

Mikrobesin Öğeleri ve Mikrobiyota Etkileşimi

Micronutrients and Microbiota Interaction

Tevfik KOÇAK¹, Nevin ŞANLIER²

ÖZET

İnsan intestinal mikrobiyotası yaklaşık 10^{13} - 10^{14} değişen sayıda mikroorganizmadan meydana gelen süper organizma olarak tanımlanmaktadır. İnsan organizmasındaki mikroorganizma sayısı toplam insan hücre sayısından 10 kat daha fazla olup, intestinal mikrobiyotayı meydana getiren genom insan organizmasını meydana getiren genomun yaklaşık 150 kat büyüklüğündedir. Bu kadar çok sayıda bileşenli mikrobiyota fetal hayattan yaşlılığa kadar birçok etkenin etkisiyle değişime uğramakta olup beslenmenin rolü göz ardı edilmemelidir. intestinal mikrobiyota; besinlerle alınan polisakaritlerinin fermantasyonu, esansiyel amino asitler ve vitaminlerin sentezi ve ksenobiyotik ilaçların metabolizması gibi birçok fonksiyonel özelliğe sahiptir. Mikro besin öğeleri insan metabolizmasını ve organ fonksiyonlarını ya doğrudan emilim ve hedef hücreye etki mekanizmasıyla ya da intestinal mikrobiyota vasıtasıyla dolaylı olarak etkilemektedir. Ayrıca enerji metabolizması, hücresel büyüme ve farklılaşma, organ üzerine etki ve bağışıklık mekanizması üzerine kritik öneme sahipken konak-mikroorganizma-metabolik ekseninde sağlık üzerine de etkileri vardır. Bu derleme mikro besin öğeleri ve mikrobiyota etkileşimini incelemek amacıyla yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Mikrobiyota, Mikrobiyom, Vitaminler, Mineraller.

ABSTRACT

The human intestinal microbiota is defined as a super organism that occurs from a number of microorganisms ranging from about 10 to 100 trillion. The number of microorganisms in the human organism is about 10 times greater than the total number of human cells and about 150 times the size of the genome that brings the genetic human organism to the intestinal microbiota. The microbiota from such a complicated structure is changing due to the effects of many factors such as fetal age and aging, and the role of nutrition should not be overlooked. Intestinal microbiota; The fermentation of polysaccharides taken with food, the synthesis of essential amino acids and vitamins, and the metabolism of xenobiotic drugs. Micronutrients indirectly affect human metabolism and organ functions either directly through the mechanism of absorption and target cell action, or through the intestinal microbiota. It also has health effects on the host-microbial-metabolic axis, which has critical regulation on energy metabolism, cellular growth and differentiation, effect on the organ and immunity mechanism. For this reason, the study was carried out to investigate micro nutrients and microbiota interactions.

Keywords: Microbiota, Microbiome, Vitamins, Minerals.

*Bu çalışma, 1. Ulusal İnsan Mikrobiyotası ve Sağlığımıza Etkileri Kongresi'nde (08-10 Aralık 2016 / Ankara) poster bildiri olarak sunulmuştur.

¹Arş. Gör. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi

²Prof. Dr. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi

GİRİŞ VE AMAÇ

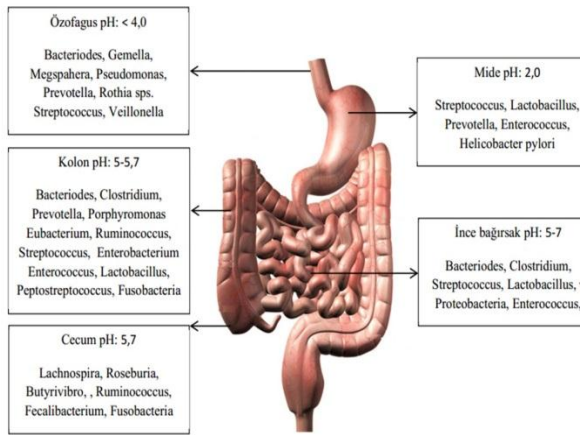
Memeliler ve bağırsak mikroorganizmaları arasındaki karşılıklı işbirliği evrimi milyonlarca yüz yıl sürmüştür.¹ Louis Pasteur yaklaşık 130 yıl önce insan organizmasıyla sağlıklı bir şekilde iç içe olan ve patojenik olmayan mikroorganizmaların olduğu teorisini ortaya atmıştır.² İnsan ve insan ilişkili mikrobiyal topluluklar arasındaki etkileşimi anlamak için yapılan çalışma hiç durmadan devam etmiştir ve insan mikrobiyomu projesi ile büyük bir gelişme kaydetmiştir.³ Yapılan bir çalışma ile özellikle sağlık ve hastalık durumlarında önemli rol oynayan kompleks bir ekosistemden oluşan intestinal mikrobiyotayı daha iyi anlamamıza olanak sağlanmıştır.⁴ İnsan intestinal mikrobiyotası yaklaşık 10^{13} - 10^{14} sayıda mikroorganizmadan meydana gelmektedir. Farklı bir deyişle insan organizmasındaki mikroorganizma sayısı toplam insan hücre sayısından 10 kat daha fazla olup⁵, intestinal mikrobiyotayı meydana getiren genom insan organizmasını meydana getiren genomun yaklaşık 150 kat büyüklüğündedir.⁴ İnsan gastrointestinal sistemi yüzey alanı bakımından 200 m^2 alana sahip ve mikroorganizmalar için uygun yaşam koşulları ve gerekli besin öğelerini ihtiva etmektedir. Bu sebeple kolon sistemi insan vücudundaki mikroorganizmaların yaklaşık %70'ine ev sahipliği yapmaktadır.⁶ Yapılan çalışmalarda intestinal mikrobiyotanın besinlerle sağlanan polisakaritlerin fermantasyonu, esansiyel amino asitlerin, vitaminlerin sentezi ve ksenobiyotik ilaçların metabolizması gibi birçok fonksiyonel özellikleri olduğu ortaya çıkmıştır.^{4, 7} Mikro besin öğeleri insan metabolizmasını ve organ fonksiyonlarını ya doğrudan emilim ve hedef hücreye etki mekanizmasıyla ya da intestinal mikrobiyota vasıtasıyla dolaylı olarak etkilemektedir. İnsan metabolizmasında enerji sağlayan makro (karbonhidrat, protein, yağ) besin öğeleri ve enerji sağlamayan mikro besin öğelerinin (vitaminler, mineraller, eser elementler) fonksiyonları tam olarak ayırt edilmelidir. Mikro besin öğeleri enerji metabolizması, hücre sel büyüme ve

farklılaşma, organ üzerine etki ve bağışıklık mekanizması üzerine kritik öneme sahiptir. Ayrıca mikro besin öğelerinin konak-mikroorganizma-metabolik ekseninde sağlık üzerine de etkileri bulunmaktadır.⁸ Bu amaçla birçok aşamada anahtar rol oynayan mikrobiyota ile mikrobesein öğeleri arasındaki etkileşimi incelemek ve mikrobiyotanın metabolizma üzerindeki etkilerini anlamak amacıyla bu çalışma yapılmıştır

İntestinal Mikrobiyotanın Genel Yapısı

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda doğum anında mikrobiyolojik olarak steril dünyaya geldiği kabul edilen fetüsün yapılan son çalışmalar ile steril olmadığı saptanmıştır. Fetüsün doğum öncesi başlayan mikrobiyota oluşumu sonrasında çevrenin etkisi ile devam etmektedir.⁹ İnsan intestinal mikrobiyotası bakterileri, arkebakterileri, ökaryotları, virüsleri ve parazitleri içeren geniş ve çeşitli türdeki canlılara yaşam alanı sağlamaktadır.¹⁰ İntestinal sistem yaklaşık olarak 10^{13} - 10^{14} mikroorganizmanın oluşturduğu kompleks bir yapıdan meydana gelmektedir.¹¹ Geçmişte normal intestinal mikrobiyotanın 500-1000 mikroorganizmadan oluştuğu düşünülmesine rağmen son yıllarda ucuz, verimli, kültür bağımlı olmayan poligenetik metod ve 16S rRNA sekanslama gibi yeni nesil sekans analizlerinin kullanılması ile yeni türlerin tanımlanması ve sınıflandırılması çalışmaları hızlanmıştır. Böylece intestinal mikrobiyotanın 35.000 üzerinde mikroorganizma türlerinden oluştuğu tahmin edilmektedir.¹² Bu yeni yöntemlerin kullanılması ile yapılan araştırmalar da daha geniş kapsamlı mikroorganizma çeşitliliği saptanmış ve sınıflandırılmıştır.¹³ Sağlıklı insanlarda bağırsak mikrobiyotasında kolonizasyon sağlamış mikroorganizmalar; *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* ve *Verrucomicrobia* olarak 6 bakteriyel sınıfa ayrılırken *Bacteroidetes* ve *Firmicutes* cinsleri bağırsak mikrobiyotasının %60'ını oluşturmaktadır. *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Peptococcus*,

