistance, Dysbiosis, Human Milk Oligosaccharides, Pharmacomicrobiomic

## GİRİŞ

Mikrobiyota deri, ağız, bağırsak ve diğer organlar dahil olmak üzere insan vücudunun içinde ve üzerinde yaşayan mikroorganizmalar komünitesini ifade eder. Konakçı ve mikrobiyotasının birlikte evrimleştiği ve karşılıklı olarak bağımlı olduğunu açıklayan holobiyont kavramı, konakçı ve mikrobiyotasını entegre bir birim olarak ifade eder. Mikrobiyota konak fizyolojisi ve sağlığında kritik bir rol oynamaktadır. Mikrobiyota gıdaların sindirilmesi bağışıklık sisteminin düzenlenmesi, bazı vitaminlerin sentezlenmesinde rol alır. Ayrıca klonizasyon direnci sağlayarak patojenlerden korunmada esastır. Disbiyoz olarak adlandırılan normal mikrobiyota bileşiminin bozulması durumu antibiyotik kullanımı, diyetteki değişiklikler, çevresel kirlenmelere maruziyet gibi çok çeşitli etmenler sebebiyle oluşabilir. Disbiyoz durumu obezite, tip 2 diyabet, astım, alerji, atopik hastalıklar, inflamatuvar bağırsak hastalığı, metabolik sendrom, nekrotizan enterokolit ve ateroskleroz gibi çok sayıda

bulaşıcı olmayan hastalıkla yakından ilişkilendirilmiştir (1). Her insanın nispeten benzersiz bir mikrobiyotası vardır. 16S rRNA ve tüm genom metagenomik verilerine dayanarak, insan mikrobiyotasının beş ana filumdan oluştuğu belirtilmektedir: Actinobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes, Fusobacteria, Proteobacteria. Bu bakteri filumlarına ek olarak arkeler, mantarlar ve virüsler de florada mevcuttur (2).

## İnsan Mikrobiyom Projesi

İnsan Mikrobiyom Projesi (HMP), insan vücudundaki mikrobiyal komüniteyi karakterize etmek amacıyla Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) tarafından 2008 yılında başlatılan bir araştırma programıdır. Proje sağlıklı insanlardaki mikroorganizmaların tespit edilerek kataloglanmasını, bu mikroorganizmaların insan sağlığı ve hastalıklarındaki rolünün belirlenmesini ve bu alanda daha fazla araştırma yapılmasını sağlayacak araç ve kaynakların geliştirilmesini amaçlamaktadır. HMP,

insan vücudundaki mikroorganizmaların genetik ve metabolik potansiyelini analiz etmek için metagenomik, metabolomik ve diğer omik yaklaşımlar dahil olmak üzere çeşitli teknikler kullanılmaktadır. Proje insan vücudunun farklı bölgelerinde bulunan mikroorganizmaların DNA'larını analiz ederek, bu mikroorganizmaların insan sağlığına ne yönde katkı sağladığını ve/veya hastalıkların oluşumuna ne yönde etki ettiğini araştırmaktadır. Farklı disiplinlerden araştırmacıların işbirlikli çalışmaları sayesinde HMP ile çok değerli veriler elde edilmiştir. Bu projeden elde edilen kaynaklar arasında mikrobiyal genomların referans veri tabanı, mikrobiyom verilerini analiz etmede kullanılacak hesaplama araçları ve insan mikrobiyom örneklerinin biyolojik datası yer almaktadır. HMP, insan mikrobiyomunun sağlık ve hastalığındaki rolünü anlamamızı sağlayıp insan sağlığını iyileştirmeye yönelik tedavilerin araştırılması ve geliştirilmesi için yeni yollar açmıştır (3).

### **Yenidoğan Mikrobiyotası Nasıl Şekillenir?**

Son araştırmalar, fetüsün maternal mikrobiyotayla ilk temasının fetal dönemde başladığını ortaya koymuştur. Bu tespit, bazı bakterilerin amniyotik sıvı, göbek kordonu ve mekonyumdan izole edilmesinin sayesinde ortaya konulmuştur. Elde edilen bulgular maternal mikroorganizmaların plasentadan geçerek fetal bağırsak mikrobiyotasının oluşumunu desteklediğini göstermektedir. Fetal mikrobiyotanın oluşumu doğum öncesi maternal yaşam stili, diyet, antibiyotik kullanımı durumundan etkilenirken; doğum sonrası dönemde ise yenidoğanın doğum şekli, beslenme biçimi, antibiyotik maruziyeti ve çevresel ortam kalitesinden etkilenmektedir (4, 5, 6, 7, 8).

### **Diyetin Mikrobiyota Üzerindeki Etkisi ve Mikrobiyota Metabolitleri**

Diyetimizin mikrobiyomu benzersiz şekilde etkileyebilen iki parçası probiyotikler ve prebiyotiklerdir. Probiyotikler, sağlık yararı sunan canlı mikroorganizmalardır. Prebiyotikler ise konakçı mikrobiyota tarafından kullanılan gıda bileşenleridir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) prebiyotikleri, mikrobiyotanın modülasyonu ile bağlantılı olarak konakçıya sağlık yararı sağlayan canlı olmayan gıda bileşeni olarak tanımlamaktadır. Yüksek lifli gıdalar insan sindirim enzimleri tarafından parçalanmayan ve bağırsak bakterileri

