

# Mikrobiyota, probiyotikler ve kişiye özel diyet

**Prof. Dr. Süleyman Yıldırım**



Karabük'te doğdu. 1994 yılında Hacettepe Üniversitesi Gıda Mühendisliği Bölümünden mezun oldu ABD'de bazı ilaç firmalarında çalıştı. Patojen bakterilerin genomik ve genetik analizleri üzerine Kuzey Karolina Eyalet Üniversitesinde doktora yaptı. Yale Tıp Fakültesi, Connecticut Tıp Fakültesi, Illinois Eyalet Üniversitesi ve Amerikan ordusuna bağlı araştırma kurumunda insan ve hayvanların mikrobiyomu üzerine 8 yıl süreyle araştırmalar yaptıktan sonra 2014 yılında İstanbul Medipol Üniversitesine döndü. Halen Medipol'de Uluslararası Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümünde insan mikrobiyomu üzerine araştırmalarına devam etmektedir.

Yıllar önce post-doktor olarak çalıştığım Yale Tıp Fakültesinde *Tripnozom* parazitin vektörü olan Çeçe (Tsetse) sineğinin endosimbiyotik bakterilere (*Wigglesworthia*, *Sodalis*) ne denli muhtaç olduğunu yaptığımız deneylerde izlemiştik. Amacımız endosimbiyotik bakterileri manipüle ederek bu sineğin popülasyonunu kontrol edecek yöntemler geliştirmektir. Yavrulara maternal transferi ile geçmesini önlemek için anne sinekte antibiyotikler kullandık. Bu bakterileri anneden alamayan yavru sinekler son derece zayıf, titrek ve çelimsiz doğdu ve hasta fenotipiyle büyük kısmı yaşayamadı. Yaşayabilenler ise anneden bakteriyi alabilenlerdi. O zamana kadar patojenler üzerine çalışmış biri olarak, konakçı sineğin bakterilere bu kadar muhtaç olmasını şaşkınlık ve hayranlıkla öğreniyordum. Diğer sinek ve böceklerde de başka benzer örnekler bulunuyor. Kimi bakteriler yavrulara maternal transfer yolunu izliyor, kimi türler de her jenerasyonda çevreden kolonize oluyor ve bu bakteriler konakçının üremesine ve beslenmesine esansiyel amino asitler ve vitaminler sağlayarak destek oluyor (1).

Daha sonraki yıllarda başlayan ve halen aktif projelerimizin konusu olan insan mikrobiyotasının, çeçe sineği mikrobiyotasına simbiyotik benzerlikler gösterdiğini büyük bir heyecanla öğrendik. Bazı bakterilerin (örneğin *Bifidobakter* türleri) maternal transferi ile yenidoğana transferi olmadığı zaman,

en azından çocukta alerjik hastalıklara kapı araladığına dair kanıtları gördük (2). Üstelik bağırsak mikrobiyotamız sinek örneğinde olduğu gibi bize besinleri sindirmekte yardımcı oluyor ve safra ile yağ asitleri, vitaminler, amino asitler ve henüz keşfetmediğimiz binlerce metabolitler bu sayede dolaşımımıza giriyor. Doğadan kopan insanın tecrübe ettiği şehir hayatındaki kronik stres, aşırı proses olmuş kimyasallarla formüle edilmiş gıdalar, aşırı tüketilen antibiyotikler, pestisitler, diğer çevresel toksik kimyasallar yukarıda anlatılan yavru sinekler gibi şehir insanını en yakın mikrobiyal dostlarından mahrum bırakıyor (3).

Kaybolan mikrobiyal dostları yeniden kazanmak için prebiyotikler ve probiyotiklerle çözüm arayışları insan mikrobiyom çalışmalarıyla başladı. Ne ironiktir ki tarihsel olarak tam da antibiyotiklerin keşfedildiği yıllarda doğal bağırsıklık ve laktik asit bakteriler arasındaki ilişkiyi ilk bulan, ekşi yoğurt (probiyotik) tüketiminin uzun yaşamın iksiri olduğunu savunan Elie Metchnikoff'u anlayabilmek için yaklaşık bir asır geçmesi gerekti. Mikroorganizmalar keşfedilmeden yüzlerce yıl önce bile yoğurt tüketiminin önemini bildiği hatta yoğurt kelimesinin Türkçe yoğurmak kelimesinden türediği rivayet edilir (4). Mikrobiyota çalışmaları modern insanın kadim ve geleneksel (özellikle fermente) diyetleri hatırlamasını sağladı. Gerçekten de son yıllarda çıkan kanıtlara göre mikrobiyal toplulukların birlikteliğinde köşe