Peptostreptococcus, *Bifidobacterium*, *Fusobacterium* cinsleri sık görülen zorunlu anaerop mikroorganizmaları oluştururken *Escherichia*, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Klebsiella*, *Lactobacillus* ve *Proteus* cinsleri daha az sıklıkla fakültatif anaerop mikroorganizmaları oluşturmaktadır.¹⁴ Normal insan intestinal mikrobiyotasını oluşturan mikroorganizma cinsleri Şekil 1'de verilmiştir.¹⁵



Şekil 1. Sağlıklı insan Gastro-intestinal mikrobiyotası¹⁵

Özofagustan rektuma uzanan sistemde mikroorganizma çeşitliliğinde belirgin farklılıklar vardır. Mide ve özofagusta 10^1 mikroorganizma kolonizasyonu varken kolon ve distal bağırsakta 10^{12} mikroorganizma kolonizasyonu vardır.¹⁵ Mikrobiyal zenginliğinin ve çeşitliliğinin ötesinde, sağlıklı bir bağırsak mikrobiyotası enfeksiyon ve inflamasyona karşı metabolizmayı güçlendiren, kanser veya otoimmün hastalıklara karşı dayanıklılığı arttıran, endokrin sinyal ve beyin fonksiyonlarında (beyin-bağırsak eksen) görev alan bir yapı olarak tanımlanabilmektedir. Ayrıca mikrobiyomlar bağırsak geçirgenliği, mukus tabakası, epitel hücre fonksiyonu, doğal ve kazanılmış bağışıklık, bağırsak motilitesini ve sinir iletiminin sağlayan ajanların salgılanması yoluyla bu etkilere aracılık edebilmektedir.²

İntestinal Mikrobiyota Fonksiyonları

İntestinal mikrobiyota bağırsak mukozası ile simbiyotik bir ilişki içerisinde olan, içerdiği mikrobiyomlar ile besin bileşenlerinden besin elde eden, epitel hücrelerin devamlılığını sağlayan, bireye metabolik, immünolojik ve koruyucu fonksiyonlar kazandıran, geniş metabolik yeteneği ve önemli fonksiyonel etkileriyle tek başına bir organdır.¹⁵ İntestinal mikrobiyotanın nicel veya nitel değişiklikleri bağırsak homeostazının bozulmasına yol açarak fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar, bulaşıcı bağırsak hastalıkları, karaciğer hastalıkları, mide-bağırsak maligniteleri, obezite ve metabolik sendrom, diabetes mellitus, alerjik hastalıklar ve otizm çeşitli hastalıklarının ortaya çıkmasına yol açmaktadır.¹⁶ Mikroorganizmasız (germ-free) koşullar altında yetiştirilen canlılar, intestinal mikrobiyotanın parçası olan bakteriler fizyolojik ve patolojik özellikleriyle metabolik, besinsel ve koruma fonksiyonları açısından önemli ve özel olduğunu göstermektedir.¹⁷ Obez ve tip2 diyabetli bireylerin intestinal mikrobiyotasındaki en dikkat çekici durum bu hastalarda *Bacteroidetes* cinsi mikrobiyomlarda artış gözlemlenirken buna karşın *Firmicutes* cinsi mikrobiyomlarda azalma gözlemlenmesidir. Diğer yandan, *Prevotella* cinsi mikrobiyomlarda artış ile birlikte *Bifidobacterium* cinsi mikrobiyomlarda azalma birçok obez ve diyabetik olguda karşımıza çıkan mikrobiyota değişikliğidir. *Bacteroidetes/Firmicutes* ve *Bacteroides-Prevotella/Clostridium coccoides-Eubacterium rectale* oranları plazma glukoz düzeyleri ile pozitif korelasyon göstermektedir. Yine bu bireylerin bağırsaklarında aşırı miktarda gram negatif bakteri çoğalması ile dolaşımdaki bakteriyel lipopolisakkaritlerin miktarı artmakta, bu da kronik bir endotoksemiye ve sonuçta insülin direncine yol açan subklinik inflamasyona neden olmaktadır.⁶ Kardiyovasküler hastalıkların (KVH) sebep olduğu morbidite oranı her geçen gün artmaktadır. KVH maruz kalmış insanlar ile kontrol gurubu karşılaştırıldığında KVH gurubun intestinal

mikrobiyotası *Collinsella*, cinsi mikrobiyotadan zengin kontrol grubunun intestinal mikrobiyotası *Roseburia* ve *Eubacterium* cinsi mikrobiyotadan zengin olduğu gözlenmiştir.¹⁸ İntestinal mikrobiyota karaciğer hastalıkları üzerine de etki göstermektedir. Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığına sahip 53 ve 32 sağlıklı bireyin 16S ribosomal DNA yeni nesil dizileme tekniği ile intestinal mikrobiyotasının karşılaştırıldığı çalışmada *Escherichia*, *Anaerobacter*, *Lactobacillus* ve *Streptococcus* cinsi mikrobiyotalar önemli derecede yoğunken, sağlıklı kontrol grubunda *Alistipes* ve *Prevotella*, cinsi mikrobiyotalar önemli derecede yoğun bulunmuştur.¹⁹ İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), immün sistem tarafından kolonun ve ince bağırsağın etkilenmesi sonucu oluşmuş inflamatuvar bir hastalıktır. İntestinal mikrobiyota bozuklukların başlamasında tetikleyici önemli bir rol oynayabilmektedir. Sağlıklı kişilerde ile karşılaştırıldığında, İBH hastalarının intestinal mikrobiyotasında *Ruminococcus gnavus*, *Actinobacteria* ve *Proteobacteria* cinsi mikrobiyotalarda artış gözlenirken *Firmicutes*, *Bacteroidetes* *Dialister invisus*, *Faecalibacterium prausnitzii* ve *Bifidobacterium adolescentis* türlerinde azalma gözlenmiştir.^{12, 20} Crohn hastalığı İBH'nın yaygın görülen şekli olup sağlıklı insanlar karşılaştırıldığında *Enterobacteriaceae* ve *Ruminococcus gnavus* türlerinde artış meydana gelirken *Faecalibacterium*, *Roseburia* ve kısa zincirli yağ asitlerinin sentezi ile anti inflamatuvar etkisi olan *Faecalibacterium prausnitzii* türü mikrobiyotalarda ciddi azalma görülmüştür.¹⁹ İrritabl bağırsak sendromu (İBS) ishal, kabızlık, karında şişkinlik ve gaz ile seyir gösteren fonksiyonel bağırsak hastalığıdır.²¹ Etiyolojisinde birçok faktör olan hastalıkta tam olarak anlaşılabilmiş kompleks bir etyopatogenez söz konusu olmakla beraber kontrol grubu insanlar ile hasta insanlar karşılaştırıldığı çalışmada *Firmicutes* cinsi mikrobiyotaların kolonizasyonu yüksekken *Bacteroidetes* cinsi mikrobiyotaların kolonizasyonu düşük bulunmuştur.²²

