



DERLEME

İNSAN MİKROBİYOTASI

Didem AKSU ¹, Basri AKSU ²

¹ Ege Üniversitesi, Merkezi Araştırma Test ve Analiz Laboratuvarı Uygulama ve Araştırma Merkezi, Bornova, İzmir

² Ege Üniversitesi, Çevre Sorunları Uygulama ve Araştırma Merkezi, Bornova, İzmir

ÖZ

İnsan mikrobiyotasının değişimi; beslenme, çevre, yaş, cinsiyet gibi birçok faktöre bağlıdır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, insan bağırsak sisteminde bulunan bakterilerin astım, şeker, obezite gibi hastalıkların sebebi olduğu ortaya çıkmıştır. Sağlıklı mikrobiyota beslenme, çevre, yaş gibi faktörlerin etkisiyle değişmektedir. Bu derlemede mikrobiyotanın değişimine etki eden faktörler ve sağlıklı mikrobiyotanın korunumu hakkında yapılan çalışmalar incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Mikrobiyota, Probiyotik, Sağlık, Doğal çevre

ABSTRACT

The change of human microbiota depends on many factors such as nutrition, environment, age, gender. Recent studies have shown that bacteria in the human intestinal systems are the cause of various diseases, such as asthma, diabetes, obesity. Healthy microbiota changes with the influence of factors such as nutrition, environment and age. In this review, the factors affecting the change of microbiota and the studies on healthy microbiota conservation were investigated.

Keywords: Microbiota, Probiotic, Health, Natural environment

1. GİRİŞ

İnsan vücudunda var olan bakteri, virüs, arkea ve çeşitli ökaryotların oluşturduğu kompleks komünite “mikrobiyota”, mikrobiyotayı oluşturan genler ise “mikrobiyom” olarak adlandırılmaktadır [1, 2, 3]. İnsan vücudunda yer alan bu mikrobiyal topluluk, başta gastrointestinal sistem olmak üzere deri, genitoüriner sistem, solunum sistemi gibi sistemlerde önemli işlevlere sahiptir.

Biyoinformatik tekniklerin gelişmesi, artan kültür bağımsız mikrobiyom çalışmaları sonucunda insan sağlığında aktif rol oynayan mikrobiyotanın belirlenmesine dair çalışmalar ve kanser dahil olmak üzere pek çok hastalıkla mikrobiyotanın değişimi üzerine etki eden faktörlerin araştırılması ile ilgili çalışmalar son zamanlarda ciddi oranda artış göstermiştir [4, 5].

2. İNSAN MİKROBİYOTASI

Vücudumuzda trilyonlarca mikroorganizma bulunduğu tahmin edilmektedir. Vücudumuzun özellikle deri, ağız, vajina, bağırsaklar gibi çeşitli bölgelerinde yerleşmiş bu bakteriler o bölgenin florasını oluşturmaktadır. Bağırsaktaki mikrobiyota ise neredeyse çoğunluğunu içermekte, hem işlevi hem de ağırlığı nedeniyle artık ayrı bir organ olarak kabul edilmektedir.

Yapılan çalışmalar sonucu insan vücudunda yer alan bağırsak florasının anneden bebeğe direkt olarak aktarıldığı ortaya çıkmıştır. Bununla birlikte, çevrenin bağırsak mikrobiyomunda ve bağışıklık sisteminin gelişimindeki rolü yeterince anlaşılamamıştır. Günümüze dek yapılan çalışmalar, çiftlik gibi

mikroorganizma bakımından zengin ortamlarda büyümenin, çocuklar üzerinde koruyucu sağlık etkileri olabileceğini göstermektedir [6].

Bağırsak mikrobiyolojisi, çeşitli bakteriyofaj topluluğunu içeren bakteri, arkea, mantar ve virüslerden oluşan çeşitli bir ekosistemdir [7]. Bağırsak sisteminde en fazla görülen en baskın tür bakterilerdir. *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia* ve *Cyanobacteria*'dan oluşan 7 farklı bakteri filumu ve kültive edilmemiş yeni bakteriler bu dominant grubu oluşturmaktadır [2].

