

# İçimizdeki Dünya: Mikrobiyom

Eğer görme duyumuz mikroskoplar gibi tek bir hücreyi görececek keskinlikte olsaydı, insan vücudunun yaşayan tek bir organizma olmadığını, aslında çok sayıda organizmadan oluşan bir ekosistem olduğu gerçeğini görürdük. İnsan vücudu sayı olarak aslında %90 mikroorganizma hücrelerinden ve sadece %10 insan hücrelerinden oluşuyor. Yani vücudumuzdaki her bir hücreye karşılık on adet bakteri hücresi taşıyoruz. “Mikrobiyom” adını verdiğimiz ve birlikte simbiyotik bir yaşam sürdürdüğümüz bu mikroorganizmalar bir yandan sindirime yardımcı olup ihtiyacımız olan fakat vücudumuz tarafından üretilmeyen besin maddelerini bize sağlarken diğer yandan bizleri hastalık yapıcı mikroorganizmalara karşı koruyorlar. Vücudumuzun bu adeta “diğer yarısı” hakkında detaylı bilgiler elde etmek ve bu mikroorganizmaların gen haritalarını çıkarmak üzere “Mikrobiyom Projesi” geliştirildi. Başlangıç safhasında olmasına rağmen proje şimdiden olağanüstü bilgiler sunmaya başladı. Tarihte ilk defa canlı bakteri ile yapılan bir tedavinin gerisindeki esrarı çözdük. Mikrobiyom Projesi'nin sonuçları günlük yaşantımızı da etkileyeceği benziyor.

İlk bakışta sağ gözü mikrop kapmış gibiydi. Beş yaşındaki Caroline'in gözü hem şişmiş hem de kızarmıştı. Göz doktoru çocuklarda çok yaygın rastlanan bir göz enfeksiyonuna yakalanmış olduğu teşhisini koyarak ona antibiyotik yazdı. Enfeksiyon antibiyotikle kolayca tedavi edilebiliyordu. Fakat Caroline için durum hiç beklendiği gibi olmadı. Antibiyotik tedavisi başladıktan iki gün sonra ateşi yükseldi. İshal oldu, kusmaya da başladı. Annesi Caroline'i ishal ve kusması yanında dışkıсында da kırmızı lekeler gördüğü için hemen acil servise götürdü. Ateşi 39,8 dereceye çıkmış kalp atışları da hızlanmıştı. Acilde onu muayene eden doktorlar gözündeki enfeksiyonu görünce, belki enfeksiyonun kanına geçmiş olabileceğini düşünerek damardan antibiyotik vermeye başladılar. Böylece Caroline'in vücuduna çok daha kısa sürede ve daha yüksek dozda antibiyotik vermeleri mümkün oldu. Yakından muayene ettiklerinde gözünün şişmiş ve etrafının kızarmış olduğunu, fakat aşırı bir enfeksiyon belirtisi olan, gözün yerinden dışarı doğru çıkıklığının olmadığını gördüler. Caroline'in gözü ışığa hassas değildi ve ay-

rıca ağrısı da yoktu. Göz bebeği de ışığa cevap veriyordu. Her şey normal görünüyordu. Kan testi sonuçları da çoğu parametreler için normaldi ama akuyvarlarının sayısında artış vardı. Ayrıca karaciğer tarafından üretilen ve özellikle vücutta bir enfeksiyon olduğunda miktarı artan “C reaktif protein-CRP” adındaki proteinin düzeyi de oldukça yüksekti. Normalde düzey 5 civarında iken Caroline'in CRP seviyesi 22'ye çıkmıştı. Bütün bu veriler Caroline'in vücudunda önemli düzeyde hastalık yapıcı bir mikroorganizma olduğunu gösteriyordu. Göz enfeksiyonu dışında vücudunun başka bir yerinde ikinci bir enfeksiyon olmalıydı. Belirtiler antibiyotiği kullanmaya başladıktan sonra ortaya çıktığı için antibiyotik kullanımı ile bu ikinci enfeksiyon arasında bir bağlantı var gibiydi. Bu da beklenmedik bir durumdu.

Doktorlar Caroline'in sağlık geçmişini incelediler. Caroline dünyaya şaşı olarak gelmiş ve bu nedenle üç yaşındayken gözlerindeki eğrilik bir ameliyatla düzeltilmişti. Ameliyat başarılı da geçmişti. Bu ameliyatı geçiren bazı hastalarda göz enfeksiyonlarına normal çocuklardan daha sık rastlanabiliyordu. Bazen de