tarafından fermente edilen prebiyotikler içerir (9). Bazı paketlenmiş gıdalardaki inülin ve oligosakkaritler gibi bileşenler de prebiyotiklere örnek verilebilir. Simbiyotikler konakçıya sağlık yararı sağlayan konakçı mikroorganizmalar tarafından seçici olarak kullanılan canlı mikroorganizmalar ve substratlardan oluşan bir karışımdır (10). Sinerjik bir simbiyotik, birlikte uygulanan mikroorganizmalar tarafından substratın seçici olarak kullanılmak üzere tasarlandığı bir simbiyotiktir (11). Probiyotik bakteriler, yoğurt ve kefir gibi fermente süt ürünlerinde ve ayrıca turşu gibi fermente yiyeceklerde bulunur. Bir gıdanın probiyotik olarak kabul edilebilmesi için, gıda işleme sürecinden kurtularak hayatta kalabilen yeterli sayıda probiyotiği içermesi gerekir. Firmicutes grubundaki Lactobacillus ve bir Actinobacteria türü olan Bifidobacterium probiyotik içeren gıdalarda yaygın olarak bulunur. İdeal bir probiyotik adayını asit ve safra tuzlarına direnç, antagonistik olmama, epitel ve mukozal yüzeylere iyi adezyon gibi özelliklere sahip olmalıdır. Asit ve safra tuzu direnci probiyotiklerin Gastrointestinal Sistem (GIS) asidik koşullarında ve safra tuzu konsantrasyonunda canlı kalabilmeleri için elzemdir. Bu, probiyotik organizmalar için en önemli seçim kriteridir. Probiyotik bakteri kombinasyonu kullanılmadan önce, bakterilerin birbirlerine karşı antagonistik etkileri kontrol edilmelidir. Örneğin probiyotikli yoğurt üretiminde yoğurt bakterilerinin, eklenen probiyotik bakterilere karşı bakteriyosin üretmeleri gerekir.

### **Disbiyoz ve Simbiyoz Durumunda Mikrobiyota ve Metabolitleri**

Bakteriler metabolik ve fizyolojik etkileşimlere bağlı olarak işbirlikçi veya rekabetçi bir ilişki içerisinde olabilir. Bakteriler; besin pH değiştiriciler, kimyasal sensör ligandları, metabolik yollar yoluyla komşu bakterilerin büyümesini / kolonizasyonunu olumlu veya olumsuz yönde etkileyebilir (12). Ortak yaşayan iki organizmadan birisi yarar sağlarken, diğerinin yarar ya da zarar görmemesi olarak tanımlanan kommensalizm konak ve mikrobiyotasının ortak yaşam şeklini açıklar (13). Bu ilişkide mikrobiyota ve ürettiği çok sayıda metaboliti konak için yarar sağlarken; konak ise mikrobiyotasına yarar sağlamaktan ziyade sadece bir yaşam alanı sunar. Mikrobiyotanın ürettiği veya konak

için yararlı hale dönüştürdüğü metabolitler arasında Kısa Zincirli Yağ Asitleri(KZYA), organik asitler, amino asitler, yağ asitleri, fenolik ve indol türevleri, metilaminler, sekonder safra asitleri, vitaminler yer alır. Konak içinde ve üzerindeki yaşam alanı için patojenlerle yarışan mikrobiyota süreklilik arz eden bir varoluş mücadelesi sergiler. İyi olanın değil; güçlü olanın kazandığı bu varoluş mücadelesinde mikrobiyotanın tahribatı ve patojen kolonizasyonu durumu disbiyoz kavramıyla açıklanmaktadır. Mikrobiyotanın sayısız yararı göz önüne alındığında disbiyozun pek çok hastalık için zemin oluşturması şaşırtıcı bir sonuç değildir. Kommensal bakteriler bakteriyosin, antimikrobiyal moleküller, antimikrobiyal peptitler, quorum sensing inhibitörleri gibi kimyasallar salgılayarak, sekonder safra asidi dönüşümünü sağlayarak ve Tip 6 Sekresyon Sistemi ile (T6SS) patojen kolonizasyonunu engellemeye çalışır (14). Kommensal mikrobiyota elemanlarıyla patojenlerin varoluş savaşına ve bu yollarda kullandıkları mekanizmalara bir örnek olarak *Staphylococcus aureus*'un konak nazal epitelinde bulunan sınırlı bağlanma bölgeleri için kommensal türlerle rekabeti verilebilir. Patojen *S. aureus* nazal epitele tutunabilmek için öncelikle kommensal mikrobiyotanın kolonizasyon direncini aşmalı ve sınırlı besin maddelerini alabilmek için rekabet etmelidir. Bu rekabet süresince kommensaller, bakteriyosinler olarak bilinen ve bakteri ölümüne neden olabilen antimikrobiyal moleküllerin salınımı yoluyla patojen *S. aureus* kolonizasyonunu engellemek için mücadele verir. Buna karşılık patojen *S. aureus* ise nazal epitelde konakçı inflamasyonu indükleyerek proinflamatuvar sitokinlerin salınımına yol açabilir. İnflamasyon durumu son tahlilde patojen *S. aureus*'tan daha duyarlı olan kommensal bakterileri daha kolay öldürebileceğinden patojene yaşaması için bir fırsat sunar (15). Özetlemek gerekirse kommensal mikrobiyota ve patojenler arasındaki varoluş savaşında, kommensaller besinleri tüketerek, bakteriyosin salgılayarak, sekonder safra asidi dönüşümünü sağlayarak ve ürettikleri KZYA ile patojen adezyon ve kolonizasyonunu engellemeye çalışır. Buna karşılık patojenler ise virülans genlerini aktive ederek, alternatif besin ve nişler kullanarak ve spesifik olarak kommensalleri hedefleyen toksinler üreterek mücadele eder (16).

