



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

**OBEZ MİKROBİYOTAYA SAHİP RATLARDA FERMENTE
ÜRÜNLERİN İNTESTİNAL MİKROBİYOTA, BİYOKİMYASAL
BULGULAR, ORGAN YAPI VE FONKSİYONLARI ÜZERİNE
ETKİLERİNİN BELİRLENMESİ**

NADİDE GİZEM TARAKÇI

BESLENME ve DİYETETİK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi NİHAL ZEKİYE ERDEM

İkinci Tez Danışmanı

Doç. Dr. EMEK DÜMEN

İSTANBUL-2022

TEZ ONAY FORMU

Kurum : İstanbul Medipol Üniversitesi

Programın Seviyesi : Yüksek Lisans () Doktora (X)

Anabilim Dalı : Beslenme ve Diyetetik

Tez Sahibi : Nadide Gizem TARAKÇI

Tez Başlığı : Obez Mikrobiyotaya Sahip Ratlarda Fermente Ürünlerin
İntestinal Mikrobiyota, Biyokimyasal Bulgular, Organ Yapı ve
Fonksiyonları Üzerine Etkilerinin Belirlenmesi

Sınav Yeri : İstanbul Medipol Üniversitesi Güney Yerleşkesi

Sınav Tarihi : 21.04.2022

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve nitelik yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman

Kurumu

İmza

Dr.Öğr.Üyesi Nihal Zekiye ERDEM İstanbul Medipol Üniversitesi

Sınav Jüri Üyeleri

Prof.Dr. Gökhan BAYSOY İstanbul Medipol Üniversitesi

Prof.Dr. Serkan İKİZ İstanbul Üniversitesi

Prof.Dr. Fatma Esra GÜNEŞ İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Prof.Dr. Meral AKSOY

Doç.Dr. Emek DÜMEN İstanbul Üniversitesi

Dr.Öğr.Üye. Zeynep ÖZERSON KOÇ Haliç Üniversitesi

Yukarıdaki jüri kararıyla kabul edilen bu Doktora Tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nun
...../...../ tarih ve/..... - sayılı kararı ile şekil
yönünden Tez Yazım Kılavuzuna uygun olduğu onaylanmıştır.

Prof.Dr. Neslin EMEKLİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdür Vekili

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Nadide Gizem TARAKÇI

TEŞEKKÜR

Çalışmamın başında tez danışmanlığımı üstlenerek, her daim bana yol gösteren; çalışmamın başında ve çalışma sürecinde yaşadığımız her türlü sıkıntıda yanımda hem bilimsel hem manevi desteğiyle bulunan ve ayrıca bu süre içerisinde tezimi bitirebilmem için beni sürekli motive eden, yüreklendiren İstanbul Medipol Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü öğretim üyesi sayın Dr. Öğr. Üyesi Nihal ZEKİYE ERDEM ve İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi öğretim üyesi Doç. Dr. Emek DÜMEN'e,

Sayın Prof. Dr. Gökhan BAYSOY'a,

Tezim ile ilgili her zor durumda kaldığımda her yönden tüm imkanlarıyla beni yalnız bırakmayıp destek veren İstanbul Medipol Üniversitesi Eczacılık Bölümü Öğretim Üyesi sayın Hilmi BAKIR'a, İstanbul Medipol Üniversitesi Dr.Öğr. Üyesi Serkan ETİ'ye ve İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Öğretim Üyesi Dr.Öğr. Üyesi Funda Hatice SEZGİN'e,

Manevi ve maddi desteklerini her zaman yanımda hissettiğim ve beni başarabileceğime inandırarak kendime güvenmemi sağlayan ve her daim arkamda duran aileme... Sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEZ ONAY FORMU	i
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI	ii
TEŞEKKÜR	iii
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ.....	viii
TABLolar LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xii
RESİMLER LİSTESİ.....	xiii
1. ÖZET.....	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER.....	5
4.1. İntestinal Mikrobiyotanın Tanımı.....	5
4.2. İntestinal Mikrobiyotanın Önemi.....	5
4.3. Mikrobiyota-Bağırsak-Beyin Eksenİ.....	6
4.4. İntestinal Mikrobiyotanın Genel Yapısı	7
4.4.1. <i>Bacteroidetes</i>	8
4.4.2. <i>Firmicutes</i>	9
4.4.3. Actinobakteri.....	9
4.4.4. Proteobakteri	10
4.5. İntestinal Mikrobiyotayı Etkileyen Faktörler.....	10
4.5.1. Doğum şekli.....	11
4.5.2. Beslenme tarzı.....	11
4.5.2.1. Anne sütü ile beslenme.....	11
4.5.2.2. Standart formüla ile beslenme	12
4.5.2.3. Tamamlayıcı beslenme.....	12
4.5.3. Diyet	12
4.5.4. Yaş	13
4.5.5. Gestasyon yaşı.....	13

4.5.6. İlaçlar	14
4.5.7. Cerrahi müdahaleler	15
4.6. Obezite	15
4.6.1. Tanımı.....	15
4.6.2. Prevalansı	16
4.6.3. Patogenezi.....	17
4.6.3.1. Beslenme.....	17
4.6.3.2. Enerji dengesi.....	18
4.6.3.3. Genetik.....	18
4.6.3.4. Hormonlar	19
4.6.3.5. İlaçlar	20
4.6.3.6. Sedanter yaşam.....	20
4.6.4. Tedavisi	21
4.6.4.1. Farmakolojik tedavi.....	21
4.6.4.2. Tıbbi beslenme tedavisi	22
4.6.4.3. Davranış değişikliği tedavisi	23
4.6.4.4. Egzersiz tedavisi	23
4.7. İntestinal Mikrobiyota ve Obezite İlişkisi	24
4.7.1. Besinlerden enerji üretimi	24
4.7.2. Endokrin fonksiyonlar	25
4.7.3. Lipit metabolizması	25
4.7.4. İmmün yanıt	26
4.8. Fermente Besinler	27
4.8.1. Kefir	28
4.8.2. Tarhana	29
4.9. Fermente Besinlerin Sağlık Üzerine Etkileri	31
4.9.1. Fermente besinler ve obezite	31
4.9.2. Fermente besinler ve intestinal mikrobiyota.....	32
4.9.3. Fermente besinler ve biyokimyasal bulgular	33
4.9.3.1. Fermente besinler ve kan glikozu	33
4.9.3.2. Fermente besinler ve inflamatuvar sitokinler	34
4.9.3.3. Fermente besinler ve karaciğer enzimleri.....	34
4.9.3.4. Fermente besinler ve kırmızı kan hücreleri.....	34
4.9.3.5. Fermente besinler ve beyaz kan hücreleri.....	36

4.9.3.6. Fermente besinler ve plateletler.....	36
4.9.4. Fermente besinlerin organlar ve dokular üzerine etkileri	36
4.9.4.1. Fermente besinler ve karaciğer	36
4.9.4.2. Fermente besinler ve böbrek.....	37
4.9.4.3. Fermente besinler ve pankreas.....	37
4.9.4.4. Fermente besinler ve kalp.....	38
4.9.4.5. Fermente besinler ve iskelet kas dokusu	38
4.9.4.6. Fermente besinler ve adipoz doku.....	39
4.10. İntestinal Mikrobiyotanın Belirlenmesi.....	39
4.10.1. Kültür yöntemi	40
4.10.2. Kültürden bağımsız diğer yöntemler.....	40
4.10.2.1. 16S ribozomal RNA geni (16S rRNA)	40
4.10.2.2. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR).....	41
5. MATERYAL VE METOT	43
5.1. Araştırmanın Süresi, Evreni ve Örneklem Seçimi.....	43
5.2. Araştırmanın Genel Planı ve Etik Kurul Onayı	43
5.3. Araştırmanın Hipotezleri.....	43
5.4. Deney Hayvanlarının Temini ve Barınma Durumu.....	44
5.5. Diyet Gruplarının Oluşturulması	44
5.6. Deney Modelinin Uygulanması	44
5.7. Kefir ve Tarhana İçeriği	47
5.8. Numune Alma İşlemi.....	49
5.9. İntestinal Mikrobiyotadaki Değişimlerin Belirlenmesi	49
5.9.1. Kültürel yöntem	49
5.9.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR).....	50
5.10. Ratlardan Kan Örneklerinin Alınması ve Analizi.....	51
5.11. Ratlardan Doku ve Organ Örneklerinin Alınması	51
5.12. Histopatolojik İnceleme	51
5.13. İstatistik Analizler	53
6. BULGULAR	54
6.1. Yem Tüketim Durumu	54
6.2. Vücut Ağırlığındaki Değişim	55
6.2. Biyokimyasal Parametreler	58
6.2.1. Açlık kan glikozu	58

6.2.2. Karaciğer enzimleri.....	59
6.2.3. İnflamatuar sitokinler.....	62
6.3. Hematolojik Parametreler	64
6.3. Kefir ve Tarhana Tüketiminin İntestinal Mikrobiyota Üzerine Etkileri.....	67
6.3.1. Toplam mezofilik aerobik bakteri	67
6.3.2. <i>Lactobacillus</i> spp.	67
6.3.3. Toplam koliform grubu bakteri	67
6.3.4. <i>E. coli</i>	67
6.4. Organ Yapı ve Fonksiyonları	74
7. TARTIŞMA	78
8. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	85
8.1. Sonuç.....	85
8.2. Öneriler	86
9. KAYNAKLAR	87
10. ETİK KURUL ONAYI.....	116
11. ÖZGEÇMİŞ.....	118

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

ALP: Alkalen Fosfataz

ALT: Alanin Aminotransferaz

AMPK: Adenozin Monofosfatla Aktive Olan Protein Kinaz

AST: Aspartat Aminotransferaz

BDNF: Beyin Türevli Nörotrofik Faktör

C. difficile: Clostridium difficile

C. perfringens: Clostridium perfringens

C. tetani: Clostridium tetani

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

E. coli: Escherichia coli

FDA: Gıda ve İlaç Dairesi

FFAR: Serbest Yağ Asidi Reseptörü

FIAF: Açlığı İndükleyen Adiposit Faktör

GH: Büyüme Hormonu

GI: Glisemik İndeks

GİS: Gastrointestinal Sistem

GLP-1: Glukagon Benzeri Peptid-1

GLP-2: Glukagon Benzeri Peptid-2

HbA1c: Glikolize Hemoglobin

HCT: Hematokrit

HDL-K: Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol

HE: Hematoksilen Eozin

HGB: Hemoglobin

IL-1b: İnterlökin-1 beta

IL-6: İnterlökin-6

KZYA: Kısa Zincirli Yağ Asitleri

LAB: Laktik Asit Bakterileri

L. bacillus: Lactobacillus

LDL-K: Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol

LPS: Lipopolisakkarit

MCH: Ortalama Korpüsküler Hemoglobin

MCHC: Korpüsküler Hemoglobin Konsantrasyonu

MCV: Ortalama Korpüsküler Hacim

MO: Mikroorganizma

MRS Agar: De Man, Rogosa and Sharpe Agar

ND: Normal Diyet

NF- κ B: Nükleer Faktör Kappa B

NMDA: N-metil-D-aspartat

PCA: Plate Count Agar

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

PDGF-C: Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü-c

PDGFR- α : Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü Reseptör-alfa

PLT: Platelet

RBC: Kırmızı Kan Hücreleri

16S rRNA: 16S Ribozomal RNA

S. aureus: Staphylococcus aureus

TBSA-2010: Türkiye Beslenme Sağlık Araştırması-2010

TBSA-2017: Türkiye Beslenme Sağlık Araştırması-2017

TBX: Tryptone Bile X-glucuronide Agar

T2DM: Tip 2 Diabetes Mellitus

TLR: Toll-benzeri Reseptörler

TNF- α : Tümör Nekrozis Faktör Alfa

TURDEP-II: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve
Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II

VKİ: Vücut Kütle İndeksi

VLDL-K: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol

VRB: Violet Red Bile Agar

WBC: Beyaz Kan Hücreleri

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

YYD: Yüksek Yağlı Diyet



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 4.1. Obezitenin Sınıflandırılması.....	16
Tablo 4.2. Türkiye'deki Tarhana Çeşitleri.....	31
Tablo 5.1. OPTIMA Tam Rat Yeminin İçeriği.....	46
Tablo 5.2. Kefirin Enerji-Besin Ögesi İçeriği (250 ml).....	48
Tablo 5.3. Tarhananın Enerji-Besin Ögesi İçeriği (100 g).....	48
Tablo 5.4. Çalışmada Kullanılan Spesifik Primer Setleri.....	50
Tablo 6.1. Diyet Müdahalesi Öncesi ve Sonrası Müdahaleye ve Cinsiyete Göre Yem Tüketim Miktarının Karşılaştırması.....	54
Tablo 6.2. Ratların Demografik Özellikleri.....	56
Tablo 6.3. Diyet Müdahalesi Öncesi ve Sonrası Ağırlık Artışı	57
Tablo 6.4. Açlık Kan Glikoz Seviyelerinin Diyet Müdahalesi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırması.....	59
Tablo 6.5. Alanin Aminotransferaz ve Aspartat Aminotransferaz Seviyelerinin Diyet Müdahalesi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırması.....	61
Tablo 6.6. Tümör Nekrozis Faktör- α ve İnterlökin-6 Seviyelerinin Diyet Müdahalesi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırması.....	63
Tablo 6.7. Hematolojik Parametrelerin Diyet Müdahalesi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırması.....	65
Tablo 6.8. Diyet Müdahalesi İle İntestinal Mikrobiyotanın Korelasyonu.....	70

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4.1. İntestinal Mikrobiyotanın Genel Yapısı.....	8
Şekil 4.2. İntestinal Mikrobiyotayı Etkileyen Faktörler.....	10
Şekil 4.3. Obezitenin Tedavi Yöntemleri.....	21
Şekil 6.1. Diyet Müdahalesine Göre Müdahale Öncesi ve Sonrası Yem Tüketim Miktarları.....	55
Şekil 6.2. Cinsiyete Göre Müdahale Öncesi ve Sonrası Yem Tüketim Miktarları.....	55
Şekil 6.3. Diyet Müdahalesi Öncesi ve Sonrası Müdahaleye Göre Ağırlık Artışı.....	57
Şekil 6.4. Diyet Müdahalesi Öncesi ve Sonrası Cinsiyete Göre Ağırlık Artışı.....	58

RESİMLER LİSTESİ

Resim 5.1. Oral Gavaj Yoluyla Diyet Müdahalesi.....	47
Resim 5.2. Doku ve Organ Örneklerinin Alınması.....	52
Resim 5.3. Doku ve Organ Örneklerinin Muhafaza Edilmesi.....	52
Resim 6.1. MRS Agarda Üreyen <i>Lactobasiller</i>	68
Resim 6.2. VRB Agarda Üreyen Koliform Grubu Bakteriler.....	68
Resim 6.3. TBX Agarda Üreyen <i>Esheria coli</i>	69
Resim 6.4. <i>Esheria coli</i> İçin PCR Amplifikasyonu.....	73
Resim 6.5. <i>Lactobacillus</i> İçin PCR Amplifikasyonu.....	73
Resim 6.6. <i>Staphylococcus aureus</i> İçin PCR Amplifikasyonu.....	74
Resim 6.7. Normal Diyet Grubunun Böbrek Dokusu.....	74
Resim 6.8. Yüksek Yağlı Diyet Grubunun Böbrek Dokusu.....	75
Resim 6.9. Kefir ve/veya Tarhana Tüketen Grubun Böbrek Dokusu	75
Resim 6.10. Normal Diyet Grubunun Karaciğer Dokusu	75
Resim 6.11. Yüksek Yağlı Diyet Grubunun Karaciğer Dokusu.....	76
Resim 6.12. Kefir ve/veya Tarhana Tüketen Grubun Karaciğer Dokusu.....	76
Resim 6.13. Normal Diyet Grubunun Kalp Dokusu.....	76
Resim 6.14. Yüksek Yağlı Diyet Grubunun Kalp Dokusu.....	76
Resim 6.15. Kefir ve/veya Tarhana Tüketen Grubun Kalp Dokusu.....	77
Resim 6.16. Normal Diyet Grubunun Adipoz Dokusu.....	77
Resim 6.17. Yüksek Yağlı Diyet Grubunun Adipoz Dokusu.....	77
Resim 6.18. Kefir ve/veya Tarhana Tüketen Grubun Adipoz Dokusu.....	77

1. ÖZET

OBEZ MİKROBİYOTAYA SAHİP RATLARDA FERMENTE ÜRÜNLERİN İNTESTİNAL MİKROBİYOTA, BİYOKİMYASAL BULGULAR, ORGAN YAPI VE FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİLERİNİN BELİRLENMESİ

Obezite ve obezite ile ilişkili hastalıkların tedavisinde, probiyotikler gibi intestinal mikrobiyotayı yeniden şekillendirmeyi amaçlayan mikrobiyal temelli tedaviler üzerinde durulmaktadır. Bu çalışmada obez mikrobiyotaya sahip Wistar albino ratlarda 6 ay boyunca fermente besinlerden olan kefir ve/veya tarhana tüketiminin ağırlık artışı, biyokimyasal ve hematolojik bulgular, intestinal mikrobiyota, organ yapı ve fonksiyonları üzerine etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu nedenle ratlar beş gruba ayrılmıştır [n=7 (n=4 dişi, n=3 erkek), her grup için]: Normal Diyet, Yüksek Yağlı Diyet (YYD), Kefir+YYD, Tarhana+YYD, Kefir+Tarhana+YYD. Elde ettiğimiz bulgulara göre, Kefir+YYD ağırlık artışının azaltılmasında daha etkili olmuştur ($p>0,05$). Kefir+Tarhana+YYD açlık kan glikozunun azaltılmasında önemli derecede daha etkili bulunmuştur ($p<0,05$). Kefir+YYD, Tarhana+YYD, Kefir+Tarhana+YYD; alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz seviyelerindeki artışı yavaşlatmıştır. Kefir+YYD, Tarhana+YYD, Kefir+Tarhana+YYD; tümör nekrozis faktör alfa ve interlökin-6 seviyelerini önemli derecede azaltmıştır ($p<0,05$). Kefir+YYD grubunda kırmızı kan hücreleri ve hematokrit, Tarhana+YYD grubunda platelet, Kefir+Tarhana+YYD grubunda ortalama korpüsküler hacim, ortalama korpüsküler hemoglobin ve korpüsküler hemoglobin konsantrasyonu değerlerinin diğer gruplara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Kefir+YYD, Tarhana+YYD, Kefir+Tarhana+YYD; toplam koliform grubu bakteri ve *Escherichia coli* spp. gelişimini bloke etmiş, *Lactobacillus* spp. gelişimini indüklemiştir. Kefir+YYD, Tarhana+YYD, Kefir+Tarhana+YYD; hepatoprotektif ve kardiyoprotektif etki göstermiştir. Sonuç olarak; kefir ve/veya tarhana tüketiminin ağırlık artışının kontrolünde, biyokimyasal ve hematolojik bulguların, intestinal mikrobiyotanın iyileştirilmesinde, karaciğer ve kalp sağlığının korunmasında etkili olabileceği saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Fermente besinler, intestinal mikrobiyota, kefir, obezite, tarhana

2. ABSTRACT

DETERMINATION OF THE EFFECTS OF FERMENTED PRODUCTS ON INTESTINAL MICROBIOTA, BIOCHEMICAL FINDINGS, STRUCTURE AND FUNCTIONS OF ORGANS IN RATS WITH OBESE MICROBIOTA

In the treatment of obesity and obesity-related diseases, microbial-based therapies aiming to reshape the intestinal microbiota, i.e. probiotics, are emphasized. In this study, it was aimed to determine the effects of kefir and/or tarhana consumption, which are fermented foods, on weight gain, biochemical and hematological findings, intestinal microbiota, organ structure and functions in Wistar albino rats with obese microbiota. Therefore, rats were divided into five groups [n=7 (n=4 females, n=3 males), for each group]: Normal Diet, High Fat Diet (HFD), Kefir+HFD, Tarhana+HFD, Kefir+Tarhana+HFD. According to our findings, Kefir+HFD was more effective in reducing weight gain ($p>0.05$). Kefir+Tarhana+HFD was found to be significantly more effective in reducing fasting blood glucose ($p<0.05$). Kefir+HFD, Tarhana+HFD, and Kefir+Tarhana+HFD slowed the increase in alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase levels. Kefir+HFD, Tarhana+HFD, and Kefir+Tarhana+HFD significantly decreased tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 levels ($p<0.05$). Red blood cells and hematocrit values in the Kefir+HFD group, platelet in the Tarhana+HFD group, and mean corpuscular volume, mean corpuscular hemoglobin and corpuscular hemoglobin concentration values in the Kefir+Tarhana+HFD group were higher than the other groups. Kefir+HFD, Tarhana+HFD, and Kefir+Tarhana+HFD blocked the growth of total coliform group bacteria and *Escherichia coli* spp. and induced development of *Lactobacillus* spp. Kefir+HFD, Tarhana+HFD, and Kefir+Tarhana+HFD showed hepatoprotective and cardioprotective effects. As a result, it was determined that kefir and/or tarhana consumption can effective in controlling weight gain, improving biochemical and hematological findings, development of intestinal microbiota, also protect liver and heart.

