

Mikrobiyota çağı ve fonksiyonel tıbbın yükselişi: sağlık sisteminin sessiz devrimi

Prof. Dr. Mustafa Altındış



1966 yılında Konya'da doğdu. Selçuk Üniversitesi (SÜ) Tıp Fakültesinden 1989'da mezun oldu. Aynı fakültenin Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalında doktora eğitimini tamamladı. 1999 yılında Afyon Kocatepe Üniversitesi (AKÜ) Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalına kurucu öğretim üyesi olarak atandı. 2002 yılında Viroloji Bilim Doktoru, 2005 yılında Klinik Mikrobiyoloji doçenti oldu. Erasmus kapsamında Macaristan ve Avusturya'da misafir öğretim üyesi olarak bulundu. Bir yıl kadar görevli bulunduğu İngiltere NHS Leeds Teaching Hospitals'de laboratuvar kalite sistemlerini inceledi, moleküler viroloji referans laboratuvarında çalıştı. Mayıs 2011'de AKÜ Tıp Fakültesinde profesörlük kadrosu alan Dr. Altındış, Haziran 2013 tarihinden itibaren Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD atanmış olup, 2016-2018 yıllarında Sakarya Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi Kurucu Dekanlığı görevini de üstlenmiştir. Tıbbi Mikrobiyoloji öğretim üyesiği yanı sıra Tıbbi Viroloji doçenti olan Dr. Altındış, şu anda Tıbbi Viroloji Bilim Dalı Başkanlığı görevini sürdürmekte ve TUSEB, TÜBİTAK, COST, AB projeleri yürütmektedir.

Bir Paradigmanın Sonu, Yenisinin Başlangıcı

20. yüzyıl tıbbi enfeksiyon hastalıklarıyla mücadelede insanlık tarihinin en büyük başarılarından bazılarını elde etti. Antibiyotikler, aşılar ve yoğun bakım uygulamaları sayesinde ortalama yaşam süresi belirgin biçimde arttı. Ancak 21. yüzyılda sağlık sistemlerinin karşı karşıya olduğu yük farklı bir karakter taşımaktadır. Günümüzde obezite, tip 2 diyabet, otoimmün hastalıklar, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, depresyon, nörodejeneratif hastalıklar ve metabolik sendrom gibi kronik durumlar klinik pratiğin merkezinde yer almaktadır.

Bu hastalıkların çoğu tek bir patojene ya da tek bir genetik mutasyona indirgenememektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, kronik düşük dereceli inflamasyonun ve mikrobiyal dengesizliğin (disbiyozis) bu süreçlerde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (1).

Human Microbiome Project sonuçları, insan mikrobiyotasının genomik kapasitesinin insan genomundan daha geniş

olduğunu ortaya koymuştur (2). Ayrıca mikrobiyal hücre sayısının insan hücrelerine yaklaşık eşlik ettiği bildirilmiştir (3). Bu veriler, insan organizmasının yalnızca konak hücrelerinden ibaret olmadığını; konak ve mikrobiyal bileşenlerin birlikte işlediği dinamik bir biyolojik sistem olduğunu göstermektedir.

Bu çerçevede mikrobiyota, yalnızca sindirime yardımcı bir flora değil; metabolik ve immün süreçlerle ilişkili aktif bir düzenleyici sistem olarak değerlendirilmektedir (4).

Kronik Hastalıkların Ortak Zemini: İnflamasyon ve Disbiyozis

Son 20 yılda bağırsaklarımızda yaşayan mikroorganizmaların sağlığımız üzerindeki etkisine dair bakış açısı önemli ölçüde değişti. Mikrobiyota artık yalnızca sindirime yardımcı bir "flora" olarak değil; metabolizma, bağışıklık sistemi ve hatta beyin fonksiyonlarıyla ilişkili bir ekosistem olarak değerlendiriliyor (1). İnsan vücudundaki mikrobiyal hücre sayısının insan hücrelerine oldukça yakın

olduğu ve genetik çeşitlilik açısından insan genomundan çok daha geniş bir kapasiteye sahip olduğu bildirilmektedir (3). Bu durum, insanın biyolojik olarak tek başına değil, mikroorganizmalarla birlikte işleyen bir sistem olduğunu düşündürmektedir.

Bağırsak mikrobiyotası birçok temel biyolojik süreçle bağlantılıdır. Örneğin kısa zincirli yağ asitleri üretir; bu moleküller hem bağırsak epitel hücreleri için enerji kaynağıdır hem de bağışıklık sisteminin dengelenmesinde rol oynayabilir (4). Ayrıca Treg hücre gelişimi ile ilişkili olduğu ve bağırsak bariyer bütünlüğünü destekleyebileceği gösterilmiştir (4). Bariyer fonksiyonunun korunması, bakteriyel bileşenlerin dolaşıma geçişini sınırlandırarak inflamatuvar yanıtın dengelenmesine katkı sağlayabilir.