taşı (keystone) rolü olan bakteri türlerinin hastalıkların gelişmesi ve tedavisinde rolü olduğu gösterilmiştir (5). Bu bakterilerin güçlü bir probiyotik adayı olması muhtemeldir. Ancak bu bakış açısıyla probiyotiklerin kullanımı ile kaybolan mikropları tekrar kazanmak ya da hastalıkların tedavisine yardımcı olmak amacı güdülse de iş ticarete geldiğinde probiyotik Pazarı hayal bile edilemeyecek genleşmeye ve tüketicilerin manipülasyonlarına uğradı. Dünyada probiyotik pazar büyüklüğünün 2030'lu yıllarda yüz milyar doları geçeceği tahmin ediliyor (6). Ülkemizde de probiyotiklere ilgi son on yılda katlanarak artmaktadır. Gıda sanayinden tarım ve hayvancılığa kadar kullanılan probiyotik ürünler çeşitlenmektedir. Ancak ticari probiyotik piyasasında tüketiciler manipülasyona hatta bazı ürünlerin bileşeninde olmayan probiyotik mikroorganizmalar nedeniyle dolandırılmaya maruz kalıyorlar.

Probiyotiklerle ilgili devam eden sorunlardan bazıları şunlardır: 1) Bilimsel literatürde "yeterli miktarlarda alındığında insan sağlığına ve fizyolojisine fayda sağlayan canlı mikroorganizmalar (7)" olarak kabul gören tanımındaki "sağlığa fayda sağlaması iddiası" birçok ticari probiyotik için o kadar da geçerli değildir. Bu ticari probiyotikler için güvenilir, randomize klinik çalışmaları halen çok sınırlıdır. 2) Probiyotik mikroorganizmaların alt tür (suş, strain) seviyesindeki etkinlikleri çok değişkendir ve etkinliklerini kişiden kişiye değişebi-

3) Piyasadaki ürünlerin takviye edici gıda statüsünde olması nedeniyle etiketlerindeki bilgilerin doğruluğunun denetlenmemektedir. Kanaatimizce mikrobiyotikler konusunda ve özellikle probiyotiklerle ilgili en önemli sorun; kanıtlar henüz güvenilir seviyeye ulaşmadan tüketicilere sağlık faydası varmış gibi ürünlerin pazarlanması neticesinde insanımızda bilimsel çalışmalara saygı ve takdirin azalması durumudur. Piyasada bulunan ve çoğu kanıtla dayalı olmayan ürünlerin kullanımı yerine zengin kültürümüzde bulunan fermente ürünlerin (özellikle lahanalar gibi prebiyotik özellikteki sebzelerden yapılanlar) yeni nesillerimiz tarafından tüketilmesi teşvik edilmelidir.

İnsan bağırsak mikrobiyotasının mikrobiyal yük bakımından %80-90'ı bakteri türleri oluşturmaktadır ve 500-1000 tür olduğu tahmin edilmektedir. Bu türleri alt tür seviyesinde, yani suş seviyesinde düşündüğümüzde sadece bakterilerde 7-10 bin suş olduğu bildirilmiştir (8). Probiyotik ürünlere bakıldığında ise ezici çoğunluğun laktik asit üreten (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Pediococcus*, *Enterococcus*, bazı *Streptococcus* ve *Bacillus* türleri) bakterilerden izole edilen türler ve ökaryot mikroorganizmalardan da *Saccharomyces boulardii* ve *S. cerevisiae* bulunduğu etiket bilgisi olarak verilmektedir. İnsan bağırsağında yüzlerce tür ve binlerce alt tür içinden çoğunlukla laktik asit bakterilerinin probiyotik bileşenleri oluşturması geri kalan çoğunluğu oluşturan türlerle ilgili bilimsel çalışmaların eksikliğine de işaret etmektedir. Ancak son zamanlarda "yeni nesil probiyotik" ya da canlı bioterapötik ürünler (live biotherapeutic products) olarak literatürde giderek daha çok karşımıza çıkan probiyotikler, yukarıda bahsedilen probiyotiklerin aksine sağlığa dair yararları klinik çalışmalarda daha sık elde edilen kanıtlarla desteklenmektedir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tanımına göre bu yeni nesil probiyotikler "içinde canlı mikroorganizma olmasının yanında bir hastalığın ya da sendromun önlenmesi veya tedavisi için kullanıldığında yarar sağlayan ve aşı olmayan" ürünler olarak tanımlanmıştır (9). *Bacteroides (xylanisolvens, avatus, dorei, fragalis)* türlerinden elde edilen suşlar ve *Clostridium butyricum* suşları yeni nesil probiyotiklere örnektir. Yeni nesil probiyotik kategorisinde ayrıca genetiği, genomu manipüle edilerek

sağlığa yararı zenginleştirilen probiyotikler de artan şekilde daha sık karşımıza çıkmaktadır. FDA, birinci ya da yeni nesil probiyotiklerin insanlar üzerinde klinik çalışmalar yapılmasını başlangıçta ilaç statüsünde değerlendiriyorken son yıllarda bu pozisyonu gözden geçirip esneterek klinik çalışmalara kapı araladı. Ancak FDA, bu durumda etiket bilgilerinde detaylı güvenlik bilgilerinin olmasını şart koşturmaktadır (10).