Keywords: Fermented foods, intestinal microbiota, kefir, obesity, tarhana

3. GİRİŞ VE AMAÇ

İnsanlar mikropsuz, steril olarak doğmakta ve kısa bir süre sonra anne veya çevreden kaynaklı birçok mikroorganizma vücudun çeşitli yerlerinde kolonize olmaya başlamaktadır. İntestinal ortamdaki bakteri kolonizasyonu, gelişim ve sağlık için elzemdir. İntestinal mikrobiyota ve sağlık arasındaki ilişki, anaerobik kültür yöntemleri ve mikropsuz üreme sistemleri ile keşfedilmiştir (1). Çalışmalar intestinal mikrobiyotanın; intestinal doku olgunlaşmasını, konakçı metabolizmasını, besin öğelerinin emilimini, mukus ve IgA sekresyonunu, büyümeyi desteklediğini ve enterositleri beslediğini göstermektedir (1-3). Ayrıca, intestinal mikrobiyotanın sistemik bağışıklık ve metabolik yanıtlar oluşturan sinyal işlevlerinde etkin olduğu bildirilmektedir (3). İntestinal mikrobiyota yaş, çevre, diyet, genetik, hijyen ve enfeksiyonlar başta olmak üzere çeşitli faktörlerden etkilenmektedir (4).

Uzun yıllardır insan diyetinin önemli bir kısmını her kıtada fermente besinler oluşturmuştur (5). Endüstri öncesi daha çok tüketilen fermente besinler, endüstrileşme ile birlikte daha az tüketilmeye başlanmıştır. Ancak yapılan araştırmalar sonucu sağlık üzerine olumlu etkileri görülen bu besinlerin, günümüzde tüketimi artmaya başlamıştır. Obeziteyi önlemeleri, metabolik ve immün sistemle ilgili hastalıkların azalması, sağlık üzerine olumlu etkileri arasında yer almaktadır. Bu etkilerini, kolayca metabolize olan besin öğeleri ve yararlı mikroorganizmalar sayesinde gerçekleştirmektedirler (6). Fermente besinler içerisinde yoğurt, kefir, kültürlenmiş kaymak, ayran, tarhana, sucuk, pastırma, balık sosu, boza ve kırmızı gibi yiyecek ile içecekler yer almaktadır. (7,8). Fermente süt ürünleri; ısıtma işlem görmüş hayvan sütlerine uygun bakterilerin eklenmesini takiben, koagülasyon ön işlemi olsun veya olmasın pH' ı azaltmak için inkübasyon işlemi ile elde edilmektedir (7).

İnsan vücudunda yaşayan kompleks mikrop topluluklarının konakçı sağlığı ve metabolizması üzerine olan önemli etkileri kanıtlandıktan sonra, bu alanda yapılan çalışmalara olan ilgi önemli derecede artmıştır (9).

Fermente besinlerin, kanın biyokimyasal ve hematolojik profilini değiştirebileceği, bu parametreler dolayısıyla sağlık üzerinde olumlu etkilerinin olabileceği bildirilmektedir (10-13). Ayrıca bağırsakların, üriner sistemin, ağzın, derinin, üreme sistemi organlarının ve karaciğerin gelişimini pozitif yönde değiştirebilecekleri ileri

sür÷lmektedir (14,15). Çeşitli fermente besinlerin obezite, biyokimyasal parametreler, intestinal mikrobiyota, organ yapı ve fonksiyonları üzerine etkileri ile ilgili birçok çalışma olmasına rağmen tarhana ve kefir+tarhana tüketimi ile ilgili bir çalışma literatürde mevcut değildir.

Bu çalışmanın amacı; obez intestinal mikrobiyotaya sahip Wistar albino ratlarda kefir ve/veya tarhana tüketiminin ağırlık artışı, biyokimyasal bulgular, intestinal mikrobiyota, organ yapı ve fonksiyonları üzerine etkilerinin belirlenmesidir.



4. GENEL BİLGİLER

4.1. İntestinal Mikrobiyotanın Tanımı

İnsan bağırsağında yaklaşık olarak 10^{14} mikroorganizma (MO) yaşamakta ve bu MO'lar ökaryotik hücre sayısının 10 katını temsil etmekte, toplam vücut ağırlığının 1,5-2 kg'ını oluşturmaktadır. Bu mikrobiyal popülasyonun sayısı ve karmaşıklığı mideden kolona doğru gidildikçe artış göstermekte, kolonda intestinal içeriğin her gramı için 10^{11} hücre düzeyine ulaşmaktadır (16). Kolon mikrobiyal popülasyon açısından daha yoğun bir organ olmasına rağmen ayrıca; üst solunum yolu, larinks, deri ve vajina gibi vücudun diğer bölümlerinde de bu MO'lar havuz oluşturmaktadır. Mikrobiyal popülasyonun oluşturduğu bu havuz mikrobiyota olarak adlandırılmaktadır (17). Diğer bir ifadeyle mikrobiyota; belirli bir ortamda yaşayan bakteriler, arkeler, mantarlar, protistler ve virüsler de dahil olmak üzere bir mikropolar (veya mikroorganizmalar) topluluğudur (18). İntestinal mikrobiyota, intestinal mukozal bariyerin normal gelişimini sağlar ve insanların sağlığı üzerinde kısa ve uzun süreli etkiler meydana getirir (19).

4.2. İntestinal Mikrobiyotanın Önemi

İnsan yaşamını intestinal mikrobiyota olmadan düşünmek mümkün değildir (20,21). İnsan yaşamı için en önemli etkilerinden biri, enterik bakteriyel patojenlere karşı koruma sağlamasıdır. Bu etkisi, özellikle gastrointestinal sistemden kaynaklanan hastane enfeksiyonlarını engellemek için önemlidir (22).

İntestinal mikrobiyotanın konakçı sağlığı için önemi, mikropoları arındırılmış hayvanlar üzerinde yürütülmüş ve/veya fekal mikrobiyota transplantasyonu ile gerçekleştirilmiş çalışmalarla kanıtlanmıştır (20,21). Mikropoları arındırılmış farelerin geleneksel farelere göre, daha az gelişmiş ikincil lenfoid organlar nedeniyle, bakteriyel antijenlere daha zayıf tepki verdiği saptanmıştır (23). Bu hayvanların immün sisteminin baskılanması ve enfeksiyonlara yatkın hale gelmesi, patojenlere karşı intestinal mikrobiyotanın immün sistemi üzerine etkisini kanıtlamıştır (20,21). İntestinal mikrobiyota; lenfoid yapıların gelişimini, bağışıklık hücre farklılaşmasını, bağışıklık mediyatörlerinin üretimini ve adaptif bağışıklık sistemlerini modüle etmektedir. Toplam immünoglobulinlerin yaklaşık %60' ını, $>10^6$ lenfosit/g doku ve en büyük immün hücre havuzunu içerir (24).

Mikroplardan arındırılmış hayvanların, geleneksel hayvanlarla aynı ağırlık artışına sahip olabilmek için daha fazla yiyeceğe ihtiyaç duydukları belirlenmiştir. Bunun sonucunda intestinal mikrobiyotanın enerji kaynağı olarak, epitelden alınan substratlardan sindirilemeyen bileşenlerin fermantasyonunu sağladığı saptanmıştır (20,21).

Diğer çalışmalarda; mikroplardan arındırılmış farelerde, kolonize farelere göre bağırsak yüzey alanının ve epitel hücre dönüşümünün azaldığı belirlenmiştir. Buna bağlı olarak intestinal mikrobiyotanın yapısal anormalliklerin gelişimini önlediği kanıtlanmıştır (24,25). Ayrıca bağırsak bariyerinin gelişimini ve işlevlerini de etkilediği belirtilmiştir (24). İntestinal mikrobiyotanın aynı zamanda safra asitlerinin dönüştürülmesi, besin öğelerinin sindirimi, emilimi ve metabolize edilmesi, elzem aminoasitlerin ve vitaminlerin üretimi, yeni yolla sentezi gibi diğer görevleri de bulunmaktadır (20,21). İntestinal mikrobiyota tarafından, bağırsak besin ögesi taşıyıcıları ekspresyonunun, besin ögesi emiliminin artırılabilceği veya lipit ve safra asidi metabolizmasının modifiye edilebileceği bildirilmiştir (26). İntestinal mikrobiyota; tiamin, riboflavin, nikotinik asit, pantotenik asit, piridoksin, biyotin, folat ve kobalamin gibi B grubu vitaminlerini ve K vitaminini sentezleyebilir. Diyetle alınan vitaminler ince bağırsağın proksimal kanalından emilir. Bunun aksine vitaminlerin mikrobiyal üretimi ise baskın olarak kolonda gerçekleşir (27).

İntestinal mikrobiyota; amino asit sindirimi ile emilimi boyunca aminoasit havuzunun profilini, regülasyonunu ve homeostazını sağlar. Örneğin; *Streptococcus bovis*, *Selenomonas ruminantium* ve *Prevotella bryantii* gibi bakteri türleri, aminoasitlerin de novo sentezine katılmaktadırlar. Geleneksel fareler ile karşılaştırıldığında mikroplardan arındırılmış farelerin gastrointestinal kanalında, bozulmuş bir serbest amino asit dağılımı saptanmıştır (28).

4.3. Mikrobiyota-Bağırsak-Beyin Eksen

Hipokrat'ın; "tüm hastalıklar bağırsakta başlar" sözünün üzerinden 2000 yıl geçmiştir. Kanadalı tüccar Alexis St. Martin'in yaralanması ve Birleşik Devletler Ordusu cerrahı William Beaumont tarafından tedavisi ile bağırsak sağlığı ve hastalıklar arasındaki ilişki üzerindeki ilk çalışma 1800' lü yılların başında gerçekleştirilmiştir (29). Yürütülen diğer çalışmalarla birlikte; sindirim sürecinin

midede değil ince bağırsakta gerçekleştiği, sindirim sonucunda hidrolize olan kompleks moleküllerin ilerideki enerji gereksinimini karşılamak üzere depolandığı, bağırsak-beyin ekseninin sağlık ile hastalık durumundaki homeostazı etkilediği ve bu eksenin çift yönlü olarak çalıştığı belirlenmiştir. (29,30). Ayrıca beyindeki temel yolların aktivasyonu sonucu bağırsağın gerildiği ve bu gerilmenin, gastrointestinal sistem (GİS) disfonksiyonlarında düzensiz mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenine bağlı olarak, daha da şiddetlendiği saptanmıştır (29)

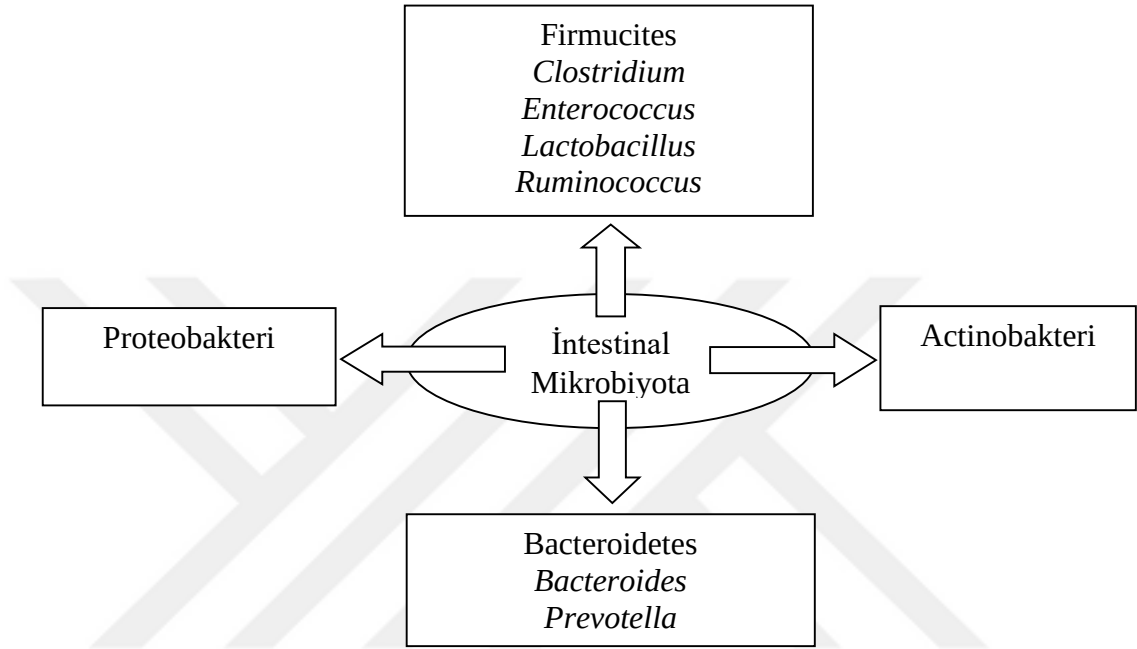
Son on yılda gerçekleştirilen çalışmalarda; bağırsak-beyin ekseninin mikrobiyotanın temel belirleyicisi olduğu keşfedilmiştir (29,31). Bu belirleyiciliğin altında yatan temel mekanizmalar; beynin mikrobiyota yokluğundan etkilenmesi, belirli bakteri türleri verilen insanların/hayvanların davranışlarında değişimler meydana gelmesi, enfeksiyonlara maruz kalan bireylerin bağırsak-beyin semptomlarında değişiklikler oluşması ve antibiyotik uygulamasının omurilik ve enterik sinir sistemi üzerinde uzun süreli kalıcı etkilere sahip olmasıdır (30).

Bunun yanı sıra mikropsuz farelerde, N-metil-D-aspartat (NMDA) ile serotonin reseptör 1A sekresyonunun ve beyin türevli nörotrofik faktörün (BDNF) yukarı regülasyonunun azaldığı belirlenmiştir (32). NMDA, NR2B mRNA sekresyonunun alt birimidir ve BDNF, merkezi ve çevresel sinir sistemi hücrelerinin yaşaması, büyümesi ve fonksiyonlarında etkin rol oynamaktadır (32,33). Bu bulgulara göre; bağırsaklardaki kommensal bakterilerin normal beyin gelişimi, kognitif fonksiyonlar ve beyin plastisitesi üzerinde etkili olduğu söylenebilir (32).

4.4. İntestinal Mikrobiyotanın Genel Yapısı

İnsan intestinal sistemi, konakçıyla birlikte gelişim gösteren ve bu spesifik ekolojik ortama yüksek derecede adapte olan mikropların oluşturduğu bir ekosistem ile kolonize edilir. İlk mikrobiyal aşılama; yenidoğanın annesinden, çevreden ve diyetten elde edilir. Yaşamın ilk yıllarında meydana gelen değişikliklerle karmaşık bir ekosistem halini alır (34). Bu ekosistemde bazı bakterilerin varlığı yaşam boyunca artarken bazılarının azalır (35). Proksimal ince bağırsakta genellikle Gram-pozitif fakültatif bakteriler bulunur ve distal ince bağırsakta ve kolonda, Gram-pozitif anaerobları *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium* ve *Peptococcus* gibi cinslere sahip organizmalar oluşturur (36). Bakterilerin çoğunluğu

Firmucites filumunu (*Clostridium*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Ruminococcus*) veya insan bağırsağındaki filogenetik kategorilerin %90'ından daha fazlasını oluşturan Bacteroidetes (*Bacteroides*, *Prevotella*) filumunu içermektedir (37) (Şekil 4.1.).



Şekil 4.1. İntestinal Mikrobiyotanın Genel Yapısı

4.4.1. Bacteroidetes

Bacteroidetes filumunu, intestinal kanalın farklı tüm bölgelerini kolonize eden, aerobik ve anaerobik, spor oluşturmeyen, çubuk şekilli bakteriler oluşturmaktadır. Bacteroidetes filumu, ince bağırsaktaki en baskın gruplardan biridir. Bu bakteriler, konakçının sindirim enzimlerine dirençli olan kompleks karbonhidratları sindirir. Kompleks karbonhidratların indirgenmesi sonucunda, konakçı tarafından enerji için absorbe edilen asetat, propiyonat, bütirat gibi kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) oluşur. Kısa zincirli yağ asitleri aynı zamanda, immün sistemin uyarılmasında ve farklılaşmasında, intestinal epitel hücre gelişiminde etkilidirler (38,39).

Bacteroidetes türü genellikle konakçı ile simbiyotik bir ilişkiye sahiptir ve metabolik fonksiyonlar için önemli katkıları mevcuttur. Ancak bazı Bacteroidetes türleri patojenik etki gösterebilmektedir. Örneğin; GİS'in alt kısmında bulunan *Bacteroidetes fragilis* (*B. fragilis*), konakçının immün gelişiminde etkilidir. Bununla birlikte zorunlu anaerobik bir patojenin neden olduğu enfeksiyonlardan en sık olarak da izole edilirler. İntestinal mukozanın perfore olmasını ve çaprazlanmasını takiben, abdominal apselere, kan dolaşımı enfeksiyonlarına, *B. fragilis* toksinlerine ve kolon tümörüne yol açar (38,39). Ayrıca yağ kütlesi birikimini engelleyen bir protein olan, açlığı indükleyen adiposit faktörünü (FIAF) inhibe edebilirler (40).

4.4.2. Firmicutes

Firmicutes filumu zorunlu, anaerobik, gram pozitif, endospor oluşturabilen bakterileri içerir. Endosporlar besin yokluğunda bile hayatta kalabilirler. Ultraviyole ışınlar, oksijene, aşırı sıcaklara, kimyasal dezenfektanlara ve kurumaya karşı dayanıklıdır. Bu özellikleri nedeniyle, bakterilerin uykuda kalmalarını ve ortam uygun hale geldiğinde, yeniden aktif hale geçmelerini sağlarlar (41).

Streptococcus spp., *Enterococcus* spp., *Bacilli* ve *Clostridium* sınıfı Firmicutes filumu içerisinde yer alır. *Streptococcus* spp. ve *Enterococcus* spp. normal koşullarda intestinal ortamda düşük yoğunlukta bulunan, disbiyozis durumunda ise patojenik genişlemeye uğrayabilen patobiyantlardır. *Clostridium* sınıfı, kümeler ayrılabilen oldukça heterojenik bakteri grubunu içerir. *Clostridium* sınıfından *XVIa* ve *IV*, intestinal ortamda yaşayan organizmaların çoğunluğunu temsil eden ve birçok faydalı role sahip üyelerdir. Bu bakteriler intestinal epitel hücreleri korumak için, mukozal kıvrımlar arasında lokalizedir. Bu kümeler içerisindeki türler; bağırsak epitel sağlığını olumlu yönde etkiler ve kolonik T regülatör hücrelerini indükleyerek intestinalde konakçı immün homeostazını desteklerken; bunun aksine *C. tetani*, *C. perfringens* ve *C. difficile* insanlarda çok önemli hastalıklara sebep olmaktadır (22).

4.4.3. Actinobakteri

Hem aerobik hem anaerobik bakteri içeren, *Bifidobacteria* spp.'nin intestinal ortamdaki major bakteri türlerinden birini oluşturduğu bir filumdur. Rekabete

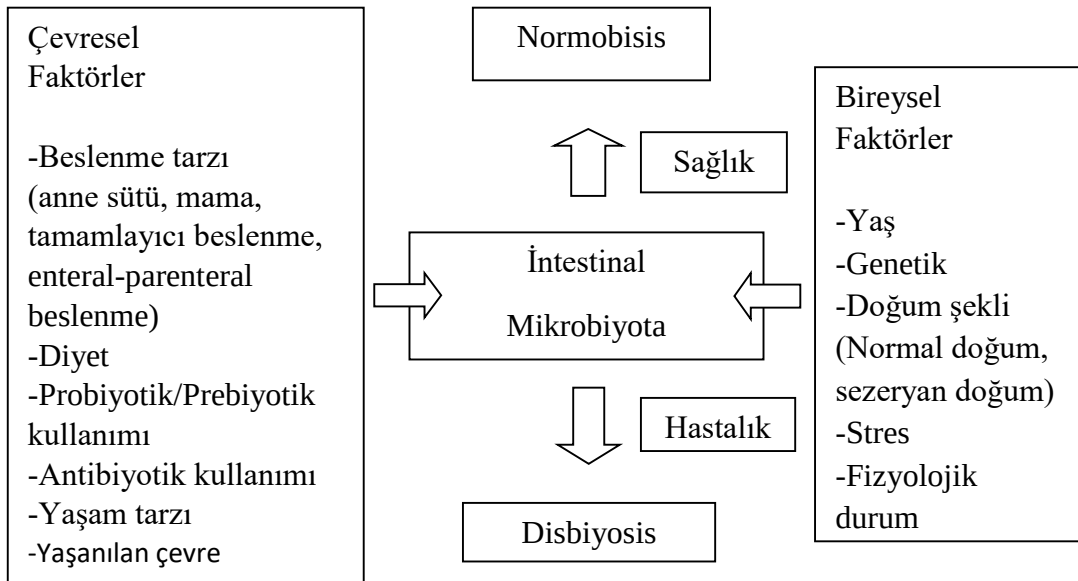
dayanan dışlama, safra tuzu hidrolaz aktivitesi, immün modülasyon ve mukus veya intestinal epitele bağlı kalma yoluyla patojenlere karşı koruyucu etki gösterir (22).

4.4.4. Proteobakteri

Proteobakteriler; normobiosis durumunda düşük bir yoğunlukta bulunan intestinal mikrobiyotanın doğal sakinleridir. Bu nedenle Proteobakterilerin prevalansındaki artış, disbiyosis ve hastalık riskindeki artışı indüklemektedir. Gammaproteobakteri sınıfı içerisinde yer alan Enterobacteriaceae familyası, *Escherichia coli* and *Klebsiella spp.*’ yi içerir. *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp.* normobiosis durumunda düşük yoğunlukta bulunan, disbiyosis durumunda ise aşırı derecede büyümeye ve intestinal ortamda hakimiyet kurmaya yatkın patojenlerdir (22).