Mikrobiyal kompozisyondaki değişiklikler, yani disbiyozis, obezite (5), tip 2 diyabet (6), inflamatuvar bağırsak hastalığı (7), romatoid artrit (8), ve depresyon (10, 11) gibi birçok kronik durumla ilişkilendirilmiştir. Bu ilişkiler, mikrobiyotanın metabolik ve immün süreçlerle bağlantılı olabileceğini



düşündürmektedir. Ancak söz konusu hastalıkların çok faktörlü yapıya sahip olduğu ve mikrobiyotanın bu karmaşık ağın yalnızca bir parçası olabileceği unutulmamalıdır.

Kronik inflamasyonun metabolik sendromla bağlantısı uzun süredir bilinmektedir (1). Güncel veriler, inflamasyonun yalnızca hastalığın bir sonucu değil; bağırsak bariyerindeki değişiklikler ve mikrobiyal dengenin bozulmasıyla ilişkili olabilecek dinamik bir süreç olabileceğini göstermektedir. Bu bakış açısı, kronik hastalıkların değerlendirilmesinde mikrobiyotanın neden giderek daha fazla gündeme geldiğini açıklamaktadır.

Bu arada; birçok kronik hastalıkta bağırsak mikrobiyotasındaki değişimlerin (disbiyozis) hastalığın ortaya çıkışında doğrudan bir neden mi olduğu, yoksa hastalığın kendisi, inflamasyon süreci, beslenme alışkanlıkları veya kullanılan ilaçların bir sonucu olarak mı geliştiği henüz kesin olarak netleşmemiştir. Bu nedenle mikrobiyota temelli bulguların yorumlanmasında nedensellik-sonuç ilişkisi dikkatle ele alınmalı, mevcut verilerin büyük ölçüde ilişki (korelasyon) temelli olduğu ve klinik çıkarımların kontrollü çalışmalarla desteklenmesi gerektiği göz önünde bulundurulmalıdır.

Fonksiyonel Tıp: Sistem Düşüncesinin Klinik Yansıması

Fonksiyonel tıp yaklaşımı, hastalığı tek bir organın sorunu olarak değil; birbiriyle bağlantılı sistemlerin dengesindeki değişim olarak ele alır. Bu bakış açısı sistem biyolojisi yaklaşımından beslenir (9). Ağ tıbbi perspektifine göre ise hastalıklar, izole organ bozukluklarından çok biyolojik ağların işleyişindeki düzensizliklerle ilişkili olabilir.

Modern tıpta hastalık artık tek bir organın sorunu değil; mikrobiyota aracılığıyla birbirine bağlı biyolojik eksenlerin bozulmasıdır. Bu çerçevede klinikte giderek daha sık söz edilen bazı “eksenler” öne çıkmaktadır.

Mikrobiyomda Organ Sistem Eksenleri

“Mikrobiyomda Organ Sistem Eksenleri” kavramı, bağırsak mikrobiyotasının yalnızca gastrointestinal sistemle sınırlı olmadığını; metabolit üretimi, immün yanıtın düzenlenmesi, nöroendokrin sinyalleşme ve inflamatuvar yollar aracılığıyla uzak organlarla çift yönlü iletişim kurabildiğini ifade eder. Bu eksenler içinde en iyi tanımlanan örnekler; bağırsak–beyin ekseni (nörotransmitter

Son 20 yılda bağırsaklarımızda yaşayan mikroorganizmaların sağlığımız üzerindeki etkisine dair bakış açısı önemli ölçüde değişti. Mikrobiyota artık yalnızca sindirime yardımcı bir “flora” olarak değil; metabolizma, bağışıklık sistemi ve hatta beyin fonksiyonlarıyla ilişkili bir ekosistem olarak değerlendiriliyor. İnsan vücudundaki mikrobiyal hücre sayısının insan hücrelerine oldukça yakın olduğu ve genetik çeşitlilik açısından insan genomundan çok daha geniş bir kapasiteye sahip olduğu bildirilmektedir. Bu durum, insanın biyolojik olarak tek başına değil, mikroorganizmalarla birlikte işleyen bir sistem olduğunu düşündürmektedir.