İntestinal Mikrobiyotanın Besin Ögesi Metabolizmasındaki Fonksiyonu

Bağırsak mikrobiyotasının besin toksini ve kanserojenlerin zararsız hale getirilmesini sağlaması, sindirilemeyen besin bileşenlerini fermente ederek mikro besin öğelerinin sentezlenmesini sağlaması, bazı elektrolitlerin ve minerallerin emilimini sağlaması, enterositlerin büyümesi ve farklılaşmasını sağlaması, kolonisitler vasıtasıyla kısa zincirli yağ asitlerinin üretimini sağlaması gibi önemli metabolik fonksiyonları vardır.²³ İntestinal mikrobiyota ihtiyacı olan besinleri önemli ölçüde diyetle alınan karbonhidratlardan sağlamaktadır. Proksimal kanalda sindirilemeyen ve emilemeyen karbonhidratlar *Enterobacteria*, *Bacteroides*, *Roseburia*, *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* ve *Clostridium clusters IV* ve *XIVa* cinsi mikroorganizmalar tarafından fermantasyona uğratarak konakçılar için iyi bir enerji kaynağı olan butirat, propiyonat ve asetat gibi kısa zincirli yağ asitleri sentez edilmektedir.²⁴ Butirat, propiyonat ve asetat sağlığı geliştirmekte ve enfeksiyona direnç sağlamaktadır. Sağlıklı bir bağırsak ile ilişkili diğer bakteriyel popülasyonlar ise aktif butirat üretici mikroorganizmalardır. Butirat üretimi; kolonik T-regulatory (TREG) hücrelerin farklılaşmasını düzenler, mukozal oluşumu artırır, inflamatuvar ve alerjik tepkileri etkilerken, propiyonat oluşumunda ve glukoneogenezde rol alır.²⁵ Yetişkin insan kolonunda günlük 20-60 g karbonhidrat ve 5-20 g protein intestinal mikrobiyota tarafından kullanılabilir durumdadır.²⁶ Kısa zincirli yağ asitlerinden elde edilen enerji dengesini G protein reseptör Gpr41 ile enteroendokrin hormon PYY (peptid tirozin tirozin / pankreatik peptid YY3-36) düzenlediği düşünülmektedir.²⁷ Ayrıca, butirat bakteriyel fermantasyon sonucu oluşan D-laktat gibi ürünlerin toksik metabolik birikmesini önlemektedir.²⁸ Yapılan bir çalışmada plazma lizin ve treoninin % 1-20'sinin intestinal mikrobiyota tarafından karşılandığı sonucuna varılmıştır. Ayrıca doku tarafından meydana getirilen üre intestinal mikrobiyota tarafından amonyağa hidrolize edilerek metabolizmadan uzaklaştırılır. Böylece

intestinal mikrobiyota nitrojen döngüsünde de anahtar rol oynamaktadır.² *Bacterioides*'lerin çoğu karbonhidrat aktifleştirici enzimleri kodlayan genleri taşımaktadır. Bu karbonhidrat-aktifleştirici enzimler glikozil transferazlar, glikozid hidrolazlar ve polisakarit liyazlardır. Bu cins *Bacterioides*'lere en iyi örnek yetişkin insanların % 46'sında bulunan *Bacterioides thetaiotaomicron*'dur.²⁹ İntestinal sistemdeki karbonhidrat oksidasyonu ve mikrobiyal metabolizma oksalat taşı oluşumuna bu da kalsiyum ile kompleks oluşturarak böbreklerde taş oluşumuna sebep olmaktadır. *Oxalobacter formigenes*, *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* cinsi mikrobiyolar intestinal sistemde oksalatı metabolize ederek böbrek taşı riskini azaltmaktadır.³⁰ İntestinal mikrobiyota adipositlerdeki lipoprotein lipaz aktivitesinin inhibisyonunu baskılayarak lipid metabolizması üzerinde de olumlu bir etki göstermektedir. *Bacterioides thetaiotaomicron* türü lipit sindirimi için gerekli pankreatik lipaz olan ko-lipazın düzenlenmesini etkileyerek lipit hidroliz etkinliğini artırmaktadır.³¹ Bazı intestinal mikrobiyolar, özellikle *Lactobacillus* cinsi mikrobiyolar safra tuzlarını hidrolize ederek safra tuzu hidrolazları üretme yeteneğine sahiptir. Safra tuzu geri emiliminin enterohepatik bu döngüsü ile fekal safra tuzu kaybı azalırken serum kolesterol miktarı da azalmaktadır.³² Peptit ve proteinlerin mikrobiyota organizmaları tarafından anaerobik metabolizması sonucunda kısa zincirli yağ asitleri üretmektedir. Ancak bu yağ asitleriyle birlikte aynı zamanda, bir seri amonyak, aminler, histidin, fenoller, tioller ve indoller dahil potansiyel olarak toksik maddeler de meydana gelmektedir.¹⁷ Histamin intestinal lümen üzerinde mevcut olan histamin tip 2 reseptör sinyaliyle enflamatuvar sitokinlerin üretimi artırabilmektedir.³³ Sinyal molekülleri oluşturulmasına ek olarak mikrobiyolar antimikrobiyal peptitler veya enterik patojenlerin neden olduğu enfeksiyona direnç göstermekte ya da direncin sağlanması için bakteriyosinler üretebilmektedir. Üretilen bu bakteriyosinler enterik patojenlerin gelişmesini

önlemektedir.³⁴ İnsan intestinal mikrobiyotası diyetle tüketilen flavanoller, flavanonlar, antosiyaninler, izoflavonlar, flavonlar, tanenler, lignanlar, klorojenik asitler, bitki, meyve ve bitki kaynaklı ürünler (çay, kakao, şarap) gibi çeşitli polifenollerin (fenolik bileşenler) parçalanmasında rol almaktadır. Polifenoller glukoz, galaktoz, ramnoz, ribuloz, arabinopirinoz ve arabinofuranoz gibi şekerler ile glikozile türevleri olarak da bulunmaktadır. Polifenoller intestinal mikrobiyota tarafından biyotransformasyona uğramakta ve diğer doku ve organlara portal ven ile transfer edilmektedir.³⁵ Ayrıca *Bacterioides* cinsi mikroorganizmalar anti diyabetik antiaterojenik, antiobezojenik, hipolipidemik ve bağışıklık düzenleyici özelliklere sahip konjuge linoleik asit sentezlemektedir.³⁶ Normal intestinal mikrobiyota piruvik asit, sitrik asit, fumarik asit ve malik asit konsantrasyonlarına etki ederek enerji metabolizmasını etkilemektedir.³⁷ İntestinal mikrobiyota K vitamini ve bazıları doğrudan bağırsaktan emilim yoluyla insan beslenmesine katkıda bulunan B grubu vitaminleri sentezlemektedir.³⁸ Ayrıca kalsiyum, magnezyum ve demir absorpsiyonunda görev almaktadır.¹⁷ İnsan intestinal mikrobiyotasında dikkat çekici metabolik yolu olan üç *Enterotypes* cinsi tespit edilmiştir. *Enterotype 1*; glikoliz ve pentoz fosfat yollarındaki sakkarolitik enzimler, galaktosidazlar, heksosaminidazlar, proteazlar gibi genler ile zenginleşmiş karbonhidrat ve protein fermantasyonu ile enerji sağlayan cins, *Enterotypes 2* ve *3*, önemli ölçüde müsin parçalanmasından enerji elde eden cinslerdir. *Enterotype 1* biyotin, riboflavin, pantotenat ve askorbat biyosentezinde yer alan enzimler bakımından, *Enterotype 2* ise tiamin ve folat biyosentezine enzimler bakımından zengindir.³²

İntestinal Mikrobiyota Ve Mikrobesein Öğeleri

Besin öğeleri intestinal mikrobiyotanın bileşimine, konfigürasyonuna ve fonksiyonuna bir çok etkide bulunmaktadır. Makro besin öğeleri (karbonhidratlar,

proteinler, yağlar) sağlarken mikro besinler (vitaminler, mineraller, eser elementler) enerji metabolizması, hücre sel büyüme ve farklılaşma, organların işlevlerini yerine getirmesi ve immün fonksiyonların düzenlenmesi gibi birçok fonksiyon da rol almaktadır. Ayrıca mikro besin öğeleri insan metabolizmasını ya doğrudan ya da intestinal mikrobiyota aracılığıyla dolaylı olarak etkilemektedir.⁸