4.5. İntestinal Mikrobiyotayı Etkileyen Faktörler

Sağlıklı koşullar altında, intestinal mikrobiyota normobiosis durumundadır. Normobiosisın sürdürülmesi, bağırsak homeostazı için önemlidir (42). Doğum şekli, beslenme tarzı, diyet, yaş ve antibiyotik kullanımı gibi faktörler intestinal mikrobiyotayı etkileyebilmekte ve zamanla mikrobiyota kompozisyonu, bakteri dengesizliği veya biyolojik sistemdeki bozukluklara yani disbiosis’e yol açabilecek değişikliklere maruz kalabilmektedir (43-45) (Şekil 4.2.).



Şekil 4.2. İntestinal Mikrobiyotayı Etkileyen Faktörler

4.5.1. Doğum şekli

İntestinal mikrobiyotanın ilk bileşimi, doğum şekline bağlıdır (43). Gastrointestinal sistem intrauterin dönemde sterildir. Doğumdan sonra, yenidoğanlarda sindirim sisteminin biyosenozu oluşum sürecindedir ve çevre ile ilk temasından itibaren bir yenidoğan çeşitli mikrobiyal biota temsilcileri ile karşı karşıya kalmaktadır (42). Normal doğum ile doğan bebekler, annelerinin vajinalarında bulunan mikrobiyal topluluklara benzeyen bağırsak mikrobiyotalarını barındırırken; sezaryen yoluyla doğanlar, deriden *Propionibacterium* ve *Staphylococcus* spp.'nin egemen olduğu mikropları kazanmakta, daha düşük biyoçeşitliliğe ve faydalı bakteriler tarafından kolonizasyonda gecikmelere maruz kalmaktadır (43,46). Yani normal doğum ile doğan bebekler; *Clostridium*, *Bacteroides* ve *Bifidobacterium* gibi aerobların proliferasyonunu destekleyen fakültatif anaeroblar yönüyle zengindir (19).

Yeni kanıtlar farklı bakış açıları ileriye sürmekte ve Polimeraz Zincir Reaksiyonuna (PCR) dayalı olarak gerçekleştirilen çalışmalarda, amniyotik kavitenin mikrobiyal kompozisyonun daha önceden kültürel tekniklerle bildirilenden %30-50 fazla olduğu ve hatta ekilmemiş türlerin bile var olduğu bildirilmektedir (47).

4.5.2. Beslenme tarzı

4.5.2.1. Anne sütü ile beslenme

Anne sütü ile beslenme, erken yaşlarda enfeksiyonlara karşı korunmada, çocukluk çağı obezitesinin önlenmesinde, intestinal mikrobiyotanın, bariyer bütünlüğünün ve mukozal savunmaların erken gelişiminde etkilidir (48,49).

Anne sütü, konakçı için besleyici olmayan; ancak anne sütüyle beslenen bebeğin bağırsağında yoğun bulunan *Bifidobacterium* türleri tarafından enerji kaynağı olarak kullanılan, fukosillenmiş ve sialile edilmiş glikanları önemli miktarlarda içerir (48,49). Anne sütü ayrıca; çeşitli besin öğeleri, oligosakkaritler gibi bileşenler, maternal antikorlar, bifidobakteriler ve laktobasiller dahil çeşitli kommensal maternal bakterileri içerir (44,50). Buna bağlı olarak anne sütü ile beslenmenin, *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus*'un baskın olduğu, daha faydalı bir mikrobiyal topluluğu oluşturduğu belirlenmiştir (49).

4.5.2.2. Standart formüla ile beslenme

İdeal bir standart formüla, anne sütüyle benzer bileşime sahiptir (49). Buna rağmen anne sütüyle beslenen bebekler ile standart formülayla beslenen bebeklerin intestinal mikrobiyotası, bileşim ve çeşitlilik açısından önemli derecede farklılık göstermektedir (51,52).

Standart formülalar ile beslenen bebeklerin intestinal mikrobiyotası; daha az heterojenliğe, taksonomik çeşitliliğe ve *Bifidobacterium* yoğunluğuna sahiptir (51,52). Bunun aksine bu bebeklerin intestinal mikrobiyotası; *Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, *Bacteroides fragilis* ve lactobasiller yönüyle zengin bir içeriğe sahiptir. Bebeklerin beslenmesindeki bu farklılığın konakçı gen ekspresyonu üzerinde etkili olabileceği ve karbonhidrat metabolizmasından sorumlu genlerin daha düşük düzeyde üretildiği gösterilmiştir (50).

4.5.2.3. Tamamlayıcı beslenme

Tamamlayıcı beslenme; bebeklerin yalnızca süt temelli bir beslenmeden, bitkisel ile hayvansal besinlerden oluşan ve giderek çeşitlenen bir beslenmeye geçiş yaptığı dönemdir. Yaşamın 6 ile 24 ayları arasında gerçekleşir (53). Tamamlayıcı beslenme dönemine geçildikten sonra intestinal mikrobiyota çeşitliliği artmaktadır (54). İntestinal mikrobiyota, lif ve karbonhidratların bozulması, KZYA'ların üretimi ve anneninkine benzer bakteri popülasyonu ile karakterizedir. Tamamlayıcı beslenme döneminde sağlıklı beslenme alışkanlıklarının kazandırılması sonucu, yaşamın ilk yıllarındaki disbiyosisin önlenilebileceği belirtilmiştir (55). Tamamlayıcı beslenmeye erken dönemde geçilmesinin ve farklı tamamlayıcı beslenme türlerinin; çocukluk çağı obezitesi, oksidatif stres ve immün sistemde değişikliklere yol açtığı belirtilmektedir. Bu duruma intestinal mikrobiyotadaki değişikliklerin yol açabileceği ileri sürülmüştür (54,55).

4.5.3. Diyet

İntestinal mikrobiyotanın bileşimini ve aktivitesini belirleyen temel faktör diyetdir. Diyetteki değişiklikler mikrobiyotadaki değişikliklerin %57' sini açıklayabilmektedir (56). İntestinal mikrobiyotadaki değişimler diyetin değiştirilmesinden sonraki günler içerisinde meydana gelebilmektedir. Diyet türleri intestinal mikrobiyotadaki cins ve tür seviyelerinde hızlı değişikliklere sebep olmaktadır (57). Batı tarzı diyetlerin

mikrobiyota çeşitliliğini azaltırken, yüksek lif, düşük yağ ve şeker içerikli geleneksel diyetlerin mikrobiyota çeşitliliğini artırdığı belirtilmiştir (58). Yüksek lif içeren diyetin *Prevotella* yoğunluğunu artırdığı, hayvansal protein ve doymuş yağ içeriği yüksek diyetin ise *Bacteroides* yoğunluğunu artırdığı saptanmıştır (57). Yüksek yağ ve şeker içeren batı tarzı diyetlerin, *Firmicutes* spp. yoğunluğunu artırdığı, *Bacteroidetes* spp. yoğunluğunu azalttığı bildirilmiştir (59). Yüksek proteinli diyet ise; *Eubacterium rectale* yoğunluğunu azaltmakta, *Parabacteroides distasonis*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroides dorei*, *Parabacteroides merdae*, *Eubacterium eligens*, *Ruminococcus* sp, *Roseburia hominis*, *Odoribacter splanchnicus*, *Subdoligranulum* sp. yoğunluğunu artırmaktadır (60). Yüksek yağlı diyetin gram pozitif ve gram negatif bakterilerin sayısını azalttığı, lipopolisakkarit seviyesini artırdığı ve sinaptik plastisiteyi azalttığı belirlenmiştir. İntestinal mikrobiyotanın yüksek yağlı diyet ile modülasyonu, konağın metabolik ve immünolojik fonksiyonlarını etkilemektedir (61). Bir diğer ifadeyle bu bulgular; diyet ve mikrobiyota arasındaki etkileşimin bulaşıcı, hızlı ve değiştirilebilir doğasını göstermektedir.

4.5.4. Yaş

İntestinal mikrobiyota topluluğunun oluştuğu en önemli dönemler, yenidoğan ve bebekliktir (62). İntestinal mikrobiyota 3 yaşından sonra yetişkin mikrobiyotasına benzer. Yaşlılık (≥ 75), ince bağırsak ve kolondaki besin öğelerinin miktarı ve türlerini etkileyecek düzeyde GİS fizyolojisi ve fonksiyonu değişikliklerine yol açtığı için, intestinal mikrobiyota kompozisyonunda farklılıklar meydana gelir. Bunun sonucunda yaşlı bireylerde mikrobiyal aktivitenin azaldığı belirlenmiştir (63). *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* filumları birlikte, yaşlılarda mikrobiyotanın en baskın popülasyonunu oluşturur (64).

4.5.5. Gestasyon yaşı

İntestinal mikrobiyotanın oluşumunda gestasyon yaşı önem arz etmektedir. Sağlıklı term bebeklerin intestinal mikrobiyotası, 3 yaşına kadar yetişkin tipi mikrobiyota kompozisyonuna sahip olmaktadır (47). Preterm bebekler, gelişmemiş bir immün sistem ve intestinal bariyere sahiptir. Bu durum dış patojenlere karşı duyarlılığı, sepsis veya nekrotizan enterokolit gibi hastalık risklerini artırmaktadır. Yapılan

çalışmalar preterm bebeklerin intestinal mikrobiyotasının term bebeklerin intestinal mikrobiyotasından farklı olduğunu ve daha az bakteri çeşitliliğine sahip olduğunu göstermiştir (19,47,62). Preterm bebeklerin intestinal mikrobiyotası daha az kommensal, daha fazla *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus*, *Staphylococcus* ve potansiyel patojen içerir (65,66). Sekanslama tekniğiyle gerçekleştirilen bir çalışmada, preterm bebeklerin intestinal mikrobiyotasının gelişim sürecinde, mikrobiyal sınıfların nispi oranlarında sık ve öngörülemeyen bozulmalar gerçekleşmiştir (47). İntestinal mikrobiyota büyüme-gelişmeyi, nörogelişimi, immün sistemi ve metabolik sendrom gelişme riskini etkilemektedir. Bu nedenle preterm bebeklerde sağlıklı intestinal mikrobiyotanın desteklenmesi kısa ve uzun vadeli sağlık sonuçlarıyla ilişkilidir (67).

4.5.6. İlaçlar

İlaçların (antipsikotikler, antidepresanlar, antihistaminikler, antibiyotikler) aşırı, uzun süreli ve yanlış kullanımının, mekanik özelliklerinin intestinal mikrobiyotayı olumsuz etkilediğine dair ikna edici kanıtlar mevcuttur (22,68,69). İntestinal mikrobiyotada meydana gelen bu hasarlar sonucunda; mikrobiyal çeşitlilikte ve mikrobiyal türlerin sayısında geçici veya derin kayıplar gelişir, kolonizasyon direnci azalır, patojenik bakterilerin (örneğin; *Clostridium difficile*, *Candida* spp.) etkinliği artar, belirli taksonların bolluğu değişir ve kolon toksisitesi meydana gelir (22,70,71).

Antipsikotiklerin kullanımının *Firmicutes:Bacteroidetes* oranındaki artış ve *Akkermansia muciniphila* düzeyindeki azalma ile karakterize olduğu bilinmektedir (72,73). Sağlıklı gönüllülerin 1 hafta veya daha kısa süreli olarak antibiyotikle tedavi edildiği bir çalışmada, tedaviden sonraki 6 ay-2 yıl arasında bakteriyel çeşitlilikte dramatik bir düşüş meydana gelmiştir. Ayrıca antibiyotiğe dirençli suşların genlerinin regülasyonunda ve faaliyetlerinde artış gelişmiştir. Farelerde gerçekleştirilen antibiyotik tedavisi ve sonuçları, bu tedavinin insan intestinal mikrobiyotası üzerindeki etkisini özetlemektedir. Örneğin; klindamisin ve vankomisin, fare mikrobiyota bileşiminde keskin bir değişime ve *Clostridium difficile* enfeksiyonu gibi ikincil enfeksiyonlarda uzun süreli duyarlılığa sebep olmuştur. Finli çocuklarda makrolidlerin kullanımı ise Actinobacteriaceae düzeyinde

azalma, Bacteroidetes ve Proteobacteria düzeyinde artış, antibiyotik direnç genlerinin indüklenmesi ve safra tuzu hidrolazlarında azalma ile sonuçlanmıştır. Bu değişim vücut kütle indeksi (VKİ)'nde artış ve astım hastalıklarının gelişimi ile ilişkilidir (74).

4.5.7. Cerrahi müdahaleler

Metabolik ve bariyatrik cerrahi sonrası ağırlık kaybı ve metabolik sonuçlarda intestinal mikrobiyotanın rolü önemlidir (75). Bu cerrahi, mide ve/veya ince bağırsaktaki cerrahi müdahaleleri kapsamaktadır (76). Metabolik ve bariyatrik cerrahi teknikleri kompleks fizyolojik değişiklikleri içerirler ve intestinal adaptasyonu sağlarlar (77). Metabolik ve bariyatrik cerrahi sonrasında intestinal mikrobiyotanın yapısında ve çeşitliliğinde önemli değişimler meydana gelir (78). Farklı teknikler intestinal mikrobiyotanın kolonizasyonunda farklı etkilere sahiptir (79). En belirgin etkinin *Firmucites* spp. düzeyinde azalma, *Bacteroidetes* spp. ve *Proteobacteria* spp. düzeylerinde artış olduğu belirtilmektedir (80). Ayrıca ameliyat sonrası dönemde probiyotik kullanımının GİS semptomlarını azalttığı bildirilmiştir (81).

4.6. Obezite

4.6.1. Tanımı

Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre obezite dünyadaki en temel halk sağlığı sorunlarından biridir ve günümüzde kronik veya bulaşıcı olmayan bir hastalık olarak kabul edilmektedir (82,83). Dramatik bir şekilde artan prevalansıyla milyonlarca insanı etkilediği ve diğer kronik dejeneratif hastalıklarla yakından ilişkili olduğu için her geçen gün gördüğü ilgili artmaktadır (84,85). Obezite, günümüzde tüm dünyada yayılan, acil önlemler alınmazsa ilerleyen yıllarda ciddi etkiler yaratacak bir küresel salgın olarak ifade edilmektedir (82). Dünya Sağlık Örgütü tarafından sağlığı bozacak derecede anormal veya aşırı derecede yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır (86). Bir diğer ifadeyle, $VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$ olduğu modern epidemik bir salgındır (87) (Tablo 1). Ayrıca pozitif enerji dengesi ile karakterize, genetik ve çevresel faktörler ile intestinal mikrobiyotadan etkilenebilen bir durum olarak bilinmektedir (88,89).

Geniş çapta gerçekleştirilen kohort çalışmalarında, aşırı kilolu ve obez bireylerde mortalite riskinin arttığı bildirilmektedir. Mortalite riski ile VKİ arasında J şeklinde

bir ilişki mevcuttur. Daha şiddetli obeziteye sahip bireyler, hafif şişman veya orta düzeyde obez bireylere göre daha yüksek mortalite riski altındadır. Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı, abdominal adipozite, tip 2 diabetes mellitus (T2DM), insülin direnci, koroner kalp hastalığı, dislipidemi, hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı, obstrüktif uyku apnesi, hipoventilasyon sendromu, duygu durum bozuklukları ve fiziksel yetersizliklere ve iskelet kası disfonksiyonuna maruz kalmaktadırlar (89,90).

Tablo 4.1. Obezitenin Sınıflandırılması

VKİ (kg/m ²)	Sınıflandırma
18,0-24,9	Normal
25,0-29,9	Hafif şişman
>30	Obez
>40	Morbid obez

4.6.2. Prevalansı

Obezite prevalansı 1980'lerin başından itibaren hızla artmış ve 2015 yılında dünya çapında 2 milyardan fazla insanı etkileyerek, son 40 yılda yaklaşık üç katına çıkmıştır (82,91). Kadınlarda 1975-2014 yılları arasında %6,4'ten %14,9'a, erkeklerde %3,2'den %10,8'e yükselmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2017-2018 yılları arasında yetişkinlerdeki şiddetli obezite prevalansı %9,2; kadınlarda %11,5; erkeklerde %6,9 olarak belirlenmiştir. Bu prevalansın en yüksek (%11,5) 40-59 yaş grubu bireylerde olduğu bildirilmiştir (91). İtalya'da yetişkin bireylerin, çocukların 1/3'ünden fazlasının hafif şişman ve %10'undan fazlasının obez olduğu saptanmıştır (82).

Türkiye'de obezite prevalansı 2009 yılında, TURDEP-II çalışmasına göre, %31,2 düzeyinde tespit edilmiştir. Türkiye Beslenme Sağlık Araştırması-2010 (TBSA-2010) verilerine göre yetişkinlerde hafif şişmanlık prevalansı %34,6, obezite prevalansı %30,3 ve şiddetli obezite prevalansı %2,9'dur. Hafif şişmanlık prevalansı

kadınlarda %29,7, erkeklerde %39,1'dir. Obezite prevalansı kadınlarda 41,0, erkeklerde 20,5'tir. Şiddetli obezite prevalansı kadınlarda %5,3, erkeklerde 0,7'dir. Türkiye Bulaşıcı Olmayan Hastalıkların Prevalansı Hanehalkı Sağlık Araştırması 2017 verilerine göre hafif şişmanlık ve obezite prevalansı sırasıyla %35,6 ve %28,8'dir. Hafif şişmanlık prevalansı kadınlarda %30,1 ve erkeklerde %41,2'dir. Obezite prevalansı kadınlarda %35,9 ve erkeklerde %21,6'dır (92).

Türkiye Beslenme Sağlık Araştırması-2017 verilerine göre ise 15 yaş üzerindeki erkek bireylerin; %39,9'u hafif şişman, %23,3'ü obez ve %1,3'ü şiddetli obezdir. On dokuz yaş üzerindeki erkek bireylerin; %43,4'ü hafif şişman, %24,9'u obez ve %1,4'ü şiddetli obezdir. On dokuz-64 yaş arasındaki erkek bireylerin; %42,0'ı hafif şişman, %23,8'i obez ve %1,3'ü şiddetli obezdir. Altmış beş yaş üzerindeki erkek bireylerin; %43,3'ü hafif şişman, %33,2'si obez ve %0,7'si şiddetli obezdir. On beş yaş üzerindeki kadın bireylerin; %27,6'sı hafif şişman, %32,7'si obez ve %6,4'ü şiddetli obezdir. On dokuz yaş üzerindeki kadın bireylerin; %29,2'si hafif şişman, %35,6'sı obez ve %7,0'ı şiddetli obezdir. On dokuz-64 yaş arasındakilerin; %28,5'i hafif şişman, %33,1'i obez ve %6,2'si şiddetli obezdir. Altmış beş yaş üzerindikilerin; %28,2'si hafif şişman, %50,1'i obez ve %11,0'ı şiddetli obezdir (92). Türkiye Sağlık Araştırması 2019 verilerine göre; obezite prevalansı %21,1'dir. Hafif şişmanlık prevalansı kadın ve erkek bireylerde sırasıyla, %30,4 ve %39,7; obezite prevalansı %24,8 ve %17,3'tür (93).

4.6.3. Patogenezi

Yüksek enerjili, besin ögesi içeriği yetersiz ve düşük maliyetli beslenme modeli, obezitenin dünya çapındaki temel faktörünü oluşturmaktadır (87). Bununla birlikte sedanter yaşam, hormonlar, genetik ve ilaçlar diğer etmenlerdir (94).

4.6.3.1. Beslenme

Obezitenin temel sebebinin diyet yağı olduğu düşünülmektedir. Ancak ilerleyen yıllarda, tüketilen toplam yağ miktarının obeziteyle ilişkisinin zayıf olduğu belirlenmiştir. Tekli ve çoklu doymamış yağ asitlerinden sağlanan enerjinin artması ağırlık artışıyla ilişkili değilken, doymuş yağ asitlerinden ve trans yağlardan sağlanan enerjinin artmasının ağırlık artışıyla pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir (95). Örneğin; yağlı tohumlar ve zeytinyağı ağırlık artışına sebep olmazken,

işlenmiş/işlenmemiş kırmızı etin tam tersi etki yarattığı saptanmıştır. Bir diğer ifadeyle, besinlerin obezogenik olma derecesinin enerji yoğunluğundan ziyade bileşimleriyle ilişkili olduğu belirlenmiştir (96).

Obezitede hem yağların hem de karbonhidratların tüketim miktarı ve türü önem kazanmıştır. Tam tahılların tüketiminin ağırlık artışını düşürdüğü, rafine tahılların tüketiminin ağırlık artışına neden olduğu belirlenmiştir (95).

Obezite üzerine etkileri nedeniyle ayrıca içecekler araştırılmaktadır. Hafif ile orta düzeydeki (30 g/gün) alkol tüketiminin, yüksek düzeydeki tüketime göre daha az ağırlık artışına sebep olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte şekerli içeceklerin ve meyve sularının yüksek düzeydeki tüketimi daha fazla ağırlık artışıyla, düşük düzeydeki tüketimi daha az ağırlık artışıyla ilişkili bulunmuştur (95).