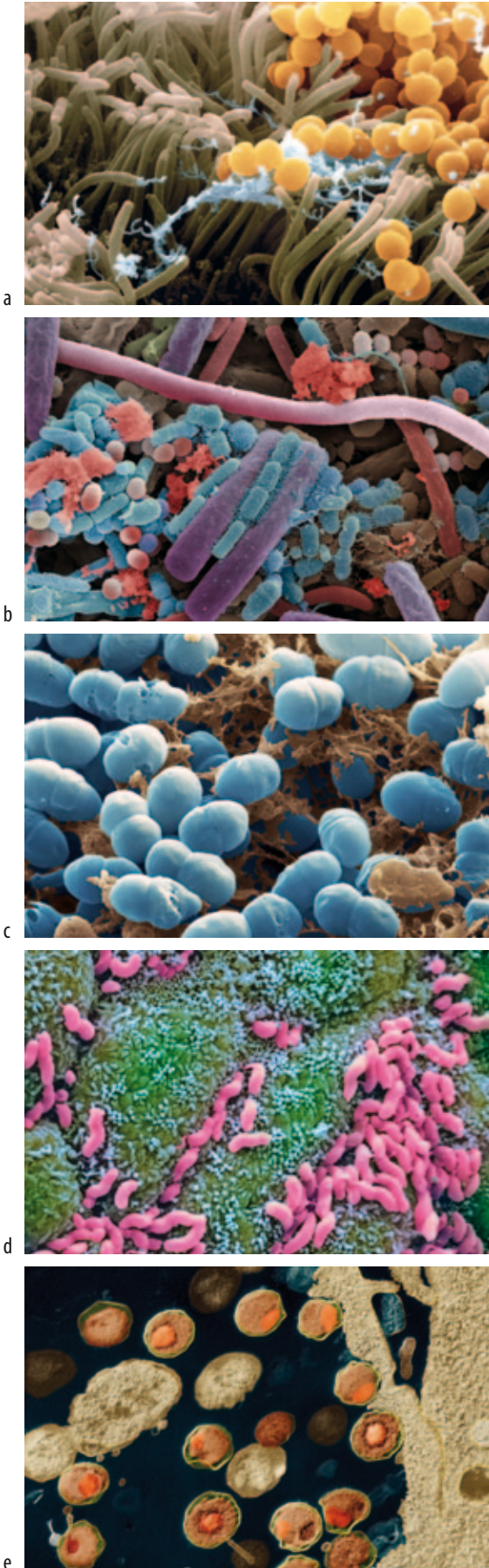
## Anahtar Kavramlar

İnsan vücudunda her vücut hücresine karşılık 10 adet, çoğunluğunu bakterilerin oluşturduğu, mikroorganizma bulunmaktadır.

“İnsan Mikrobiyom Projesi” Amerikan Sağlık Enstitüsü'nün öncülüğünde insanın sahip olduğu bütün mikroorganizmaların genetik materyallerinin dizilimini belirlemek amacıyla başlatıldı.

İnsan mikrobiyomunun normal bileşiminde meydana gelen değişiklikler hastalıkların ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

Gelecekte mikrobiyomun istenilen yönde değiştirilebileceğine ve bu yolla bazı hastalıklar için yepyeni tedavilerin geliştirileceğine kesin gözle bakılıyor.



ameliyatla hiç ilgisi olmaksızın enfeksiyon olabiliyordu. Caroline'in anne ve babası da sağlıklıydılar, onlardan birşey kapmış olması olanaksız gibi görünüyordu.

Doktorlar önce Caroline'deki belirtilere normal insan bağırsağında yaşayan ve bazı durumlarda, örneğin antibiyotik kullanımı sonucu, sayısı anormal şekilde artarak sorunlara yol açan *Clostridium difficile* bakterisin neden olmuş olabileceğini düşündüler. Bağırsak ekosisteminin anormalleşmesi durumunda bu bakteri bazen aşırı derecede çoğalır ve kendine özgü toksinler (zehir) üretmeye başlar. Tedavi edilmezse bağırsak duvarını parçalayarak ölüme dahi neden olabilir. Diğer bir olasılık ise Caroline'in benzer belirtilere neden olan *rota virüsü*'ne yakalanmış olmasıydı. Belki de bulaşıcı bir bağırsak enfeksiyonuna yakalanmıştı. Nedeni öğrenmek için dışkı örneği alınarak test laboratuvarına gönderildi.



İnsan Mikrobiyom Projesi'nde insan vücudunda mikroorganizmalarca zengin olan beş farklı bölgedeki mikrobiyomun DNA dizilimi belirleniyor; burun, ağız, deri, sindirim sistemi ve kadında üro- genital bölge. Görseller sırasıyla insan burun epitel hücreleri üzerinde bulunan *Staphylococcus* bakterisini (a), dil üzerindeki yaşayan bakteri topluluğunu (b), deri üzerindeki bakteriyi (c), insan midesinde yaşayan *Helicobacter pylori*'i (d) ve genital organlara bulaşarak enfeksiyona neden olan *Chlamydia trachomatis* bakterisini (e) gösteriyor.

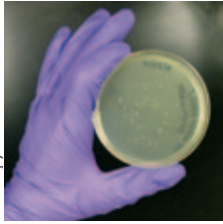
Test sonuçları hem rotavirüs hem de *C. difficile*'nin salgıladığı A/B toksinleri için negatifti. Ama dışkı kültürü pozitif; beklenmedik bir şekilde Caroline'in bağırsaklarında önemli miktarda *Salmonella* bakterisi vardı. Dahası *Salmonella*'nın, *Newport* adı verilen ve Caroline'in kullandığı antibiyotiğe karşı dirençli olduğu bilinen hattıydı.

*Salmonella* enfeksiyonları zoonotiktir, yani bakteri hayvanlardan insanlara bulaşabilir. Çoğu enfeksiyonlar genellikle *Salmonella* ile bulaşmış olan yiyeceklerin tüketilmesi sonucu ortaya çıkar. Caroline'e de yediği et veya herhangi bir süt ürünü aracılığıyla bulaşmış olmalıydı. Normalde bakterilerin çoğu an-





SPL



Bahri Karacay

*Escherichia coli* bakterisi en yaygın olan bakterilerden biridir ve onun özel bir hattı moleküler yaşam bilimleri araştırmalarında sıkça kullanılır.

tibiyotiklere karşı hassastır ama *Salmonella*'nın Newport hattı antibiyotiğe karşı bir şekilde dayanıklılık kazanmış. Sözü gelmişken, bir bakteri nasıl oluyor da antibiyotiğe karşı dayanıklı hale geliyor?

Sanayileşme ile özellikle gelişmiş batı ülkelerinde hayvancılık mera ve otlaklara daha az bağımlı hale geldi. Çiftçiler arasında genelde “fabrika yemi” olarak bilinen ve birim ağırlık başına enerji ve protein miktarı çok yüksek olan yemler kullanılmaya başladı. Yem üreticileri yemlere gıda maddeleri yanında gerek enfeksiyon önleyici gerekse büyümeyi destekleyici olarak antibiyotikler katmaya başladılar. Yani hasta hayvanlar yanında sağlıklı hayvanlar da antibiyotiklerle beslenmeye başladı. Mikroorganizmaların, özellikle bakterilerin bir özelliği jenerasyon aralıklarının kısa olması ve bunun sonucu olarak kısa bir zaman dilimi içerisinde genetik malzemelerinde değişikliklerin meydana gelmesidir. Örneğin bir *E.coli* bakterisi laboratuvar şartlarında yaklaşık her yirmi dakikada bir bölünerek iki bakteri olur. Hayvan vücudunda ise yine bir *E.coli* bakterisi her iki – üç saatte bir bölünerek sayısını ikiye katlar. Kısa sürede çoğalırlarken DNA'da da değişiklikler birikir. Bu değişikliklerden bir kısmı yeme katılan antibiyotiği etkisiz hale getirince o bakteri o antibiyotiğe karşı dayanıklı hale gelir. Antibiyotik olsa bile tıpkı antibiyotikle tedavi edilen Caroline'in bağırsaklarında çoğalan *Salmonella* gibi artık o ortamda kısa sürede çoğalır.