İntestinal Mikrobiyota ve Vitaminler

Vitaminler canlı hücrelerde yaşamsal ve biyokimyasal reaksiyonların düzenlenmesi için enzimlerin öncüleri olarak rol alan temel mikro besin öğeleri olup çoğu organizma tarafından sentezlenmemektedir. Canlılar için elzem olan vitaminler diyet eksojen yolla karşılanacağı gibi bazıları intestinal mikrobiyota tarafından da sentezlenebilmekte ve emilimi gerçekleşmektedir³⁸. İntestinal mikrobiyota birçok fonksiyonuyla beraber aynı zamanda vitamin kaynağı olarak da görev yapmaktadır. Bu vitaminlerin başında *Bacteroides* ve *Eubacterium* cinsleri tarafından sentezlenen K vitamini (menakuinonlar) ve *Lactococcus lactis*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus reuteri* ve *Bifidobacterium adolescentis* türleri tarafından sentezlenen B grubu vitaminleri (tiyamin, riboflavin, nikotinik asit, kobalamin, folat, piridoksin biyotin ve pantotenik asit) gelmektedir. Besinlerle alınan vitaminler genel olarak ince bağırsağın proksimal kısmında emilirken mikrobiyota tarafından sentezlenen vitaminler kolonda meydana gelmektedir.³⁹

Suda Çözünen Vitaminler

İntestinal mikrobiyotada kolon mukozası tarafından emilen birçok suda çözünür vitamin sentezlenmektedir. Bu vitaminlerin çoğu enerji metabolizmasında ve farklı koşullara genetik adaptasyonda rol almaktadır.⁸

Tiyamin (B₁ vitamini)

Tiyamin (B₁ vitamini) hücre için temel enerji kaynağı olan ATP sentezinde, yağ asitleri sentezinde, steroidlerin sentezinde, nükleik asit sentezinde, çeşitli

nörotransmitterler için aromatik amino asit ön maddesi olarak ve beyin fonksiyonu için gerekli olan biyolojik olarak aktif bileşiklerin sentezlenmesinde rol alan pentoz fosfat yolunda bir koenzim olarak rol almaktadır.⁴⁰ Eksikliğinde beriberi, deliryum ve zihinsel karışıklık olarak adlandırılan Wernicke ensefalopati ve Korsakoff piskozu görülmektedir.⁴¹ Kolon mikrobiyotası önemli miktarlarda tiyamin sentezler ve kolon mukozası, özelleştirilmiş bir taşıyıcı mekanizması yoluyla tiyaminin emilimini ve taşınmasını gerçekleştirir⁸. Tiyaminin kolon mikrobiyotasındaki sentezi fakültatif anaerob olan *E. coli* ve aerob *Bacillus subtilis* türleri tarafından gerçekleştirilmektedir.⁴² Ayrıca *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus helveticus* ve *Bifidobacterium* da soya fermantasyonundan tiyamin sentezinde rol almaktadır.⁴³

Riboflavin (B₂ vitamini)

Birçok bitki, mantar ve bakterinin aksine insanların riboflavini besinlerle birlikte dışarıdan alması gerekmektedir. Riboflavin ayrıca kalın bağırsak mikrobiyotası tarafından da sentezlenebilmektedir.⁴⁴ Mikrobiyal riboflavin biosentezi prekürsör guanosin trifosfattan (GTP) ve D-ribuloz-5-fosfattan *Bacillus Subtilis* ve *Escherichia Coli* türü Mikrobiyomlar tarafından gerçekleştirilmektedir.^{45, 46} Süt ürünlerindeki riboflavin konsantrasyonları ürünleri işleme sırasında mikroorganizmaların aktivasyonları ve işleme teknolojileri ile bağlantılı olarak değişiklik gösterebilmektedir.⁴⁷ İnek sütü fermantasyonunda kullanılan *L. lactis* ve *Propionibacterium frudenreichii spp* ile *Shermanii* starter kültürleri fermente ürünün riboflavin içeriğini önemli oranda arttırmaktadır.⁴⁰

Pridoksin (B₆ vitamini)

B₆ vitamininin çoğunluğu amino asit metabolizmasında rol alan yüzlerce enzim için kofaktördür. İnsan mikrobiyotası özellikle, *Eubacterium rectale* ve *Porphyromonas gingivalis* türü mikrobiyomlar B₆ vitamini bağımlı enzimlere sahiptir. B₆ vitamini bakterilerde aminotransferaz metabolizması için

gereklidir.⁸ *Actinobacteria*, *Bacteroidetes* ve *Proteobacter* cinsi mikrobiyomlar büyük çoğunluğu ile birkaç *Firmicutes* ve *Fusobacteria* 'nın piridoksal 5'-fosfat sentez yeteneği vardır.⁴⁸

Folik asit

Folik asit DNA replikasyonu ve onarımı, metilasyon, nükleotidlerin, vitaminlerin ve bazı amino asitlerin sentezi gibi birçok temel metabolik işlevde yer almaktadır.³⁸ Folik asit molekül yapısında "pteridin, p-amino benzoik asit (pABA), α-glutamik asit" ve "formil, metil ve metilen" gibi tek karbonlu gruplar bulunmaktadır.⁴⁹ Yetersiz folik asit alımı megaloblastik anemi, büyüme geriliği ve nöral tüp defektleri ile sonuçlanmaktadır.⁸ Folik asit farklı miktarlarda kalın bağırsak mikrobiyotasında sentezlenebilmektedir. *Bifidobacterium bifidum* ve *Bifidobacterium longum*, türü mikrobiyomlar yüksek konsantrasyonlarda folat üretirken *Bifidobacterium breve* ve *Bifidobacterium adolescentis* türü mikrobiyomlar düşük düzeylerde folik asit sentezlemektedir.⁵⁰ Ayrıca *Lactobacillus* türlerinden *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. paracasei*'nin, *L. plantarum*, *L. reuteri* ve *L. salivarius* türleri de folik asit sentezi gerçekleştirmektedir.⁴⁰

Kobalamin (B₁₂ vitamini)

B₁₂ (kobalamin) ve analoglarının (korrinoidlerin) intestinal mikrobiyota üzerine önemli etkileri vardır. İntestinal mikrobiyomlar korrinoidleri metabolik yollar için bir kofaktör olarak kullanmaktadır.⁵⁰ İnsanlar B₁₂ vitamini sentezlemez ve ekzojen olarak almaları veya mikrobiyomlardan sağlamaları gerekmektedir. *Propionibacterium freudenreichii*, *Salmonella enterica*, *Listeria innocua*, *Lactobacillus reuteri*. *Pseudomonas denitrificans* ve *Bacillus megaterium* türleri B₁₂ vitamini sentezinde rol aldığı belirtilmiştir. Ayrıca *Bacteroides thetaiotaomicron* türünde B₁₂ vitamini sentezinde rol almaktadır.⁸

Yağda Çözünen Vitaminler

Yağda çözünen vitaminler A, D, ve K immün yanıt, özellikle T hücresi kaynaklı immün yanıtın düzenlenmesinde rol oynayarak intestinal bağışıklık cevapları ve bariyer fonksiyonu üzerine önemli etkileri vardır. Bunula birlikte intestinal mikrobiyota tarafından sentezlenen yağda çözünen vitaminlerin konak ve mikrobiyom ile etkileşime katkıda bulunduğu dair güçlü kanıtlar vardır.⁸

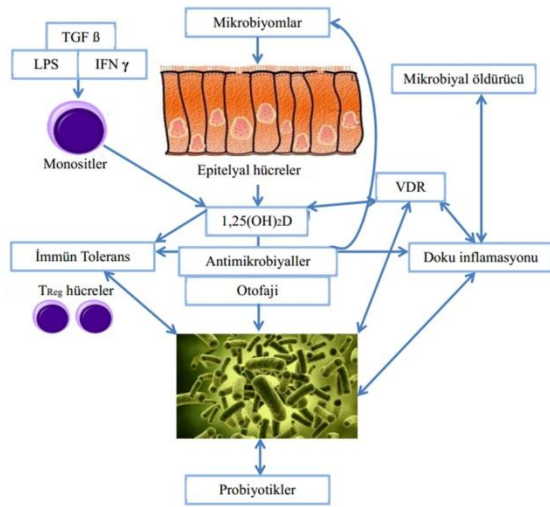
A vitamini

A vitamini, patojenlere ve besin kaynaklı antijenlere karşı intestinal immün yanıt açısından önemlidir. Diyet kaynaklı β-karoten gıda matriksine bağlı olarak, ince bağırsakta (% 5-50) emilmektedir. Yağda çözünen bir bileşik olarak diyet karoteninin bir kısmı lifli gıdalar ile ince bağırsağın üst kısmında emilmektedir. İntestinal ilişkili dendritik hücreler ya retinol oksidasyonu yada β-karoten parçalanması ile retinalden retinoik asit üretilmektedir.⁵¹ *E.coli* türü mikroorganizma tarafında aktive edilen β-karoten monooksijenaz 1 enzimi retinoik asit oluşumunda etkili olmaktadır.⁵² *Bifidobacterium infantis* türü mikrobiyom eritrositdeki retinolü retinal aldehite indirgeyerek vitaminin serbest hale getiren retinal dehidrogenaz enzimini eksprese ederek mukosal dendritik hücreler üzerinde anti-enflamatuar aktivite göstermektedir.⁵³