4.6.3.2. Enerji dengesi

Obezite, enerji alımının fazlalığı ve dolayısıyla lipid birikimi sonucu oluşan adipoz dokudaki artışla ilişkilidir. Yetişkinlik döneminde adipoz doku, aşırı enerjiyle genişler. Bu genişleme iki farklı şekilde meydana gelir: obezite durumunda adipozitlerin büyümesi ve gelişmesi veya yeni yağ hücrelerinin oluşumu şeklindedir (97).

Enerji dengesi pozitif olduğunda, beyaz yağ dokusu bileşenindeki adipoz doku artar. Beyaz adipositler sırasıyla hipertrofik ve hiperplastik özellik gösterir. Adipositlerin belirli bir maksimum hacmi veya genetik olarak belirlenmiş her depoya özgü “kritik boyutu” geçmediği belirtilmektedir (97).

4.6.3.3. Genetik

4.6.3.3.1. Leptin-melanokortin yolu

Leptin-melanokortin yolu besin alımında ve enerji tüketiminde önemli bir role sahiptir. Leptin pro-opiomelanokortin nöronlarını stimüle eder. Melanokortin anoreksijenik α -melanosit uyarıcı hormon, melanokortin-3 ve melanokortin-4 reseptörüne paraventricüler çekirdekte yüksek afiniteyle bağlanır. Bu sinyal yolları enerji alımını ve harcamasını düzenler. Leptin-melanokortin yolundaki genlerde meydana gelen mutasyonlar obeziteyle ilişkilendirilmiştir (98).

4.6.3.3.2. Poligenik obezite

Yağ kütlesi ve obezite ile ilişkili geninin belirli bölümlerindeki yaygın varyantlar, daha yüksek VKİ ile ilişkilendirilmektedir. Vücut Kütle İndeksi için genom çapında ilişkilendirme çalışmalarının sonrasında, diğer poligenik varyantlar tanımlanmıştır. Bu çalışmalar poligenik varyantların obezitedeki rolünün belirlenmesi için, genetik risk skorlarının geliştirilmesini ve uygulanmasını sağlamıştır. Genetik risk skorları ile VKİ arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir (99).

4.6.3.3.3. Epigenetik

Son yıllarda obezitenin gelişiminde epigenetiğin rolüne yoğunlaşılmaktadır. Bu alandaki çalışmalar; prenatal dönemde yetersiz beslenmeye maruz kalmanın daha sonraki yaşamda obezite, T2DM ve kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok hastalıkla ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu ilişki dokuların yapısı ve gelişimindeki değişimlerden, nöral, endokrin ve metabolik düzenleyicilerin, kök hücrelerin yeniden programlanmasından kaynaklanmaktadır (100).

4.6.3.4. Hormonlar

4.6.3.4.1. Büyüme hormonu

Somatotropin veya büyüme hormonu (GH) seviyesi obez bireylerde azalmaktadır. Büyüme hormonu, enerji metabolizması (lipit-glikoz-protein oksidasyonu), enerji harcaması, vücut kompozisyonu ve kemik mineralizasyonu üzerinde etkilidir. Vücut kompozisyonu üzerindeki etkilerini anabolik ve lipolitik özellikleri sayesinde gerçekleştirir (98).

4.6.3.4.2. İnsülin

İnsülin pankreasın β hücrelerinde sentezlenen anabolik bir hormondur (101). Hipotalamusta tokluğu ve striatumda dopamin salınımını destekler. Striatumda dopamin insülin duyarlılığını geliştirir (99).

Ayrıca iskelet kası, yağ ve kalp gibi insüline duyarlı dokular tarafından glikozun alınmasını sağlar ve kan glikozunu düşürür. Karaciğer, böbrek ve ince bağırsaklarda glikoz üretimini inhibe eder (102).

Obezite, beyinde gelişebilen insülin direnci ile karakterizedir. İnsülin direncine bağlı olarak, tokluk ve striatumdaki dopamin salınımının olumsuz etkilendiği

belirtilmektedir (99). Hiperinsülinemi, hiperglisemi, glikolize hemoglobin (HbA1c) düzeylerinde yükselme, postprandiyal hiperglisemi, hiperlipidemi, glikoz intoleransı, bozulmuş insülin toleransı, glikoz infüzyon oranında azalma, hepatik glikoz üretiminde artma, hipoadiponektinemi ve inflamatuvar markerlerde yükselme meydana gelir (102).

4.6.3.4.3. Leptin

Leptin, besin alımını ve vücut ağırlığını etkili bir şekilde azaltabilen bir hormondur. Ayrıca lipolizde, üremede, fetal gelişimde, proinflamatuvar immün yanıtta ve anjiyogenezde önemli role sahiptir. Açlık veya enerji kısıtlamasında leptin düzeyleri azalmakta, yeniden beslenme ve aşırı beslenmede ise artmaktadır (103).

Hipotalamusa ulaşmak ve anoreksijenik etkilerini gösterebilmek için kan-beyin bariyerini geçmelidir. Obezite ve yüksek yağlı diyetin uzun süreli tüketimi, kan-beyin bariyeri seviyelerini önemli derecede değiştirir. Bunun sonucunda leptin anoreksijenik etkilerini gösteremez. Bu durum leptin direnci olarak adlandırılır (104).

4.6.3.4.4. Grelin

Grelin mide fundusunda üretilen oreksijenik bir hormondur (99). Besin alımı, adipozite ve metabolizma regülasyonu ile ilişkilidir. Açlık durumunda grelin seviyeleri artar, toklukta ise azalır. Bir diğer ifadeyle, negatif enerji dengesinde, pozitif enerji dengesine göre metabolik olarak daha aktiftir. Grelin ile VKİ arasında ters bir ilişki mevcuttur. Yetersiz beslenme durumunda grelin düzeyi artarken, pozitif enerji dengesi durumunda azalır (105). Obezite, azaltılmış postprandial grelinin baskılanmasıyla ilişkilidir (99).

4.6.3.5. İlaçlar

Antipsikotikler, antidepresanlar, antihistaminikler, antiepileptikler, bazı diyabet ilaçları ve steroidlerin ağırlık artışına sebep olabileceği bildirilmektedir. Bu ilaçların metabolik hızı ve enerji harcamasını yavaşlattığı, iştahı artırdığı, yağ yakımını azalttığı ve karaciğerde yağ birikimine neden olduğu tespit edilmiştir (94).

4.6.3.6. Sedanter yaşam

Sedanter yaşam, fiziksel aktivitenin çok az olduğu veya hiç olmadığı bir yaşam tarzıdır. Bilgisayar ve cep telefonu kullanımı, televizyon izleme, ofis işleri, oturmak,

uzanmak, okuma gibi davranışları içerir (106). Sedanter yaşam tarzının ağırlık artışı, obezite ve obezite ile ilişkili komorbiditeleri (T2DM, kardiyovasküler hastalıklar ve metabolik sendrom) artırdığı bildirilmektedir (107). Sedanter yaşam intraabdominal yağ miktarı ve tipi, vücut kompozisyonu üzerinde etkilidir (108).

4.6.4. Tedavisi

Obezite tedavisinin amaçları; obezite ile ilişkili hastalıkların azaltılması, risk faktörlerinin iyileştirilmesi, yaşam kalitesinin iyileştirilmesi, erken ölüm riskinin azaltılması, psikososyal bozuklukların önlenmesidir. Bu amaçlarla obezite tedavisinde ilaç tedavisi, tıbbi beslenme tedavisi, davranış değişiklikleri ve cerrahi tedavi yöntemleri uygulanmaktadır (109-111) (Şekil 4.3.).



Şekil 4.3. Obezitenin Tedavi Yöntemleri

4.6.4.1. Farmakolojik tedavi

Orlistat, fentermin/yavaş salımlı topiramet, lorcaserin, naltrekson/sürekli salımlı bupropion ve liraglutid 3.0 mg, Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylı, obezite tedavisinde kullanılan altı temel ilaçtır (112). Bu ilaçların birçoğu merkezi sinir sistemi aracılığıyla tokluğu artırır veya iştahı azaltır. Besinlerdeki belirli bileşenlerin absorpsiyonunu inhibe eder. Orlistat ise gastrik lipaz ve pankreatik lipaz enzimini inhibe ederek yağ emilimini azaltıcı etkiye sahiptir (113). İlaçların 3 ay boyunca

kullanımı bazı hastalarda başlangıç ağırlığının $\geq 5\%$ i oranında, bazı hastalarda ise $\leq 5\%$ i oranında kayıp sağlamaktadır. Ayrıca bazı hastalarda çeşitli yan etkiler meydana getirmektedirler (112). Bunlar fekal inkontinans, fetal toksik etkiler, GİS rahatsızlığı, baş ağrısı, baş dönmesi, tat alma bozukluğu, ağızda kuruluk, insomnia, konstipasyon, diyare, şişkinlik, glokom'un mevcut olduğu akut miyopi, böbrek taşları ve kalp hızında artıştır (114,115).

4.6.4.2. Tıbbi beslenme tedavisi

Obez bireyler için en uygun tıbbi beslenme tedavisi diyetisyen tarafından planlanmalı ve uygulanmalıdır (116). Obezitenin tıbbi beslenme tedavisinde ilk amaç, $VKI=25-35 \text{ kg/m}^2$ ise ilk 6 ay içerisinde başlangıç ağırlığının $>5\%$ i, $VKI > 35 \text{ kg/m}^2$ ise başlangıç ağırlığının $>10\%$ u düzeyinde ağırlık kaybının sağlanmasıdır (110,111). Vücut ağırlığı kaybı için en az 500 kkal/gün enerji açığı oluşturulmalıdır. Bunun için yağ ve karbonhidrat tüketiminin veya hem yağ hem karbonhidrat tüketiminin kısıtlanması önerilmektedir (111).

Günlük enerjinin $45-60\%$ i karbonhidratlardan, $12-20\%$ si proteinlerden ve $25-35\%$ i yağlardan sağlanmalıdır. Kompleks karbonhidratların (tam tahıllar ve ürünleri, sebzeler, kurubaklagiller vb.) tüketimi artırılmalı, basit karbonhidratların (beyaz ekmek, çay şekeri, reçel, bal vb.) tüketimi sınırlandırılmalıdır. Düşük glisemik indekse sahip ($GI < 55$) karbonhidrat kaynaklarının tüketimi (çavdar ekmeği, tam tahıl ekmeği, kuru baklagiller, sebzeler, süt, yoğurt, elma, armut, şeftali vb.) teşvik edilmelidir. Protein gereksiniminin 50% si hayvansal, 50% si bitkisel protein kaynaklarından sağlanmalıdır. Günlük 25-35 g posa, 5-6 g tuz ve 2 lt su tüketimi sağlanmalı, alkol tüketimi kısıtlanmalıdır. Hipertansiyon, kalp yetmezliği ve ödem gibi sağlık problemi olan bireylerde tuz tüketimi sınırlandırılmalıdır. Obezitenin tıbbi beslenme tedavisinde vitamin-mineral eksiklikleri mevcut değildir. Ancak kadınlar için $<1200 \text{ kkal/gün}$, erkekler için $<1500 \text{ kkal/gün}$ enerji sağlayan diyetlerde ek vitamin-mineral desteği önerilmektedir (116). Ayrıca diyet tedavisi hastanın metabolik profiline göre değişebileceğinden, terapötik hedefler ve risk profilleri göz önünde bulundurulmalıdır (110,111).

4.6.4.3. Davranış değişikliği tedavisi

Obezitenin tıbbi beslenme tedavisinde diğer amaç ise, bireylere sağlıklı beslenme alışkanlıkları kazandırarak düzenli fiziksel aktiviteyle birlikte negatif enerji dengesini meydana getirecek davranışsal seçimler yapmalarını gerçekleştirmektir. Enerji açığının sağlanması ağırlık kaybının meydana gelmesinde, düzenli fiziksel aktivite ise kaybedilen ağırlığın korunmasında önemlidir (110). Davranış değişikliği tedavisinin amacı, ağırlık artışına sebep olacak davranışları olumlu yönde değiştirmek ve ağırlık kaybını/korunmasını sağlayacak davranışları pekiştirmektir. Bu nedenle porsiyon kontrolü sağlanmakta, aşırı yeme isteği ortadan kaldırılmakta ve öğün düzeni oluşturulmaktadır. Davranış değişikliği tedavisi orta ve şiddetli obezitenin yönetiminde yeterli değildir. Ancak yaşam tarzı değişikliği sağladığı için bireylerin ağırlık kaybetme istediğini artırmakta, sürece uyumunu kolaylaştırmaktadır. Tıbbi beslenme tedavisi ve egzersiz tedavisiyle birlikte ağırlık kaybında %10 artış sağladığı bildirilmektedir (117).

4.6.4.4. Egzersiz tedavisi

Obezite tedavisinde yağsız vücut kütlesi kaybını ve dolayısıyla dinlenme metabolizma hızındaki azalmayı engellemek için, egzersiz tedavisi önemlidir. Egzersiz tedavisi ayrıca, sağlıklı vücut ağırlığının ve yağ miktarının uzun süreli korunmasında etkilidir. Egzersizin ayrıca iştah durumunu etkileyebileceği bildirilmektedir. Ancak oreksijenik ve anoreksijenik enzimler üzerindeki pozitif etkisine rağmen, egzersiz sonrasında bireylerin besin tüketiminde bir değişim olmadığı belirlenmiştir. Egzersiz; kas ve karaciğerde glikojenolizi, kasta glikolizi, yağ asidi oksidasyonunu, sitrik asit döngüsünü ve oksidatif fosforilasyonu, adipoz doku ve kasta lipolizi hızlandırır (118).

Obez bireylerde; kas-iskelet sistemi yaralanmalarını engelleyecek, metabolik ve kardiyovasküler risk profilini iyileştirecek, komorbiditeleri olumlu yönde etkileyecek, fiziksel uyumu artıracak, kendilerini rahat ve güvende hissetmelerini sağlayacak egzersizin reçete edilmesi gerekmektedir. Bu nedenle egzersiz kişiye özgü türde, sıklıkta, sürede ve yoğunlukta planlanmalı, uzman bir eğitmen tarafından yönetilmelidir (118,119).

Dayanıklılık egzersizi, kolayca uygulanabildiği ve yüksek düzeyde enerji harcaması sağladığı için en etkili ve popüler egzersiz türüdür. Sağlık ve uygunluk üzerine yararları nedeniyle ayrıca direnç egzersizi ve aralıklı egzersiz reçetendirilebilir. Klinik olarak önemli ağırlık kaybını (>%5) sağlamak için haftada yaklaşık 225-420 dk egzersiz yapılması önerilmektedir (120).

4.7. İntestinal Mikrobiyota ve Obezite İlişkisi

İntestinal mikrobiyotayla, obezite ve obezite ile ilgili metabolik bozukluklar arasındaki ilişki son yıllarda önemli çalışmalarda araştırılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda, intestinal mikrobiyota ile adipoz, karaciğer ve kas dokusunun makrofaj infiltrasyonunu içeren düşük dereceli inflamasyon arasında bir ilişki olduğu kabul görmüştür. Makrofaj infiltrasyonu, obeziteden başlayıp insülin direnci başta olmak üzere çeşitli metabolik bozukluklarla karakterize bir durumdur (121).

4.7.1. Besinlerden enerji üretimi

İntestinal mikrobiyotanın enerji üretimi veya yağ depolanmasını etkilediği bu nedenle ağırlık artışı veya kaybında başarıyı-başarısızlığı etkileme potansiyeline sahip olduğu belirlenmiştir (36,85). İntestinal mikrobiyotanın enerji dengesi üzerine etkileri ile ilgili en eski bulgu, doğuştan mikrobiyotası eksik mikropsuz farelere dayanmaktadır. Bu farelerin obeziteye karşı korunduğu, daha fazla enerji tüketmelerine rağmen kontrol grubundaki farelere göre daha zayıf oldukları, enerji açığının göstergesi olarak daha düşük grelin ve leptin konsantrasyonlarına sahip olduğu, plazma lipid metabolik belirteçlerini değiştirdikleri saptanmıştır (122).

İntestinal mikrobiyota, ince bağırsak villuslarında kapiller damarların yoğunluğunu artırır, bağırsak hareketlerini ve fizyolojisini etkiler, bağırsak epitelinin bütünlüğünü sağlar. Bunun sonucunda besin öğelerinin absorpsiyonu, enerji alımı ve enerji üretimi artar (121).

İntestinal mikrobiyota tarafından sindirilemeyen polisakkaritler fermentasyona uğratarak KZYA'lara dönüştürülür. Fermentasyon sonucu açığa çıkan KZYA'lar en yüksek düzeyde proksimal kolonda (70-140 mM) bulunur ve distal kolona doğru (20-70 Mm) azalır. Kısa zincirli yağ asitlerinin kolon hücreleri tarafından enerji kaynağı olarak kullanılması, enerji üretiminde artışa yol açar (80-200 kkal/gün). Bu artış, sistematik bakteriyel lipopolisakkarit (LPS) seviyesinde yükselme, bağırsak

geçirgenliğinde artış ve düşük dereceli inflamasyon ile ilişkilidir. Karbonhidrat ve lif yönüyle fakir bir beslenmeye sahip obez bireylerin gaitasında KZYA'ların, bütiratın ve bütirat üreten bakterilerin konsantrasyonu önemli derecede düşüktür (121,122).

Epitelde metabolize olmayan veya gaita ile uzaklaştırılmayan KZYA'lar kan dolaşımına katılarak portal damarlara ve daha düşük düzeyde periferik dolaşıma katılırlar. Kısa zincirli yağ asitleri arasındaki hiyerarşi bütirat > propiyonat > asetat şeklindedir ve gaitada bütirat-propiyonat-asetat molar oranlarının 20:20:60 olması uygun görülmektedir (121). Asetat ve bütirat kolondaki çeşitli dokularda absorbe edilir. Asetat, karaciğerde lipogenez için kullanılırken, propiyonat karaciğerde glukoneogenez için kullanılır. Bütirat ise kolonun enerji kaynağıdır ve histon deasetilazın inhibisyonu aracılığıyla gen ekspresyonunu etkiler. Histon deasetilazın inhibisyonu kolon kanser hücreleri döngüsünün durmasını ve apoptoz aktivasyonunu sağlar (123).

4.7.2. Endokrin fonksiyonlar

Propiyonat ve bütiratın; glikoz bağımlı insülinotropik polipeptit, grelin, glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve glukagon benzeri peptid-2 (GLP-2) hormonlarının regülasyonunda önemli bir rolü vardır. Glukagon benzeri peptid-1, pankreasın β hücrelerinin langerhans adacıklarından üretilen insülin hormonunun sekresyonunu indükler ve insülin sensitivitesini destekler. Glukagon benzeri peptid-2 ise, bağırsak epitel hücrelerinin çoğalmasını, bariyer bütünlüğünün korunmasını ve metabolik endotokseminin azalmasını sağlar (98,100). Kısa zincirli yağ asitleri enteroendokrin hormonlar üzerindeki bu etkisini serbest yağ asidi reseptörlerine (FFAR2, FFAR3) bağlanarak gerçekleştirirler. Serbest yağ asidi reseptörü 2'nin uyarılmasıyla adipositlerden leptinin ve enteroendokrin hücrelerden peptit YY'nin sekresyonu gerçekleşir. Peptit YY sekresyonu için ayrıca FFAR3 aktivasyonu gereklidir (123). Buna bağlı olarak intestinal mikrobiyota, bu hormonların anoreksijenik etkisi yoluyla iştah seviyelerini ve tokluğu etkiler (124).

4.7.3. Lipit metabolizması

İntestinal mikrobiyota konakçının lipit metabolizmasını etkileyerek enerji depolanmasını artırabilir (124). Açlığı indükleyen adipoz faktörünün (FIAF) sekresyonunu baskılar. Trigliseritleri serbest yağ asitlerine hidrolize eden lipoprotein

lipaz enziminin inhibitörü FIAF'dır. Bunun sonucunda yağ asidi absorpsiyon oranı ve adipositlerde trigliserit birikimi artar (121,124).

İntestinal mikrobiyota adenosin monofosfatla aktive olan protein kinazın (AMPK) seviyelerini değiştirerek karaciğer ve kas dokusundaki yağ birikimini düzenleyebilir. Adenosin monofosfatla aktive olan protein kinaz, hücrel enerji seviyelerinden ve periferik dokularda yağ asidi oksidasyonundan sorumludur (124). Adenosin monofosfatla aktive olan protein kinaz salınımını baskılaması sonucu; insülin sekresyonu, mitokondriyal yağ asidi oksidasyonu ve ketogenez azalır; lipogenez, kolesterol ve trigliserit sekresyonu artar (121).

4.7.4. İmmün yanıt

Obezite düşük dereceli bir inflamasyonla ilişkilidir. Gram negatif bakterilerden elde edilen LPS'ler sağlıklı bireylerde düşük seviyededir. Obez bireylerde ise LPS'ler daha yüksek düzeyde bulunur ve metabolik endotoksemiye sebep olabilir (124).

İntestinal mikrobiyota ayrıca Toll-benzeri reseptörler (TLR) aracılığıyla immün yanıtı etkileyebilir (124). Toll-benzeri reseptörler 1, 2, 4, 5, 6 ve 10 hücre yüzeyinde lokalizedirler ve patojenlere spesifik molekülleri tanırlar (125). Toll-benzeri reseptör 4; makrofajlar, adipositler ve karaciğerde proinflamatuvar sitokinlerin aktivasyonunu sağlar. Ayrıca yüksek yağlı diyet tüketildikten sonra ağırlık artışına sebep olmaktadır. Toll-benzeri reseptör 2'nin ise; yüksek yağlı diyet tüketimi sonrasında insülin direnci, enerji substrat kullanımı ve doku inflamasyonu aracılığıyla olumsuz etkilere sebep olduğu bildirilmektedir (124).