Doktorlar Caroline'in gözündeki enfeksiyon için verdikleri antibiyotiğin onun bağırsaklarındaki yararlı bakterilerin bir kısmını öldürdüğü, bunun sonucu olarak antibiyotiğe karşı dayanıklı olan *Salmonella*'nın çoğalarak ishal ve kusmaya neden olduğu sonucuna vardılar. Diğer bir deyişle, Caroline'in normal bağırsak mikroflorası ki bunu “mikrobiyom” olarak adlandırıyoruz, bozulmuş ve normalde kontrol altında tutulan hastalık yapıcı bakteri -bu vakada *Salmonella*- fırsattan istifade çoğalıp toksin salgılayarak Caroline'i hasta etmişti.

İnsan vücudunda bulunan son derece karmaşık ve sayı olarak olağanüstü rakamlara ulaşan mikroorganizmalar ve onların neler yapabildikleri araştırmacılar için uzun bir süredir hep merak konusuydu. Onların en önemli işlevlerinin sindirime yardımcı olmak olduğunu, ayrıca vücudumuzun üretilmediği K vitaminini de onların ürettiğini biliyorduk. Ama olağanüstü sayılarına rağmen bu canlılar hakkında bildiklerimiz son derece sınırlıydı. Mikrobiyom Projesi'nin liderlerinden, Washington Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi ve aynı üniversitenin “Genom Merkezi” müdürü George Weinstock konuyla ilgili fakültemizde verdiği seminerde, “vücudumuzda vücut hücrelerimizden 10 kat daha fazla sayıda mikroorganizma var, sanki vücudumuzun, hakkında hiçbir şey bilmediğimiz bir organı gibiler” diyordu. İnsan hücrelerine göre çok daha küçük oldukları için bu mikroorganizmalar vücudumuzun ağırlık olarak sadece %1 veya 2'sini oluşturuyor. Bununla beraber çok çeşitli olmaları nedeniyle insan mikrobiyomunun içerdiği genlerin sayısının insan gen haritasını oluşturan genlerden yaklaşık 100 kat daha fazla olduğu tahmin ediliyor. Bu da biyolojik açıdan insan mikrobiyomunun kapasitesini ve potansiyel önemini gözler önüne seriyor.

Bu öneminden dolayı, Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) biraz da “İnsan Genom Projesi”ni model alarak 2007 yılında “İnsan Mikrobiyom Projesi”ni enstitünün yol haritasına ekledi. İlk etapta insan mikrobiyomunun insan sağlığını nasıl etkilediğini öğrenmek üzere beş yıllık ve 140 milyon dolar bütçeli bir proje başlattı. Klasik anlamda mikrobiyoloji, laboratuvar şartlarında kültürü yapılabilen bakteriler üzerinde yoğunlaşır. Fakat bu yaklaşım doğal ortamlarından yalıtılıp laboratuvar şartlarında büyütülemeyen mikroorganizmaların göz ardı edilmesi sonucunu doğurdu. DNA dizilim belirleme tekniklerinde elde edilen ilerlemler artık bu mikroorganizmaların doğrudan doğal ortamlarından alınan örneklerde in-

celenmesini ve DNA dizilimlerinin belirlenmesini sağladı. Böylece mikroorganizma topluluklarının birlikte incelenmesi olan “metagenomik” bilim dalı da doğmuş oldu. İnsan Mikrobiyom Projesi metagenomik yaklaşımı sayesinde insan mikrobiyom topluluklarının karmaşıklığı hakkında olağanüstü bilgiler kazandıracak. Projenin amaçlarını şöyle sıralamak mümkün:

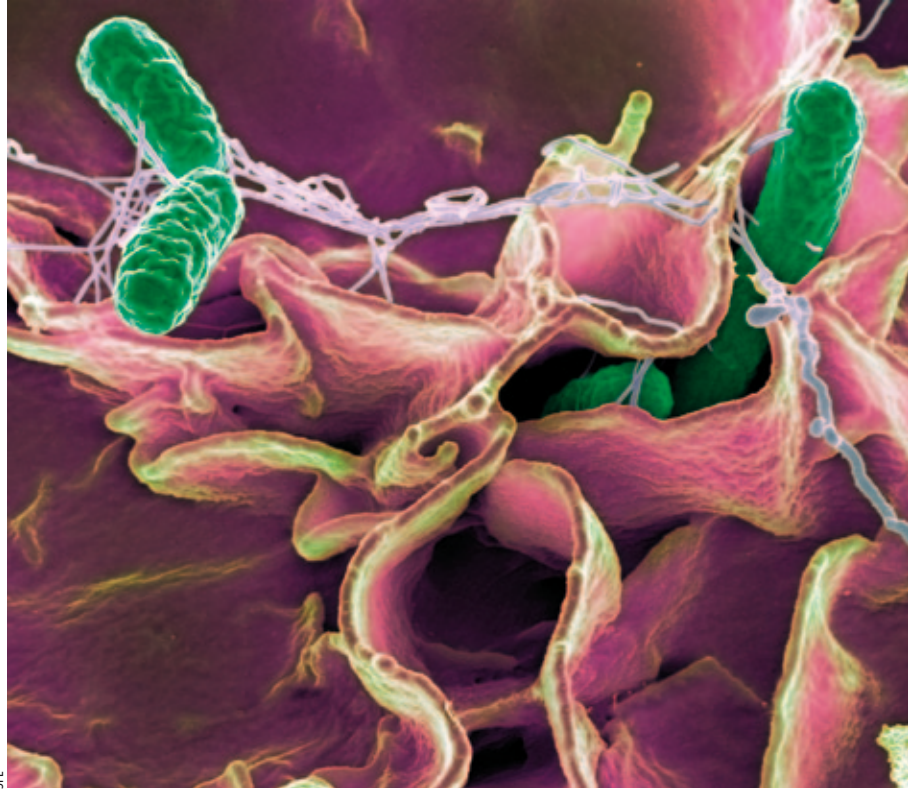
1. Her bir insanda bulunan, insanlara özgü temel bir mikrobiyom olup olmadığını belirlemek
2. İnsan mikrobiyomunda meydana gelecek değişikliklerin kişinin sağlığını etkileyip etkilemediği, etkiliyorsa nasıl etkilediğini belirlemek
3. Bu amaçlara ulaşmayı sağlayacak teknoloji ve biyoinformatik araçlarını geliştirmek
4. Mikrobiyom araştırmalarını etik, hukuki ve sosyal açılardan değerlendirmek