Obezitenin kardiyovasküler hastalık, tip 2 diyabet ve belirli kanser türleri dahil olmak üzere bir dizi kronik hastalık ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Faydalı bağırsak mikrobiyotasının ürettiği KZYA, tokluk bağırsak hormonlarının salgılanmasını uyararak obeziteyi önlerken; obeziteye bağlı bağırsak mikrobiyotası, obezitede düşük dereceli inflamasyona yol açan Lipopolisakkarit (LPS) üretir. Lipopolisakkarit, pro-inflamatuvar sinyal yollarını aktive eden ve böylece insülin duyarlılığını azaltan Toll-like Reseptör 4'e (TLR4) bağlanır. KZYA, G proteinine bağlı GPR41 ve GPR43 reseptörlerine bağlanır. Bu sinyalizasyon bağırsak hücrelerinde, inflamasyonun azalmasını sağlar ve enteroendokrin L-hücrelerinden Glukagon benzeri peptit-1 (GLP1) ve Polipeptit YY (PYY) salgılanması yoluyla insülin metabolizmasını regüle eder. KZYA, GLP-1 ve enteroendokrin hücrelerden PYY üretimini uyararak enerji metabolizmasını modüle edebilir. Bu bağırsak peptitleri, endokrin ve/veya parakrin moda ve iştah bastırmaya, enerji harcamasının düzenlenmesine, glikoz homeostazının düzenlenmesine ve bağırsak hareketliliğinin azalmasına katkıda bulunur. Ayrıca KZYA'lar glukoneogenez ve lipogenez için substrat olarak işlev görür ve karaciğerde insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) üretimini değiştirebilir. İn vivo ve in vitro modeller, KZYA'ları adipogenez ve lipolitik aktivitede azalmayla ilişkilendirmişlerdir. (17).

Primer safra asitleri karaciğer tarafından üretilir ve bağırsaktan karaciğere geri gönderilir. Bağırsak mikrobiyotası, primer safra asitlerini dekonjuge ederek bu sirkülasyonu önleyebilir. Ayrıca primer dekonjuge safra asitleri bağırsak bakterileri tarafından sekonder safra asitlerine metabolize edilir. Karaciğerde primer safra asidi olarak sentezlenen ve bağırsak mikrobiyotası tarafından aktif metabolitlere dönüştürülen safra asitleri, Farnesoid X Reseptörü (FXR) için ligand görevi görür ve iskelet kası fizyolojisini etkiler. Bağırsak mikrobiyotasının probiyotikler tarafından manipüle edilmesi, yaşa bağlı sarkopeniyi tedavi etmede umut verici bir stratejiyi olarak araştırılması gereken bir alandır (18). Sekonder safra asitleri, G proteinine bağlı reseptör TGR5'e bağlanır, bu da kaslarda artan enerji harcamasına ve enteroendokrin L hücrelerinde GLP-1 salgılanmasına neden olur. KZYA sinyalizasyonu ile düzenlediği

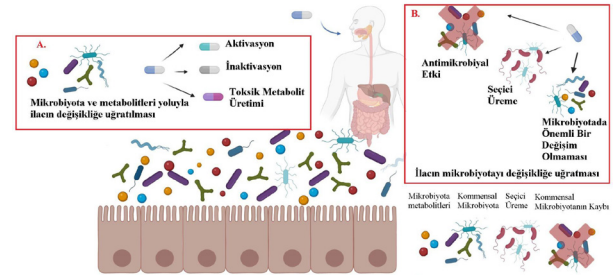
enerji metabolizmasına ek olarak mikrobiyotaya, safra asitlerindeki bu dönüşüm yoluyla da konak enerji metabolizması üzerinde etki gösterir.

### İlaç Metabolizması ve Mikrobiyotaya

Bağırsak mikrobiyotası, çeşitli ilaçları ve ksenobiyotik bileşikleri biyotransforme etme/metabolize etme ve ayrıca bu maddelerin aktivitesini ve toksisitesini değiştirme yeteneğine sahiptir. Mikrobiyotaya, antimikrobiyal ilaç etkinliğini ve toksisitesini etkiler (19). Ksenobiyotikler canlı organizmanın ekosistemine yabancı olan kimyasal maddeler, sentetik maddeler veya toksinler olarak tanımlanmaktadır. İnsanların yuttuğu veya soluduğu kirleticiler, diyet bileşikleri ve çevresel kimyasallar, ksenobiyotik olarak kabul edilir. Farmakomikrobiyotik, konak mikrobiyotasının ilaçlar ve ksenobiyotiklerle etkileşimini inceleyen bir alan olarak ortaya çıkmıştır. Farmakomikrobiyotik çalışmalar, insan mikrobiyotası ve bunların enzimatik ürünlerinin ilaçların biyoyararlanımını ve toksisitesini etkileyebileceğini göstermiştir. Bağırsak mikrobiyotası, hidrolitik, demetilasyon, deaminasyon ve reaktif reaksiyonlar dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar yoluyla ilaçların metabolizmasını etkileme yeteneğine sahiptir. Bu işlemler, ilaçların bağırsak mikrobiyal enzimleri tarafından biyotransformasyona uğramasıyla gerçekleşmektedir. Bağırsak mikrobiyotası ilaçların ve ksenobiyotiklerin toksisitesini aktive edebilir, etkisizleştirebilir veya artırabilir. Bağırsak mikrobiyotası aynı zamanda konakçının metabolizmasını modüle ederek ve ilaç reseptörü için rekabetçi bir ortam yaratarak çeşitli ilaçların etkinliğini kontrol etme yeteneğine de sahiptir.

Bağırsak mikrobiyotası ile konakçının sistemindeki ilaçlar veya ksenobiyotikler arasındaki etkileşimler çift yönlüdür. İlaçlar ve ksenobiyotikler bağırsak ortamını değiştirebilir, mikrobiyal çeşitliliği bozabilir ve bağırsak fonksiyonunu etkileyebilir. Öte yandan bağırsak mikrobiyotası enzimatik aktivite yoluyla ilaçları biyotransforme edebilir, ilacın biyoaktivitesinde ve toksisitesinde değişikliklere yol açarak konağın tedaviye yanıtını etkileyebilir. Bu çift yönlü etkileşimler, bağırsak mikrobiyotasını terapötik müdahaleler için potansiyel bir hedef olarak görmeyi önemini