Bağırsak mikrobiyotasının gelişimi doğum öncesinde oluşmaya başlamakta ve doğum ile birlikte 3 yaşına kadar kolonileşme ile devam etmektedir. Ayrıca her yaş dönemine ilişkin farklı bakteri grupları baskın olabilmektedir [8, 9]. Bağırsak mikrobiyotasının iyi bir şekilde gelişimi ve aktarımı için anne ve dış çevre en önemli 2 faktördür. Yapılan çalışmalar bağırsak mikrobiyotasının gelişiminde anne bağırsak mikroflorası, doğum esnasında çevre, deri fekal mikrobiyota içeriği, doğum sonrasında anne sütü, ağız ve çevrede yer alan mikroorganizmalar bağırsak mikrobiyotasının oluşmasında oldukça etkili olduğunu göstermektedir [10, 6]. Sağlıklı bireylerde bağırsak florasının %90'ını *Firmicutes* (*Clostridium*, *Eubacterium*, *Ruminococcus*, *Butyrivibrio*, *Roseburia*, *Anaerostipes*, *Faecalibacterium*), *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* ve *Actinobacteria* grubu bakterileri oluşturmaktadır. *Firmicutes* bağırsak mikroorganizmalarının % 60'ını oluştururken, *Bacteroidetes* ve *Actinobacteria* ise %10'unu oluşturmaktadır. Bağırsak mikrobiyotasında bebeklikten yaşlılığa doğru *Firmicutes* grubu bakteriler artarken, *Bacteroidetes* grubu bakteriler azalmaktadır [11, 12].

Hastalıklarla bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişki incelendiğinde; ilk bulgular bazı hastalıklarda farklı bir mikrobiyota olduğunu göstermiştir. Bağırsaklarda yer alan yararlı bakteriler; vitamin, kısa zincirli serbest yağ asidi, konjuge linoleik asit üretimleri, aminoasit sentezi, safra asitlerinin biyotransformasyonu, sindirilemeyen besinlerin fermantasyonu ve hidrolizi, immün sistemin modülasyonu, amonyak sentezi, detoksifikasyon gibi birçok biyolojik ve kimyasal süreçlerde rol almaktadırlar. Bağırsaklarda yer alan bakterilerin yararlı/zararlı bakteri oranı azaldığında “mikrobiyal disbiyozis” adını verdiğimiz patolojik süreç başlamaktadır. Yararlı/zararlı bakteri oranının bozulduğu mikrobiyal disbiyozis süreci; alerji, enflamatuvar bağırsak hastalığı, kanser, lupus, astım, multipl skleroz, çölyak, obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok hastalığın ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Bu nedenlerle, bağırsak florası ve değişiminin takibin yapılması hastalıkların önleminde önemli bir aşamayı oluşturmaktadır [13, 14, 15].

Her insanın birbirinden farklı bağırsak mikrobiyotası vardır. Doğum öncesi ile başlayan bağırsak florasının daha sonrasında özellikle beslenme ve çevre etkisinden dolayı değiştiği görülmüştür. Yapılan araştırmalara göre, sağlıklı bireylerin, bağırsak mikrobiyotalarının zenginliğinin bireyler arasındaki değişiminin sebebi; büyük ölçüde yaş, etnik-köken, coğrafi koşullar, ilaç kullanımı (antibiyotik), kan değerleri, beslenme biçimleri, sağlık durumları ve yaşam tarzı ile açıklanmaktadır [16, 17, 18]. Kırsal toplumlarda yaşayan sağlıklı yetişkin bireylerin kentsel yaşama göre bağırsak mikrobiyotasının daha yüksek bakteriyel tür zenginliğine sahip olduğu görülmüştür. Aynı durum 1-5 yaş arası çocuklar ile yapılan araştırmada da saptanmış olup çevrenin mikrobiyota değişiminde önemli bir unsur olduğu görülmüştür [19, 20].

Gastrointestinal sistemde yaşayan mikroorganizmaların santral ve periferdeki sinir sistemi yollarını immün ve endokrin sistemleri üzerinden veya dolaşıma giren ve henüz tanımlanmamış küçük moleküller ile etkilediği yapılan çalışmalar sonucu görülmüştür. Şizofren, otizm, obezite, anksiyete, migren, depresyon, Alzheimer ve Parkinson gibi sinir sistemi hastalıkları üzerinde de yine mikrobiyotanın etkisi olduğu görülmüştür [21, 22].