prekürsörleri, vagal sinyaller ve HPA aksı aracılığıyla), bağırsak-karaciğer eksenini (portal dolaşım üzerinden mikrobiyal ürünlerin karaciğer metabolizması ve inflamasyonunu etkilemesi), bağırsak-akciğer eksenini (sistemik bağışıklık yanıtı ve mukozal immünite üzerinden solunum yolu enfeksiyonları ve inflamasyonla ilişki) ve bağırsak-deri eksenini (immün modülasyon ve metabolitler aracılığıyla dermatolojik hastalıklarla bağlantı) olarak öne çıkarmaktadır. Kısa zincirli yağ asitleri (asetat, propiyonat, bütirat), safra asidi metabolitleri, triptofan türevleri ve mikrobiyal endotoksinler (LPS) gibi ürünler bu sistemik iletişim ağının temel biyolojik araçlarıdır. Bu nedenle söz konusu görsel, mikrobiyotanın "lokal bir flora" değil birçok organ sistemini etkileyebilen dinamik bir biyolojik düzenleyici olarak ele alınması gerektiğini vurgulayan bütüncül bir çerçeveye sunmaktadır (12). Şimdi bu eksenleri kısaca isimlendirelim.

Bağırsak-Beyin Eksenini: Sindirim sistemi ile merkezi sinir sistemi arasında vagus siniri, immün mediatörler ve mikrobiyal metabolitler aracılığıyla gerçekleşen çift yönlü iletişimi ifade eder.

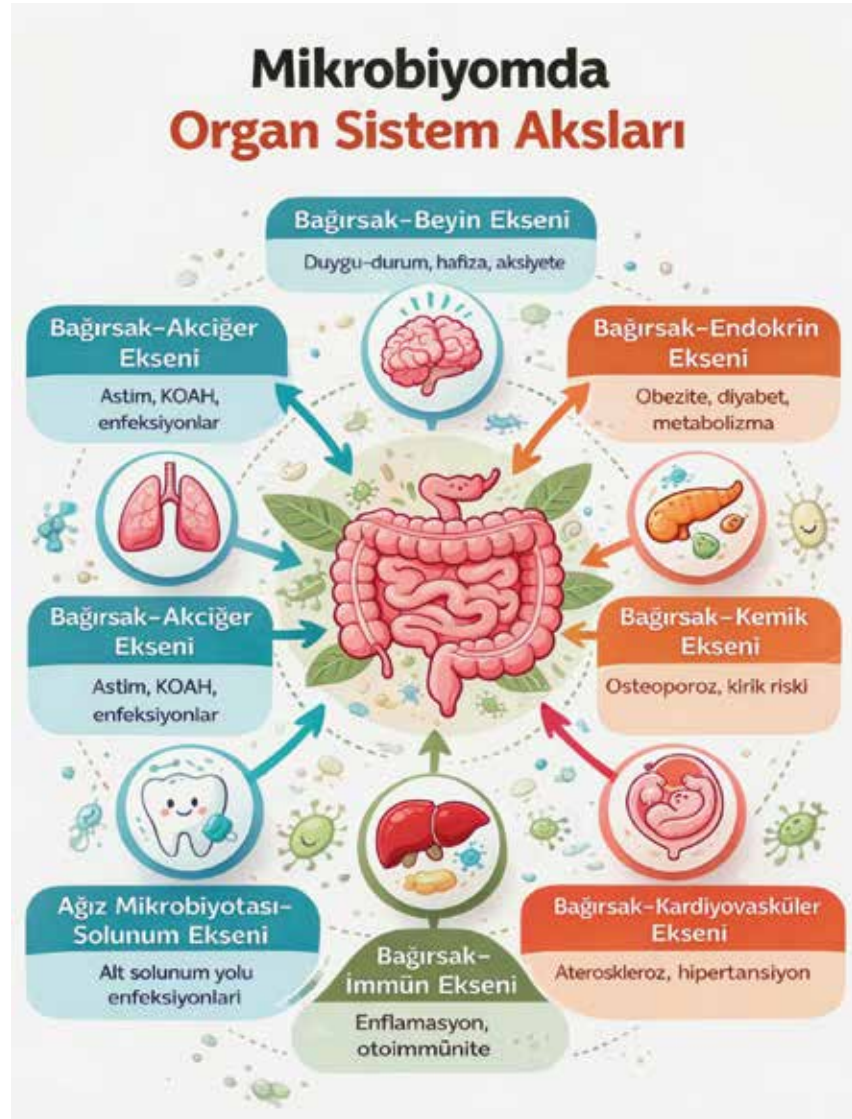
Bağırsak-Karaciğer Eksenini: Portal dolaşım yoluyla bağırsak kaynaklı mikrobiyal ürünlerin karaciğer metabolizmasını ve inflamatuvar yanıtı etkilemesini tanımlar.

Bağırsak-İmmün Eksenini: Mikrobiyotanın bağışıklık hücrelerinin gelişimi, tolerans mekanizmaları ve inflamasyon kontrolü üzerindeki düzenleyici rolünü ifade eder.