D vitamini

D vitamini intestinal bağışıklık sistemi ve mukozal bariyer fonksiyonu üzerine büyük önem taşımaktadır. Kolonisitlerde 25 (OH)₂D den vitamin D reseptörleri olan büyüme hormonu, seks hormonu (östrojen) ve epigenetik faktörler etkisiyle D vitamini aktif bir formu olan 1,25 (OH)₂D oluşturulmaktadır.⁵⁴ İmmün hücreleri monositler gibi patojenler ile etkileşime girdiğinde toll-like gibi özel immün reseptörlerin aktivasyonu veya TGF-β, interferon-γ gibi diğer immün modülatörlerin stimülasyonu ile 1,25 (OH)₂D sentezlemektedir. 1,25 (OH)₂D sentezi otofaji mekanizmasını aktif ederek ve

cathelicidin gibi antimikrobiyal sentezini sağlayarak zararlı mikroorganizmaların yok edilmesini sağlamaktadır. Cathelicidin antimikrobiyal proteinleri bağırsak, deri, idrar yolları ve akciğer epitel yüzeylerinden salgılanarak gram-pozitif ve negatif bakterilerin, virüs ve mantarların hücre membranlarının parçalanması sonucu yok edilmelerini sağlamaktadır. Mikrobiyomlar ile D vitamini arasındaki etkileşimler Şekil 2'de sunulmuştur.⁵⁵



Şekil 2. Bağışıklık tolerans ya da doku iltihabı gelişimine tesir edebilen D vitamini ve mikrobiyomlar arasındaki etkileşim ağı.⁵⁵

Monositler ve epitel hücreleri gibi immün hücreler bakteri-türevli ürünler olan gram-negatif bakterilerin dış zarlarından salgılanan lipopolisakarid (LPS), transforming growth factor-β (TGF-β) ve interferon-γ (IFN-γ) gibi sitokinlerin etkisi ile 1,25 (OH)₂D sentezlenmektedir. Bu etki ile uyarılan TReg hücreler immün tolerans oluşturmaktadır. Ayrıca 1,25 (OH)₂D de antimikrobiyallerin sentezi ve otofaji aktivasyonuna etki ederek mikrobiyal kontrol oluşturmaktadır. Probiyotiklerin kullanımı sonrasında uyarılan mikrobiyomlar D vitamini reseptörü (VDR) ekspresyonunu artırarak D vitamininin immün fonksiyonlarını regüle ederken dokü inflamasyonunu azaltmaktadır.⁵⁵ D vitamini eksikliği, alerjik solunum yolu hastalıkları, artan akciğer inflamasyonu, kolit oluşumu, riskini artırırken D vitamini suplementasyonu bu zararlı etkilerin tedavisinde olumlu etkiler sağlamaktadır.⁵⁶

Ratlar üzerinde yapılan başka bir çalışma da probiyotik kullanımının kolonda VDR ekspresyonunu artırarak inflamasyonu azalttığı, displazi ve kanser riskini de düşürdüğü tespit edilmiştir.⁵⁷

K vitamini

K vitamininin fillokinon (K₁ vitamini) ve menakinon (K₂ vitamini) olmak üzere iki doğal formu ve menadin (K₃ vitamini), menadihol (K₄ vitamini) olarak adlandırılan iki sentetik formu bulunmaktadır. Menakuinonlar genel olarak mikrobiyal kökenlidir ve çoğunluğunu anaerobik bakterilerin oluşturduğu gram-pozitif bakteriler tarafından sitoplazmik membran da elektron taşıyıcısı olarak, *Bacteroides fragilis* türü menaquinone-10 (MK-10) ve MK-11, *Enterobacter spp.* MK-8 ve MK-9, *Veillonella spp.* MK-7 ve *Eubacterium lentum* MK-6 tarafından sentezlenmektedir. Benzer şekilde bu bakterilere ek olarak peynir gibi gıdaların üretimi için starter kültürleri olarak kullanılan laktik asit bakterileri, *Lactococcus lactis spp.*, *L. lactis spp.* *Cremoris* MK-8 ve MK-9 menakuinonları üretirken *Propionibacteria* türü mikrobiyom MK-9 üretmektedir.⁵⁸ Ancak ince bağırsakta yer alan K vitamini türlerinin emilebilmesi için safra tuzu gerektiğinden ve kolonda bulunmadığından mikrobiyom kaynaklı sentezlenen menakuinonların emiliminin ve bioyararlılığının nasıl gerçekleştiği hala belirsizdir.⁵⁸

İntestinal Mikrobiyota ve Mineraller

İnsan beslenmesi ile intestinal mikrobiyota arasında birçok ilişki vardır. Mineral mikrobiyota etkileşimi bunlardan biridir. Beslenme yetersizliğine bağlı olarak görülen Fe eksikliği dünya çapında iki milyondan fazla kişiyi etkilemektedir.⁵⁹ Demirin intestinal mikrobiyota bileşimi ve metabolik aktivite üzerine de etkisi vardır. Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada fekal Fe konsantrasyonlarındaki eksiklik *Roseburia spp.*, *Eubacterium rectale* ve *Bacteroides spp.* türleride büyük bir azalmaya neden olmaktadır.⁶⁰ Demir eksikliği görülen bireylerde intestinal

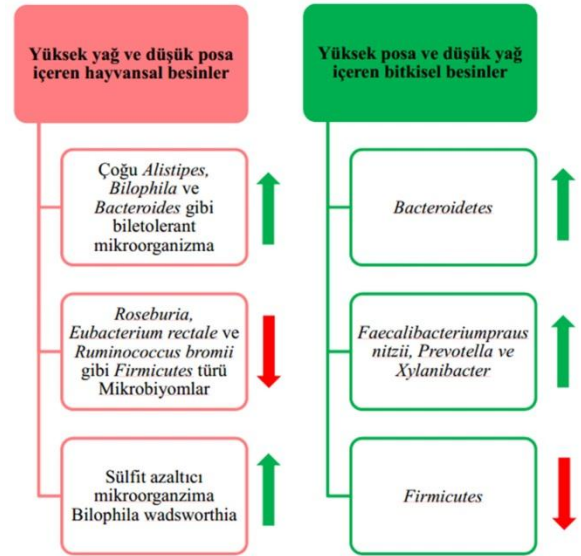
mikrobiyotadaki *Lactobacillus* cinsi mikrobiyotalar demir eksikliği ile paralel olarak düşüme eğilimindedir. Fakat demir eksikliğini mi *Lactobacillus* cinsi mikrobiyotaların azalmasına neden olduğu *Lactobacillus* cinsi mikrobiyotaların azalmasının mı demir eksikliğine neden olduğu belirsizliğini korumaktadır. *Lactobacillus* cinsi mikrobiyotalar çoğalma ve gelişme için demire gereksinim duymaktadırlar. Bu nedenle demir eksikliği olan bireylerin intestinal sisteminde *Lactobacillus* cinsi mikrobiyotaların sayılarında azalma olabilmektedir.⁶¹ Ratlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada intestinal lumen Fe konsantrasyonundaki azalma *Desulfovibrio spp.* türünün kolonizasyonunda azalmaya neden olurken *Turicibacter spp* türünün kolonizasyonunda artmaya sebep olmaktadır.⁶² Bir başka çalışmada demir eksikliği olan bebeklere 3 ay süre ile Fe suplementasyonu yapılmış sonucunda *Bacteroides spp* türünde önemli düzeyde artış olurken *Lactobacillus* cinsi mikrobiyotaların miktarı azalmıştır.⁶³ Ayrıca intestinal sistem Zn emilimi için önemli bir organdır. Zn iyonları bir çok organizmanın yapısında bulunan katalitik ve yapısal proteine etki ederek insan genomunun % 10 ve bakteriyel genomun yaklaşık% 5 etki etmektedir. Çinko biyoyararlanımının yetersiz olması, intestinal mikrobiyotadaki kısa zincirli yağ asitlerinin sentezini sağlayan *Clostridium* cinsi mikrobiyotaların kolonizasyonunu etkileyerek Zn eksikliğinde meydana gelebilecek etkileri minimize etmeye çalışmaktadır. Zn dengesinin sağlanamaması durumunda Zn eksikliği ile intestinal mikrobiyotada kısa zincirli yağ asitleri konsantrasyonunun düşmesi yani *Enterococcus spp.*, *Clostridium clusters IV* ve *XIVa* paralellik gösterirken *Clostridium indolis* zıtlık göstermektedir.⁶⁴