2.1 Mikrobiyota Üzerinde Etkili Etmenler

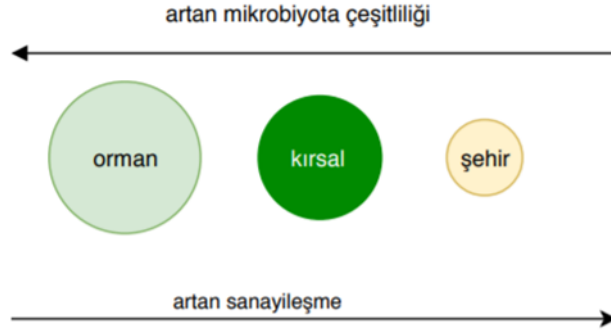
Mikrobiyotayı etkileyen birçok önemli faktör vardır. Bunlardan en önemlilerinden biri de çevre'dir. Ağır metaller, pestisitler, organik kirleticiler ve hava kirliliği gibi çevresel kirleticiler giderek büyüyen küresel bir sorun haline gelmiştir. Son yıllarda çevresel kirleticilerin insan ve hayvan sağlığı üzerine etkisine olan ilgi giderek artmaktadır. Gastrointestinal sistem kanalı, çevresel toksinlere koruyucu bir bariyer olarak görev yapmasının yanı sıra mikrobiyota yapısı olarakta, vücuda giren yabancı bileşiklerin metabolizmasında da önem taşımaktadır.

Çevrenin insan mikrobiyotasına etkisini incelemek amaçlı yapılan çalışmalar günümüzde gitgide artmaktadır. Yapılan bir çalışmada, Afrika'da yaşayan çocuklarla İtalya'da yaşayan çocuklar karşılaştırılmış ve Afrikalı çocukların bitkisel kaynaklı ve yüksek posalı diyetinin sağlıklı mikrobiyotayı korumada etkili olduğu ve Avrupalı çocuklara oranla *Bacteroidetes* bakteri grubu oranının arttığı, Firmicutes oranının az olduğu görülmüştür Afrika'da yaşayan çocuklarda *Prevotella*, *Xylanibacter* ve *Treponema* baskın olarak bulunmuş; İtalyan çocukların mikrobiyotalarında ise bu bakteriler saptanamamıştır. Afrikalı çocukların lifli besinler yemesi, özellikle *Prevotella* ve *Xylanibacter* olmak üzere *Bacteroidetes*'lerin %50 oranında daha yüksek olmasını sağlamıştır. Bu bakterilerin özel enzimleriyle ksilan ve selüloz gibi sindirilemeyen bitkisel polisakkaritlerden enerji elde edildiği gösterilmiştir. Afrikalı çocuklarda *Escherichia*, *Salmonella* gibi bazı patojen mikroorganizmaların kolonizasyonunun İtalyan çocuklardan daha düşük olduğu da belirlenmiştir [19].

Kanser ile mikrobiyota ilişkisinin incelendiği bir başka çalışmada ise; yüksek kolon kanseri riski taşıyan yetişkin Afrikalı Amerikanlar ile düşük kolon kanseri riski taşıyan, kırsal bölgede yaşayan yerli Afrikalıların mikrobiyotaları karşılaştırmışlardır. Kırsal bölgede yaşayan yerli Afrikalıların fekal örneklerinde total bakteri ve bütirat üreten bakterilerin fazla olduğu görülmüştür. Yerli Afrikalılarda *Prevotella* bakterileri baskın iken; Afrikalı Amerikanların mikrobiyotalarında *Bacteroides* bakterileri baskın bulunmuştur. Ayrıca, yerli Afrikalılarda kısa zincirli yağ asidi konsantrasyonu fazla iken; Afrikalı Amerikanlarda fekal sekonder safra asidi konsantrasyonunun fazla olduğu kaydedilmiştir [23].