Bağırsak-Akciğer Eksenini: Bağırsak mikrobiyotasının immün modülasyon ve mikrobiyal metabolitler yoluyla solunum yolu enfeksiyonları ve inflamatuvar akciğer hastalıklarını etkilemesini tanımlar.

Bağırsak-Deri Eksenini: Bağırsak disbiyozisinin sistemik inflamasyon ve immün yanıt üzerinden akne, atopik dermatit ve psoriasis gibi dermatolojik hastalıklarla ilişkisini açıklar.

Bağırsak-Kardiyovasküler Eksenini: Mikrobiyotanın TMAO gibi metabolitler aracılığıyla endotelial fonksiyon, ateroskleroz ve kardiyometabolik risk üzerindeki etkisini ifade eder.



Şekil 1. Mikrobiyomda organ sistem aksları

Bağırsak-Endokrin Eksenini: Bağırsak mikrobiyotasının insülin duyarlılığı, obezite ve metabolik sendrom gibi hormonal düzenleyici süreçlerle olan ilişkisini tanımlar.

Bağırsak-Kemik Eksenini: Mikrobiyotanın kalsiyum emilimi, osteoklast aktivitesi ve kemik mineral yoğunluğu üzerindeki etkisini açıklar.

Bağırsak-Plasenta (Anne-Fetal) Eksenini: Maternal mikrobiyotanın gebelik boyunca immün tolerans, inflamasyon ve fetal gelişim üzerinde belirleyici rol oynayabileceğini ifade eder.

Ağız Mikrobiyotası-Solunum Eksenini: Oral mikrobiyotanın aspirasyon veya inflamatuvar yollar üzerinden alt solunum yolu enfeksiyonlarını ve Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) riskini etkileyebileceğini tanımlar.

Ağız Mikrobiyotası-Plasenta Eksenini: Periodontal patojenlerin sistemik dolaşım yoluyla plasental inflamasyona ve preterm doğum riskine katkıda bulunabileceğini ifade eder.

Bağırsak-Böbrek Eksenini: Üremik toksin üretimi ve inflamatuvar mediatörler aracılığıyla kronik böbrek hastalığı progresyonunu etkileyen çift yönlü ilişkiyi tanımlar.

Özellikle bağırsak-beyin eksenini dikkat çekicidir. Bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen bazı metabolitlerin vagus siniri aracılığıyla merkezi sinir sistemi fonksiyonlarını etkileyebileceği gösterilmiştir. Bu bulgular, mikrobiyota temelli ruh sağlığı araştırmalarının artmasına ve "psikobiyotik" kavramının ortaya çıkmasına zemin hazırlamıştır (10).

Bununla birlikte, bu alanın hâlâ gelişmekte olduğu ve klinik uygulamalara yansımalarının kontrollü çalışmalarla netleşeceği unutulmamalıdır.

"Normal Laboratuvar ama Hasta Hasta Hissediyor"

Modern klinik pratiğin sık karşılaşılan cümlelerinden biridir: "Testleriniz normal." Buna rağmen bazı hastalar kendilerini iyi hissetmediklerini ifade eder. Bu

durum çoğu zaman referans aralıklarının geniş popülasyon verilerine dayanması ve erken evre biyolojik değişimleri her zaman yansıtmaması ile ilişkilidir.

Subklinik inflamasyon ya da mikrobiyal dengenin bozulması gibi süreçler, klasik biyokimyasal testlerde belirgin olmayabilir. Bu noktada yüksek duyarlılıklı CRP gibi inflamasyon belirteçleri, lipopolisakkarit (LPS) ilişkili endotoksemi kavramı ve bağırsak geçirgenliği ile ilişkili parametreler daha erken ipuçları sunabilir (13). Bu göstergeler, metabolik ve inflamatuvar süreçlerin henüz klinik hastalık tablosu oluşmadan önce değişebileceğini düşündürmektedir.

Fonksiyonel tıp yaklaşımı, tam da bu “gri alanı” anlamaya çalışır. Amaç, hastalık ortaya çıktıktan sonra müdahale etmekten ziyade; biyolojik ağlardaki küçük sapmaları erken dönemde fark edebilmek ve sistemi bütüncül olarak değerlendirmektir.

Mikrobiyoterapi: Geleceğin Biyolojik Müdahale Aracı

Mikrobiyoterapi, bağırsak mikrobiyotasını yalnızca sindirime yardımcı bir “destekleyici flora” olarak değil, biyolojik olarak etkilenebilir ve düzenlenebilir bir sistem olarak ele alır. Bu yaklaşım, klasik enfeksiyon tedavisinde olduğu gibi zararlı mikroorganizmayı ortadan kaldırmaya odaklanmak yerine, mikrobiyal ekosistemin dengesini yeniden kurmayı hedefler.