Diyet Örüntüsü ile İntestinal Mikrobiyota Arasındaki İlişki

İntestinal mikrobiyota yapılan araştırmalar diyet örüntüsünün intestinal mikrobiyotanın kompozisyonunu ve fonksiyonel yeteneklerini değiştirmekte anahtar rol oynadığını ortaya koymuştur.^{65, 66} Bazı

araştırmacıların çeşitli dönemlerde yaşayan insanların iskeletlerini, dişlerini ve oral mikrobiyotalarını inceledikleri araştırmalar ile bu hipotez desteklenmiştir. İnsan intestinal mikrobiyotasında en önemli değişikliklerin insanlık tarihinde avcı toplayıcı paleolitik çağdan, yerleşik hayat olan neolitik Çağ'a (10000 yıl önce) geçişte karbonhidrat bakımından zengin bir diyet örüntüsünün tüketilemeye başlanmasıyla meydana geldiği tespit edilmiştir.^{67, 68} Mikrobiyota üzerine ilk etki doğumdan sonra hemen başlamakta, anne sütü ve formula besinlerin etkisiyle devam etmektedir. Anne sütü ile beslenen çocuklar ile formula besinler ile beslenen çocukların intestinal mikrobiyotaların da önemli farklılıklar meydana gelmektedir.⁶⁹ Anne sütü ile beslenen bebeklerin intestinal mikrobiyotasında *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* kolonizasyon sağlarken formula besinle beslenen bebeklerin intestinal mikrobiyotasında *Enterococcus*, *Enterobacteria*, *Bacteroides*, *Clostridium*, ve diğer anaerobik *Streptococcus* cinsi bakteriler kolonizasyon sağlamaktadır.⁷⁰ Anne sütü fizyolojik ve besleyici özelliklerinin yanı sıra birçok biyoaktif madde içermektedir. Bu biyoaktif maddeler besin sindiriminde ve taşınmasında, immün sistem ve anti mikrobiyal savunma mekanizmasında rol almaktadır.⁷¹ Doğum ile başlayan intestinal mikrobiyotanın kompozisyonunu, çeşitliliğini ve zenginliğini şekillendirmede diyet örüntüsünün etkisi yaşam boyunca devam etmektedir.⁷² Diyet posası kompleks karbonhidratlara (sindirilebilir ve sindirilemez) ve oligosakaritlere ayrılmaktadır ve ince bağırsaktan sindirilmeden geçen bu kompleks yapılar kolonda fermantasyon yoluyla intestinal mikrobiyota üzerine güçlü etkide bulunmaktadır.¹⁶ Besinler ile birlikte dört çeşit (RS1 - RS4) dirençli nişasta tüketilmektedir.⁷³ Besinler ile alınan dirençli nişasta tipleri, bitki hücre duvar polimerlerinden korunma (tip 1), granüler yapı (tip 2), retrogradasyon (ısıtma ve soğutma sonucu) (tip 3) veya kimyasal çapraz bağlamadan (tip 4) sorumludur.⁷⁴ Tip 2 (RS2) türü dirençli nişastanın kolonda fermantasyonu, *Ruminococcus spp.* ve

Eubacterium rectale türü mikrobiyomların kolonizasyonunu arttırırken, Tip 3 (RS3) *Eubacterium rectale*, *Roseburia spp.* ve *Ruminococcus bromii* türü mikrobiyomların kolonizasyonunu arttırmaktadır.⁷⁵ Sadece kompleks karbonhidratlar değil aynı zamanda oligosakaritler (fruktanlar, inülin), frukto-oligosakaritler (FOS), Galakto-oligosakaritler (GOS) ve Arabinoksilan-oligosakaritler gibi de intestinal mikrobiyota modifikasyonunda rol oynamaktadır. İnulin ve FOS'lar, *Bifidobacterium spp* ve *Lactobacillus spp.* kolonizasyonunu arttırırken fruktan takviyesi, *Bacteroides spp*, *Faecalibacterium prausnitzii* ve *Clostridium spp* kolonizasyonunu azaltmaktadır.^{76, 77} Diyet örüntüsündeki farklılıkların intestinal mikrobiyotaya etkisinin araştırıldığı 10 gönüllü birey üzerinde yapılan çalışmada hayvansal kaynaklı yüksek yağ ve düşük posalı besinler ile beslenen insanların mikrobiyotasında bile-tolerant mikroorganizmalar *Alistipes*, *Bilophila*, *Bacteroides* ve *Bilophila wadsworthia* (bir sülfid azaltıcı bakteri), kolonizasyonu yüksek ve *Firmicutes* cinsi mikroorganizma kolonizasyonu düşük bulunurken bitkisel kaynaklı düşük yağ ve yüksek posa içeriğine sahip polisakaritler ile beslenen insanların mikrobiyotasında *Firmicutes* cinsi (*Roseburia*, *Eubacterium rectale* ve *Ruminococcus bromii*) cinsi mikroorganizma kolonizasyonu yüksek bulunmuştur.⁷⁸ Diyet örüntüsünün intestinal mikrobiyota kompozisyonuna etkisi şekil 3'de sunulmuştur.⁷⁸



Şekil 3. Diyet örüntüsünün intestinal mikrobiyota kompozisyonuna etkisi.⁷⁸

Filippo ve arkadaşları tarafından 2010 yılında yapılan bir çalışmada, bitkisel kaynaklı posa içeriği yüksek diyet tüketen Burkina Fasolu çocukların intestinal mikrobiyotasında *Prevotella* ve kısa zincirli yağ asitlerinin sentezinde rol alan *Xylanibacter* cinsi mikroorganizmalar kolonizasyon sağlamışken, posa içeriği düşük protein ve nişasta içeriği yüksek diyet ile beslenen Avrupa'lı çocukların mikrobiyotasında *Bacteroides* cinsi mikroorganizmaların kolonizasyonunun olduğu tespit edilmiştir.⁷⁹ Ayrıca selüloz ve ksilan türü posa içeriği yüksek diyet tüketimi diğer inflamasyona ve enfeksiyona karşı kolonu koruyan kısa zincirli yağ asitlerinin sentezleyicisi olan *Faecalibacterium prausnitzii* türünün kolonizasyonunu arttırmaktadır.⁸⁰ Diyet polifenollerini sistemik antibiyotik ve metabolik fonksiyonların yanı sıra, intestinal bakterilerin baskılanmasında rol oynamaktadır. Polifenolik bileşik olan quercetin *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides ovatus*, *Enterococcus casseliflavus* ve *Eubacterium ramulus* türleri tarafından hesperetin aglikonuna indirgenerek *Staphylococcus aureus* ve *H. pylori* türleri üzerinde inhibitör edici etki göstermektedir. Su yosunları antibakteriyel, antioksidan, anti-enflamatuar, antikoagulan, antiviral ve apoptotik etkileriyle biyolojik olarak aktif ve yaklaşık % 50 - 60 suda çözünür posa, aynı zamanda da sülfatlanmış

polisakaritler açısından zengin kaynaklardır.⁸¹ Yapılan çalışmada ticari formdaki Geldium su yosunu suplementasyonu yapılan insanlar da

Bifidobacterium cinsi mikroorganizma sayısında kısa zincirli yağ asitlerinin sentezinde önemli artış sağlanmıştır.¹⁸