Projenin tamamlanmasının insan sağlığının ötesinde de önemli uygulamaları olacağı muhtemeldir. Çünkü içimizdeki dünya gibi doğada da gözle görülmeyen ve yaşamı olanaklı kılan, eksikliklerinde yaşamın söz konusu olamayacağı organizma toplulukları bulunmaktadır. Mikrobiyom Projesi ile elde edilecek bilgi ve teknoloji dünyamızı çok daha iyi anlamamızı sağlayacak.

İnsan Mikrobiyom Projesi için ilk etapta insan vücudunda mikroorganizmalarca zengin olan beş farklı bölge hedef alındı; burun, ağız, deri, sindirim sistemi ve kadında üro-genital bölge.

Mikrobiyom Projesi henüz başlangıç aşamasında olsa da şimdiden çok önemli bilgiler sunmaya başladı. Örneğin araştırmacılar çok sayıda denek üzerinde yaptıkları çalışmalarda vücudumuzun değişik bölgelerinde yerleşmiş olan mikroorganizmaların farklı bir bileşim gösterdiğini buldular. Hem sayı ve hem de taşıdığı mikroorganizma çeşidi açısından örneğin bağırsak ile insan derisinin veya ağız içindeki mikroorganizmalar ile akciğerlerde bulunanların birbirlerinden farklı oldukları keşfedildi. Farklı türler arasındaki benzerlik ve farklılığı bulmak üzere yola koyulan, Stanford Üniversitesi'nden David Relman ve grubu insan, fare, sığır ve domuzun bağırsaklarında bulunan mikroorganizmaların DNA dizilimlerini belirleyip bu mikroorganizmaların soyağaçlarını çıkardılar. Sonuçlar, birbirinden çok farklı olan memelilerin bağırsak mikrobiyomlarının şaşırtacak düzeyde benzerlik gösterdiğini ortaya koydu. Genelde soyağaçlarının şekli büyük benzerlik gösterdi ama detaylara inince farklılıkların olduğu bulundu.

Uzun bir süredir derimizde çok sayıda farklı bakterinin yaşadığını biliyorduk ama bu bakte-



rilerin kişiye özel bir bileşim sergilediği, Colorado Üniversitesi'nden bir grup bilim insanının yaptığı çalışmayla su yüzüne çıktı. İnsan cildinde onlarca çeşit bakteri bulunuyor ve bu bakteriler değişik bakteri türlerinden oluşan topluluklar halinde insanlara hiçbir zarar vermeden yaşıyorlar. Yapılan son çalışmalar bu bakteri topluluklarının kompozisyonunun kişiye göre değiştiğini gösterdi. Noah Fierer önderliğinde, Colorado Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada bilgisayar mausları üzerinden numune alınarak DNA izole edildi ve DNA analizinden hangi bakterilerin bulunduğu belirlendi. Çalışma her bir insanın parmaklarında farklı bir bakteri topluluğunun yaşadığını gösterdi. Şimdiye kadar suçluların belirlenmesinde hep insan DNA'sı kullanılıyordu. Bu sonuçlar bakterilerin de dedektifte kullanılabileceğini gösteriyor. Çünkü araştırmacılar kullanıcı ayrıldıktan iki hafta sonra bile bilgisayarlarının mausu üzerinden örnek alıp o kişiye ait bakteri analizini başarıyla gerçekleştirdiler.

Metagenomik yaklaşım sayesinde, vücudumuzda yaşayan mikroorganizma türlerinin sayısının daha önce bildiklerimizden çok daha fazla olduğunu öğrendik.

Bakteriler besinlerce zengin, sıcak ve nemli ortamları sever ve bu özellikleri taşıyan ortamlarda hızla çoğalırlar. Bu açıdan insan vücudu ve özellikle alt sindirim sistemi, yani bağırsaklar, bakteri-