Buradaki temel fikir, mikrobiyotanın tamamen “iyi” ya da “kötü” bakterilerden oluşmadığı; önemli olanın çeşitlilik ve denge olduğu anlayışıdır. Mikrobiyoterapi bu dengeyi beslenme, hedefli probiyotikler, prebiyotikler, postbiyotikler

veya fekal mikrobiyota transplantasyonu gibi yöntemlerle desteklemeyi amaçlar. Ancak her yaklaşımın kanıt düzeyinin farklı olduğu ve klinik uygulamaların dikkatle değerlendirilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

Bu perspektif, mikrobiyotayı pasif bir arka plan oyuncusu olmaktan çıkarıp, metabolik ve immün süreçlerle ilişkili aktif bir biyolojik alan olarak konumlandırmaktadır.

1. Yeni Nesil Probiyotikler (Next-Generation Probiotics)

Geleneksel probiyotik ürünler çoğunlukla Lactobacillus ve Bifidobacterium türlerini içerir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar, sağlıklı bireylerin mikrobiyotasında yüksek oranda bulunan fakat klasik probiyotik formülasyonlarda yer almayan bazı bakterileri gündeme taşımıştır. Örneğin:

- Akkermansia muciniphila, bağırsak mukus tabakasını metabolize eder ve bariyer bütünlüğü ile ilişkilidir (14).
- Klinik çalışmalar, pastörize A. muciniphila uygulamasının metabolik parametreler ve insülin duyarlılığı üzerinde olumlu etkiler gösterebileceğini bildirmiştir (14).
- Faecalibacterium prausnitzii, butirat üretimi ve anti-inflamatuvar özellikleri ile ilişkilendirilmektedir (15).

Bu bakteriler yalnızca “iyi bakteri” olarak tanımlanabilecek pasif organizmalar değildir. Bağışıklık yanıtının dengelenmesi, inflamatuvar süreçlerin modülasyonu ve metabolik sinyalleşme ile bağlantılı olabilecek aktif biyolojik oyuncular olarak değerlendirilmektedir.

Giderek daha fazla çalışma, probiyotiklerin: I) Tür düzeyinde değil, suş düzeyinde değerlendirilmesi gerektiğini, II) metabolik özelliklerine göre seçilebileceğini, III) belirli klinik durumlara göre kişiselleştirilebileceğini öne sürmektedir.

Bu arada “tür düzeyinde değil, suş düzeyinde” değerlendirmesi de farklı izahlara muhtaçtır. Örneğin probiyotik ve “faydalı mikrobiyota” kavramlarının değerlendirilmesinde tür düzeyindeki genellemeler çoğu zaman yetersiz kalmakta, klinik anlamlılık büyük ölçüde suş (strain) düzeyindeki genetik farklılıklar ve konağın fizyopatolojik bağlamı tarafından belirlenmektedir. Aynı tür içinde yer alan farklı suşlar; metabolik kapasite, immünomodülatör etki, mukus kullanım profili, epitel bariyeri ile etkileşim ve hatta potansiyel virülans faktörleri açısından belirgin biçimde ayrışabilmektedir. Bu nedenle bir mikroorganizmanın “iyi” veya “kötü” olarak etiketlenmesi, yalnızca laboratuvar düzeyinde gösterilen probiyotik özelliklere değil, aynı zamanda konağın bağışıklık durumu, inflamatuvar yükü, hastalığın evresi ve eşlik eden komorbiditeler gibi klinik parametrelerle birlikte yorumlanmalıdır. Örneğin Akkermansia muciniphila birçok çalışmada metabolik sağlık açısından olumlu bir aday olarak öne çıksa da bazı nörodegeneratif hastalıklarda, özellikle Parkinson hastalığında belirli alt gruplarda artmış Akkermansia düzeyleri rapor edilmiş; bu durumun mukus tabakasının aşırı metabolizasyonu ve bariyer bütünlüğü üzerinde olası etkilerle ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Bu çerçevede, probiyotik yaklaşımların geleceği “tür bazlı” genellemelerden ziyade, suş düzeyinde fonksiyonel karakterizasyon, güvenlik profili ve hastalık-kontekstine özgü kişiselleştirilmiş değerlendirme gerektiren bir paradigmaya doğru evrilmektedir.