SONUÇ VE ÖNERİLER

Doğum ile birlikte başlayan hayatta sağlıklı intestinal mikrobiyota kurmak, sağlıklı yaşamı devam ettirmenin altın anahtarlarından biridir. Mikrobiyota kolonizasyonu doğum başlayıp anne sütü ve yaşamın ilerleyen dönemlerinde diyetin etkisi ile devam etmektedir. Beslenme ve yaşam tarzı intestinal mikrobiyota farklılaşmasının önemli çevresel faktörlerdir. Farklılaşan mikrobiyota metabolik, immünolojik ve nörolojik olarak organizmayı etkilemektedir. İntestinal mikrobiyota doğrudan ya da dolaylı olarak, çeşitli hastalıkların başlamasına etki etmektedir. Çoğu hastalık insan vücudunu sistematik olarak kontrol eden ve ikinci beyin olarak adlandırılan intestinal sistemin dysbiosis ile ilişkilidir. Bu nedenle ya bazı hastalıklar sonucunda intestinal mikrobiyota dengesi bozulmakta ya da intestinal

mikrobiyota dengesi bozulduğu için hastalıklar bazı meydana gelmektedir. Sonuç olarak makro ve mikro besin öğelerinin intestinal mikrobiyota ile ilişkisi yadsınamaz. Yeterli ve dengeli beslenme ile intestinal mikrobiyotanın gelişimi, sağlık açısından önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle bireylerin intestinal mikrobiyotasını güçlendirecek biçimde, gereksinimlerine uygun, yeterli ve dengeli beslenmesi önemli bir gerekliliktir. Bu kapsamda ülkemizde de intestinal mikrobiyota ve mikro besin öğeleri etkileşimine yönelik çalışmaların yapılması ve bununla birlikte sağlıklı mikrobiyota oluşumunu sağlayan besin öğelerinin kültürümüze uygun biçimde tanımlanması için gerekli olan çalışmaların yapılması önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2005; 102:11070-5.
2. Hooper LV, Midtvedt T, Gordon JI. How host-microbial interactions shape the nutrient environment of the mammalian intestine. Annual review of nutrition. 2002; 22:283-307.
3. Consortium HMP. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. Nature. 2012; 486:207-14.
4. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. nature. 2010; 464:59-65.
5. Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2007; 104:979-84.
6. Çelebi G, Uygun A. İntestinal Mikrobiyota ve Fekal Transplantasyon. Güncel gastroenteroloji. 2013;17/2.
7. Cabreiro F, Au C, Leung K-Y, Vergara-Irigaray N, Cochemé HM, Noori T, et al. Metformin retards aging in *C. elegans* by altering microbial folate and methionine metabolism. Cell. 2013; 153:228-39.
8. Biesalski HK. Nutrition meets the microbiome: micronutrients and the microbiota. Annals of the New York Academy of Sciences. 2016; 1372:53-64.
9. Walker W. Protective nutrients and bacterial colonization in the immature human gut. Advances in pediatrics. 1998; 46:353-82.
10. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. Nature. 2012; 489:220-30.
11. Martín R, Miquel S, Ulmer J, Kechaou N, Langella P, Bermúdez-Humarán LG. Role of commensal and probiotic bacteria in human health: a focus on inflammatory bowel disease. Microbial cell factories. 2013; 12:1.
12. Frank DN, Amand ALS, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2007; 104:13780-5.
13. Hamady M, Knight R. Microbial community profiling for human microbiome projects: Tools, techniques, and challenges. Genome research. 2009; 19:1141-52.
14. Conlon MA, Bird AR. The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. Nutrients. 2014; 7:17-44.
15. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Reddy DN. Role of the normal gut microbiota. World Journal of Gastroenterology: WJG. 2015; 21:8787.
16. Bibbò S, Ianiro G, Giorgio V, Scaldaferrì F, Masucci L, Gasbarrini A, et al. The role of diet on gut microbiota composition. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2016; 20:4742-9.
17. Guarner F, Malagelada J-R. Gut flora in health and disease. The Lancet. 2003; 361:512-9.
18. Rannani P, Chittarari R, Tuohy K, Grant J, Hotchkiss S, Philp K, et al. In vitro fermentation and prebiotic potential of novel low molecular weight polysaccharides derived from agar and alginate seaweeds. Anaerobe. 2012; 18:1-6.
19. Li D, Wang P, Wang P, Hu X, Chen F. The gut microbiota: a treasure for human health. Biotechnology Advances. 2016; 34:1210-24.
20. Karlsson FH, Fåk F, Nookaew I, Tremaroli V, Fagerberg B, Petranovic D, et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. Nature communications. 2012; 3:1245.