Gıda zehirlenmelerine neden olan *Salmonella* bakterisi



ler için mükemmel ortamlardır. Vücut sıcaklığı devamlı olarak 37 derecede tutulur ve nemli bağırsak ortamına günde üç defa besin akışı gerçekleşir. Bağırsağa ne tür besinlerin taşınacağı kişinin yiyecek alışkanlıklarınca belirlendiği için bağırsaklarda yaşayan bakterilerin çeşidi de kişiden kişiye farklılık gösterir. Nitekim et ve et ürünlerini çokça tüketen bir kişinin bağırsağında çoğalacak bakteri türleri ile vejeteryan olduğu için hiç et yemeyen birinin bağırsağındaki bakteri türleri farklı olacaktır. Bir grup Amerikalı ve bir grup Çinlinin bağırsaklarındaki mikroorganizmalar karşılaştırıldığında birbirinden farklı oldukları ortaya çıktı. Yine aynı araştırma grubu bugünlerde geleneksel çin mutfağından ayrılmamış olan Çinliler ile modernleşme sonucu batı tarzı beslenmeyi benimsemiş Çinlilerin mikrobiyomlarını karşılaştırıyorlar. Bu çalışma sonuçlandığında beslenme alışkanlıklarının mikrobiyomu nasıl etkilediği de ortaya çıkmış olacak. Ülkemizin değişik bölgelerinin beslenme alışkanlıklarını karşılaştırdığımızda önemli farklılıklar olduğunu görüyoruz. Örneğin Güneydoğu illerimizde diğer bölgelere göre daha baharatlı ve acılı yiyecekler tüketildiğini, Akdeniz bölgesinde Doğu Anadolu'ya göre çok daha fazla meyve ve sebze tüketildiğini biliyoruz. Değişik bölgelerimizin insanların mikrobiyomlarının karşılaştırılmasının çok ilginç sonuçlar ortaya çıkaracağı kesin. Belki de böyle bir çalışma, örneğin Doğu Anadolu illerinde neden çok fazla sayıda mide kanseri olduğunun gerisinde yatan nedeni de ortaya çıkaracak. Sırası gelmişken, ülkemize ait böyle bir mikrobiyom projesinin zaman kaybedilmeden başlatılması ve bilimsel hedeflerimiz arasına alınması gerektiğini belirtmek isterim.

İnsan Mikrobiyom Projesi ile insan vücudunda yaşayan yüzlerce mikroorganizmanın DNA dizilimi belirleniyor.



Bahri Karagöy

Bağırsaklara geri dönecek olursak aklınıza söyle bir soru gelmiş olabilir: Madem bağırsaklarımızda o kadar bakteri var, nasıl oluyorda bu bakteriler bağırsak hücrelerine girip oradan kanımıza geçip bizi hasta etmiyorlar? Bağırsak hücrelerimizce salgılanan mukus bu konuda kilit rol oynuyor. Mukus bir yandan bağırsağın iç yüzeyinin yumuşak ve kaygan olmasını sağlarken bir yandan da bakterilerin bağırsak hücreleriyle doğrudan temasını engelleyip onların bağırsak boşluğunda kalmalarını sağlar. Bu nedenledir ki bağırsakları yeterince mukus salgılamayan kişiler çok önemli bağırsak rahatsızlıkları yaşarlar. Koruyucu olması yanında mukus bazı bakteri türleri için ayrıca gıda kaynağıdır. Çünkü mukus, polisakkaritler adını verdiğimiz bir tür şeker moleküllerince zengindir. Polisakkaritler ise çok sayıda bakteri türü için önemli besin kaynağıdır. Mukus bağırsaklar yanında dış ortamla irtibatlı olan, dolayısıyla bakterilere açık olan solumun yolları ve akciğerlerin de yüzeyini kaplayarak koruyucu bir kalkan görevi görür.

Mukus bağırsaklardaki bazı bakteriler için besin kaynağı olurken, pek çok bakteri de insan vücudunda üretilmeyen enzimleri üreterek, bu enzimlerin faaliyeti sonucu iyice parçalanan bitkisel kaynaklı gıdaları insanların yararlanabileceği hale getirir. Örneğin karbonhidratlar ve diyetdeki fiber bir grup bakteri tarafından fermente edilerek asetat, karbondioksit, hidrojen, format, propiyonat, laktak ve butirat gibi moleküllere ayrıştırılırlar. İnsan vücudu bunlardan bazılarını doğrudan kullanabilir, butirat buna bir örnektir. Bu ilk grup bakterilerin fermentasyonu sonucu ortaya çıkan moleküller diğer grup bakterilerce kullanılır. Metanojen bakteriler ortaya çıkan karbondioksit, format veya propiyonatu kullanır ve metan gazı üretirler. Metan üreten bakterilerin bir nedenle çoğalması ve faaliyetinin artması bağırsaklarda gaz birikmesine, dolayısıyla gaz problemine neden olur. Ortaya çıkan moleküllerden bazıları da bağırsak hücrelerine doğrudan zarar verebilir; hidrojen sülfür buna bir örnektir. Stanford Üniversitesi'nden Justin Sonnenberd ve ekibi insan bağırsağında yaşayan bakteriler ile bağırsak hücreleri arasındaki ilişkiyi araştırıyor. Bu bilgiyi bağırsaktaki bakteri florasını sağlığın iyileştirilmesi yönünde değiştirebilmenin yollarını aramakta kullanılıyor.

Bağırsak mikroflorasının sağlık açısından önemli aslında uzun bir süredir biliniyordu. Buna en iyi örneklerden biri sanırım "Nissle 1917" adıyla bilinen bakteri olsa gerek. 1917 yılında balkanlardaki Dobrudsha bölgesine gönderilen öncü Al-

man birlikleri arasında bağırsak enfeksiyonu salgını görülmeye başlamıştı. Askerlerin neredeyse tamamı salgına yakalanırken içlerinden birinde enfeksiyondan eser yoktu. Alfred Nissle adındaki Alman araştırmacı daha önce yapmış olduğu çalışmaların da ışığında bu askerin bağırsak mikroflorasındaki farklılığın onu salgına karşı koruduğunu düşünmüştü. Nissle uğraşları sonucu bu askerin dışkısında önemli miktarda bulunan ve günümüzde “DSM 6601” veya “Nissle 1917” olarak da bilinen bir *E.coli* bakteri hattını yalıtmayı başardı.