Sağlıklı beslenmenin probiyotikler (özelde) ve mikrobiyotik (genelde) ile ilişkisine dair öngörüler olmakla birlikte bilimsel kanıtlar ve büyük projeler henüz çok başlangıç aşamasındadır. İsrailli bilim insanlarının mikrobiyotayı ve makine öğrenimi metodlarını kullanarak kişiye özel diyet metodunu geliştirmeleri bu alanda öncü çalışma olmuştur (11). Örneğin Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) daha bu sene başında 170 milyon dolar bütçeli bir beş yıl süreli proje başlatarak önümüzdeki on yılda klinik testler, genotip ve mikrobiyotaya dahil multiOMIC veriler oluşturmuş ve yapay zekâ kullanımı ile gerçek kişiye özel diyet formülü tavsiye edecek modeller geliştirecek projeleri başlatmıştır (12). Ancak bu konuda geliştirilecek modellerin parametreleri çok geniştir ve çoğu da henüz tam tanımlanmamıştır. Örneğin diyet bileşenlerinin kimyasal içerikleri literatürde bildirilenlerden çok daha kompleksir. Bunlar iklim, coğrafya ve toprak türüne göre değişkenlik gösterirken biyolojik yararı olan bileşenler ise çoğu zaman diyet matriksinde sinerjistik ve kolektif olarak sağlık üzerine etkilidir (13). Üstelik diyet alışkanlıklarının ve diyet alım vaktinin geliştirilecek modellere entegre edilmesi gerektiği düşünülürse yukarıda bahsi geçen projelerin anlamlı çıktısı için uzun ince bir yol olduğunu düşünmek yanlış olmayacaktır.

Günümüzde kişisel diyet adı altında tüketiciye sunulan ve kan testleri, yaş ve cinsiyet gibi faktörler ile diyet tavsiyesi geliştirenler kişiye özel değil ama daha ziyade sübjektif gözleme dayalı şekilde ve belki danışanın ait olduğu alt gruplara uygun diyet tipindedir. Zira bu alanda bilimsel çalışmalar henüz başlangıç aşamasındadır. Diğer yandan kişiye özgü diyet formülü geliştirmek için, amplikon kısa okumalarıyla ancak cins seviyesinde belirlenen bağırsak bakteri profiline bakarak yapılan diyet önerileri bilimsel çalışmaların suistimal

edilmesidir. Zira yukarıda da değinildiği gibi probiyotiklerin etkisi sadece cins seviyesine göre değil, tür ve özellikle alt türlere göre de değişkenlik göstermektedir.

Çeçe sineği örneğinde olduğu gibi tüm bitkilerin, hayvanların ve tabii insanların, fizyolojik dengesini sürdürebilmek için simbiyotik mikroorganizmalara muhtaç olduğu mikrobiyom projeleriyle çok net anlaşılmıştır. İnsan bağırsağında yerleşik binlerce alt tür mikroorganizmaların varlığını düşündüğümüzde laktik asit bakterilerinden başka yeni nesil probiyotikler, yakın gelecekte klinik kanıtlara dayalı olarak kimyasal ilaçlar gibi yaşamımızın bir parçası olacak. Ancak mikrobiyotaya, demografik ve metabolik testlere dayalı kişiye özel diyet önerisi yapabilecek modelleri kullanabilmek için yeni başlayan bilimsel çalışmaların sonuçlarını beklememiz gerekiyor.

## Kaynaklar

- 1) Wernegreen, J. *Curr Biol.* 2012 Jul 24;22(14):R555-61
- 2) Henrick, BM, Rodriguez, L., vd. *Cell.* 2021 Jul 22;184(15):3884-3898.e11.
- 3) Blaser, MJ, Falkow, S. *Nat Rev Microbiol.* 2009 Dec;7(12):887-94.
- 4) Fisberg, M., Machado, R. *Nutr Rev.* 2015 Aug;73 Suppl 1:4-7.
- 5) Banerjee S, Schlaeppi K, van der Heijden MGA. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(9):567-76.
- 6) Grand View Research, Report ID: 978-1-68038-093-4. Jan, 2022.
- 7) Hill, C. et al. *Expert Consensus Document. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* (2014) 11, 506-514.
- 8) Poyet, M., Groussin, M., vd. *Nat Med.* 2019 Sep;25(9):1442-1452.
- 9) *Early Clinical Trials with Live Biotherapeutic Products: Chemistry, Manufacturing, and Control Information: Guidance for Industry (FDA, 2016).*
- 10) *Investigational New Drug Applications — Determining Whether Human Research Studies Can Be Conducted Without an Investigational New Drug Application: Guidance for Clinical Investigators, Sponsors, and Institutional Review Boards; Partial Stay and Republication of Guidance (FDA, 2015).*
- 11) Zeevi, D. Korem, T., vd. *Cell* 2015 Nov 19;163(5):1079-1094.
- 12) <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-awards-170-million-precision-nutrition-study> (Erişim Tarihi: 29.03.2022)
- 13) Leeming, E., Louca, P., vd. *Genome Med* 2021 Jan 20;13(1):10.