21. Lyra A, Rinttilä T, Nikkilä J, Krogius-Kurikka L, Kajander K, Malinen E, et al. Diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome distinguishable by 16S rRNA gene phylotype quantification. *World J Gastroenterol.* 2009; 15:5936-45.
22. Jeffery IB, O'Toole PW, Öhman L, Claesson MJ, Deane J, Quigley EM, et al. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut.* 2012; 61:997-1006.
23. DiBaise JK, Zhang H, Crowell MD, Krajmalnik-Brown R, Decker GA, Rittmann BE, editors. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. *Mayo Clinic Proceedings;* 2008: Elsevier.
24. Macfarlane S, Macfarlane GT. Regulation of short-chain fatty acid production. *Proceedings of the Nutrition Society.* 2003; 62:67-72.
25. Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, Gevers D, Devaney KL, Ward DV, et al. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome biology.* 2012; 13:1.
26. Cummings JH, Englyst HN. Fermentation in the human large intestine and the available substrates¹2. *fuel.* 1987; 9:11.
27. Samuel BS, Shaito A, Motoike T, Rey FE, Backhed F, Manchester JK, et al. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2008; 105:16767-72.
28. Bourriaud C, Akoka S, Goupy S, Robins R, Cherbut C, Michel C. Butyrate production from lactate by human colonic microflora. **REPRODUCTION NUTRITION DEVELOPMENT.** 2002; 42:S55-S.
29. Cantarel BL, Lombard V, Henrissat B. Complex carbohydrate utilization by the healthy human microbiome. *PLoS one.* 2012; 7:e28742.
30. Magwira C, Kullin B, Lewandowski S, Rodgers A, Reid S, Abratt V. Diversity of faecal oxalate-degrading bacteria in black and white South African study groups: insights into understanding the rarity of urolithiasis in the black group. *Journal of applied microbiology.* 2012; 113:418-28.
31. Hooper LV, Wong MH, Thelin A, Hansson L, Falk PG, Gordon JI. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science.* 2001; 291:881-4.
32. Ramakrishna BS. Role of the gut microbiota in human nutrition and metabolism. *Journal of gastroenterology and hepatology.* 2013; 28:9-17.
33. Hollister EB, Gao C, Versalovic J. Compositional and functional features of the gastrointestinal microbiome and their effects on human health. *Gastroenterology.* 2014; 146:1449-58.
34. O'Shea EF, Cotter PD, Stanton C, Ross RP, Hill C. Production of bioactive substances by intestinal bacteria as a basis for explaining probiotic mechanisms: bacteriocins and conjugated linoleic acid. *International journal of food microbiology.* 2012; 152:189-205.
35. Marín L, Miguélez EM, Villar CJ, Lombó F. Bioavailability of dietary polyphenols and gut microbiota metabolism: antimicrobial properties. *BioMed research international.* 2015; 2015.
36. Feitoza AB, Pereira AF, da Costa NF, Ribeiro BG. Conjugated linoleic acid (CLA): effect modulation of body composition and lipid profile. *Nutr Hosp.* 2009; 24:422-8.
37. Velagapudi VR, Hezaveh R, Reigstad CS, Gopalacharyulu P, Yetukuri L, Islam S, et al. The gut microbiota modulates host energy and lipid metabolism in mice. *Journal of lipid research.* 2010; 51:1101-12.
38. LeBlanc JG, Milani C, de Giori GS, Sesma F, Van Sinderen D, Ventura M. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Current opinion in biotechnology.* 2013; 24:160-8.
39. Rossi M, Amaretti A, Raimondi S. Folate production by probiotic bacteria. *Nutrients.* 2011; 3:118-34.
40. Gu BQ, Li P. Biosynthesis of Vitamins by Probiotic Bacteria. In: Rao V, Rao LG, editors. *Probiotics and Prebiotics in Human Nutrition and Health* 2016.
41. Kerns JC, Arundel C, Chawla LS. Thiamin deficiency in people with obesity. *Advances in Nutrition: An International Review Journal.* 2015; 6:147-53.
42. Du Q, Wang H, Xie J. Thiamin (vitamin B1) biosynthesis and regulation: a rich source of antimicrobial drug targets. *Int J Biol Sci.* 2011; 7:41-52.
43. Champagne CP, Tompkins TA, Buckley ND, Green-Johnson JM. Effect of fermentation by pure and mixed cultures of *Streptococcus thermophilus* and *Lactobacillus helveticus* on isoflavone and B-vitamin content of a fermented soy beverage. *Food microbiology.* 2010; 27:968-72.
44. Hill M. Intestinal flora and endogenous vitamin synthesis. *European Journal of Cancer Prevention.* 1997; 6:S43-S5.
45. Bacher A, Eberhardt S, Fischer M, Kis K, Richter G. Biosynthesis of vitamin B2 (riboflavin). *Annual review of nutrition.* 2000; 20:153-67.
46. Sonenshein AL, Hoch JA, Losick R. *Bacillus subtilis* and its closest relatives: from genes to cells: Asm Press; 2002.
47. LeBlanc J, Laiño J, del Valle MJ, Vannini V, Van Sinderen D, Taranto M, et al. B-Group vitamin production by lactic acid bacteria—current knowledge and potential applications. *Journal of applied microbiology.* 2011; 111:1297-309.
48. Magnúsdóttir S, Ravcheev D, de Crécy-Lagard V, Thiele I. Systematic genome assessment of B-vitamin biosynthesis suggests co-operation among gut microbes. *Frontiers in genetics.* 2015; 6:148.
49. M. A. Beslenme Biyokimyası. Ankara: Hatiboğlu Basım 2011.
50. Degnan PH, Taga ME, Goodman AL. Vitamin B 12 as a modulator of gut microbial ecology. *Cell metabolism.* 2014; 20:769-78.
51. Grune T, Lietz G, Palou A, Ross AC, Stahl W, Tang G, et al. β -Carotene is an important vitamin A source for humans. *The Journal of nutrition.* 2010; 140:2268S-85S.
52. Culligan E, Sleator R, Marchesi J, Hill C, Friedberg I. Metagenomic Identification of a Novel Salt Tolerance Gene from the Human Gut Microbiome Which. 2014.
53. Konieczna P, Ferstl R, Ziegler M, Frei R, Nehrass D, Lauener RP, et al. Immunomodulation by *Bifidobacterium infantis* 35624 in the murine lamina propria requires retinoic acid-dependent and independent mechanisms. *PLoS one.* 2013; 8:e62617.
54. Cross HS, Nittke T, Peterlik M. Modulation of vitamin D synthesis and catabolism in colorectal mucosa: a new target for cancer prevention. *Anticancer research.* 2009; 29:3705-12.
55. Lucas RM, Gorman S, Geldenhuys S, Hart PH. Vitamin D and immunity. *F1000Prime Rep.* 2014; 6:118.
56. Zeeuwen PL, Kleerebezem M, Timmerman HM, Schalkwijk J. Microbiome and skin diseases. *Current opinion in allergy and clinical immunology.* 2013; 13:514-20.
57. Appleyard CB, Cruz ML, Isidro AA, Arthur JC, Jobin C, De Simone C. Pretreatment with the probiotic VSL# 3 delays transition from inflammation to dysplasia in a rat model of colitis-associated cancer. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology.* 2011; 301:G1004-G13.
58. McCullough F, Northrop-Clewes C, Thurnham D. The effect of vitamin A on epithelial integrity. *Proceedings of the Nutrition Society.* 1999; 58:289-93.
59. Balamurugan R, Mary RR, Chittaranjan S, Jancy H, Devi RS, Ramakrishna BS. Low levels of faecal lactobacilli in women with iron-deficiency anaemia in south India. *British journal of nutrition.* 2010; 104:931-4.
60. Dostal A, Lacroix C, Bircher L, Pham VT, Follador R, Zimmermann MB, et al. Iron Modulates Butyrate Production by a Child Gut Microbiota In Vitro. *mBio.* 2015; 6:e01453-15.
61. Scholz-Ahrens KE, Schrezenmeier J. Inulin and oligofructose and mineral metabolism: the evidence from animal trials. *The Journal of nutrition.* 2007; 137:2513S-23S.
62. Dostal A, Lacroix C, Pham VT, Zimmermann MB, Del'homme C, Bernalier-Donadille A, et al. Iron supplementation promotes gut microbiota metabolic activity but not colitis markers in human gut microbiota-associated rats. *British Journal of Nutrition.* 2014; 111:2135-45.
63. Dostal A, Fehlbaum S, Chassard C, Zimmermann MB, Lacroix C. Low iron availability in continuous in vitro colonic fermentations induces strong dysbiosis of the child gut microbial consortium and a decrease in main metabolites. *FEMS microbiology ecology.* 2013; 83:161-75.

64. Roohani N, Hurrell R, Kelishadi R, Schulin R. Zinc and its importance for human health: An integrative review. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2013; 18:144-57.
65. Louis P, Hold GL, Flint HJ. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nature reviews Microbiology*. 2014; 12:661-72.
66. Davenport ER, Mizrahi-Man O, Michelini K, Barreiro LB, Ober C, Gilad Y. Seasonal variation in human gut microbiome composition. *PLoS one*. 2014; 9:e90731.
67. Chan YK, Estaki M, Gibson DL. Clinical consequences of diet-induced dysbiosis. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2013; 63:28-40.
68. Adler CJ, Dobney K, Weyrich LS, Kaidonis J, Walker AW, Haak W, et al. Sequencing ancient calcified dental plaque shows changes in oral microbiota with dietary shifts of the Neolithic and Industrial revolutions. *Nature genetics*. 2013; 45:450-5.
69. Albenberg LG, Wu GD. Diet and the intestinal microbiome: associations, functions, and implications for health and disease. *Gastroenterology*. 2014; 146:1564-72.
70. Groer MW, Luciano AA, Dishaw LJ, Ashmeade TL, Miller E, Gilbert JA. Development of the preterm infant gut microbiome: a research priority. *Microbiome*. 2014; 2:1.
71. Brown EM, Sadarangani M, Finlay BB. The role of the immune system in governing host-microbe interactions in the intestine. *Nature immunology*. 2013; 14:660-7.
72. Walker AW, Ince J, Duncan SH, Webster LM, Holtrop G, Ze X, et al. Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *The ISME journal*. 2011; 5:220-30.
73. Scott KP, Gratz SW, Sheridan PO, Flint HJ, Duncan SH. The influence of diet on the gut microbiota. *Pharmacological research*. 2013; 69:52-60.
74. Flint HJ, Scott KP, Duncan SH, Louis P, Forano E. Microbial degradation of complex carbohydrates in the gut. *Gut microbes*. 2012; 3:289-306.
75. Leitch E, Walker AW, Duncan SH, Holtrop G, Flint HJ. Selective colonization of insoluble substrates by human faecal bacteria. *Environmental microbiology*. 2007; 9:667-79.
76. Scott KP, Martin JC, Chassard C, Clerget M, Potrykus J, Campbell G, et al. Substrate-driven gene expression in *Roseburia inulinivorans*: importance of inducible enzymes in the utilization of inulin and starch. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011; 108:4672-9.
77. Dewulf EM, Cani PD, Claus SP, Fuentes S, Puylaert PG, Neyrinck AM, et al. Insight into the prebiotic concept: lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women. *Gut*. 2012; gutjnl-2012-303304.
78. Kumar M, Babaei P, Ji B, Nielsen J. Human gut microbiota and healthy aging: Recent developments and future prospective. *Nutrition and Healthy Aging*. 1-14.
79. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010; 107:14691-6.
80. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux J-J, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008; 105:16731-6.
81. Dueñas M, Muñoz-González I, Cueva C, Jiménez-Girón A, Sánchez-Patán F, Santos-Buelga C, et al. A survey of modulation of gut microbiota by dietary polyphenols. *BioMed research international*. 2015; 2015.