Nissle, DSM 6601'i yalıtmadan önce değişik *E.coli* hatlarının hastalık yapıcı patojenler üzerindeki etkilerini araştırıyordu. Öğrencileriyle yaptığı denemelerde besi yerlerinde büyütme çalıştığı hastalık yapıcı bakteriler ile insan dışkısını karıştırdığında bakterilerin büyüme hızlarının değiştiğini, bazen *E.coli*'nin daha fazla çoğaldığını bazen de hastalık yapıcı bakterinin sayısının daha çok arttığını gözlemlemişti. Bu gözlemleri sonucu Nissle, hastalık yapıcı mikroorganizmaların bağırsak mikroflorası tarafından kontrol altında tutulduğu tezini ileri sürdü. Hatta bu konuda Freiburg Tıp Derneği'ne 1916 yılında bir de seminer verdi. Günümüzde dahi Nissle'in 1917'de yalıtmış olduğu aynı bakteri “Mutfakor” adı altında patentli bir ilaç olarak değişik bağırsak rahatsızlıklarının tedavisi için satılıyor.

Bağırsak mikrobiyomunun önemi geçtiğimiz iki ay içerisinde yayımlanan iki bilimsel çalışmayla iyice anlaşılmiş oldu. *Pediatrics* dergisinin Haziran 2010 sayısında yayınlanan raporda ilginç bir vakadan bahsediliyordu. Hasta iki yaşındaki bir kız çocuğuydu. Karın ağrısı, kanlı ishal, dışkıda mukus görülmesi üzerine annesi kızını çocuk doktoruna götürmüştü. Ateş ve kusma yoktu. Ancak yapılan kan ve dışkı analizlerinde dışkıda daha önce bahsettiğim *C. difficile*'nin salgıladığı A/B toksinleri bulundu. Doktoru antibiyotik tedavisine başladı. Hastanın karın ağrıları geçmişti ama antibiyotik tedavisi bittikten iki gün sonra ağrılar tekrar başladı. Hasta bu sefer gastroloji uzmanı bir doktora gönderildi. O da bir ay sürecek farklı bir antibiyotik tedavisi uyguladı. Sonuç aynıydı. İlaç alındığı müddetçe karın ağrıları geçiyor, ishal durmakla beraber yumuşak dışkı devam ediyordu. Antibiyotik tedavisi kesildiğinde ise karın ağrıları ve ishal geri geliyordu. Aylar süren antibiyotik tedavisinden bir sonuç alamayan anne ve baba kızlarını bir başka hastaneye götürdüler. Orada da önce antibiyotik tedavisi uygulandı. Ama sonuç aynıydı. O güne kadar aradan geçen altı ay boyunca altı farklı antibiyotik kullanılmış fakat bir sonuç alınamamıştı. Bunun üzerine doktorlar, emi-



İnsan midesinde yaşayan *Helicobacter pylori* bakterisi

nim sizi de çok şaşırtacak bir yola başvurdular. Bebeğin babasının dışkısından 2 cm<sup>3</sup> büyüklüğünde bir parçayı önce 50 ml fizyolojik tuz çözeltisi içerisinde karıştırıp bunun yarısını hastanın burnundan midesine indirdikleri incecek bir plastik boru vasıtasıyla midesine aktardılar. 36 saat içerisinde iki yaşındaki hastanın karın ağrıları durdu ve ishali de kesildi. Bu işlemden iki hafta sonra yapılan dışkı tahlilleri *C. difficile* toksinleri için negatif çıktı. Üç ve altı ay sonra tekrarlanan testlerde de toksinlerden eser yoktu. “Fekal Transplantasyon” başarılı olmuştu.

Bundan yaklaşık bir ay sonra, bu sefer *Journal of Clinical Gastroenterology* dergisinin Temmuz 2010 sayısındaki bir makale yine fekal transplantasyonla bakteri tedavisinin çalıştığını yetişkin bir hasta üzerinde gösteriyordu. Minnesota Üniversitesi'nden gastroenteroloji uzmanı Doktor Alexander Khoruts'un hastası yine *C. difficile*'e yakalanmış ve antibiyotik tedavisinden olumlu bir sonuç alınamamıştı. Hasta sekiz ay içerisinde 27 kg ağırlık kaybetmiş, bebekler gibi bez kullanmak zorunda kalmış ve tekerlekli sandalyeye bağlanmıştı. Dr. Khorust son çare olarak hastasına “fekal transplantasyon” uygulamaya karar verdi. Hastanın sağlıklı olan kocasının dışkısından bir parça alıp fizyolojik tuz çözeltisi içerisinde karıştırdıktan sonra hastanın kolonuna aktardı. Yirmidört saat içerisinde hastanın ishali kesildi ve sonra bir daha geri gelmedi. Sonuç olağanüstüydü. Dr. Khorust ve eki-





Bahri Karacay, Iowa Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Bölümü, Çocuk Nörolojisi Kürsüsü öğretim üyesidir. Ayrıca aynı üniversitenin Gen Tedavi Merkezi ve Holden Kanser Merkezi üyesidir. Nörolojik doğum kusurları üzerinde genler düzeyinde araştırmalar yürütüyor. Beş yaşın altındaki çocuklarda görülen sinir sistemi tümörü nöroblastoma ve yine sinir sistemini etkileyen Alexander hastalığına gen tedavisi geliştiriyor. Ayrıca alkolün ve LCM virüsünün fetüs beyni üzerindeki etkilerini araştırıyor. [www.bahrikaracay.com/blog](http://www.bahrikaracay.com/blog)

bi bu vakaya bilimsel olarak yaklaşmışlar ve hem hastanın hem de kocasının dışkıdaki bakteri kompozisyonunu DNA analiziyle belirlemişlerdi. Tedaviden on dört gün sonra hastanın dışkıdaki bakterilerin DNA analizini yapıp hangi bakterilerin olduğunu belirlediklerinde, kendisinin bağırsak mikrobiyomunun kocasınıninki ile aynı olduğunu buldular.