Mikrobiyota değişimine etki eden faktörlerden biri de antibiyotik kullanımınıdır. Antibiyotiklerin sık kullanılması sonucu oluşan en önemli etki, antibiyotik ilişkili ishaldir. Antibiyotik kullananların %5-29'unda bu ishal gelişmekte ve bunların üçte biri de *Clostridium difficile* bakterisi ile ilişkili ishal olduğu görülmüştür [24]. Antibiyotik kullanımında; ishal en sık görülen bulgu olsa da; obezite, bağışıklık sisteminde baskılama sonucu intestinal mikrobiyotanın antibiyotik direnç genlerinin oluşmasına yol açmaları nedeniyle insan sağlığında hem kısa hem uzun vadede olumsuz etkileri olduğu görülmüştür [25].

II. Dünya Savaşı'ndan bu yana metabolik, immün ve bilişsel hastalıklarda artış meydana gelmiştir. Bu artışın ilk etkileri ise sanayisi gelişmiş olan ülkelerde görülmüştür [26, 27]. Sanayinin ilerlediği toplumdaki insanlarla normal toplumdaki insanlar karşılaştırıldığında, bağırsak mikrobiyotasında çeşitliliğinin sanayileşmiş ülkelerde azaldığı görülmüştür. Bunun asıl sebebinin coğrafyadan ziyade sanayi olduğu belirlenmiştir. Gelişmekte olan ülkelerdeki insanların bağırsak mikrobiyotası çeşitliliği, gelişmiş olan ülkelerdeki insanların bağırsak mikrobiyotası çeşitliliğinden daha fazla olduğu görülmüştür. Yapılan bir başka çalışmada ise; Güney Amerika'da yaşayan insanların bağırsak mikrobiyota çeşitliliğinin, Birleşik devletlerde yaşayan sağlıklı insanlara göre 2 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir [28, 29, 30]. Yüksek düzeyde işlenmiş su kullanımı, rafine edilmiş besinler, değişen çevre ve sanayileşme mikrobiyotanın değişimi üzerindeki birçok etkiyi kapsamaktadır [26]. Şekil 1'de kentleşme ile mikrobiyota arasındaki ilişki de gösterildiği gibi şehir yaşamında artan kirlilik gibi parametrelere bağlı olarak mikrobiyota çeşitliliği giderek azalmaktadır.



Şekil 1. Kentleşme ile değişen mikrobiyota

Bitkilerin yer aldığı binaların mikrobiyotaları, bitkilerden mahrum bırakılan binaların mikrobiyotasına kıyasla mikroorganizma çeşitliliği daha zengindir [31]. Bu durumun insan mikrobiyotası ve sağlığı üzerindeki etkilerinin belirlenmesine yönelik yapılan çalışmalar devam etmektedir [32]. Bir binanın mikrobiyomu da kullanılan inşaat malzemelerinden etkilenir ve iç mikrobiyotamızı ve dolayısıyla sağlığımızı etkileyebilir [33, 34]. Modern biyosit ile işlenmiş yapı malzemeleri, beton ve plastik, nem ile parçalandığı zaman insanlar için toksik olan sekonder metabolitleri üreten bakteriler ve mantarların sıra dışı suşları ile kolonize olabilirlerken, işlenmemiş kereste, gübre, çamur ve saz kullanılan geleneksel yapılar, insanların birlikte evrimleştiği doğal ortamdaki suşları içermektedirler [35].

Çevresel kirleticilerin sağlığımıza etkileri konusunda çalışmalar oldukça fazla olmasına rağmen hava kirliliğinin mikrobiyotamızı nasıl etkilediği hakkında çok az şey bilinmektedir. İnsan gastrointestinal simülatorü kullanılarak yapılan çalışmada, kirlenmiş topraklarda yer alan çeşitli kirleticilerin, toksik mikroorganizmaların gelişimine neden olduğu gösterilmiştir. Başka bir deneyde, bağırsakta yer alan mikroorganizmaların, polisiklik aromatik hidrokarbonları (PAH) vücutta estrojenik özellikler sergileyen bileşiklere dönüştürdüğü görülmüştür. Bağırsaktaki bakteriler, inorganik bileşiklerin biyoaktivasyonunu sağlayarak, hastalık riskinin gelişmesine ve kronik hastalıkların sürdürülmesine katkıda bulunmaktadır [36].