vurgulamaktadır. Bağırsak mikrobiyotasının modüle edilebilirliği, kişiselleştirilmiş tıp ve ilaç geliştirme için bir biyobelirteç olma potansiyelini vurgulamaktadır (20). Farmakomikrobiyotik çalışmalar Şekil 1'de sunulmuştur. Bir ilacı uygulamadan önceki en önemli endişe, ilacın konağın bağırsak mikrobiyotaya durumunu değiştirme kabiliyeti olmalıdır. Antibiyotiklerin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkileri çeşitli araştırmacılar tarafından incelenmiştir ve antibiyotiklerin neden olduğu bağırsak mikrobiyotaya disbiyozisinin, konağın bağışıklık homeostazını olumsuz yönde etkilediği ve bireyin çeşitli bakteriyel veya mantar enfeksiyonlarına yakalanma riskini artırdığı kabul edilmektedir (21). Mikrobiyal bileşimdeki değişiklikler ve bozulmuş bağırsak bariyeri, karaciğer hastalıklarında patojenik faktörler olarak kabul edilmiştir. Sağlıklı bir karaciğerden, karaciğer kanserine değişen patolojik evrelerde mikrobiyotaya değişikliklerine dikkat çekilmiş ve karaciğer mikrobiyotasının tanıda potansiyel bir hedef olabileceği söz konusu olmuştur (22).



Şekil 1. Farmakomikrobiyotik, konak mikrobiyotası & ilaç etkileşimini inceleyen

### Çevresel Kirleticiler ve Mikrobiyotaya

Çevresel kirleticilerin bağırsak mikrobiyomunun bileşimini bozarak mikrobiyotaya metabolitlerinin profillerinde değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir. Bu değişiklikler, kirletici maddelere doğrudan maruz kalma yoluyla veya bunların diyet alımı ve besin emilimi üzerindeki dolaylı etkileri yoluyla meydana gelebilir. Çevresel kirleticilere maruziyet bağırsak mikrobiyal ekosisteminde bir dengesizliğe yol açar (23). Partiküler Madde (PM) olarak da bilinen küçük partiküller, hava kirleticilerin doğrudan yutulması yoluyla GIS'e veya solunması yoluyla orofarenkse girebilir. Çalışmalar, partikül maddeye maruz kalmanın mitokondriyal reaktif oksijen radikallerinin üretimini ve bağırsak geçirgenliğinin artmasına yol açabilen enflamatuar sitokinlerin

salınımını uyarabileceğini göstermiştir. Son araştırmalar, konsantre ortam partiküler maddenin yüksek seviyelerine uzun süreli maruziyetin, kolonun koruyucu mukoza tabakasına zarar vererek bağırsak bariyer fonksiyonunu sürdürmek için gerekli olan sıkı bağlantının mRNA ifadesini önemli ölçüde değiştirdiğini tespit etmiştir (24). Diyetle alınan PM, bağırsak epiteli içindeki toksik bileşiklere metabolize edilebilir ve bu bileşikler, Reaktif Oksijen Türleri (ROS) üretimi yoluyla epitelyal sıkı bağlantılarda değişikliklere neden olarak bağırsak geçirgenliğinde bir artışa yol açar. Bağırsak geçirgenliğindeki artış, mikrobiyal ürünlerin ve partiküler maddenin, bağırsak hücreleriyle etkileşime girebilecekleri ve proinflatuar bir tepkiye neden olabilecekleri lamina propriaya akışına izin verir. Oluşan enflamatuar yanıt, lümen ortamında değişikliklere yol açarak enflamatuvar bir ortamda hayatta kalmak için daha uygun olan belirli mikrobiyal türlerin büyümesini destekleyen koşullar yaratır (25).

### **Anne Sütü Oligosakkaritleri ve Mikrobiyota**

Anne sütü oligosakkaritleri (ASO), insan sütünde bol miktarda bulunan karbonhidratlardır. ASO'lar, bebekler tarafından sindirilemeyen ancak bebeğin mikrobiyotasında yararlı bifidobakterilerin büyümesini uyaran prebiyotik bileşenlerdir. ASO besin olarak emilmez ve sindirilmemiş formda bağırsaklara geçer. ASO'ların, bebeğin bağırsağında yararlı bakterilerin büyümesini destekleyen prebiyotik aktivite, patojenik bakterilerin büyümesini önleyebilen antimikrobiyal aktivite ve bebeğin bağırsaklık sistemini modüle edebilen immün modülatör etkiler dahil olmak üzere çok sayıda sağlığı destekleyici etkisi mevcuttur. Anne sütünde bulunan oligosakkaritler sağlıklı bağırsak florasının oluşmasına yardımcı olur, bağırsaklığı artırır ve beyni geliştirir. Anne sütü su, laktoz, lipitler, ASO ve protein gibi bileşenlerden oluşur. Anne sütündeki oligosakkarit konsantrasyonu tüketilen hayvansal kaynaklı normal inek sütünden büyük oranda yüksektir. Anne sütü, bebeklerin büyümesi ve gelişmesi için gerekli olan besinlerin ve biyoaktif bileşiklerin karmaşık bir karışımını içerir. Süt oligosakkaritleri, kompleks yüksek moleküler ağırlıklı glikanlar ya da kısa zincirli trisakkaritler

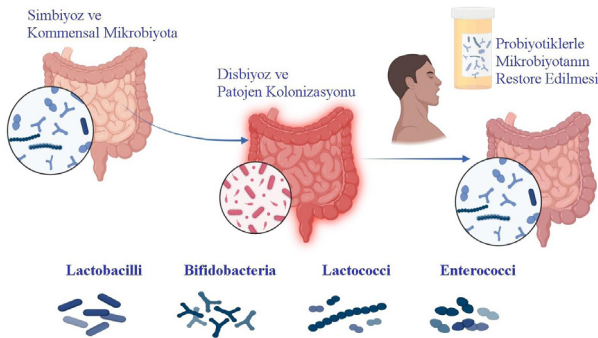
(örneğin sialillaktoz veya fukosillaktoz) olabilir. Anne sütünün bileşimi annenin beslenme şekli, yaşı ve sağlığı gibi faktörlere göre değişiklik gösterebilir. Anne sütü, bebeğin bağırsak mikrobiyal bileşimin oluşumuna katkı sağlar (26, 27, 28, 29, 30, 31).