Bu alanda gerçekleştirilmiş moleküler çalışmalar intestinal mikrobiyota ve obezite arasındaki ilişkiye ışık tutmuştur. Genetik olarak obez ve zayıf olan farelerde/insanlarda dominant filumun *Firmucites* olduğu, obez farelerde/insanlarda *Bacteroidetes* spp.'nin %50 oranında daha düşük ve *Firmucites* spp.'nin %50 oranında daha yüksek olduğu, *Firmucites/Bacteroidetes* oranının arttığı ve mikrobiyal çeşitliliğin azaldığı belirlenmiştir. Bir diğer ifadeyle obezite, iki ana filumun intestinal mikrobiyota ekolojisini etkilemektedir (126-128). Fekal transplantasyon üzerinde yürütülen çalışmalarda; obez bireylerden fekal mikroplar alan farelerin, sağlıklı bireylerden fekal mikropları alan farelere göre daha fazla ağırlık artışına sahip olduğu belirlenmiştir (124,129).

4.8. Fermente Besinler

Razi (130), beslenmenin hastalıklar üzerindeki etkisini, ‘‘Hastanı önce diyetle, sonra tek ilaçla, mecbur kalırsan iki veya daha fazla ilaçla tedavi et; diyetle iyi olacak hastaya ilaç verme.’’ sözüyle ifade etmiştir. Mikropların keşfi gerçekleşmeden önce, atalarımız fermente besinlerin lezzetini, koruyucu, analjezik, uyarıcı ve yatıştırıcı etkilerini fark etmişlerdir. Fermantasyonun ilk olarak ciddi bir şekilde ne zaman gerçekleştirildiğini söylemek pek mümkün değildir; ancak 1850’ lerde, ünlü Fransız kimyager Pasteur, fermantasyonun biyolojik temelini keşfetmiş, fermantasyon sürecini başlatan ve sürdüren mikropların özel rolünü belirlemiştir (131).

Fermantasyon, bir diğer ifadeyle mayalanma terimi latince bir kelime olan ‘‘fermentum’’dan gelmektedir. Fermantasyon; kompleks organik maddelerin, bitkisel veya hayvansal kaynaklı olarak üretilen intrinsik organik katalizörlerin etkisiyle daha küçük bileşenlere kimyasal dönüşümüdür. Diğer bir ifadeyle doğal bir ayrışma sürecidir (132).

Neolitik kaplardan gerçekleştirilen gelişmiş ölçümler; bal, meyve veya pirinç içeren içeceklerin kasıtlı olarak mayalanmasının 10,000 yıl öncesine dayandığını göstermektedir. Besin üretimindeki son gelişmelere rağmen, fermente besinler önemini korumaya devam etmekte ve insan diyetinin 1/3’ ini oluşturmaktadır. Bilim insanları atalarının beslenme alışkanlıklarının sağlık üzerine olumlu etkilerini ortaya çıkardıkları için, eski zamanlarda uygulanan diyetlerin önemli bir içeriğini oluşturan fermente besinlerin üzerinde yoğunlaşmaktadırlar. Fermantasyon işleminin kimyasal bileşenlerin aktivitesi ve biyoyararlanımını indükleyerek besinlerin yararlı etkilerini artırdığı, raf ömrünü ve depolama süresini uzattığı, daha iyi bir lezzet sağladığı, beslenme ve besin güvenliğini desteklediği, besin maddelerini organik olarak koruduğu ve organoleptik özellikleri geliştirdiği bilinmektedir (107,133).

Fermente besinler, major ve minör besin bileşenlerinin kontrollü mikrobiyal büyümeleri ve enzimatik dönüşümleri yoluyla elde edilen yiyecek ve içecekler olarak tanımlanmaktadır. Kefir, yoğurt, ayran, peynir, kımız, torba yoğurt gibi fermente süt, turşu, şalgam, hardal gibi fermente sebzeler, fermente meyveler, boza gibi alkolsüz içecekler, tarhana gibi tahıl bazlı fermente besinler, fermente et (sucuk), ve kimchi (sebzelerin probiyotik laktik asit bakterileri ile fermentasyonu sonucu üretilen

geleneksel bir kore yiyeceği) gibi besinler fermente yiyecek/içecekleri oluşturmaktadır (133-135). Bu yiyecek ve içecekler, üretildikleri farklı coğrafi bölgelerdeki heterojen gelenek ve kültürel tercihlere sahiptir (136).

Fermantasyon süreci birincil metabolitlere ve mikroorganizmalara göre kategorize edilebilir. Bunlar; alkol ve karbondioksit (maya), asetik asit (*Acetobacter*), laktik asit [(*Leuconostoc*, *Lactobacillus* ve *Streptococcus*) (LAB)], propiyonik asit (*Propionibacterium freudenreichii*), amonyak ve yağ asitleridir (*Bacillus*, küfler). Mayalar veya laktik asit bakterileri, monosakkaritlerin ve disakkaritlerin, bazı durumlarda nişastanın, yüksek konsantrasyonlarını içeren ham maddeleri fermente eder. Küfler ve *Bacillus*, nişastanın hidrolizi/sakrifikasyonu için veya birincil fermantasyon sonrası ikincil olgunlaşma mikrobiyotası olarak kullanılır (133). Bu ekosistemin ilk mikrobiyal sakinleri besinin belirli besin ögesi bileşenleri ve pH koşullarına göre çevreden seçilirler. Besinlerde pH değişimlerine zemin hazırlarlar ve besinlerin çeşitli mikrobiyal türler tarafından kolonizasyonuna katkıda bulunurlar. Örneğin; lahana turşusu ve kimchi temel olarak LAB tarafından kolonize edilebile, *Leuconostoc mesenteroides* pH=4,3-5,6 aralığında, *Lactobacillus sakei* pH=4,1' de baskındır (134). Ayrıca birçok fermente besin mikrobiyal fermantasyon sonucu biyoaktif bileşenler ile peptitleri içerir ve bu bileşenler antioksidan, antimikrobiyel, antienflamatuar ve prebiyotik etkilere sahiptir (131). Buna bağlı olarak insanlar üzerinde gerçekleştirilen araştırmalar, fermente besinlerin tüketiminin kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, diyabetes mellitus ve kanser gibi immün aracılı ve metabolik hastalıklardan korunmada, laktoz intoleransı semptomlarının azaltılmasında ve genel sağlığın iyileştirilmesinde etkili olduğunu ileri sürmektedir (134,135).

4.8.1. Kefir

Kefir; Kafkas Dağları'nda meydana gelen, sütün laktik asit bakterileri ve kefir mayası ile sinbiyotik fermantasyonu sonucu üretilen, diğer fermente süt ürünleri arasında benzersiz olan doğal probiyotik içecek ve geleneksel bir besindir (137,138). Probiyotik etkisi bileşimindeki suşlardan ileri gelmektedir (139). Kefirin Türkçe'de iyi duygu anlamına gelen "keyif" kelimesinden türetildiği tahmin edilmektedir

(140). Türkçe’de kefir taneleri ve tam yağlı/yağsız sütte üretilen ‘‘iyi besin’’ anlamına gelmektedir (141).

Büyüklikleri 1-4 cm arasındaki kefir taneleri fiziksel olarak; minyatür karnabahar çiçeklerine veya beyazdan kremi sarıya kadar değişen renklerdeki patlamış mısıra, mercana ve süzme peynire benzetilmektedir (142,143). Kısmen viskoz, kabarık bir yapıya, asidik ve baskın bir tada sahiptir (142). İnek, keçi veya koyun sütünden elde edilir (144). Çoğunlukla *Streptococcus* spp., *Lactobacilli* gibi laktik asit bakterilerini içermekle birlikte, bileşiminde ayrıca asetik asit bakterileri ve patojenik olmayan mayalar bulunur (138,145). Fermantasyonda kullanılan mayalar, kefir tanesi olarak adlandırılan ekzoopolisakkaritleri ve protein komplekslerini içerir (137). Ayrıca kalsiyum, fosfor, magnezyum, mangan, demir, kobalt ve bakır gibi mineraller ile A, K, B₁, B₂, pridoksin, biotin, folik asit, B₁₂ ve C vitaminlerini içerir (146).

Kefir bu içeriği sayesinde hipertansiyonun ve iskemik kalp hastalıklarının önlenmesi, alerji, astım, yüksek kolesterol ve GİS hastalıklarının tedavisi, tümörlerin baskılanması ve antimikrobiyal etki olmak üzere birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. (147-149).

4.8.2. Tarhana

Tarhana, evlerde ve ticari olarak üretilebilen fermente bir besin ve geleneksel bir Türk yemeğidir (150). Tarihsel kayıtlar tarhananın ilk olarak Orta Asya’da üretildiğini ve sonrasında dünyanın diğer bölümlerine yayıldığını göstermektedir (151).

Karbonhidrat, protein, vitamin (B₂, pantotenik asit, folik asit, B₁₂) ve mineraller yönüyle zengin olduğu için besleyici değeri yüksektir (147). Zengin besin içeriği nedeniyle Türkiye’ de temel olarak çocuk, gebe ve yaşlıları beslemek için kullanılsa bile, bölgesel olarak atıştırılabilirlik şeklinde de tercih edilebilmektedir (152,153). Tamamlayıcı beslenme dönemindeki çocuklar için mükemmel bir besindir ve kemikleri güçlendirerek gelişimlerini olumlu yönde etkiler (154). Temel bileşenleri; buğday unu ve kırması, ırmık veya bunların karışımı, yoğurt, biber, tuz, soğan, sarımsak, domates, nane, tat ve koku verici, sağlığa zararı olmayan bitkisel maddelerdir (147). Mercimek, nohut ve soya fasulyesi gibi kurubaklagillerle, tam

buğday unu, bulgur, mısır, arpa, rüşeym ve kepeklerle zenginleştirilebilmektedir (152,153,155).

Tarhana yapımında buğday süzölmüş tuzlu yoğurtla karıştırılır ve 1-7 gün bekletilerek fermentasyon süreci başlatılır. Bu sürecin sonunda laktik asit ve alkol fermentasyonu oluşarak, kalın sulu, yapışkan bir hamur elde edilir. Bu hamur yaş tarhana olarak adlandırılır (156,157). Hamurdan avuç içi büyüklüğünde parçalar oluşturularak kurutulur ve <1 mm parçacık boyutuna öğütölür (158). Tarhana çorba şeklinde tüketilebilir. Hafif asidik, tatlı-ekşi bir tada sahiptir (152). Laktik asit ve maya fermentasyonu ile kolay sindirilebilen bir besin elde edilir (158). Bu fermentasyonla sentezlenen minör asitler ve aldehitler; proteolitik, lipolitik ve amilolitik enzimler, aroma oluştururlar (159,160). Nem içeriğinin ve pH düzeyinin (3,8-4,2) düşük seviyede olması sayesinde, uzun raf ömrüne sahiptir. Bu sayede patojen bakterilerin kontaminasyonu önlenmiş olur (161,162). Türk Standartları Enstitüsü 2282 Tarhana Standart'ında pH için bir sınır belirtilmemiş olsa bile, pH<4,5 olması ürünün muhafazası için önemlidir (163). Yapılan çalışmalarda; tarhanada *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus alimentarius*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus farciminis*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus*, *Pediococcus acidilactici*, *Leuconostoc pseudomesenteroides* ve *Weissella cibaria* laktik asit bakterileri ile *Saccharomyces cerevisiae*, *Candida humilis*, *C. glabrata* ve *Pichia kudriavzevii* mayalarının bulunduğu tespit edilmiştir (162). Ülkemizdeki farklı tarhana türleri Tablo 4.2.'de gösterilmiştir. Hollanda' da tarhonya, Finlandiya' da talkhuna, Suriye, Filistin, Ürdün, Lübnan ve Mısır'da kishk, İran ve Irak' da kushuk veya kushik, Yunanistan' da trahanas isimli tarhana benzeri tahıl ürünleri üretilmekte ve tüketilmektedir (164).

Tablo 4.2. Türkiye'deki Tarhana Çeşitleri

1. Ege tarhanası	2. Göce terhanası	3. Trakya tarhanası
4. Gediz tarhanası	5. Kiren tarhanası	6. Beyşehir tarhanası
7. Göçmen tarhanası	8. Kastamonu yaş tarhanası	9. Sivas tarhanası
10. Maraş tarhanası	11. Süt tarhanası	12. Hamur tarhanası
13. Et tarhanası	14. Üzüm tarhanası	15. Top tarhana
16. Ak tarhana	17. Kıymalı tarhana	18. Şalgamlı tarhana
19. Pancarlı tarhana	20. Tatlı tarhana	

4.9. Fermente Besinlerin Sağlık Üzerine Etkileri

4.9.1. Fermente besinler ve obezite

Disbiyozis ve intestinal mikrobiyotanın belirleyicisi olan diğer faktörler, bebeklik döneminden itibaren çocukluk, adölesanlık, yetişkinlik ve yaşlılık dönemlerinde obezite gelişim riskini önemli derecede artırabilmektedir (135). Çeşitli kuruluşlar obezitenin tedavisinde yaşam tarzı değişikliklerini önermesine rağmen günümüzde farklı yaklaşımlar mevcuttur (87). Obezitenin farmakolojik tedavisinin çeşitli yan etkileri olabildiği için bilim insanları doğal besinlerden elde edilen antiobezite ajanları üzerinde durmaktadır (165). Antiobezite ajanlar adipoz doku gelişimini ve preadipozitlerin farklılaşmasını inhibe edebilirler, lipolizi ve adipozitlerin apoptozunu indükleyebilirler. Bunun sonucunda adipoz doku kütlelerini azaltırlar (166).

Kefir, karbonhidrat ve lipitlerin sindiriminden sorumlu enzimleri bloke ederek enerji salınımını azaltmakta ve böylece obeziteye karşı hareket edebilmektedir (140). Gerçekleştirilen çalışmalarda kefir tüketiminin, daidzein, genistein ve glisin gibi izoflavon aglikonlar içeriği sayesinde α -amilaz ve pankreas lipazı inhibe ettiğini, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) ve total kolesterol seviyelerini düşürdüğünü, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) seviyesini yükselttiğini, kan glikoz seviyelerini, hepatik trigliserit birikimini ve adipoz dokuyu azalttığını, vücut ağırlığı kaybını sağladığını, karaciğer ve böbrek dokularını toksitiden koruduğunu yani obezitenin kriterlerini tersine çevirebildiğini

bildirmişlerdir (167,168). Bir diğer çalışmada; kefir tanelerinden elde edilen ekzopolisakkaritlerin, adipogenezin sağlanması yoluyla in vitro obeziteyi baskılayabildiği, vücut ağırlığı artışını yavaşlatabildiği, çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (VLDL-K) seviyesini düşürülebildiği ve adipoz doku ağırlığını azaltabildiği belirlenmiştir. Kefir tüketiminin bu antiobezite etkisini; iştah regülasyonunu sağlaması, glikoz ve lipit absorpsiyonunu azaltması, enerji alımını kısıtlaması ve bakteriyel metabolitler sayesinde gerçekleştirdiği ileri sürülmektedir (169).

4.9.2. Fermente besinler ve intestinal mikrobiyota

Fermente besinlerin en büyük yararlarından biri bileşimlerinde mevcut olan, güçlü bir mikrobiyomu teşvik eden probiyotiklerden ileri gelmektedir (131). Fermente besinlerde meydana gelen yararlı mikroorganizmalar, sindirim sistemine direnç gösterebilmekte ve intestinal ortamda hareket edebilmektedir (140). Diyet yoluyla alınan fermente besinler, intestinal mikrobiyotanın kompozisyonunu değiştirebilirler ve bu kompozisyonu, daha dengeli hale getirerek disbiyozu yol açan faktörleri baskılayabilirler. İntestinal permabilite kontrolünü geliştirebilir, sindirim sistemi enzimlerini aktif hale getirebilirler. Kısa zincirli yağ asitleri ile vitaminlerin üretimini indükleyebilir ve bariyer fonksiyonunu artırabilirler (140,143). Yani bu besinler intestinal mikrobiyotanın sağlığını olumlu yönde etkileyerek, bireylerin diyetlerine entegre edilmektedirler. Bu fermente besinler içeriğindeki yararlı mikroplarla mikrobiyotayı iyileştirmektedirler.

Metchnikoff' un çalışmasından günümüze kadar olan çalışmalar; insan sağlığı için probiyotik olarak önemli türlerin *Lactobacillus* spp. ve *Bifidobacteria* spp. olduğunu göstermiştir (143,168). İntestinal mikrobiyotadaki değişimler sonucunda meydana gelen hastalıklarda; immünomodulator ve anti-inflamatuar özellikleri, sitokin üretimi, pH değişimi, patojen yapışması için rekabet, inflamasyon kontrolü ve musin üretimi aracılığıyla intestinal homeostazı desteklediği için probiyotikler kullanılmaktadır (134). Kefir tüketiminin *Bacteroidetes* spp., *Lactobacillus* spp. ve *Lactococcus* spp. yoğunluğunu artırıp, *Firmicutes* spp., *Proteobacteria* spp. ve *Enterobacteriaceae* spp. yoğunluğunu, *Firmicutes:Bacteroidetes* spp. oranını azaltıp, lactic acid bacteria:*Enterobacteriaceae* spp. oranını artırarak mikrobiyotayı

iyileştirdiği bildirilmiştir (164,165). Probiyotikler ayrıca intestinal mikrobiyota aracılığıyla nörotransmitterleri etkileyerek bilişsel fonksiyonları ve beyin sağlığını etkileyebilmektedir (166).

Büyük endüstriler finanse etmediği için, canlı bakterilerin fermente besinlerle alımının sağlık üzerine etkilerinden çok ticari izole probiyotiklerle ilgili çalışmalar gerçekleştirilmektedir (134). Fermente besinler ile intestinal mikrobiyota arasındaki etkileşimler ve sağlık üzerine etkileri ile ilgili bağımsız çalışmalar hala ortaya çıkmasına rağmen; sağlık üzerine yararlı etkilerinin netleştirilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğuna dikkat çekilmektedir. Mikroorganizmaların tek başına veya birlikte intestinal mikrobiyota üzerine etkileri ile ilgili iyi tasarlanmış çalışmalara gereksinim vardır (36). Bu çalışmalar in vivo ve in vitro olarak gerçekleştirilebilir (170).

4.9.3. Fermente besinler ve biyokimyasal bulgular

4.9.3.1. Fermente besinler ve kan glikozu

Düzenli kefir tüketiminin; intestinal mikrobiyotayı pozitif yönde etkileme, gram negatif bakterileri ve buna bağlı olarak LPS seviyelerini, intestinal geçirgenliği, inflamasyonu ve oksidatif stresi azaltma, iskelet kas hücreleri L6 miyotüplerinde glikoz alımını artırmaları aracılığıyla kan glikoz seviyelerini geliştirdiği, insülin direncini önlediği ve insülin duyarlılığını geliştirdiği belirlenmiştir (171-173). Daha düşük seviyedeki LPS absorpsiyonu, kan glikozunun daha iyi kontrol edilmesini sağlayan insülin reseptörlerinin fonksiyonunu eski haline dönüştürebilir (171). Ayrıca enterik bir enzim olan α -glikozidazın suprese edilmesinin, postprandiyal kan glikozunu önemli derecede azalttığı ileri sürülmektedir (172). Gerçekleştirilen çalışmalarda; 2 ay boyunca 600 ml/gün kefir tüketiminin açlık kan glikoz ve HbA1c düzeylerini önemli derecede azalttığı, 30 gün boyunca düzenli kefir tüketiminin kan glikoz remisyonunu sağladığı, kefirin diyabetik ratlarda kan glikozunu 400 g/dl' den 200-300 g/dl' ye düşürdüğü, kontrol grubundaki ratlarda ise kan glikozunun daha yüksek olduğu ve sürekli yükseldiği saptanmıştır (174-177).

Düşük glisemik indekse sahip olması nedeniyle tarhananın şeker hastaları tarafından tüketimi önerilmektedir (178). Farklı bir yaklaşım olarak arpa unundan yapılan

tarhananın yüksek β -glukan içeriği (%3,55) nedeniyle diyabetik bireylerde kan glikozunu ve insülin yanıtını düzenleyebileceği bildirilmiştir (179-181).

4.9.3.2. Fermente besinler ve inflamatuvar sitokinler

İnflamasyon, vücudun yaralanmalara ve enfeksiyonlara karşı verdiği yanıttır. İnterlökin-1 beta (IL-1b), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) gibi spesifik inflamatuvar sitokinlerin salınımıyla, nükleer faktör kappa B'nin (NF- κ B) aktivasyonu ile karakterizedir (182). NF- κ B, immün ve inflamatuvar yanıtta etkin olan genlerin transkripsiyonunun sorumludur (183).

Fermente besinler dolaşımdaki inflamatuvar sitokinlerin seviyesini azaltarak, KZYA'ları üreterek ve bağırsak bariyer fonksiyonunu geliştirerek inflamasyonu modifiye eder. KZYA'lar hücrel reseptörler aracılığıyla inflamatuvar yanıtı etkiler. Bütirat; bağırsak bariyer bütünlüğünü artırır, NF- κ B aktivasyonunu, LPS'yi ve sitokin kaynaklı inflamasyonu inhibe eder (182).