Yapılan çalışmalar; akciğer kanseri, akciğer gelişiminde bozulma ve akciğer fonksiyonunda azalma gibi kardiyovasküler sistem hastalıklarında partikül madde (PM) sonucu oluşan hava kirliliği ile ilişkilendirilmiştir [37, 38, 39]. Partikül maddeler, hava kirliliğinin en önemli bileşenidir [39, 40, 41]. PM'nin ana bileşenleri polen, sülfatlar, nitratlar, organik karbon, mineral tozu, PAH'lar, metaller, iyonlar ve mikrobiyal parçacıklar, lipopolisakkarit, spor gibi biyolojik bileşenlerdir [42]. PM içeren hava kirliliği ile gastrointestinal hastalıklar ve kalın bağırsak kanseri arasında bağlantı olduğu yapılan çalışmalar sonucu görülmüştür [39, 43, 44]. Mutlu ve ekibinin 2018 yılında yaptığı çalışmada PM'nin soluma yoluyla bağırsak mikrobiyota üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Toplam 3 hafta boyunca, haftada 5 gün, günde 8 saat boyunca konsantre ortam partiküllerine veya filtrelenmiş havaya maruz bırakılan deney hayvanlarıyla çalışılmıştır. Gastrointestinal sistemine ait dokular ve dışkıları toplanarak bağırsak mikrobiyotası analiz edilmiştir. PM'ye maruz kalan grup, filtrelenmiş havaya maruz kalan gruba kıyasla bazı bakteri gruplarının arttığı, gastrointestinal sistemdeki mikrobiyotayı değiştirdiği ve PM kaynaklı inflamasyonu açıklayan potansiyel bir durum olabileceği belirlenmiştir [39].

2.2 Mikrobiyotayı Tedavi Etme

Bağırsak mikrobiyotasının tedavisinde en sık kullanılan probiyotiklerdir. Probiyotik, düzenli ve belirli seviyede tüketildiğinde endojen mikrofloranın özelliklerini geliştirerek, bireyin sağlığını olumlu yönde etkileyen canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanmaktadır.

Probiyotik bir ürün; mide ve safra asiditesine dayanıklı olması, sindirim kanalında canlı kalabilmesi, bağırsak epiteline tutunabilmesi, doğal flora adaptasyonu, sindirim sisteminde kolonize olabilmesi,

antimikrobiyal maddeler salgılayabilmesi (bakteriyosin gibi), patojen ve toksik olmaması, konakçı sağlığı üzerinde olumlu etkileri olması ve üretim-depolama sırasında stabil olması, canlı kalabilmesi gerekmektedir. Yapılan çalışmalarda, obezite, diyabet, kanser, çeşitli kardiyovasküler hastalıklar, malignite, karaciğer hastalıkları gibi birçok hastalığı önleyen probiyotik türlerin olduğu bildirilmiştir [45]. Çok sayıda yapılan çalışmalarda, düzenli probiyotik alımının total bakteri yükünün yanında *Bifidobacter* ve *Lactobacillus* türlerini arttırdığı belirlenmiştir [46, 47].

Son yıllarda, değişen mikrobiyotanın iyileştirilmesinde; dışkı (gaita) nakli, ülseratif kolit veya iltihaplı kolon gibi bağırsak rahatsızlığı olan kişilerin hem yurt dışında hem de Türkiye’de giderek daha sık başvurduğu bir tedavi yöntemi olmuştur. Fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT) olarak geçen bu tedavi yöntemi; sağlıklı bir insandan alınan dışkının, bağırsak enfeksiyonu olan hastanın bağırsağına nakledilmesi ile gerçekleşmektedir. Hastanın bağırsaklarına nakledilen dışkı, sağlıklı mikrobiyotanın düzeltilmesi ve hastalığa yol açan mikroorganizmaların özellikle de *Clostridium difficile* adlı bakterinin ortadan kaldırılmasıdır [48]. FMT ile yapılan bir çalışmada; 1 ay sonunda %60, 12 ay sonunda ise %93 oranında zararlı - dirençli bakteri kolonizasyonu ortadan kalktığı görülmüştür [49].