ASO, Bifidobakteriler gibi yararlı bakteriler tarafından "bifidojenik faktör" olarak karbon ve enerji kaynağı olarak kullanılırlar. Bifidobakteriler, anne sütünde bulunan polimerik şekerleri fermente ederler. ASO tüketen bifidobakteriler KZYA üretirler, bağırsak asiditesi artar ve oluşan asidik ortamda patojenlerin üremesi engellenir. Tüm bu yararlarına ek olarak bifidobakteriler tüm amino asitleri ve diğer gerekli büyüme faktörlerini basit besinlerden sentezleyebilir (32). ASO immün modulasyonda da önemlidir. Sağlıklı bir vücutta Th1 ve Th2 dengededir. Dengenin Th1 yönüne kayması romatizma, artrit, çon hastalığı, hipertroidizm gibi otoimmün hastalıklara; dengenin Th2 yönüne kayması ise alerjiye, atopik hastalıklara sebep olur. ASO, immunomodulasyon göreviyle Th1 ve Th2 arasındaki denge durumunu sağlar. ASO, beyindeki sinapslar üzerine de etki eder. Hipokampus üzerine etki ederek hafıza ve öğrenmeyi artırır. Bağırsak -beyin eksenini teorisi, bağırsaktaki mikrobiyota ve metabolitlerinin beyin ile sinyalizasyon mekanizması yoluyla sürekli bir etkileşim halinde olduğunu açıklamaktadır. Örneğin serotonin öncüsü triptofan bağırsakta üretilir ve ruhsal durumu kontrol eden bir nörotransmitter olarak işlev görür.

### **Mikrobiyom Temelli Tedaviler: Gelecekte Beklentiler**

Mikrobiyom temelli tedaviler; prebiyotikler, Fekal Mikrobiyota Transferi (FMT), probiyotikler, canlı biyoterapötikler ve postbiyotikleri içerir. Prebiyotikler ağırlıklı olarak karbonhidrat bazlıdır; ancak çoklu doymamış yağ asitleri ve polifenoller gibi diğer maddeler de prebiyotik etkiler gösterir. Prebiyotik tedavinin etkinliği, konakçıda halihazırda bulunan faydalı mikrobiyotanın varlığına bağlıdır. Prebiyotikler kommensal mikrobiyota tarafından metabolize edilerek bağırsak asiditesinin artmasına katkı sağlar. Asidik ortam, besinler için istilacı patojenlerle rekabet eden komensal bakteri popülasyonunun stabilizasyonunu sağlar (33). Postbiyotikler, terapötik faydalar sağlayabilen mikrobiyal hücrelerin veya

bunların türetilmiş metabolitlerinin çözünür bileşenleridir. KZYA ve sekonder safra asitleri postbiyotiklere örnek verilebilir. Bütiratın epitelyal, immün hücre ve kanser hücreleri üzerindeki etkileri çok çeşitlidir. Kanser hücrelerinde glikoliz metabolizması sonucu artan butirat apoptozu indükler, proliferasyonu azaltır ve kanser hücrelerinin immünojenitesini artırır. Sağlıklı epitel hücrelerinde bütirat, enerji kaynağı olarak kullanılır. Bütiratın lamina propriadaki bağışıklık hücrelerindeki etkisi enflamatuar hücreleri baskılamak ve Tregler gibi anti-enflamatuar popülasyonların gelişimini desteklemek yönündedir (34). Probiyotiklerden farklı olarak canlı biyoterapötikler, bağırsakta kolonize olmak ve belirli bir hastalık için hedeflenen klinik faydalar sağlamak için özel olarak tasarlanmış tek bir bakteri türünden veya seçilmiş bir bakteri kombinasyonundan oluşur. Bu yeni terapötik maddeler sıklıkla fekal bakteri popülasyonlarından türetilir. Canlı biyoterapötikler *Clostridium difficile* enfeksiyonu ve İnflamatuar Bağırsak Hastalığı (IBH) gibi hastalıkların tedavisi için yeni nesil mikrobiyom terapi ürünleri olarak kabul edilir. Canlı biyoterapötikler, heterojen fekal transplant karışımlarına kıyasla daha yüksek derecede rafine olmaları ile karakterize edilmektedir (33). Disbiyoz durumundaki konak mikrobiyotasının probiyotik kullanımıyla regule edilmesi Şekil 2’de sunulmuştur.



**Şekil 2.** Mikrobiyota temelli tedaviler: Probiyotik kullanımıyla konak mikrobiyotasının modüle edilmesi. Mikrobiyota, epitel hücreleri veya bağışıklık hücreleri ile etkileşime girerek nöronlara sinyal verebilir. Bazı durumlarda mikrobiyal sinyalleşme nöronal uyarılabilirlik ve analjezik davranışta azalmaya neden olabilirken; diğer durumlarda patojenik sinyalleşme, nöronal uyarılabilirliğin artmasına ve ağrı algısının artmasına neden olabilir. Mikrobiyotanın konak sağlık ve hastalık durumları üzerinde

etki mekanizmalarını dört kategoride değerlendirebiliriz. Bunlardan ilki patajenlere karşı kolonizasyon direncini oluşturarak kendisi, ikincisi KZYA üreterek metabolitleri, üçüncüsü serotonin, Gama Amino Bütirik Asit (GABA) ve katekolaminler gibi nörotransmitterleri, dördüncüsü ise mikrobiyal proteaz ve histaminleri yoluyla gerçekleştirir (35). Bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen nörotransmitter öncülleri arasında glutamat, GABA, serotonin ve dopamin yer alır. Bazı mikrobiyota üyelerinin, nörotransmitter öncülleri veya substratların nörotransmitter öncüllerine dönüşümünü katalize edebilen spesifik enzimler için genler kodladığı bulunmuştur. Glutamat, GABA, dopamin ve serotonin gibi nörotransmitterler kan-beyin bariyerini geçemedikleri için beyinde nörotransmitter öncüllerinden sentezlenmeleri gerekir. Nörotransmitter öncülerin diyet kökenleri ve bağırsak mikrobiyotası, nörotransmitter metabolizmasını düzenleyerek konakçı davranışını modüle etmede oldukça efektif bir konumdadır (36). Bağırsak mikrobiyotasınca düzenlenen nörotransmitter sentezi Tablo 1’de sunulmuştur.