Bu sonuçları gördükten sonra insanın aklına doğal olarak, “Eğer bakteriler bu kadar önemli ise o zaman bakterisiz yaşam nasıl olur?” sorusu geliyor. Elbette, bunu insanlarda yapmak olanaksız. Çünkü anne karnında tamamen steril, yani mikropsuz olmamıza rağmen bakterilerle ilk defa doğum kanalından geçerken karşılaşırız. Bu bakteriler o andan itibaren derimize yerleşir. Aslında bu son derece olumlu bir gelişmedir çünkü yapılan bilimsel çalışmalar bu “kolonileşme”nin bebeğin sağlığı için önemli olduğunu gösteriyor. Bebeğin süt emmeye başlaması ve dış dünya ile irtibatı sonucu vücudunun geri kalan kısımlarında da kolonileşme gerçekleşir. Mikroplarla hiç karşılaşmamış insan söz konusu değilken, laboratuvar hayvanlarında zor da olsa bunu gerçekleştirmek mümkün. Nitekim bilim insanları sezeryanla ana rahminden aldıkları fare yavrularını tamamen steril ortamlarda büyütürken mikropsuz fareler yetiştirdiler. Bu farelerin içtikleri su, süt ve yemlerinden tutun kafeslerine varıncaya kadar her şeyleri steril edildi. Fareler normalde üç haftalık olduklarında süttten kesilir ve bitkisel kaynaklı katı yiyeceklerle beslenmeye başlarlar. Mikropsuz fareler katı yiyeceklerle beslenmeye başladıktan bir süre sonra ölmeye başladılar. İncelemeler onların ince bağırsaklarının sekum denilen kısmının aşırı derecede şişmiş ve polysakkarit adını verdiğimiz karmaşık şeker yapıyla tıkanmış olduğunu gösterdi. Bu sonuçlar bağırsaklardaki bakterilerin yokluğunda bitkisel gıdalardan yararlanmanın imkânsız olduğunu gösteriyordu. Fareler gibi memeli olan insanlarda da aynı koşullarda aynı sonucun ortaya çıkacağı kesin. Dolayısıyla bağırsaklarımızdaki bakteriler olmadan normal bir yaşam sürmemiz mümkün değil.

Bilim insanları mikropsuz fare oluşturunca bu farelere arzu edilen bakterileri tek tek aktararak etkilerini öğrenmeye çalıştılar. Bu deneyler sonunda bağırsak bakterilerinin, yiyeceklerin sindirimi bir yana bağırsak dokusunun oluşmasında ve farenin bağışıklık sisteminin işlevinde çok önemli etkileri olduğu ortaya çıktı. Örneğin mikropsuz farenin bağırsaklarında normale göre daha az kan damarı oluşmuştu ve hastalık yapıcı mikroplara karşı mikropsuz farelerin bağışıklık sistemi çok daha geç cevap vermişti. Mikrop-

suz fareler bağışıklık sisteminde önemli rol oynayan IL-10 molekülünü de üretemediler.

Washington Üniversitesi’nden Jeffrey Gordon ve ekibi mikropsuz fareler üzerinde çok ilginç bir çalışma yaptı. Amaçları bağırsak mikrobiyomunun obezite üzerindeki etkisini araştırmaktı. Bunun için mikropsuz fareleri ikiye ayırıp, bir grubun yemine normal ağırlıkta olan farelerin diğerine ise obez farelerin dışkılarını kattılar (fare veya kobay petleleri olanlar bu hayvanların çekinmeden dışkı yediklerini gözlemlemişlerdir). Sonuçlar olağanüstüydü. Normal farenin mikrobiyomunu alan grup ağırlık kazanarak normal farenin ağırlığına yaklaşmıştı. Fakat obez farenin (bakınız, Karacay, B. “Şişmanlığın Genleri,” *Bilim ve Teknik*, Mayıs 2010, sayı 510, sayfa 92) mikrobiyomunu alan fareler bir önceki gruba göre iki kat daha fazla ağırlık kazandılar. Obez farenin mikrobiyomu normal fareninkine göre yiyecekteki enerjiyi ağırlığa dönüştürmede çok daha et-



İnsan bağırsağında yaşayan *Enterococcus faecalis* Mikrobiyom Projesi’nin üzerinde çalıştığı yüzlerce bakteriden sadece biri.

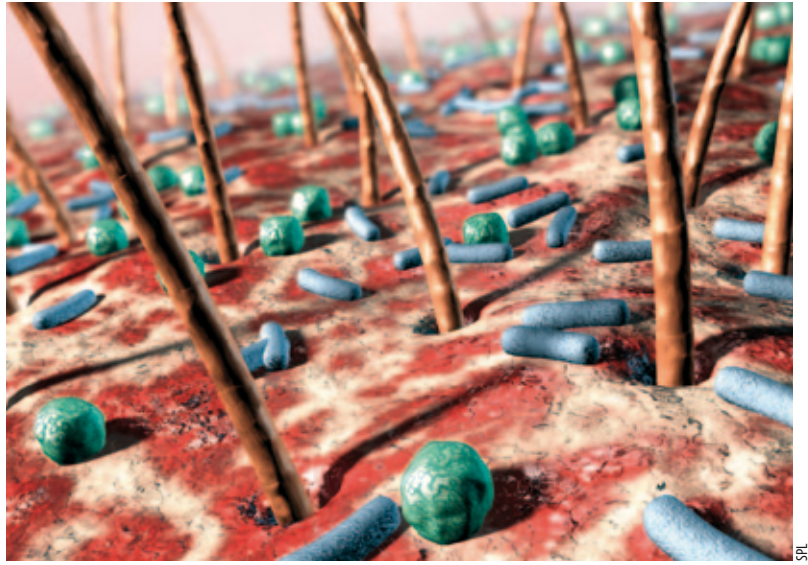
kindi. Bu sonuçlar bağırsak mikrobiyomunun obeziteye önemli katkıda bulunduğunu daha da önemlisi bağırsak mikrobiyomunun tüketilen gıdalardan vücudun ne ölçüde yararlanabileceğini belirlediğini gösteriyordu.