Mikrobiyotanın değerlendirilmesi, hastalıkların ilgili mikroorganizma gruplarıyla bağdaştırılması gibi birçok farklı çalışmada kullanılmak üzere biyobankalar oluşturulmalıdır. Biyobanka; araştırmada kullanılmak üzere biyolojik örnekler ve sağlık verilerini işleyerek, depolayan gerektiğinde dağıtan bir biyolojik havuz sistemidir. Biyobankalarda bulunan örnekler, belirli hastalığa özgü veya az rastlanan hastalıklara sahip bireylerden alınan örnekler bulunmaktadır. Biyobankaların oluşturulmasında kişi sayısının artması ve dolayısıyla toplanan örneklerin artması bilimsel çalışmaların ve tedavi süreçlerinin kılmasını sağlamaktadır [50, 51, 52].

Ülkemizde 2018 yılında İstinye Üniversitesi tarafından ilk kez “Mikrobiyota Tahlil Laboratuvarı” açılmıştır. İlerleyen teknolojiyle birlikte mikrobiyotanın aydınlatılması ve buna özgü tedavi yöntemlerinin yapılabilmesi adına ülkemiz açısından çok önemli bir adım olmuştur. Mikrobiyota çalışmalarına olan gerekliliğin artmasıyla yeni araştırma laboratuvarlarının kurulması ülkemiz açısından kaçınılmaz olacaktır.

3. SONUÇ

Günümüzde moleküler tekniklerin gelişmesine bağlı olarak insan mikrobiyota çalışmalarında aynı yönde ilerlemektedir. Mikrobiyota çalışmalarının tedavi sürecini de etkilemesi nedeniyle, bu çalışmalara ilginin hızla artacağı ve yaygınlaşacağı düşünülmektedir. Sağlıklı mikrobiyotamızın korunması için çevre kirliliği, beslenme gibi dış etmenlerin düzeltilmesi önem arz etmektedir. Daha anne karnından başlayan mikrobiyotamızın şekillenmesi birçok faktörün etkileşiminden şekillense de etkileyen önemli faktörlerden biri de çevredir.

Kırsal alanlarda yaşamak, düzgün beslenmek, temiz havayı solumak herkesin son dönemlerde hayali olmuştur. Mikrobiyotamızı korumak adına yaşayacağımız çevreyi seçmek belki de en önemli adımımız olacaktır.

KAYNAKLAR

- [1] Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. Nature 2012; 489:220-230.
- [2] Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. Science 2005; 308:1635-1638.

- [3] Xu Z, Knight R. Dietary effects on human gut microbiome diversity. *Br J Nutr* 2015; 113:1-5.
- [4] Shreiner AB, Kao JY, Young VB. The gut microbiome in health and in disease. *Curr Opin in Gastroenterol* 2015; 31(1):69-75.
- [5] Aslan FG, Altındiş M. İnsan mikrobiyom projesi, mikrobiyotanın geleceği ve kişiye özel tıp uygulamaları. *J Biotechnol and Strategic Health Res* 2017;1-6.
- [6] Tasnim N, Abulizi N, Pither J, Hart MM, Gibson DL. Linking the Gut Microbial Ecosystem with the Environment: Does Gut Health Depend on Where We Live? *Frontiers in Microbiology* 2017; 8:1935.
- [7] Manrique P, Bolduc B, Walk ST, van der Oost J, de Vos WM, Young MJ. Healthy human gut phageome. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2016; 113:10400-10405.
- [8] Lozupone C, Faust K, Raes J, Faith JJ, Frank DN, Zaneveld J, et al. Identifying genomic and metabolic features that can underlie early successional and opportunistic lifestyles of human gut symbionts. *Genome Res* 2012; 22(10):1974-1984.
- [9] Blaser MJ, Dominguez-Bello MG. The human microbiome before birth. *Cell Host Microbe* 2016; 20:558-560.
- [10] Inoue R, Ushida K. Development of the intestinal microbiota in rats and its possible interactions with the evolution of the luminal IgA in the intestine. *FEMS Microbiol.Ecol* 2003; 45:147-153.
- [11] Ottman N, Smidt H, De Vos WM, Belzer C. The function of our microbiota: who is out there and what do they do?. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 2012; 2.
- [12] Altuntaş Y, Batman A. Mikrobiyota ve metabolik sendrom, *Türk Kardiyol Dern Ars* 2017; 45(3):286–296.
- [13] Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001; 409:860-921.
- [14] Tremaroli V, Backhed F. “Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature* 2001; 489(7415):242-249.
- [15] Graf D, Di Cagno R, Fak F, Flint HJ, Nyman M, Saarela M., Watzl B. “Contribution of diet to the composition of the human gut microbiota.” *Microbial Ecology in Health and Disease* 2015; 26:26164.
- [16] Torrazza RM, Neu J. The developing intestinal microbiome and its relationship to health and disease in the neonate. *J. Perinatol* 2011; 31:29-34.
- [17] Huttenhower C, Gevers D, Knight R, Abubucker S, Badger JH, Chinwalla AT, et al. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012; 486:207-214.
- [18] Falony G, Joossens M, Vieira-Silva S, Wang J, Darzi Y, Faust K., et al. Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science* 2016; 352-560.