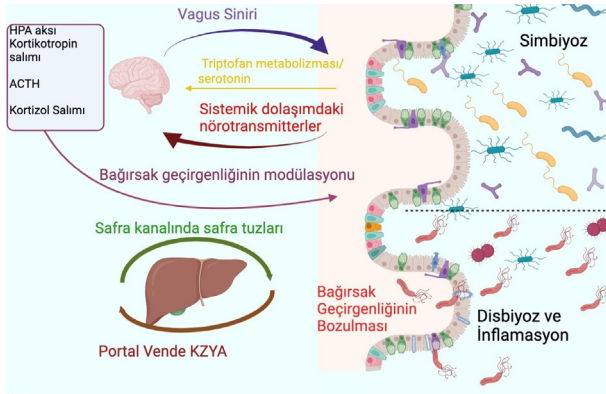
Bağırsak mikrobiyotası, nöroanatomik yollar ve sistemik dolaşım yoluyla beyinle etkileşime girebilir. Bu yollar, omurilikte otonom sinir sistemi, vagus siniri ve bağırsakta enterik sinir sistemini içerir. Vagus siniri, bağırsak ve beyin arasındaki iletişim için önemli bir köprüdür. Cerrahi bir prosedür olan vagotomi, parkinson hastalığına yakalanma riskinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir.

Bağırsak ve karaciğer portal ven, safra yolları ve sistemik dolaşım yoluyla birbirleriyle iletişim kurar. Mikrobiyal metabolitler ve MAMP’ler dahil bağırsak sağlığı hakkında bilgi veren bağırsak sinyal molekülleri, karaciğer fonksiyonunu düzenlemek için portal ven yoluyla karaciğere taşınırken, patojenlerle savaşmak için gerekli olan safra tuzları ve antimikrobiyal moleküller safra kanalı yoluyla bağırsağa taşınır. Beyin-bağırsak eksenini ve beyin-karaciğer eksenini Şekil 3’te sunulmuştur.

**Tablo 1.** Bağırsak mikrobiyotası tarafından düzenlenen nörotransmitter sentezi ve bağırsak-beyin eksenindeki işlevleri

Nörotransmitterler	Prekürsörler	Bağırsak-Beyin Eksenindeki Varsayılan İşlevler
Glutamat	Asetat	Bağırsak duyu sinyallerini vagus siniri aracılığıyla beyne aktarmak
GABA*	Asetat	Enterik sinir sisteminde sinaptik iletimi modüle etmek Bağırsak motilitesini ve inflamasyonu modüle etmek
Asetilkolin	Kolin	Bağırsak motilitesini, sekresyonunu ve enterik nörotransmisyonu düzenlemek
Dopamin	Tirozin L-DOPA†	Gastrik sekresyonu, motiliteyi ve mukozal kan akışını etkilemek
Serotonin	5-HTP‡ Triptofan	Bağırsak hareketliliğini sağlamak
Norepinefrin	Tirozin	Enerji alımını ve termal homeostazı modüle etmek
Triptamin	Triptofan	Enterokromaffin hücreler tarafından serotonin sekresyonunu indüklemek ve GIS§ geçişi ve kolonik sekresyonu teşvik etmek

\* Gama-aminobütirik asit, †L-3,4 -dihidroksi-fenilalanin, ‡5-hidroksitriptofan, §Gastrointestinal Sistem



\*HPA: hipotalamus-hipofiz-adrenal, †ACTH: adrenokortikotropik hormon

**Şekil 3.** Bağırsak mikrobiyotasının karaciğer ve beyinle etkileşimi.

Sistem biyolojisindeki son gelişmeler, bağırsak mikrobiyal topluluklarının karmaşık dinamiklerinin ve etkileşimlerinin daha iyi anlaşılmasına yol açmıştır. “Omic” teknolojilerinin gelişimi, araştırmacıların mikrobiyotanın bileşimi, işlevi ve etkileşimleri hakkında içgörü sağlayan büyük ölçekli veri kümeleri oluşturmaya olanak sağlamıştır (22).

Mikrobiyota temelli tedavi yaklaşımı olarak Fekal Mikrobiyota Transferi (FMT), tekrarlayan *C.difficile* enfeksiyonu ve enflamatuar barsak hastalığı dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların başarılı bir şekilde tedavisini mümkün kılmıştır (37). FMT’na ek olarak, sağlığı geliştirmek için bağırsak mikrobiyomunu manipüle etmede kullanılmış olan prebiyotikler ve probiyotikler gibi başka mikrobiyom temelli tedaviler de vardır. Bu müdahaleler, metabolik bozukluklar, gastrointestinal hastalıklar ve hatta nörodejeneratif hastalıklar dahil olmak üzere çok çeşitli

durumların önlenmesi ve tedavisinde umut vaat etmektedir.