Tablo 1. Yeni nesil probiyotiklerin klinikte potansiyel kullanımı

Mikroorganizma	Ana Mekanizma	Klinik Potansiyel	Hedef Alan
Akkermansia muciniphila	Mukus tabakası güçlendirme, metabolik düzenleme	Obezite, insülin direnci	Metabolik sağlık
Faecalibacterium prausnitzii	Butirat üretimi, antiinflamatuvar etki	IBD, inflamasyon	Bağırsak bariyeri
Bacteroides fragilis (PSA+)	Treg indüksiyonu, immün modülasyon	Otoimmünite	İmmün denge
Clostridium butyricum	Kısa zincirli yağ asidi üretimi	Disbiyozis	Bağırsak restorasyonu
Christensenella minuta	Enerji metabolizması regülasyonu	Obezite	Mikrobiyota stabilitesi

Bu yaklaşım, “herkese aynı probiyotik” anlayışından daha hedefli ve fonksiyon temelli bir değerlendirmeye doğru bir geçişe işaret etmektedir. Ancak bu alandaki klinik uygulamaların kanıt düzeyine göre dikkatle yorumlanması gerektiği unutulmamalıdır.

2. Hedefli Prebiyotik ve Lif Stratejileri

Prebiyotikler çoğu zaman yalnızca “lif” olarak düşünülür. Oysa prebiyotik kavramı, belirli bakteri gruplarını seçici biçimde besleyebilen substratları ifade eder. Bu nedenle her lif aynı biyolojik etkiye sahip değildir.

Yüksek lifli diyetlerin mikrobiyal çeşitliliği artırabildiği ve inflamatuvar süreçlerle ilişkili parametreleri olumlu yönde etkileyebildiği gösterilmiştir (16). Ancak burada önemli olan yalnızca lif miktarı değil, lif türlerinin çeşitliliğidir. Örneğin İnülin türü lifler, Bifidobacterium artışı ile ilişkilendirilmektedir. Dirençli nişasta, butirat üretimini artırabilir. Arabinoksilan gibi kompleks lifler, farklı mikrobiyal metabolik yolları aktive edebilir.

Bu farklılıklar, prebiyotiklerin “tek tip” değil, fonksiyonel olarak hedeflenebilir bileşenler olduğunu göstermektedir. Fonksiyonel yaklaşımda prebiyotik strateji genellikle: I) Mikrobiyal analiz sonuçlarına göre planlanır, II) Tolerans düzeyine göre kademeli artırılır, III) Bağırsak bariyer bütünlüğü ve klinik tabloya göre uyarlanır.

Bu bakış açısı, beslenmenin yalnızca kalori dengesi üzerinden değil; mikrobiyal ekosistemi şekillendiren bir düzenleyici unsur olarak ele alınabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, bireysel yanıtların değişken olabileceği ve uygulamaların kişiye özgü değerlendirilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

3. Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu (FMT)

Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu (FMT), sağlıklı bir donörden alınan mikrobiyal topluluğun alıcıya transfer edilmesini ifade eder. Temel amaç, bozulmuş mikrobiyal dengeyi yeniden düzenlemektir.

Clostridioides difficile enfeksiyonunda FMT'nin yüzde 80–90 oranında başarı sağladığı bildirilmiştir (17). Bu sonuçlar,

20. yüzyılda enfeksiyon hastalıklarıyla mücadelede büyük başarılar elde eden tıp bilimi, bugün obezite, diyabet, otoimmün hastalıklar ve depresyon gibi kronik sağlık sorunlarıyla karşı karşıya. Son yıllarda yapılan araştırmalar, bağırsak mikrobiyotasının yalnızca sindirim sistemiyle değil; bağışıklık, metabolizma, beyin ve diğer organ sistemleriyle de yakından ilişkili olduğunu ortaya koyuyor. Fonksiyonel tıp ve mikrobiyoterapi yaklaşımları, kronik hastalıkların değerlendirilmesinde yeni bakış açıları sunarken; probiyotikler, prebiyotikler, postbiyotikler ve mikrobiyota temelli uygulamalar geleceğin sağlık stratejileri arasında öne çıkıyor.

mikrobiyal ekosistemin bütüncül olarak yeniden yapılandırılmasının klinik açıdan etkili olabileceğini göstermiştir. Son yıllarda araştırmaların metabolik sendrom, ülseratif kolit ve nöropsikiyatrik alanlara doğru genişlediği görülmektedir; ancak bu alanlarda kanıt düzeyi henüz enfeksiyon tedavisindeki kadar güçlü değildir. FMT'nin dikkat çekici yönü, tek bir bakteri türünü değil, kompleks bir mikrobiyal topluluğu birlikte aktarmasıdır. Bu yaklaşım; I) Bir mikroorganizmayı değil, bir ekosistemi transfer eder, II) Fonksiyonel gen yollarının yeniden dengelenmesine katkı sağlayabilir, III) Mikrobiyal çeşitliliğin hızlı biçimde artmasına olanak tanıyabilir.

Bununla birlikte FMT uygulamalarında; donör seçimi, tarama protokolleri, uzun dönem güvenlik verileri konusunda standartlaşmaya ihtiyacı vardır.