- [19] 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. *Proc.Natl. Acad. Sci* 2010; 107:1469-14696.
- [20] Martínez I, Stegen James C, Maldonado-Gómez Maria X, Eren AM, Siba, Peter M, Greenhill Andrew R, et al. The gut microbiota of rural papua new guineans: composition, diversity patterns, and ecological processes. *Cell Rep* 2015; 11:527-538.
- [21] Rao M, Gershon MD. The bowel and beyond: the enteric nervous system in neurological disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13(9):517-28.
- [22] Yıldırım S. Mikrobiyota-Beyin-Bağırsak Eksenini, Tüba-Mikrobiyota ve İnsan Sağlığı Sempozyumu Raporu 2017; 94-95
- [23] Ou, J, Carbonero F, Zoetendal EG, DeLany JP, Wang M, Newton K, Gaskins HR, O’Keefe SJD. “Diet, microbiota, and microbial metabolites in colon cancer risk in rural Africans and African American.” *The American Journal of Clinical Nutrition* 2013; 98:111-120.
- [24] McFarland LV, Goh S. Preventing Pediatric Antibiotic Associated Diarrhea and Clostridium difficile infection with probiotics ; a meta-analysis. *World J :meta-Analysis*, 2013; 1:102-120.
- [25] Şenol E, Antibiyotikler ve Mikrobiyota, Tüba-Mikrobiyota ve İnsan Sağlığı Sempozyumu Raporu 2017; 77-79.
- [26] Dominguez Bello MG, Knight R, Gilbert JA, Blaser MJ, Preserving microbial diversity. *Science* 2018; 362:33-34.
- [27] Bommer C, et al., The global economic burden of diabetes in adults aged 20-79 years: a cost-of-illness study, *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5:423.
- [28] Yatsunenko T et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 2012; 486:222.
- [29] Clemente JC., Pehrsson EC, Blaser MJ, Sandhu K, Gao Z, Wang B, Magris M, Hidalgo G, Contreras M, Noya-Alarcón Ó, Lander O, McDonald J, Cox M, Walter J, Oh PL, Ruiz JF, Rodriguez S, Shen N, Song SJ, Metcalf J, Knight R, Dantas G, Dominguez-Bello MG. The microbiome of uncontacted Amerindians. *Sci Adv* 2015; 1, e1500183.
- [30] Smits SA et al. Seasonal cycling in the gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers of Tanzania, *Science* 2017; 357, 802.
- [31] Mahnert A, Moissl-Eichinger C, Berg G. Microbiome interplay: plants alter microbial abundance and diversity within the built environment. *Front. Microbiol* 2015; 6, 887.
- [32] Berg G, Grube M, Schloter M, Smalla K. The plant microbiome and its importance for plant and human health. *Front. Microbiol.* 2014; 5, 491.
- [33] Hoisington AJ, Brenner LA, Kinney KA, Postolache TT, Lowry CA. The microbiome of the built environment and mental health. 2015; *Microbiome* 3:60.
- [34] Levin H, Taubel M, Hernandez M. Summary of Sloan symposium: healthy buildings. Europe. *Microbiome* 2015; 3:68.