### Mikrobiyota ve İmmunmodulasyon

Bağırsıklık sistemi, bağırsak mikrobiyomuzaya sıkı sıkıya bağlıdır. Bağırsak mikrobiyotası ve metabolitleri hem doğal hem de edinsel immün sistem ile etkileşime girebilir. Bağırsıklık sistemi dengesinin bozulması, mikrobiyota metabolitlerini; mikrobiyal bileşimin bozulması bağırsıklık durumunu etkileyebilir. Örneğin, bağırsak mikrobiyotasınca yiyeceklerden emilen trimetilamin, ateroskerozu indükleyebilir (38). TLR-4 ile enflamasyonu tetikleyebilen bağırsak mikrobiyota türevli LPS, obezite ve insülin direnci ile büyük ölçüde ilişkilidir.

Mikrobiyotatarafından salınan peptidoglikan ve KZYA’lar konak hücrede C-tipi lektinin üretimini indükler. C tipi lektin, *Clostridium difficile* ve *Enterococcus faecalis*’in patojenik suşlarının seçici olarak öldülmesini sağlar. Mikropla İlişkili Moleküler Paternler (MAMP), konak makrofaj TLR’sine bağlandığında veya KZYA yokluğunda sitokin salımı uyarılır. Salınan sitokinler immün hücrelerin maturasyonunda görev alır. İmmün sistem homeostazını sağlamada, doğal ve edinsel bağırsık arasındaki ilişkiyi regüle etmede mikrobiyota önemli fonksiyonlara sahiptir. Pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar sitokinler arasındaki denge mikrobiyota yoluyla düzenlenir. Bağırsak mikrobiyotasının metabolitleri Th17 ve Treg hücre dengesini sağlamada etkilidir. Sekonder safra asitleri, inflamasyonu ve patojen büyümesini sınırlamak için konakçıya sinyal gönderen marker moleküller olarak hizmet eder. Bütirat,



konak histon deasetilazını inhibe ederek makrofajlardan proinflamatuvar sitokin salımını engeller (39).

## SONUÇ

Mikrobiyota kendisi ve metabolitleriyle, birlikte yaşadığı konağın ruhsal durumundan immünesine kadar çok sayıdaki sağlık durumu üzerinde söz sahibidir. Mikrobiyota & konak etkileşim mekanizmaları hakkındaki bilgiler mikrobiyota temelli tedavilerin oldukça etkili olacağını göstermektedir. İlaça dirençli patojenlerin hızlı ve endişe verici artışı, bir kurtarıcı olarak mikrobiyota temelli tedavilerin acilen geliştirilmesinin altını çizmektedir. Uzun süreli antimikrobiyal kullanımı sonrasında tedavi edilemeyen bağırsak inflamasyonunun fekal mikrobiyota transferiyle tedavi edilmesi bu aciliyetin önemini destekler niteliktedir. Bir taraftan artan dirençli patojenler diğer taraftan yeni antimikrobiyal ajanların keşfinde yaşanan duraksama çıkmazında bir kurtarıcı olarak mikrobiyota temelli tedaviler yeni ufuklar açabilecektir. Mikrobiyota mevcut antimikrobiyallerin etkinliğini değiştirerek belki de direnç gelişimini engelleyebilecek, mevcut antimikrobiyallerin daha uzun süre kullanılabilmesini sağlayabilecektir. Buna ek olarak mikrobiyotanın ilaçların toksik etkilerini azaltarak konak organizmanın yaşam ömrünü uzatabileceği muhtemeldir. Farmakomikrobiyomik alanında yapılacak yeni çalışmalar, bu öngörülerin aydınlatılmasında yol gösterici olacaktır. Farmakomikrobiyomik çalışmalar, konağın mikrobiyotasıyla barışık yeni tedavilerin hayata geçmesi için son derece önem arz eder.

## BİLDİRİMLER

### Çıkar Çatışması

Yazar çıkar çatışması belirtmemiştir.

### Finansal Destek

Yazar bu çalışmanın herhangi bir maddi destek almadığını beyan eder.

### Etik Onay

Bu çalışma bir derleme makalesi olduğundan etik kurul onayı gerekmemiştir ve bu çalışmanın yürütülmesinde Helsinki Bildirgesi kurallarına uyulmuştur.

### Yazar Katkıları

Fikir: Hİ, SG Tasarım: SG, MB, Gözetim: MB, Araç gereç: MY, AT, EB, Veri toplama ve işleme: Hİ, MB, Analiz ve yorumlama: Hİ, SG, Literatür tarama: AT, MY, Yazma: Hİ,

Eleştirel inceleme: MB

## KAYNAKLAR

1. Vallès Y, Francino MP. Air pollution, early life microbiome, and development. *Current environmental health reports*. 2018; 5:512-521.
2. Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet*. 2012
3. Consortium iHMP. The integrative human microbiome project. *Nature*. 2019;569(7758):641-648.
4. Chong CYL, Bloomfield FH, O'Sullivan JM. Factors affecting gastrointestinal microbiome development in neonates. *Nutrients*. 2018;10(3):274.
5. Khoruts A. First microbial encounters. *Nature medicine*. 2016;22(3):231-232.
6. Grönlund MM, Grześkowiak L, Isolauri E, Salminen S. Influence of mother's intestinal microbiota on gut colonization in the infant. *Gut microbes*. 2011;2(4):227-233.
7. Mueller NT, Bakacs E, Combellick J, Grigoryan Z, Dominguez-Bello MG. The infant microbiome development: mom matters. *Trends in molecular medicine*. 2015;21(2):109-17.
8. Abt MC, McKenney PT, Pamer EG. Clostridium difficile colitis: pathogenesis and host defence. *Nature Reviews Microbiology*. 2016;14(10):609-620.
9. Pandey KR, Naik SR, Vakil BV. Probiotics, prebiotics and synbiotics- a review. *Journal of food science and technology*. 2015; 52(12), 7577-7587.
10. Parmjit SP, Anal AK, eds. Probiotics, Prebiotics and Synbiotics: Technological Advancements Towards Safety and Industrial Applications. 1th ed. Hoboken: Wiley, 2022. Book Chapter: In English: Panesar SP, Kumar A, Kaur A&R Probiotics, Prebiotics and Synbiotics: Opportunities, Health Benefits and Industrial Challenges
11. Swanson KS., Gibson GR, Hutkins R. et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 17, 2020; 687-701.
12. Jiao Y, Hasegawa M, Inohara N. The role of oral pathobionts in dysbiosis during periodontitis development. *Journal of dental research*. 2014;93(6):539-546.
13. Mayneris-Perxachs J, Fernández-Real JM. Exploration of the microbiota and metabolites within body fluids could pinpoint novel disease mechanisms. *The FEBS Journal*. 2020;287(5):856-865.