Gelecekte, tam dışkı transferi yerine içeriği tanımlanmış ve güvenlik profili belirlenmiş “sentetik mikrobiyal konsorsiyumların” geliştirilmesi gündeme gelebilir. Bu yaklaşım, FMT'nin potansiyelini daha kontrollü ve hedefli biçimde kullanma imkânı sağlayabilir.

4. Postbiyotikler ve Mikrobiyal Metabolitler

Son yıllarda araştırmalar, yalnızca canlı bakterilere değil, onların ürettiği biyolojik olarak aktif moleküllere de odaklanmaya başlamıştır. Bu yaklaşım “postbiyotik” kavramı ile tanımlanmaktadır.

Postbiyotikler; I) Kısa zincirli yağ asitleri (özellikle butirat), II) Bakteriyel hücre duvarı bileşenleri, III) Mikrobiyal peptitler, IV) Ekzopolisakkaritler gibi biyolojik olarak aktif ürünleri kapsar (18).

Bu stratejinin dikkat çeken yönü, canlı mikroorganizma kullanımına ihtiyaç duymamasıdır. Bu durum:

- Stabilité açısından avantaj sağlayabilir,
- Enfeksiyon riski gibi güvenlik kaygılarını azaltabilir,
- Hedefe yönelik doz ayarlamasını kolaylaştırabilir.

Özellikle bağırsak bariyer bütünlüğü, inflamasyonun dengelenmesi ve immün tolerans mekanizmaları açısından postbiyotiklerin potansiyel etkileri araştırılmaktadır. Bu alan, mikrobiyoloji ile farmakolojinin kesişim noktasında gelişen yeni bir araştırma sahası olarak dikkat çekmektedir. Bununla birlikte, klinik uygulamaya yönelik kanıtların henüz gelişme aşamasında olduğu da göz önünde bulundurulmalıdır.

Türkiye Perspektifi: Neden Bu Dönüşüm Kritik?

Türkiye’de kronik hastalık yükü son yıllarda belirgin biçimde artmaktadır. Obezite prevalansının yüksek seyretmesi, tip 2 diyabet sıklığındaki artış ve antibiyotik tüketiminin Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Teşkilatı (OECD) ortalamasının üzerinde olması dikkat çekici göstergelerdir.

Özellikle antibiyotik kullanımı, erken yaşam döneminde mikrobiyota kompozisyonunu değiştirebilir ve uzun va-

deli metabolik sonuçlarla ilişkili olabilir (19). Bu durum, mikrobiyal dengenin korunmasının yalnızca enfeksiyon yönetimi değil, uzun dönem sağlık açısından da önem taşıyabileceğini düşündürmektedir.

Bunun yanı sıra; I) Batı tipi beslenme modeline geçiş, II) Lif tüketiminin azalması, III) İşlenmiş gıda tüketiminin artması, IV) Kentsel yaşam tarzı ve kronik stres mikrobiyal çeşitliliği etkileyebilecek faktörler arasında sayılmaktadır.

Türkiye açısından mikrobiyota temelli yaklaşımların önemi birkaç başlık altında özetlenebilir: I) Artan kronik hastalık yükünün azaltılmasına katkı sağlama potansiyeli II) Sağlık harcamalarının sürdürülebilirliği açısından koruyucu stratejilerin güçlendirilmesi III) Antibiyotik direnci ile mücadelede daha dengeli kullanım yaklaşımlarının geliştirilmesi IV) Yerli biyoteknoloji ve mikrobiyom araştırma altyapısının desteklenmesi.

Ülkemizde moleküler tanı kapasitesi ve metagenomik analiz altyapıları giderek gelişmektedir. Bu gelişme, mikrobiyom temelli kişiselleştirilmiş yaklaşımlar için önemli bir fırsat sunmaktadır. Ancak bu süreçte dikkatli olunması gerekmektedir. Özellikle; regülasyon eksikliği, standart dışı mikrobiyota testlerinin yaygınlaşması ve bilimsel validasyon tamamlanmadan klinik uygulamaya geçilmesi gibi riskler göz ardı edilmemelidir.

Mikrobiyota alanı, yalnızca güncel bir eğilim olarak değil; kanıta dayalı, disiplinler arası bir bilimsel alan olarak yapılandırıldığında sürdürülebilir ve güvenilir sonuçlar doğuracaktır.

Sonuç: Türkiye Mikrobiyota Çağına Hazır mı?

Fonksiyonel tıp ve mikrobiyoterapi yaklaşımları, yalnızca geçici bir eğilim olarak değil; kronik hastalıkların arttığı bir dönemde gelişen sistem temelli arayışların bir parçası olarak değerlendirilmektedir.