4.9.3.3. Fermente besinler ve karaciğer enzimleri

Karaciğer enzimleri, karaciğer hasarı ve disfonksiyonunun biyokimyasal indikatörleridir (184). Bu enzimler; alkalik fosfat (ALP), alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST)'dır ve etkinliklerindeki artış, alkole bağı olmayan yağlı karaciğer hastalığı için bir göstergedir (185). Gerçekleştirilen çalışmalarda fermente besinlerin tüketiminin ALT ve AST seviyelerini normal seviyelere düşürdüğü ileri sürülmektedir (146,186). Ayrıca *Lactobacillus casei* ile fermente edilmiş besinler, ALT ve AST düzeylerini inhibe ederek alkole bağı karaciğer hastalığına karşı koruma sağlamaktadır (187).

4.9.3.4. Fermente besinler ve kırmızı kan hücreleri

İnsan kanında en bol bulunan ($4,2-6,1 \times 10^9$ /mL) hücre türü kırmızı kan hücreleri (RBC)' dir (188). Buna bağı olarak kan hacminin büyük bir yüzdesini oluştururlar (189). Kırmızı kan hücreleri (RBC) çekirdek, ribozom, mitokondri ile diğer organelleri içermezler ve hemoglobinin (HGB) birikmesine izin verirler. Sağlıklı bireylerde her saniye yeni oluşan 2 milyon RBC, kemik iliğinden dolaşıma katılır ve aynı zamanda yaklaşık aynı sayıda temizlenir. Bu RBC üretimi veya eritropoez; ekstrasellüler matriks proteinlere ek olarak endotelial hücreler, osteoblastlar, stromal

hücreler, hematopoietik hücreler gibi diğer hücreler ve farklı dokular tarafından kemik iliğinde RBC'lerin sürekli olarak üretildiği, sıkıca denetlenen bir süreçtir (188). Bunlar birçok mekanizma ile dokuların oksijenlenmesinde, yeterli kan basıncının ve viskozitenin sağlanmasında, dolaşımla ilgili süreçlerin kontrolünde yer almaktadır. Bu nedenle anormal RBC'ler staz retinopatisi ve retinal vasküler bozukluklara neden olabilir (190,191).

Hemoglobin; oksijenin periferik dokulara taşınmasından ve RBC'lerin şeklinin korunmasından sorumlu olan bir proteindir (188). Yetersiz ve/veya anormal yapıdaki HGB, RBC'lerin şeklini bozabilmekte, kan damarlarından akışını, işlevlerini engelleyebilmekte, yaşlı bireylerde mortalite ve morbiditeye yol açabilmektedir (192).

Hematokrit; RBC'lerin kapladığı toplam kan hacminin oranıdır ve kan viskozitesinin, kan basıncının, venöz dönüşün ve platelet yapışkanlığının belirlenmesi ile kan akışının sağlanmasında önemli bir göreve sahiptir (193-195). Kan viskozitesinin obezite derecesine göre arttığı ve android tip obezitede jinoid tip obeziteye göre kan viskozitesinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (194). Düşük seviyedeki HCT düzeylerinin Japon kadın bireylerde, artmış iskemik inme insidansı ile ilişkili olduğu bildirilirken, Batı toplumunda yüksek HCT düzeylerinin iskemik inme riskini artırdığı belirlenmiştir (196).

Kırmızı kan hücrelerinden MCV; RBC'lerin ortalama boyutu ile hacimini değerlendirmede ve anemi sınıflandırmasının (mikrositik anemi, normositik anemi, makrositik anemi) değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (197). Yüksek MCV düzeyleri ile B₁₂ vitamini ve folat eksikliği, alkolik olan /alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, malnütrisyon, kan hastalığı ve hipotiroidizm arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (197-200). Düşük MCV düzeyleri ile ise demir eksikliği, talasemi ve kronik inflamasyon arasında bir ilişki mevcuttur (199).

Kırmızı kan hücrelerinden MCH; kan hastalıkları gibi birçok patolojik durumda değişen ve eritrositin içerdiği HGB miktarını belirleyen bir parametredir (201,202). Ayrıca ısı ve beklemeden etkilenmediği için klinikte en değerli parametre olarak değerlendirilmeye başlanmıştır (201).

Kırmızı kan hücrelerinden korpüsküler hemoglobin konsantrasyonu (MCHC); paketlenmiş RBC'lerin hacmi başına HGB konsantrasyonunun bir ölçüsüdür ve HGB'nin HCT'ye bölünmesiyle hesaplanır (203,204). Bu nedenle HGB'nin sentez oranındaki azalma RBC hacmindeki azalmadan daha hızlıysa MCHC seviyelerinde düşme meydana gelmektedir. Düşük MCHC seviyesinin, fonksiyonel demir eksikliğini yansıttığı bilinmektedir (205). Bu duruma bağlı olarak dokuların oksijen seviyesinin belirlenmesinde; MCHC düzeylerinin, toplam HGB konsantrasyonuna göre daha iyi bir gösterge olabileceği düşünülmektedir (203).

Fermente besinler, fitatların demiri bağlama kapasitesini azaltmakta ve buna bağlı olarak demirin biyoyararlanımını artırmaktadır (206). Ayrıca LAB' den üretilen riboflavinin, RBC'lerin metabolizmasını koruduğu ileri sürülmektedir (207).

4.9.3.5. Fermente besinler ve beyaz kan hücreleri

Beyaz kan hücreleri (WBC); immün sistemimizin önemli bir parçasıdır, vücudumuzu enfeksiyonlara karşı korurlar ve genel sağlık durumumuz hakkında önemli bilgi verirler (208,209). Bazı fermente besinlerin WBC düzeylerini önemli derecede yükselttiği belirtilmektedir (210).

4.9.3.6. Fermente besinler ve plateletler

Plateletler; hemostaz, aterotrombotik olaylar ve venöz tromboembolizmi üzerinde etkilidir (211). Gerçekleştirilen çalışmalarda, bazı fermente besinlerin plateletlerin fonksiyonunu iyileştirdiği, oksidatif stresi önlediği ve nattokinaz biyoaktif bileşeni sayesinde platelet agregasyonunu azalttığı belirlenmiştir (212-214).

Probiyotiklerin kan hematolojisi üzerine olumlu etkilerinin olabileceği ileri sürülmüştür (215,216).

4.9.4. Fermente besinlerin organlar ve dokular üzerine etkileri

4.9.4.1. Fermente besinler ve karaciğer

Karaciğer; karbonhidratların metabolizması, safra ve albüminin üretimi, vitaminlerin depolanması, immün sistem, detoksifikasyon, kan filtrasyonu ve birçok hormonun sekresyonu üzerinde etkili olan hayati bir organdır. Karaciğer yapı ve fonksiyonlarının korunmasında doğal antioksidanlar kimyasal olarak üretilen diğer kimyasallardan daha fazla tercih edilmektedir (217).

Kefirin antioksidan içeriğinin çok oluşu karaciğer sağlığı için faydalıdır (217). Kefir ve kıymızla beslenmenin, farelerde karaciğer ve böbrek hücreleri üzerindeki etkilerinin araştırıldığı immüno-histokimyasal çalışmalarda, vücudun büyüme ve gelişmesini destekleyen platelet kaynaklı büyüme faktörleri incelenmiştir. Kefir ve kıymız tüketiminin, böbrek ve karaciğer hücrelerinde platelet kaynaklı büyüme faktörü-c (PDGF-C) ve platelet kaynaklı büyüme faktörü reseptör-alfa (PDGFR- α) ekspresyonunu artırdığı, farelerin canlı ağırlıklarındaki artışı stimüle ettiği, büyüme ve gelişmeyi desteklediği bulunmuştur (218,219).

4.9.4.2. Fermente besinler ve böbrek

Böbrekler, çeşitli esansiyel düzenleyici görevleri bulunan organlardır. Homeostatik fonksiyonlar (kan basıncının, elektrolitlerin düzenlenmesi, asit-baz dengesinin sağlanması) ve üriner sistemi regüle etmesi başta olmak üzere sağlık üzerine olumlu etkileri mevcuttur (220). Probiyotikler doğal yetenekleri sayesinde böbrek hastalıkları (kronik böbrek hastalıkları, böbrek yetmezliği, otoimmün böbrek hastalıkları, nefropati, böbrek taşı) dahil birçok hastalığın tedavisinde etkin rol oynamakta ve araştırmaların odak noktası haline gelmektedir (221-223). Kefir tüketiminin böbrek hasarını, tübüler atrofiyi ve glomerüler disfonksiyonu iyileştirici etkileri olduğu düşünülmektedir (224). Ayrıca böbrek ve damar endotelini, sinerjik oksidatif stres/anjiyotensin II eksenine karşı koruduğu, böbrek hasarının meydana gelmediği belirlenmiştir (225,226).

4.9.4.3. Fermente besinler ve pankreas

Endokrin ve ekzokrin fonksiyonlar aracılığıyla enerji metabolizmasını düzenleyen pankreas; besin öğelerinin sindiriminde görev alan, insülin ve glukagon hormonlarının salgılandığı, çeşitli hastalıkların patogeneğinde rol oynayan bir organdır (227-229). Midenin arkasındaki retroperitoneal boşlukta yer alır, 12-15 cm uzunluğunda ve 71-83 cm³ hacminde (228,230). Deneysel çalışmalar, intestinal mikrobiyotanın pankreas fonksiyonları ve hastalıkları (akut pankreatitis, kronik pankreatitis, otoimmün pankreatitis, pankreas kanserleri, diyabet) üzerine önemli etkilerinin olduğunu göstermektedir. Bu etkilerin KZYA'lar gibi bakteriyel metabolitler ve immün yanıtın modülasyonu sonucu gelişebileceği ileri sürülmektedir (231-233). Kefirin normal pankreatik β hücre ekspresyonunu ve

rejenerasyonunu geliştirdiği saptansada, sonuçların çelişkili ve daha fazla çalışmanın gerekli olduğu vurgulanmaktadır (234,235). Kefirin bu etkisi, yapısındaki aminoasitler ve peptitler gibi biyoaktif bileşenlerden kaynaklanmaktadır. Bu peptitler, yüksek düzeydeki bir biyolojik proteini ve sindirilebilirlik değerlerini stimüle ederek hücreleri korur ve yenilemeye devam eder. Pankreatik β hücre rejenerasyonu, fizyolojinin ve insülin sekresyonu restorasyonunun bir sonucu olarak pankreatik β hücre kütlesi restorasyonunu sağlar (236).

4.9.4.4. Fermente besinler ve kalp

Gerçekleştirilen alışmalar, fermente besinlerin tüketiminin kalp sağlığını koruduğunu ve kardiyovasküler hastalıkların riskini azalttığını göstermektedir (237,238). Kardiyovasküler hastalıklar, dünya çapında mortalite ve morbiditenin temel sebeplerinden biridir (239). Fermente besinler bu etkilerini, intestinal mikrobiyata modülasyonu aracılığıyla, lipit emilimini engelleme, sentezini azaltma ve kolesterolü metabolize ederek gerçekleştirirler. Bir diğer ifadeyle kan lipitlerini azaltıcı etki göstererek kardiyovasküler sağlığı korurlar (240).

İnflamasyon, kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde anahtar bir rol oynamaktadır. Fermente süt ürünlerinin bileşimlerindeki biyoaktif peptitler sayesinde, antiinflamatuvar etki göstererek kardiyovasküler sağlığı koruduğu bildirilmektedir (241).

Bu alanda gerçekleştirilen çalışmalarda kefir tüketiminin aterosklerozi önemli derecede önlediği, kardiyak hipertrofiyi, kardiyak kontraktileteyi ve iskemik hasarı azalttığı saptanmıştır (242-244).

4.9.4.5. Fermente besinler ve iskelet kas dokusu

İskelet kası; vücut kütlesinin yaklaşık %40-50' sini oluşturan vücudun en büyük dokularından biridir ve gelişimi protein sentesi ile yıkımı arasındaki denge aracılığıyla kontrol edilen kompleks bir süreçtir (245). Enerji homeostazı, metabolizma, hareket, postür ve günlük yaşamla ilgili aktiviteleri gerçekleştirme kapasitesi için elzemdir (246,247). İskelet kası çeşitli pertürbasyonlara bağlı olarak morfolojik, fizyolojik ve biyokimyasal özelliklerini değiştirebilen bir dokudur (247). Bu nedenle iskelet kas dokusunun disfonksiyonunun göstergesi olan trikarboksilik asit döngüsü ile elektron transport zincir aktivitesindeki azalma ve mitokondriyal

disfonksiyon, sağlık ve uyum üzerinde olumsuz etkilere yol açmaktadır (246). Karaciğer ve iskelet kas hücrelerindeki glikoz seviyesi, insülin aktivitesinin direkt bir göstergesidir. Kefir tüketiminin; kefir fraksiyonunda bulunan, çeşitli sıcaklık ve pH koşullarında stabil olan aktif ajan sayesinde, L6' nın iskelet kası hücrelerinde glikoz taşınmasını iyileştirmek için önemli bir etkiye sahip olduğu ileri sürölmektedir. Bu etkiyi fosfoinositid 3-kinaz yolağını aktive ederek meydana getirdiği düşünölmektedir (248). Bu nedenle düşük iskelet kas kütleli Tip2 DM için bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır (249). Kefir ile fermente edilmiş soya bazlı içeceğin iskelet kası üzerindeki oksidatif stresi bloke ederek fiziksel performansı iyileştirdiği bildirilmiştir (250). Ayrıca bir laktik asit bakterisi olan *Lactobacillus plantarum* HY7715' in iskelet kas kütleli ve fiziksel performansı artırdığı saptanmıştır (245). Serbest aminoasit ve laktat gibi molekülleri üreten *Lactobacillus* içeren fermente sütün aminoasit absorpsiyonunu, postprandial iskelet kas proteini sentezini iyileştirdiği ve iskelet kasındaki anabolik etkileri indükleyebildiği belirlenmiştir (251). Fakat probiyotiklerin kas kütleli ile kas gücünü iyileştirdiği ve dolayısıyla fiziksel performansı etkilediğine dair henüz yeterli sayıda çalışma mevcut değildir (245).

4.9.4.6. Fermente besinler ve adipoz doku

Adipoz doku, beyaz ve kahverengi yağ dokusundan oluşan kompleks bir endokrin sistemdir (252). İnsanlarda hem sağlık hem hastalık süreçlerine etki etmektedir (253). Vücut enerjisinin, glikoz homeostazının düzenlenmesinde, lipid mobilizasyonu ve dağılımda önemli bir rol oynar (254). Ayrıca proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar adipokinlerin ana kaynağıdır (253). Bu nedenle adipoz doku disfonksiyonu; obezite, insülin direnci, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, depresyon ve kardiyovasküler bozukluklara zemin hazırlamaktadır (254). *Lactobacillus paracasei*' den fermente edilen besinlerin, proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azalttığı ve adipoz doku birikimini inhibe ettiği ileri sürölmüşür (255).

4.10. İntestinal Mikrobiyotanın Belirlenmesi

Anaerobik kültür tekniği, intestinal ortamdaki bakterilerin insan sağlığı üzerindeki etkilerinin belirlenmesinde çok önemli katkılara sahiptir. Geliştirilen DNA sekanslama tekniğiyle, intestinal mikrobiyota daha kısa süre içerisinde ve daha kolay

bir şekilde analiz edilmiştir. Buna bağlı olarak intestinal mikrobiyotanın, patojenik durumda nasıl değiştiği, bu değişimin hastalık patogenezi nasıl etkilediği çalışlabilmektedir. Ayrıca intestinal mikrobiyotayı nasıl bir müdahalenin iyileştireceği belirlenebilmektedir (256).

4.10.1. Kültür yöntemi

Mitsuoka ve ark. (256) tarafından geliştirilen bir yöntemdir. Bu yöntemde seyreltilmiş gaita örnekleri, selektif ve nonselektif besiyerlerine yayılmakta, aerobik ve anaerobik koşullarda kültürlenmektedir. İzolatların cins veya türlerini belirlemek için kolonilerin fiziksel özellikleri, Gram boyama ve biyokimyasal özellikler kullanılmaktadır (256).

Kültür yönteminin bazı zorlukları vardır. Bu zorluklardan ilki, kolonileri ayırt edebilmek için bir uzman gerekmesidir. İkincisi, bakterilerin gelişiminin ortamın yapısı ve kültürlerin ön işleme tabi tutulma şekli gibi çeşitli faktörlerden etkilenmesidir (256).

4.10.2. Kültürden bağımsız diğer yöntemler

Kültür yönteminden ziyade, kültürden bağımsız yöntemler 21. yüzyılda ön plana çıkmıştır. Bu yöntemler, canlı bakteri hücrelerine gereksinim duymayan ve direkt örnekten izole edilen DNA'nın analiz edildiği bir tekniktir. Mikrobiyal toplulukların birden fazla açıdan araştırılmasını sağlar. Oldukça yüksek özgüllüğe ve duyarlılığa sahip yöntemlerdir. In vitro üretilmeyen mikroorganizmalar için avantaj sağlayarak patojenlerin doğal ortamında tespit edilmesine imkan tanırlar (257). Prokaryotlar arasında yaygın olan 16S ribozomal RNA (16S rRNA) genini hedeflerler (256).

4.10.2.1. 16S ribozomal RNA geni (16S rRNA)

16S ribozomal RNA, yüksek derecede korunan ve değişken bölgelerden oluşan, 1500 baz-çift uzunluğunda bir gendir. Bazı durumlarda 16S rDNA olarak adlandırılmaktadır (257). Korunan bölgeler, bu genin amplifikasyonunda veya sekanslanmasında primer bağlanma yeri olarak kullanılır. Değişken bölgelerdeki DNA sekans farkı, bakteri cinsi veya türlerinin ayrımı için önemlidir (256). Ayrıca bir bakteri hücresinde binlerce kopya 16S rRNA mevcut olduğu için, bu gen bölgesini hedef alan yöntemlerin duyarlılığı yüksektir (257).

16S ribozomal RNA gen bölgesini hedef alan moleküler yöntemler arasında floresan in-situ hibridizasyon, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), parmak-izi analiz yöntemleri, kantitatif PCR, dijital PCR ve DNA mikroarray yer almaktadır (257).

4.10.2.2. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)

Mikrobiyolojik etkenlerin saptanmasında vazgeçilmez bir yöntem olan ve laboratuvarlarda yaygın bir şekilde kullanılan PCR, 1980'li yılların başında keşfedilmiştir (257). Karmaşık bir DNA havuzundan spesifik bir DNA amplifikasyonunu sağlar (258). Bu yöntemde, termostabil polimerazlar ve yeni cihazlar kullanılmaktadır (257). Anlaması ve kullanımı kolay bir tekniktir. Bu yöntem sayesinde; hedef nükleik asidin milyonlarca kopyası bir saatten daha kısa sürede elde edilebilmektedir (258).

Bu PCR yönteminin avantajlarının yanı sıra dezavantajları bulunmaktadır. Örnek alımı, transport ve çalışma boyunca uygulanan farklı protokoller çalışma sonuçlarını etkileyebilmektedir (257). Ayrıca, bu yöntem aracılığıyla sadece 16S rRNA gen dizileri belli olan bakteriler tanımlanabilmektedir (259).

Her PCR testinde; DNA örneği, primerler, nükleotidler ve DNA polimeraz bulunmalıdır. Primerler saptanacak ve amplifiye edilecek kesin DNA ürününü belirtirler. DNA polimerazın üzerine inşa edilmesi için, bir uzatma noktası işlevi görürler. DNA polimeraz, PCR ürünlerini meydana getirmek için nükleotitleri birbirine bağlayan anahtar enzimdir. Bu nükleotitler DNA'da bulunan adenin, guanin, sitozin ve timin bazlarını içerirler. Bazlar PCR ürününü oluşturmak üzere DNA polimeraz tarafından kullanılan temel yapıtaşlarıdır (258).

Bu bileşenler bir test tüpünde veya 96 oyuklu levhada karıştırılır. Sonrasında tekrarlanan DNA amplifikasyon döngülerinin üç aşamada gerçekleşmesine izin veren bir makineye yerleştirilir. Makine; farklı, kesin ve önceden programlanmış adımlarla sahip olduğu termal bloğun sıcaklığını yükseltir ve düşürür. Reaksiyon solüsyonu ilk aşamada, hedef DNA'nın iki tamamlayıcı zincirinin erime noktasının üzerinde ısıtılır. Bu reaksiyon zincirlerin ayrılmasına izin verir ve denatürasyon olarak adlandırılır. İkinci aşamada spesifik primerlerin hedef DNA segmentlerine bağlanması için sıcaklık düşürülür. Bu süreç hibridizasyon olarak bilinir. Üçüncü aşamada sıcaklık tekrar yükseltilir ve DNA polimeraz, gelişen DNA zincirine nükleotidler ekleyerek

primerleri uzatabilir. Kopyalanan DNA moleküllerinin sayısı, bu üç aşamanın her tekrarında, ikiye katlanır (258).