14. Raffatellu M. Learning from bacterial competition in the host to develop antimicrobials. *Nature medicine*. 2018;24(8):1097-1103.
15. Krismer B, Weidenmaier C, Zipperer A, Peschel A. The commensal lifestyle of *Staphylococcus aureus* and its interactions with the nasal microbiota. *Nature reviews microbiology*. 2017;15(11):675-687.
16. Rohlion N, Chassaing B. When pathogenic bacteria meet the intestinal microbiota. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2016;371(1707):20150504.
17. Lim YY, Lee YS, Ooi DSQ. Engineering the gut microbiome for treatment of obesity: a review of current understanding and progress. *Biotechnology Journal*. 2020;15(10):2000013.
18. Mancin L, Wu GD, Paoli A. Gut microbiota-bile acid-skeletal muscle axis. *Trends Microbiol*. 2023 Mar;31(3):254-269.
19. Wilkinson EM, Ilhan ZE, Herbst-Kralovetz MM. Microbiota-drug interactions: Impact on metabolism and efficacy of therapeutics. *Maturitas*. 2018 Jun; 112:53-63.
20. Dikeocha IJ, Al-Kabsi AM, Miftahussurur M, Alshawsh MA. Pharmacomicrobiomics: Influence of gut microbiota on drug and xenobiotic metabolism. *The FASEB Journal*. 2022;36(6): e22350.
21. Francino MP. Antibiotics and the human gut microbiome: dysbioses and accumulation of resistances. *Frontiers in microbiology*. 2016; 6:1543.
22. Altay O, Nielsen J, Uhlen M, Boren J, Mardinoglu A. Systems biology perspective for studying the gut microbiota in human physiology and liver diseases. *EBioMedicine*. 2019; 49:364-373.
23. Jin Y, Wu S, Zeng Z, Fu Z. Effects of environmental pollutants on gut microbiota. *Environmental Pollution*. 2017; 222:1-9.
24. Xie S, Zhang C, Zhao J, Li D, Chen J. Exposure to concentrated ambient PM<sub>2.5</sub> (CAPM) induces intestinal disturbance via inflammation and alternation of gut microbiome. *Environment International*. 2022; 161:107138.
25. Salim SY, Kaplan GG, Madsen KL. Air pollution effects on the gut microbiota: a link between exposure and inflammatory disease. *Gut microbes*. 2014;5(2):215-219.
26. Bode L. Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama. *Glycobiology*. 2012;22(9)
27. Bode L. Human milk oligosaccharides: prebiotics and beyond. *Nutr Rev*. 2009 Nov;67 Suppl 2:S183-91.
28. Davis JC, Lewis ZT, Krishnan S, et al. Growth and morbidity of Gambian infants are influenced by maternal milk oligosaccharides and infant gut microbiota. *Scientific reports*. 2017;7(1):1-16.
29. Elison E, Vigsnaes LK, Krogsgaard LR, et al. Oral supplementation of healthy adults with 2'-O-fucosyllactose and lacto-N-neotetraose is well tolerated and shifts the intestinal microbiota. *British Journal of Nutrition*. 2016;116(8):1356-1368.
30. Weichert S, Jennewein S, Hufner E, et al. Bioengineered 2'-fucosyllactose and 3-fucosyllactose inhibit the adhesion of *Pseudomonas aeruginosa* and enteric pathogens to human intestinal and respiratory cell lines. *Nutrition research*. 2013;33(10):831-838.
31. Oliveros E, Ramirez M, Vazquez E, Barranco A, Gruart A, Delgado-Garcia JM et al. Oral supplementation of 2'-fucosyllactose during lactation improves memory and learning in rats. *J Nutr Biochem*. 2016; 31:20-7.
32. Stewart CJ. Breastfeeding promotes bifidobacterial immunomodulatory metabolites. *Nature Microbiology*. 2021;6(11):1335-1336.
33. Alam MZ, Maslanka JR, Abt MC. Immunological consequences of microbiome-based therapeutics. *Frontiers in Immunology*. 2022;13.
34. Rajer M, Segelov E, eds. *Current Cancer Treatment 1th ed.* intechopen, 2020 Book chapter In English: Neumann S, Peyroux EM, Woodall J M, Shields NJ, Young SL, Pattison ST. The Influence of Microbial Metabolites in the Gastrointestinal Microenvironment on Anticancer Immunity.
35. Lagomarsino VN, Kostic AD, Chiu IM. Mechanisms of microbial-neuronal interactions in pain and nociception. *Neurobiology of Pain*. 2021; 9:100056.
36. Chen Y, Xu J, Chen Y. Regulation of Neurotransmitters by the Gut Microbiota and Effects on Cognition in Neurological Disorders. *Nutrients*. 2021;19;13(6):2099.
37. Borody TJ, Khoruts A. Fecal microbiota transplantation and emerging applications. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2012;9(2):88-96.
38. Unal RN, Gönen B. Kardiyovasküler Hastalıklarda Bağırsak Mikrobiyota Metaboliti Trimetilamin N-oksit (TMAO): Önleme ve Tedavi İçin Yeni Bir Molekül mü? *Akdeniz Tıp Dergisi* 2021; 7(3): 436-447
39. Cheng H, Guan X, Chen D, Ma W. The Th17/Treg Cell Balance: A Gut Microbiota-Modulated Story. *Microorganisms*. 2019; 20;7(12):583.