Gelecekte sağlık sistemlerinin bireysel mikrobiyal farklılıkları daha fazla dikkate alması, inflamatuvar süreçleri daha erken dönemde tanımlamaya çalışması, beslenmeyi yalnızca kalori dengesi değil, biyolojik bir müdahale aracı olarak ele alması, multidisipliner yaklaşımları güçlendirmesi beklenmektedir.

Türkiye açısından bu dönüşüm yalnızca bilimsel bir merak alanı değildir. Artan kronik hastalık yükü, sağlık harcamalarının sürdürülebilirliği ve antibiyotik kullanım oranları göz önüne alındığında, mikrobiyota temelli yaklaşımlar stratejik önem taşıyabilir. Ancak bu alanın sağlam bir bilimsel zeminde, düzenleyici çerçevelerle ve kanıta dayalı uygulamalarla ilerlemesi kritik önemdedir.

Mikrobiyota araştırmaları hızla gelişmektedir. Türkiye'nin bu gelişimi yalnızca izleyen bir konumda mı kalacağı, yoksa bilimsel üretim ve biyoteknolojik kapasite ile katkı sağlayan ülkeler arasında mı yer alacağı, önümüzdeki yılların önemli sorularından biri olacaktır.

Sonuçta; Türkiye'de mikrobiyota temelli tanı testleri, kişiselleştirilmiş mikrobiyom analizleri ve buna bağlı geliştirilen probiyotik/postbiyotik müdahalelerin klinik uygulamaya entegrasyonunda en somut engellerden biri, bu ürün ve hizmetlerin hangi yasal statü altında değerlendirileceğine dair süregelen belirsizliktir. Özellikle probiyotiklerin ve mikrobiyom odaklı preparatların "ilaç" mı yoksa "takviye edici gıda" mı olarak sınıflandırılacağı konusu; ruhsatlandırma süreçlerinden kalite standartlarına, klinik endikasyon tanımından güvenlik izlemelerine kadar birçok kritik alanı doğrudan etkilemektedir. Buna ek olarak, mikrobiyota analizlerinin ve ilişkili tedavi yaklaşımlarının SGK ve özel sigorta geri ödeme sistemleri kapsamındaki net olmayan konumu, bu teknolojilerin erişilebilirliğini kısıtlamakta ve sağlık sisteminde sürdürülebilir bir uygulama modelinin oluşmasını zorlaştırmaktadır. Dolayısıyla mikrobiyota çağının klinik karşılığının güçlenebilmesi için bilimsel gelişmeler kadar, düzenleyici çerçevenin netleştirilmesi ve geri ödeme mekanizmalarının tanımlanması da stratejik bir gereklilik olarak öne çıkmaktadır.

Teşekkür: Bu çalışmanın düzenlenmesine sunduğu katkılardan dolayı yüksek lisans öğrencisi Zeynep Özsozen'e teşekkür ederim.

Kaynaklar

- 1) Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444:860–867.
- 2) Turnbaugh PJ, et al. The human microbiome project. *Nature*. 2007;449:804–810.
- 3) Sender R, et al. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol*. 2016;14:e1002533.

4) Hand TW, Vujkovic-Cvijin I, Ridaura VK, Belkaid Y. Linking the microbiota, chronic disease, and the immune system. *Trends Endocrinol Metab*. 2016;27(12):831–843.

5) Turnbaugh PJ, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444:1027–1031.

6) Qin J, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012;490:55–60.

7) Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(34):13780–13785.

8) Scher JU, et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *eLife*. 2013;2:e01202.

9) Barabási AL, et al. Network medicine: a network-based approach to human disease. *Nat Rev Genet*. 2011;12:56–68.

10) Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13:701–712.

11) Sarkar A, et al. The microbiome in psychology and cognitive neuroscience. *Trends Neurosci*. 2016;39:763–781.

12) Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(1):55–71.

13) Cani PD, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007;56:1761–1772.

14) Depommier C, et al. Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers. *Nat Med*. 2019;25:1096–1103.

15) Sokol H, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(43):16731–16736.

16) Sonnenburg ED, Sonnenburg JL. Starving our microbial self: the deleterious consequences of a diet deficient in microbiota-accessible carbohydrates. *Cell Metab*. 2014;20:779–786.

17) Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013;368(5):407–415.

18) Aguilar-Toalá JE, et al. Postbiotics: an evolving term within the functional foods field. *Trends Food Sci Technol*. 2018;75:105–114.

19) Konstantinidis T, Tsigalou C, Karvelas A, Stavropoulou E, Voidarou C, Bezirtzoglou E. Effects of antibiotics upon the gut microbiome: a review of the literature. *Biomedicines*. 2020;8(11):502.