- [35] Sahlberg B, Wieslander G, Norback D. Sick building syndrome in relation to domestic exposure in Sweden—a cohort study from 1991 to 2001. *Scand. J. Public Health* 2010; 38, 232-238.
- [36] Van de Wiele T, Vanhaecke L, Boeckaert C, Peru, Headley J, Verstraete W, Siciliano S. Human colon microbiota transform polycyclic aromatic hydrocarbons to estrogenic metabolites. *Environ Health Perspect* 2005; 113:6-10.
- [37] Hamra GB, Guha N, Cohen A, Laden F, Raaschou-Nielsen O, Samet JM, Vineis P, Forastiere F, Saldiva P, Yorifuji T, Loomis D. Outdoor particulate matter exposure and lung cancer: a systematic review and metaanalysis. *Environ. Health Perspect* 2014; 122, 906-911.
- [38] Paulin L, Hansel N. Particulate Air Pollution and Impaired Lung Function. *F1000 Research* 2016; Res 5:201.
- [39] Mutlu EA, Comba IY, Cho T, Engen PA, Yazıcı C, Soberanes S, Hamanaka RB, et al. Inhalational exposure to particulate matter air pollution alters the composition of the gut microbiome, *Environmental Pollution* 2018; 240:817-830.
- [40] Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA, Brook JR, Bhatnagar A, Diez-Roux AV, Holguin F, Hong Y, Luepker RV, Mittleman MA, Peters A, Siscovick D, Smith SC, et al. Council on Nutrition, P.A., Metabolism, Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: an update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121:2331-2378.
- [41] Dai L, Zanobetti A, Koutrakis P, Schwartz JD. Associations of fine particulate matter species with mortality in the United States: a multicity time-series analysis. *Environ. Health Perspect* 2014; 122, 837-842.
- [42] Vincent R, Bjarnason SG, Adamson IY, Hedgecock C, Kumarathasan P, Guénette J, Potvin M, Goegan P, Bouthillier L. Acute pulmonary toxicity of urban particulate matter and ozone. *Am J Pathol* 1997; 151:1563-70.
- [43] Kaplan GG, Dixon E, Panaccione R, Fong A, Chen L, Szyszkowicz, M., Wheeler, A., MacLean A, Buie WD, Leung T, Heitman SJ, Villeneuve PJ. Effect of ambient air pollution on the incidence of appendicitis. *Can. Med. Assoc. J.* 2009; 181:591-597.
- [44] Lopez-Abente G, Garcia-Perez J, Fernandez-Navarro P, Boldo E, Ramis R. Colorectal cancer mortality and industrial pollution in Spain. *BMC Publ. Health* 2012; 12, 589.
- [45] Azad MAK, Sarker M, Li T, Yin J. Probiotic Species in the Modulation of Gut Microbiota: An Overview. *Hindawi BioMed Research International* 2018; Article ID 9478630, 8 p,
- [46] Tannock G, Munro K, Harmsen H, Welling G, Smart J, Gopal P. Analysis of the fecal microflora of human subjects consuming a probiotic product containing *Lactobacillus rhamnosus* DR20. *Appl and Environ Microbiol* 2000; 66(6):2578-88.
- [47] Johansson ML, Nobaek S, Berggren A, Nyman M, Björck I, Ahrne S, et al. Survival of *Lactobacillus plantarum* DSM 9843 (299v), and effect on the short-chain fatty acid content of faeces after ingestion of a rose-hip drink with fermented oats. *Int J of Food Microbiol* 1998; 42(1):29-38.

- [48] Brandt LJ, Aroniadis OC. An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes. *Gastrointest Endosc* 2013; 78:240-9.
- [49] Bilinski J, Grzesiowski P, Sorensen N, Madry K, Muszynski J, Robak K, et al., Fecal microbiota transplantation in patients with blood disorders inhibits gut colonization with antibiotic-resistant bacteria: results of a prospective, single-center study. *Clin Infect Dis* 2017; 65(3):364-370.
- [50] Hawkins AK, O’Doherty KC. “Who owns your poop?” Insights regarding the intersection of human microbiome research and the ELSI aspects of biobanking and related studies. *BMC Med Genomics* 2011; 4:72.
- [51] Kinkorová J. Biobanks in the era of personalized medicine: objectives, challenges, and innovation: overview. *The EPMA J* 2016; 7(1):4.
- [52] Altındış S, Adıgöl MP. Mikrobiyota Çalışmalarında Etik. *Sdü Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2017; 8:3.