4.10.2.2.1. PCR ürününün analizi

PCR ürünlerini görselleştirmenin iki ana yöntemi vardır. Birincisi, amplifiye DNA ürününün etidyum bromür gibi bir kimyasal boya ile boyanmasıdır. İkincisi, PCR amplifikasyonundan önce PCR primerlerini veya nükleotidlerini floresan boyalarla etiketlemedir. İkinci yöntem, etiketlerin doğrudan PCR ürünüyle birleşmesini sağlar. PCR ürününü analiz etmek için kullanılan en yaygın ve kolay yöntem, agaroz jel elektroforezidir. Bu yöntem PCR ürününün varlığının ve boyutunun belirlenmesini sağlar (258).

Spesifik bir DNA ürününün varlığını veya yokluğu saptamak için kullanılan PCR, kalitatif PCR olarak adlandırılır. Kalitatif PCR, kolonlama ve bir patojeni tanımlamak için kullanılacak iyi bir tekniktir (258).

Kantitatif gerçek zamanlı PCR ise, DNA tespiti yanısıra bilgi sağlar. Bir diğer ifadeyle, örnekte spesifik DNA veya genin ne kadarının bulunduğunu gösterir (258).

5. MATERİYAL VE METOT

5.1. Araştırmanın Süresi, Evreni ve Örneklem Seçimi

Çalışma Eylül 2019 – Mart 2020 tarihleri arasında Medipol Tıp Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirilmiştir. Araştırma örneklem büyüklüğü ve güç analizinin hesaplanması için G-Power 3.1 paket programı kullanılmıştır. %5 hata payı ve %95 güç için örneklem büyüklüğü hesaplanmıştır. Örneklemden hesaplanan korelasyon katsayısı kullanıldığında, gerekli olan minimum örneklem sayısının 31 olduğu bulunmuştur.

$$N = \left(\frac{Z\alpha + Z\beta}{C(r)} \right)^2 + 3 \quad C(r) = \frac{1}{2} \log \frac{1+r}{1-r}$$

Genel sağlık durumu iyi olan, çalışmanın başlangıcında 200-300 g ağırlığındaki dişi (n=20) ve 300-500 g arasında ağırlığındaki erkek ratlar (n=15) dahil edilmiştir. Vücut ağırlığının %15'inden daha fazla ağırlık kaybı olan, davranış bozukluğuna sahip, düzgün gıda ile su alamayan ve uyaranlara belirgin derecede azalmış yanıt veren ratlar dahil edilmemiştir.

5.2. Araştırmanın Genel Planı ve Etik Kurul Onayı

Araştırma verileri, daha önce yapılmış araştırmalardan elde edilen bilgiler doğrultusunda planlanan ve uygulanan deney protokolüyle toplanmıştır.

Bu çalışmaya, İstanbul Medipol Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu onayı (38828770-604.01.01-E.46266-04.09.2019) alındıktan sonra başlanmıştır.

5.3. Araştırmanın Hipotezleri

H1: Kefir ve/veya tarhana tüketimi, ağırlık kaybı sağlayabilir.

H2: Kefir ve/veya tarhana tüketimi, biyokimyasal ve hematolojik bulgulara olumlu değişiklikler meydana getirebilir.

H3: Kefir ve/veya tarhana tüketimi, intestinal mikrobiyotayı disbiyositten normobiosis'e dönüştürebilir.

H4: Kefir ve/veya tarhana tüketimi, organ yapı ve fonksiyonlarında olumlu değişiklikler meydana getirebilir.

5.4. Deney Hayvanlarının Temini ve Barınma Durumu

Sekiz haftalık 35 adet Wistar albino rat Medipol Tıp Araştırma Merkezi'nden temin edilmiştir. Çalışma boyunca ratlar standart ısı (20-24°C) ve ışık alan (12 saat aydınlık:12 saat karanlık) odada tutulmuştur. Dişi ve erkek ratlar üremenin engellenmesi için, 1815 m² alana sahip tecniplast type 2-3 kafeslere ayrı olarak yerleştirilmiştir. Gruplar arasında gaita kontaminasyonunun önlenmesi için, her iki kafesin her iki tarafına PVC plastik film yerleştirilmiştir.

5.5. Diyet Gruplarının Oluşturulması

Ratlar randomize olarak 5 gruba [her grup için n=7 (n=4 dişi, n=3 erkek)] ayrılmıştır.

1.Grup: Normal Diyet (ND). Normal rat yemi ile beslenen ve diyetine müdahale edilmeyen gruptur. Diyetlerine fermente besin eklenmemiştir. Bu gruptaki ratlar sağlıklı mikrobiyotaya sahiptirler.

2.Grup: Yüksek Yağlı Diyet (YYD). Yüksek yağlı diyet ile beslenen ve diyetine müdahale edilmeyen gruptur. Diyetlerine fermente besin eklenmemiştir.

3.Grup: Kefir+Yüksek Yağlı Diyet (Kefir+YYD). Yüksek yağlı diyet ile beslenen ve diyetine kefir eklenen gruptur.

4.Grup: Tarhana+Yüksek Yağlı Diyet (Tarhana+YYD). Yüksek yağlı diyet ile beslenen ve diyetine tarhana eklenen gruptur.

5.Grup: Kefir+Tarhana+Yüksek Yağlı Diyet (Kefir+Tarhana+YYD). Yüksek yağlı diyet ile beslenen ve diyetine kefir+tarhana eklenen gruptur.

Gruplardan 2, 3, 4 ve 5'te obez mikrobiyota oluşturulmuştur. Bu gruptaki ratlar 2 ay süreyle %60 yağ içeren YYD ile beslenmiştir.

Tüm gruplar için benzer standartta yemler kullanılmıştır. Yemler aynı şirkette, aynı fabrikada, aynı partide üretilmiş olup makro ve mikro besin ögesi içerikleri aynıdır (Optima, Parti Numarası: 36755, Bolu, Ağustos 2019) (Tablo 5.3.). Yüksek yağlı diyet, her 100 g standart yeme 25 g yerli tereyağ ilave edilerek hazırlanmıştır (Sek Tereyağ®, İstanbul, Türkiye) (260).

5.6. Deney Modelinin Uygulanması

Ratların başlangıç ağırlıkları kaydedilmiştir. Ratlar haftada bir kez tartılmış ve başlangıç ağırlığının %10-25'ini kazandığında obez mikrobiyotaya sahip olmuşlardır

(261). Üçüncü, 4. ve 5. gruplarda bulunan ratlar obez mikrobiyotaya sahip olduktan sonra, 4 ay süreyle gavajla beslenmişlerdir (6 mL/kg kefir ve/veya 0.2 g/kg tarhana, haftada 3 kez) (Şekil 5.1.). Kefir ve tarhana tüketim miktarları, bireylerin tıbbi beslenme tedavisinde tüketimi önerilen miktarlar baz alınarak hesaplanmıştır (70 kg vücut ağırlığı için 480 ml/gün kefir ve 15 g/gün tarhana) (262).

Çalışmanın başlangıcından itibaren, haftada 2 gün her grubun tükettiği yem miktarı ölçülmüştür. Beslenme protokolleri tamamlandıktan sonra ratlar sakrifiye edilmiştir.



Tablo 5.1. OPTIMA Tam Rat Yeminin İçeriği

Katkı Maddeleri	IU/kg
Vitaminler	
3a672a Vitamin A	36000
E671 Vitamin D3	6500
Analitik Bileşenler	%
Ham protein	25
Ham selüloz	3
Ham yağ	9.01
Ham kül	5.8
Sodyum	0.23
Kalsiyum	0.65
Fosfor	0.55
Lizin	1.42
Metiyonin	0.63
İz Elementler	mg/kg
3b202 İyot (Kalsiyum İyodat Anhidrit)	0.8
3b302 Kobalt (Kobalt II Karbonat)	0.15
E4 Bakır	10
3b 502 Mangan (Mangan Oksit)	50
3b 603 Çinko (Çinko Oksit)	50
E8 Selenyum (Sodyum Selenit)	0.15
Hammaddeler	
Soya küspesi (genetik yapısı değıştirilmiş soyadan elde edilmiştir), bonkalit, mısır (genetik yapısı değıştirilmiş mısırdan elde edilmiştir), pirinç kepeği, soya yağı (genetik yapısı değıştirilmiş soyadan elde edilmiştir), şeker pancarı melası, kalsiyum karbonat, lignosülfanat (E 565), vitamin-mineral karışımı, sodyum klorür, bentonit (1m558), kalsiyum propiyonat (E282), maya (Saccharomyces cerevisiae CNM, I-1077 (4b1711)).	



Resim 5.1. Oral Gavaj Yoluyla Diyet Müdahalesi

5.7. Kefir ve Tarhana İçeriği

Ticari kefir *Lactobacillus kefiri*, *Lactobacillus kefiranofaciens* subsp. *kefiranofaciens*, *Lactobacillus kefiranofaciens* subsp. *kefirgranum*, *Lactobacillus parakefiri*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus plantarum*, *Leuconostoc mesenteroides*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactococcus lactis* subsp. *lactis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Kluyveromyces marxianus*, *Saccharomyces cerevisiae* mikrobiyal kompozisyonunu 25.0×10^6 kob/ml düzeyinde içermektedir (Kefirzadem® 250 ml, Isparta, Türkiye) (Tablo 5.1.) (263).

Tablo 5.2. Kefirin Enerji-Besin Ögesi İçeriği (250 ml)

Besin ögesi	Birim	Miktar
Enerji	kj	247,4
	kkal	59,1
Karbonhidrat		4,8
- Şeker	g	0,0
Protein	g	3,0
Yağ		3,1
- Doymuş yağ	g	0,0
Tuz	g	0,0
Kalsiyum	mg	120,0

Ticari tarhana *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus casei*, *Pediococcus pentosaceus*, *Pediococcus acidilactici*, ve *Saccharomyces cerevisiae* mikrobiyal kompozisyonunu içermektedir (Trakya Ev Tarhanası® 250 g, Edirne, Türkiye) (Tablo 5.2.) (264).

Tablo 5.3. Tarhananın Enerji-Besin Ögesi İçeriği (100 g)

Besin ögesi	Birim	Miktar
Enerji	kj	1575,0
	kkal	377
Karbonhidrat		71,3
- Şekerler	g	4,1

Lif	g	5,8
Protein	g	14,8
Yağ		3,2
- Doymuş yağ	g	1,2
- Trans yağ		0,0
Tuz	g	3,4

5.8. Numune Alma İşlemi

Taze gaita örnekleri çalışmanın başlangıcında ve sonrasında ayda 1 kez toplanmıştır. Gaita örnekleri, DNA ekstraksiyonundan önce derin dondurucuda saklanmıştır. Hematolojik analizler için heparin kaplı tüplerde çalışmanın ilk günü, 3. ve 6. aylarında juguler venden kan örnekleri alınmıştır.

5.9. İntestinal Mikrobiyotadaki Değişimlerin Belirlenmesi

Ratlar belirlenen protokollere uygun beslendikten sonra, intestinal mikrobiyotadaki toplam mezofilik aerobik bakteri, *Lactobacillus* (*L. bacillus*), toplam coliform grubu bakteri, *Escherichia coli* (*E.coli*) ve *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) yoğunluğundaki değişim belirlenmiştir.

5.9.1. Kültürel yöntem

Toplam mezofilik aerobik bakteri. Toplam mezofilik aerobik bakteri Plate Count Agar (PCA) (Merck, Almanya) üzerinde yüzey kaplamasıyla incelenmiştir. Petri kapları 37 °C’de 48 saat inkübe edilmiştir (265).

Lactobacillus. L. bacillus, De Man, Rogosa and Sharpe Agar (MRS) (Merck, Almanya) üzerinde yüzey kaplamasıyla incelendi. Dehidre besiyeri 68,2 g/l olacak şekilde damıtık su içinde ısıtılarak eritilmiş otoklavda 121 °C’de sterilize edilip 45-50°C’ye soğutulmuştur. Besi yerinin sterilize edilmesinden sonra, %10’ luk sorbitol, 0.43 um’lik steril bir filtreden süzüldü ve 50 °C’ye soğutulmuş MRS Agar’ın içine ilave edilmiştir. Hazırlanan dilüsyonlardan 1 mL numune steril petri kaplarına alındı ve 12,5 ml MRS-sorbitol agar eklenmiştir (265).

Toplam Koliform. Toplam Koliformlar Violet Red Bile Agar (VRB) (Merck, Almanya) üzerinde yüzey kaplamasıyla incelenmiştir. Petri kapları 37 °C’de 24 saat inkübe edilmiştir (266).

Escherichia coli. *E. coli* Tryptone Bile X-glucuronide Agar (TBX) (Merck, Almanya) üzerinde yüzey kaplamasıyla incelenmiştir. Petri kapları 44 °C’de 24 saat inkübe edilmiştir (266).

Staphylococcus Aureus. *S. aureus* Baird Parker Agar (BPA) (Merck, Almanya) üzerinde yüzey kaplamasıyla incelenmiştir. Petri kapları 37 °C’de 24-48 saat inkübe edilmiştir. BPA’da tespit edilen şüpheli *S. aureus* koloniler DNase agar ile konfirme edilmiştir (267).

5.9.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

İntestinal mikrobiyota analizi için geleneksel mikrobiyolojik ekimlerin yanı sıra PCR protokolü kullanılmıştır. Bu reaksiyonunun karışımının içeriği şu şekildedir: 2µL DNA örneği, 2,5mM MgCl₂, 10mM Tris–HCl pH 8,0, 5mM KCl (her nükleotit için 0,2mM), her primer için 0,8 pmol/mL ve 1U of Taq DNA polimeraz (final 25 IL). Başlangıç denatürasyon sıcaklığı 5 dk için 94°C’ydi. Daha sonra denatürasyon için 1 saniyede 94°C ve ardından primerlerin bağlanması için 1 saniyede 55 °C ve elongasyon için 21 saniyede 72°C uygulanmıştır (toplam 35 döngü). Son olarak son elongasyon süreci için, ürünlere 72 °C’de 7 dk ısı işlem uygulanmıştır ve PCR protokolü tamamlanmıştır (268). PCR protokollerinde kullanılmak üzere çalışmada analiz edilen mikrobiyolojik parametreler için özel olarak tasarlanmış primerler gösterilmiştir (Tablo 5.4.) (269,270). Ürünleri analiz etmek için, agaroz jel elektroforezi kullanılmıştır.

Tablo 5.4. Çalışmada Kullanılan Spesifik Primer Setleri

Primer No	Sekans (5’ – 3’)	Hedef Gen / Amp (bp)	Hedef Mikroorganizma
1	AAGAACTTTGTTTAGTTTTGAGGTA	16s rRNA / 227	<i>Lactobacillus acidophilus</i>
2	CAATTTTCGTGTCCTTCG GTTAATGATAGTGTGTCGAAAC	23S / 450	<i>Escherichia coli</i>
3	AAGAACTTTGTTTCAGTTTTGAGAGTA	16s rRNA / 232	<i>Lactobacillus delbrueckii subs bulgaricus</i>
4	TTGAAACAATGTTTCAGTTTTGAGGGGC	16s rRNA / 162	<i>Lactobacillus brevis</i>
5	GTAGGTGGCAAGCGTTACC	16s rRNA / 228	<i>Staphylococcus aureus</i>

5.10. Ratlardan Kan Örneklerinin Alınması ve Analizi

Çalışmanın 0., 3. ve 6. ayında (sakrifikasyon sonrası) veteriner hekim yardımıyla, isoflurane anestezi sistemi kullanılarak kısa süreli anestezi sağlanmıştır. Her rattan 3 cc kan alınmıştır. Kan örnekleri 4000 devirde 10 dakika boyunca santrifüj edilmiştir. Santrifüje edilirken; tüpler santrifüj yuvalarına karşılıklı simetrik olacak şekilde yerleştirilmiştir ve denge tüpü kullanılmıştır. Tüp kapakları her zaman kapalı tutulmuştur. Hemogram için mor kapaklı EDTA'lı tüpler, serum için sarı kapaklı tüpler kullanılmıştır. Hemogramlar laboratuvara gönderilmiştir, serumlar ise 2 ml'lik eppendorf tüplere koyularak daha sonra analiz edilmek üzere derin dondurucuda muhafaza edilmiştir.

Biyokimyasal parametreler içerisinde; açlık kan glikozu, inflamatuvar sitokinler (IL-6, TNF- α) ve karaciğer enzimleri (ALT, AST) analiz edilmiştir. Hematolojik parametre olarak; hemoglobin (HGB), hematokrit (HCT), ortalama korpüsküler hacim (MCV), ortalama korpüsküler hemoglobin (MCH), ortalama korpüsküler hemoglobin konsantrasyonunu (MCHC) içeren kırmızı kan hücreleri (RBC), beyaz kan hücreleri (WBC) ve trombositler analiz edilmiştir.

5.11. Ratlardan Doku ve Organ Örneklerinin Alınması

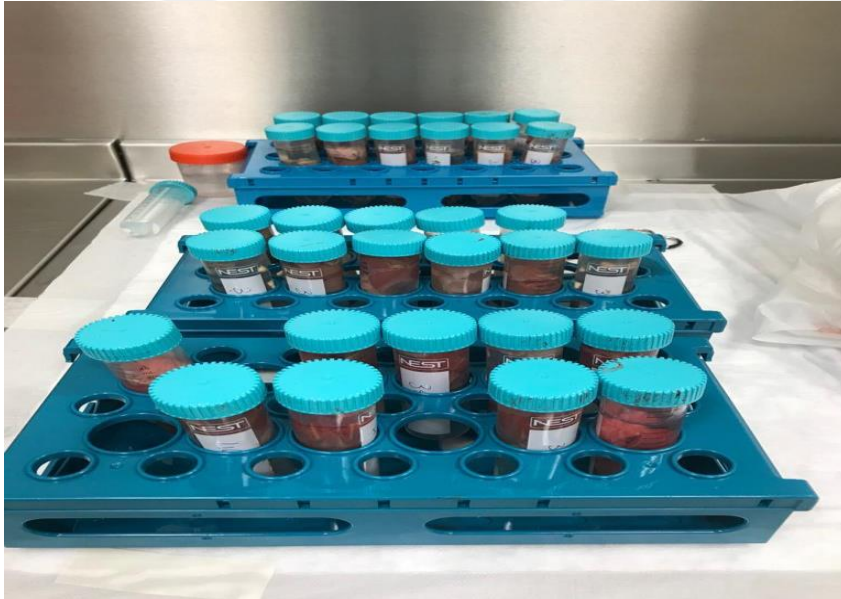
Gerekli patolojik ve histolojik incelemeleri yapmak amacıyla, çalışmanın 6. ayında, veteriner hekim yardımıyla her rattan pankreas, karaciğer, kas, adipoz ve kalp dokusu örnekleri alınmıştır (Şekil 5.2.). Örnekler 1 birim etil alkol ile 9 birim suyun karıştırılmasıyla hazırlanan çözeltinin içerisinde 50 ml' lik falconlara koyulmuştur. Doku örnekleri daha sonra analiz edilmek üzere buzdolabında saklanmıştır. Eppendorf ve falconlar parafilm ile sarılarak muhafaza edilmiştir (Şekil 5.3.).

5.12. Histopatolojik İnceleme

Yirmi dört saatlik doku tespit işleminin ardından, doku takip cihazında (Histokinet) rutin prosese tabi tutulmuşlardır. Dokular parafine gömülmüştür. Parafin doku bloklarından 4 μ m kesitler alınıp, rutin olarak yapılan Hematoksilen Eozin (HE) ile boyanarak, Nikon Eclipse Ci-L ışık mikroskopunda incelemeleri patoloji uzmanı hekimleri tarafından yapılmıştır.



Resim 5.2. Doku ve Organ Örneklerinin Alınması



Resim 5.3. Doku ve Organ Örneklerinin Muhafaza Edilmesi

5.13. İstatistik Analizler

Veriler, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak analiz edilmiştir. Bütün veriler ortama $\pm$ standart sapma (Ort $\pm$ SS) şeklinde sunulmuştur. Normallik testleri One-Sample Kolmogorov testi ve Histogram grafiği kullanılarak değerlendirilmiştir. Çoklu grupların karşılaştırılması one-way ANOVA ve Tukey's HSD posthoc testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Grup içi karşılaştırma Bonferroni çoklu karşılaştırmaları ile gerçekleştirilmiştir ve %95 güvenirlilikle fark bulunanlar farklı notasyonlarla işaretlenmiştir. Cinsiyete göre karşılaştırma independent samples t-testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Cinsiyetler içerisindeki yem tüketim miktarı ile ağırlık artışının, müdahale grupları içerisindeki yem tüketim miktarının karşılaştırması repeated measure of general linear model ile analiz edilmiştir. Tüm analizlerde güven aralığı %95'ti ve sonuçlar $p < 0,05$ için istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

6. BULGULAR

6.1. Yem Tüketim Durumu

Gruplar arasında, gruplar ve cinsiyetlerin kendi içerisinde aylık ortalama yem tüketim miktarlarında istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Diğer bir ifadeyle grupların müdahale öncesi ve sonrasındaki yem tüketimleri düzeylerinde önemli bir fark bulunmamıştır (Tablo 6.1.) (Şekil 6.1.). Cinsiyete göre aylık ortalama yem tüketim miktarları karşılaştırıldığında, çalışmanın 1., 2., 3., 4. ve 5. aylarında erkek ratların dişi ratlardan daha fazla yem tükettiği saptanmıştır. Aylık ortalama yem tüketim miktarları arasındaki bu fark özellikle çalışmanın 3., 4. ve 5. aylarında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 6.1.) (Şekil 6.2.).