Gıdaların mikrobiyom üzerindeki etkilerine en güzel örneklerden biri de şüphesiz, Türklerin dünyaya tanıttığı, Türk mutfağının vazgeçilmez yiyeceklerinden biri olan yoğurdun bağırsak mikroflorası üzerindeki etkisidir. Fermente süt kullanımının MÖ 4500 yıllarına kadar uzandığıyla ilgili kayıtlar olsa da bu ilk yoğurdun insan eliyle eklenen de-

ğil doğada bulunan bakterilerin süte karışıp onu fermente etmesiyle oluştuğuna inanılıyor. Yazılı kaynaklarda yoğurda ilk olarak 11. yüzyılda yaşamış Kaşgarlı Mahmut'un *Divânü Lügat-it Türk'ü* ile Yusuf Has Hacip'in *Kutadgu Bilig* adlı eserlerinde rastlıyoruz. Bu eserlerde Türklerin yoğurdu yaptıkları ve tükettikleri bildiriliyor. Fransız tıp tarihi kitaplarında da Fransa Kralı I. François'nun (1494-1547) bir türlü geçmeyen ishale yakalandığını ve o sırada padişah olan Kanuni Sultan Süleyman'ın (1520-1566) gönderdiği bir doktorun kendisini yoğurtla tedavi ettiği bildiriliyor. Yine aynı kaynaklarda özellikle I. François'nun özel gayretleriyle yoğurt hakkındaki bilginin Avrupada yayıldığı da belirtiliyor.

Yoğurt sütün bakterilerce fermente edilmesi sonucu oluşur. Mayalanma sırasında *Lactobacillus bulgaricus* ve *Streptococcus thermophilus* adı verilen iki bakteri süt şekeri olan laktozu laktik asite dönüştürür. Yoğurdun fiziksel yapısı, laktik asitin süt proteinini etkilemesinin sonucudur. Nobel ödüllü Rus bilim insanı Eli Metchnikoff (1845-1916), Bulgaristan ve Kafkaslar'da yaşayan uzun ömürlü insanlar olduğunu ve bu yörelerde yoğurt ve fermente süt ürünlerinin çok yaygın olarak kullanıldığını görünce bu ürünlerdeki bakterilerin, bağırsak mikroflorasını olumlu yönde değiştirerek zararlı bakterilerin çoğalmasını önlediği, böylece yaşlanmayı yavaşlattığı fikrini ortaya atmış. Metchnikoff'un teorisi özellikle süt şekerinin fermentasyonu sonucu ortaya çıkan laktik asitin bağırsağın pH'sını (asitliğini) düşürerek özellikle proteinleri parçalayan zararlı bakterilerin çoğalmasını önlediği savına dayanıyordu. Aradan geçen sürede yoğurdu oluşturan bakteriler de dahil çok sayıda bakterinin ev sahibi organizma için yararlı olduğu anlaşıldı ve böylece "probiyotik" kavramı da günlük dile yerleşti. Gıda ve Tarım Organizasyonu (FAO) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO), probiyotikleri "uygun miktarlarda alındığında sağlık açısından yararları olan canlı mikroorganizmalar" olarak tanımlıyor. Probiyotik olarak en yaygın kullanılanlar laktik asit bakterileri ve bifidobakteriler olmakla beraber bazı maya ve basillerin de kullanıldığını görüyoruz. Probiyotiklerin kullanımı her geçen gün yaygınlaşıyor.

Caroline'i hasta eden mikrobun *Salmonella* olduğu, ama diğer organlara sıçramayan bir *Salmonella* türü olduğu anlaşılınca onun için herhangi bir tedavi uygulanmadı. Caroline'in antibiyotikten dolayı dengesi bozulmuştu, dolayısıyla *Salmonella*'nın çoğalmasına elverişli hale gelen bağırsak florası antibiyotiğin kesilmesini takip eden birkaç gün içinde normal dengesine kavuşunca önce karın ağrıla-



İnsan derisinde yaşayan bakterilerin bilgisayarla yapılmış çizimi

rı geçti, birkaç gün sonra da ishali durdu. Gözü için uygulanan tedavi de sonuç verdi; hem şişi imiş hem de kızartısı geçmişti.

Mikrobiyom Projesi Amerika'da başlamakla birlikte, daha sonra diğer ülkelerden araştırmacıların katılımıyla günümüzde uluslararası bir kimliğe kavuşmuş durumda. İnsan vücudunda bulunduğu tahmin edilen yaklaşık 900 tür bakterinin projeden önce sadece 20'sinin genetik malzemesi deşifre edilmişken, bu sayı projeden dolayı geçtiğimiz Mayıs ayında yaklaşık 200'e çıktı. Önümüzdeki iki yıl içerisinde 900'ün tamamının gen haritasının çıkarılması hedefleniyor.

Mikrobiyom Projesi sayesinde gerçekten içimizde var olan yepyeni bir dünyayı keşfetmiş gibiyiz. Fakat daha önemlisi, insan mikrobiyomunun insan sağlığı için ne kadar önemli olduğunu ve mikrobiyomdaki değişikliklerin hastalık ve sağlıkla doğrudan ilişkili olduğunu öğrenmemiz oldu. Mikrobiyom Projesi tamamlanıp normal mikrobiyomun ne olduğu ve hastalıkların onu ne şekilde değiştirdiğini öğrendiğimizde onu istediğimiz yönde değiştirebilmenin yollarını da aramaya başlayacağız. Şüphesiz bu arayışlar bazı hastalıklar için yepyeni tedavilerin geliştirilmesini de olası kılacak.

Not:

Caroline (hastanın asıl adı değil) vakasını paylaştığı için bölümümüz bulaşıcı hastalıklar uzmanı Dr.

Oscar Gomez'e teşekkür ederim.

#### Kaynaklar

Peter J. Turnbaugh, Ruth E. Ley, Michael A. Mahowald, Vincent Magrini, Elaine R. Mardis & Jeffrey ve I. Gordon, "An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest," *Nature* 444 (2006.): 1027-1031.

George Russell, Jess Kaplan, MaryJane Ferraro ve Ian C. Michelow, "Fecal Bacteriotherapy for Relapsing Clostridium difficile Infection in a Child: A Proposed Treatment Protocol," *Pediatrics* 126 (2010): 239-242. Human Microbiome Project, <http://nihroadmap.nih.gov/hmp/>