Tablo 6.1. Diyet müdahalesi öncesi ve sonrası müdahaleye ve cinsiyete göre yem tüketim miktarının karşılaştırması

Diyet Müdahalesi (her grup için n=7)	Yem Tüketim miktarı (kg) (Ort±SS)						p*
	Müdahale öncesi		Müdahale sonrası				
	1.ay [†]	2. ay ^{††}	3. ay ^{†††}	4. ay ^{††††}	5. ay ^{†††††}	6. ay ^{††††††}	
ND ^a	1,97±0,21 ^{a, †}	2,12±0,18 ^{a, †}	1,34±0,10 ^{a, †}	1,59±0,29 ^{a, †}	1,88±0,39 ^{a, †}	0,95±0,11 ^{a, †}	0,78
YYD ^b	1,77±0,47 ^{a, †}	1,68±0,30 ^{a, †}	1,25±0,18 ^{a, †}	1,73±0,24 ^{a, †}	1,69±0,27 ^{a, †}	0,49±0,69 ^{a, †}	
Kefir+YYD ^c	1,64±0,03 ^{a, †}	1,71±0,15 ^{a, †}	1,33±0,18 ^{a, †}	1,52±0,03 ^{a, †}	1,78±0,15 ^{a, †}	0,96±0,01 ^{a, †}	
Tarhana+YYD ^d	1,86±0,23 ^{a, †}	1,44±0,01 ^{a, †}	1,36±0,14 ^{a, †}	1,63±0,00 ^{a, †}	1,73±0,20 ^{a, †}	1,03±0,02 ^{a, †}	
Kefir+Tarhana+YYD ^e	1,51±0,14 ^{a, †}	1,46±0,36 ^{a, †}	1,19±0,09 ^{a, †}	1,51±0,17 ^{a, †}	1,50±0,40 ^{a, †}	1,01±0,01 ^{a, †}	
p	0,15	0,75	0,75	0,76	0,78	0,06	
Cinsiyet							
Erkek ^a	1,80±0,28 ^{a, †}	1,78±0,31 ^{a, †}	1,39±0,08 ^{a, †}	1,70±0,14 ^a	1,92±0,14 ^{a, †}	0,39±0,53 ^{a, †}	0,16
Dişi ^b	1,69±0,88 ^{a, †}	1,58±0,32 ^{a, †}	1,19±0,07 ^{ba, †}	1,49±0,11 ^{ba, †}	1,52±0,18 ^{ba, †}	0,58±0,53 ^{a, †}	
p**	0,45	0,36	0,00	0,03	0,00	0,59	

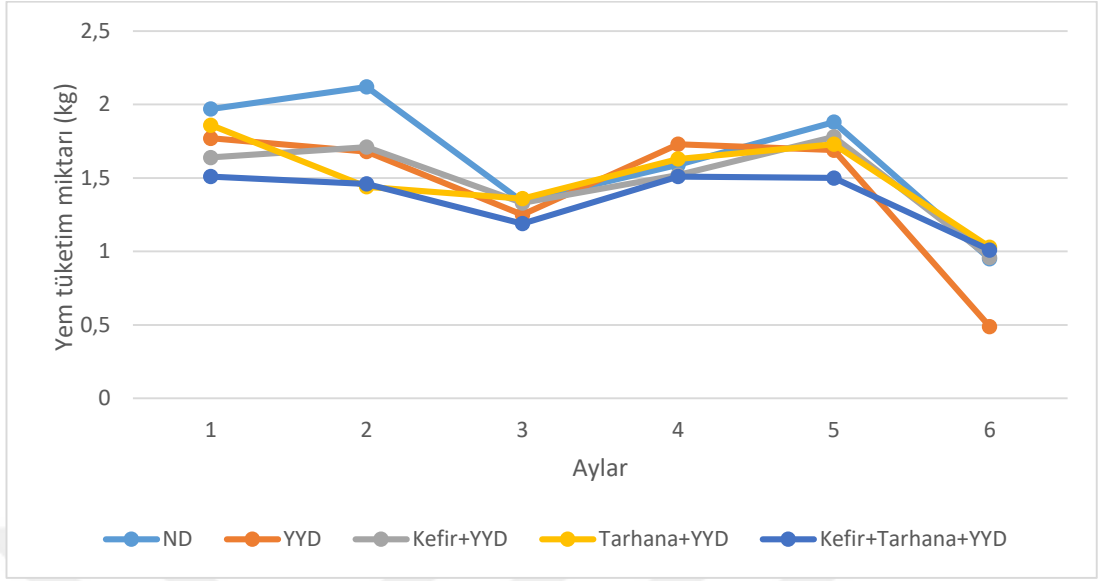
ND, Normal Diyet; YYD, Yüksek Yağlı Diyet; Kefir+YYD, Kefir+Yüksek Yağlı Diyet; Tarhana+YYD, Tarhana+Yüksek Yağlı Diyet; Kefir+Tarhana+YYD, Kefir+Tarhana+Yüksek Yağlı Diyet.

a, b, c, d, e: Harfler grupları temsil etmektedir. Çift harflerle temsil edilen gruplar arasında anlamlı bir fark olduğunu belirtmektedir. p değerleri gruplar arasındaki değişiklikler içindir ($p<0.05$).

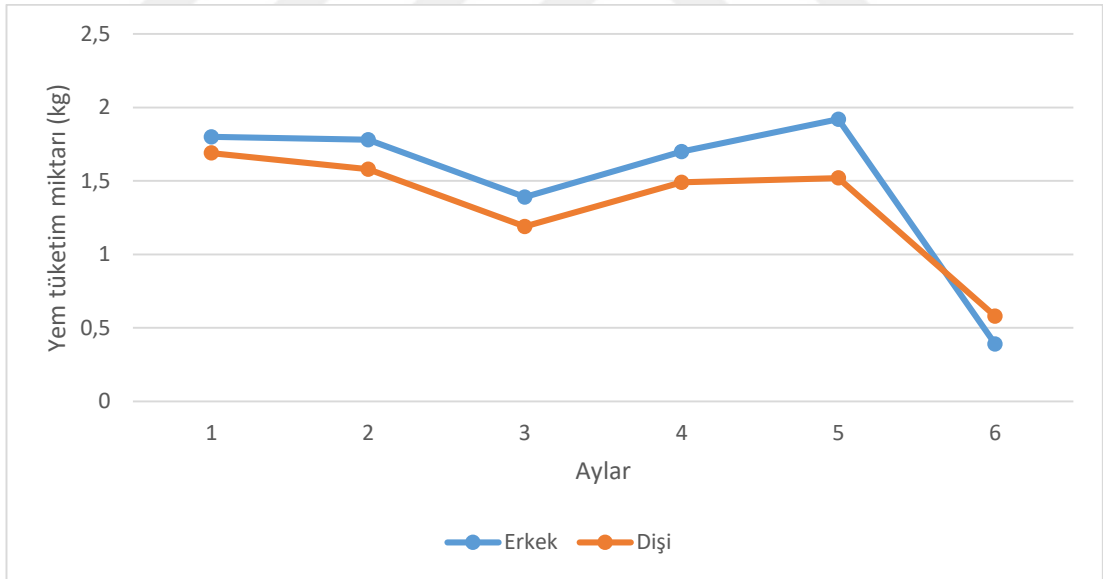
Çoklu grup karşılaştırmaları one-way ANOVA ve Tukey's HSD posthoc testleri kullanılarak gerçekleştirildi.

a, b: Cinsiyetleri ifade etmektedir. Çift harflerle temsil edilen gruplar arasında anlamlı bir fark olduğunu belirtmektedir. **p değerleri cinsiyete göre gruplar arasındaki farklılıkları temsil etmektedir. Cinsiyete göre karşılaştırmalar independent samples t-test kullanılarak gerçekleştirildi.

†, ††, †††, ††††, †††††, ††††††: Zaman noktalarını temsil etmektedir. Ortalamalardaki farklılık Bonferroni çoklu karşılaştırma ile gerçekleştirilmiştir. %95 güvenilirlikle fark bulunanlar farklı notasyonlarla işaretlenmiştir. *p değerleri gruplar içindeki değişiklikler içindir ($p<0.05$).



Şekil 6.1. Diyet müdahalesine göre müdahale öncesi ve sonrası yem tüketim miktarları



Şekil 6.2. Cinsiyete göre müdahale öncesi ve sonrası yem tüketim miktarları

6.2. Vücut Ağırlığındaki Değişim

Diyet müdahalesi öncesinde, sırasında ve sonrasında ratların sağlık koşullarında herhangi bir olumsuz durum meydana gelmemiştir. Ratların demografik özellikleri

Tablo 6.2.'de gösterilmiştir. Ağırlık artışının azaltılmasında, Kefir+YYD daha etkili bulunmuştur. Özellikle diyet müdahalesi sonrasında 3. ve 5. aylarda ağırlık artışında azalma olmuştur, ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Diyet müdahalesi öncesi ve sonrası ağırlık artışları Tablo 6.3. ve Şekil 6.3.'te gösterilmiştir. Diyet müdahalesi sonrası her iki cinsiyette ağırlık artışında yavaşlama olduğu belirlenmiştir. Bu artış çalışmanın 3. ve 4. ayında, dişi ratlarda erkeklerden daha yavaş olarak tespit edilmiştir. Cinsiyete göre ağırlık artışları Şekil 6.4.'te gösterilmiştir.

Tablo 6.2. Ratların demografik özellikleri

Grup	Cinsiyet	
	Dişi (her grup için n= 4)	Erkek (her grup için n= 3)
ND (n= 7)		
Yaş	8 hafta	8 hafta
Ağırlık (Ort $\pm$ SS)	182,75 $\pm$ 19,51	290,66 $\pm$ 32,74
YYD (n= 7)		
Yaş	8 hafta	8 hafta
Ağırlık (Ort $\pm$ SS)	188,00 $\pm$ 14,87	289,66 $\pm$ 4,16
Kefir + YYD (n= 7)		
Yaş	8 hafta	8 hafta
Ağırlık (Ort $\pm$ SS)	191,75 $\pm$ 28,19	290,66 $\pm$ 27,30
Tarhana + YYD (n= 7)		
Yaş	8 hafta	8 hafta
Ağırlık (Ort $\pm$ SS)	196,25 $\pm$ 12,57	319,66 $\pm$ 28,04
Kefir + Tarhana + YYD (n= 7)		
Yaş	8 hafta	8 hafta
Ağırlık (Ort $\pm$ SS)	200,25 $\pm$ 11,98	295,66 $\pm$ 30,92

ND, Normal Diyet; YYD, Yüksek Yağlı Diyet; Kefir+YYD, Kefir+Yüksek Yağlı Diyet; Tarhana+YYD, Tarhana+Yüksek Yağlı Diyet; Kefir+Tarhana+YYD, Kefir+Tarhana+Yüksek Yağlı Diyet.

Tablo 6.3. Diyet müdahalesi öncesi ve sonrası ağırlık artışı

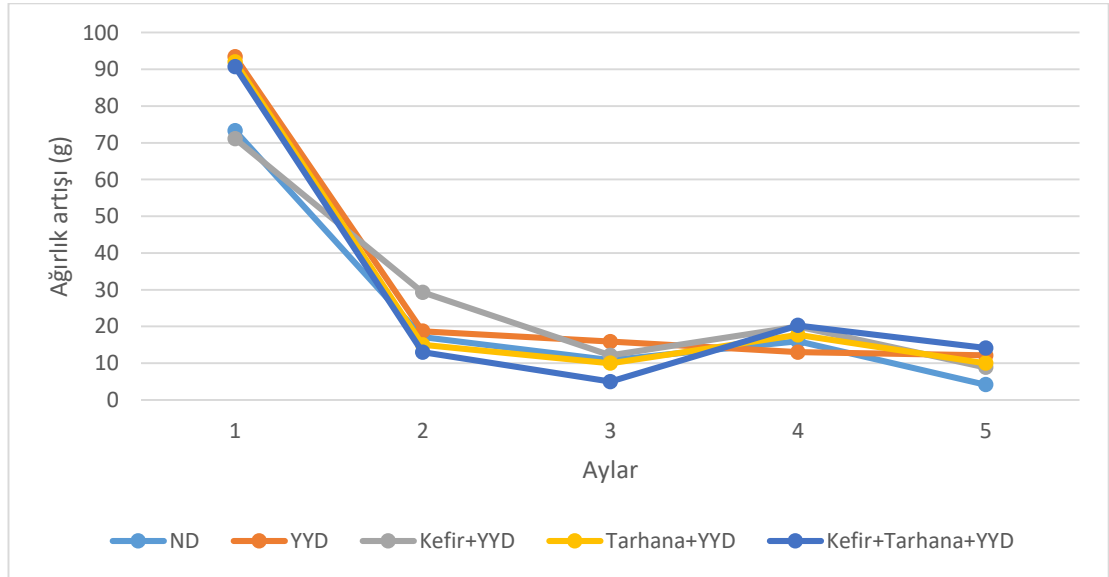
Diyet			Vücut Ağırlık Artışı (g) (Ort±SS)						
Müdahalesi (her grup için n=7)			Müdahale Öncesi		Müdahale Sonrası			p*	
			Başlangıçtaki ağırlık (g) (Ort±SS)	1.ay [†]	2.ay ^{††}	3.ay ^{†††}	4.ay ^{††††}		5.ay ^{†††††}
ND ^a			229,00±62,25	73.29±31.31 ^{a,†}	17.14±9.51 ^{a,†}	10.86±15.97 ^{a,††}	16.00±9.66 ^{a,††}	4.14±7.76 ^{a,††}	0,02
YYD ^b			231,57±55,40	93.43±27.43 ^{a,†}	18.71±12.92 ^{a,††}	15.86±13.55 ^{a,††}	13.00±13.18 ^{a,††}	12.14±11.20 ^{a,††}	0,01
Kefir+YYD ^c			235,85±60,59	71.14±40.33 ^{a,†}	29.28±18.62 ^{a,††}	12.14±10.73 ^{a,†††}	20.00±8.00 ^{a,††,††††}	8.86±10.43 ^{a,††,†††,††††}	0,04
Tarhana+YYD ^d			249,14±68,50	92.00±46.88 ^{a,†}	15.00±8.41 ^{a,††}	10.00±2.16 ^{a,††}	17.71±13.92 ^{a,††}	10.00±8.81 ^{a,††}	0,05
Kefir+Tarhana+ YYD ^e			241,14±54,69	90.71±31.45 ^{a,†}	13.00±19.82 ^{a,††}	5.00±6.58 ^{a,††}	20.29±15.91 ^{a,††}	14.14±10.70 ^{a,††}	0,02
p				0.66	0.28	0.47	0.80	0.40	

ND, Normal Diyet Kontrol; YYD, Yüksek Yağlı Diyet; Kefir+YYD, Kefir+Yüksek Yağlı Diyet; Tarhana+YYD, Tarhana+Yüksek Yağlı Diyet; Kefir+Tarhana+YYD, Kefir+Tarhana+Yüksek Yağlı Diyet.

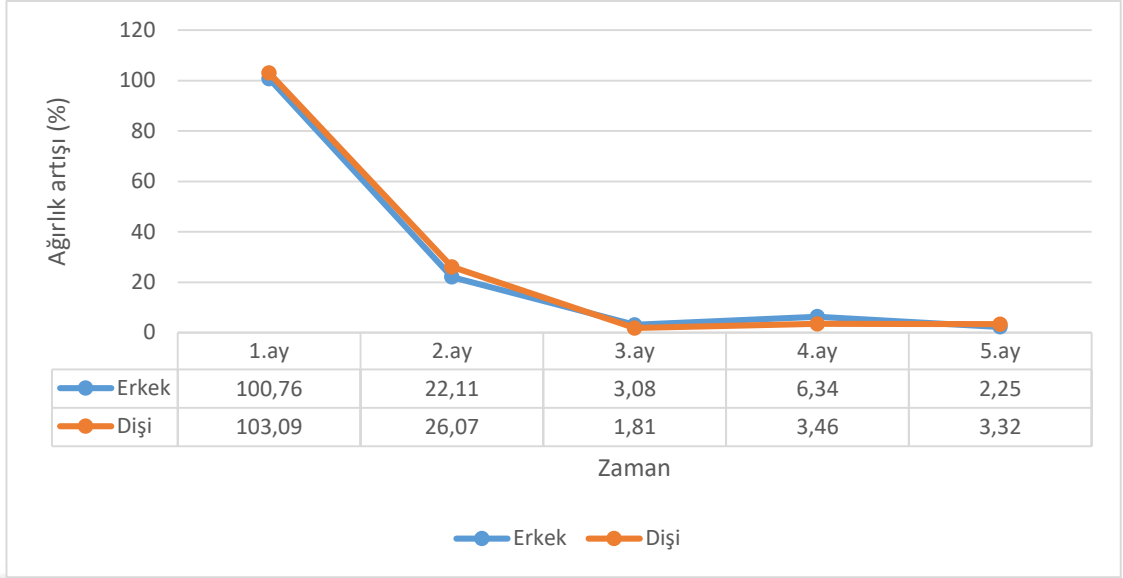
a, b, c, d, e: Harfler grupları temsil etmektedir. Harflerin temsil ettiği gruplar arasında anlamlı bir fark olduğunu belirtmektedir (p<0,05). p değeri, diyet müdahalesine göre gruplar arasındaki farklılıkları temsil etmektedir.

Çoklu grup karşılaştırmaları one-way ANOVA ve Tukey's HSD posthoc testleri kullanılarak gerçekleştirildi.

†, ††, †††, ††††, †††††: Zaman noktalarını temsil etmektedir. Ortalamalardaki farklılık Bonferroni çoklu karşılaştırma ile gerçekleştirilmiştir. %95 güvenirlikle fark bulunanlar farklı notasyonlarla işaretlenmiştir. *p değerleri gruplar içindeki değişiklikler içindir (p<0,05).



Şekil 6.3. Diyet müdahalesi öncesi ve sonrası müdahaleye göre ağırlık artışı



Şekil 6.4. Diyet müdahalesi öncesi ve sonrası cinsiyete göre ağırlık artışı

6.2. Biyokimyasal Parametreler

6.2.1. Açlık kan glikozu

Biyokimyasal parametreler çalışmanın başlangıcında referans değer aralığındaydı.

Üçüncü ayda; YYD ile diğer tüm gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,00$). Yüksek yağlı diyet ile beslenen grup, en yüksek açlık kan glikoz değerine sahip olmuştur. Yüksek yağlı diyet ile Kefir+YYD gruplarında açlık kan glikoz seviyeleri ND'ye göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p=0,00$). Kefir+YYD, Tarhana+YYD ve Kefir+Tarhana+YYD grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Altıncı ayda; ND'ye göre diğer tüm grupların açlık kan glikozunun anlamlı derecede daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Yüksek yağlı diyet ile beslenen grup, en yüksek açlık kan glikoz değerine sahip olmuştur. Kefir+Tarhana+YYD grubunun açlık kan glikozu seviyelerinin Kefir+YYD'ye göre önemli derecede daha düşük olduğu saptanmıştır ($p=0,00$).

Normal diyetle beslenen ratların açlık kan glikoz seviyelerinde bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,22$). Açlık kan glikoz seviyelerinin YYD ile 64 birim, Kefir+YYD ile 24 birim, Tarhana+YYD ile 21 birim, Kefir+Tarhana+YYD ile 17 birim arttığı tespit edilmiştir (Tablo 6.4.).

Tablo 6.4. Açlık kan glikoz seviyelerinin diyet müdahalesi öncesi ve sonrası karşılaştırması

Gruplararası Karşılaştırma				
Diyet Müdahalesi (Her grup için n=7)	Açlık Kan Glikoz Seviyesi (78-155 mg/dl) (Ort±SS)			
	0. gün	3. ay	6. ay	p*
ND ^a	96,57±0,53 ^a	95,57±3,95 ^a	99,14±4,53 ^a	0,22
YYD ^b	96,71±0,76 ^a	118,57±10,69 ^{ba, b}	160,57±2,64 ^{ba, bc, c}	0,00
Kefir+YYD ^c	96,85±0,69 ^a	109,00±4,47 ^{ca, cb, b}	120,86±2,19 ^{ca, ce, c}	0,00
Tarhana+YYD ^d	96,14±1,34 ^a	103,71±3,82 ^{db, b}	117,86±2,04 ^{da, db, c}	0,00
Kefir+Tarhana+YYD ^e	96,71±0,75 ^a	104,14±2,41 ^{eb, b}	113,85±4,98 ^{ea, eb, c}	0,00
p	0,59	0,00	0,00	

ND, Normal Diyet Kontrol; YYD, Yüksek Yağlı Diyet; Kefir+YYD, Kefir+Yüksek Yağlı Diyet; Tarhana+YYD, Tarhana+Yüksek Yağlı Diyet; Kefir+Tarhana+YYD, Kefir+Tarhana+Yüksek Yağlı Diyet.

a, b, c, d, e: Harfler grupları temsil etmektedir. Çift harflerle temsil edilen gruplar arasında anlamlı bir fark olduğunu belirtmektedir. p değerleri gruplar arasındaki değişiklikler içindir (p<0,05).

Çoklu grup karşılaştırmaları one-way ANOVA ve Tukey's HSD posthoc testleri kullanılarak gerçekleştirildi.

a, b, c: Zaman noktalarını temsil etmektedir. Ortalamalardaki farklılık Bonferroni çoklu karşılaştırma ile gerçekleştirilmiştir. %95 güvenirlilikle fark bulunanlar farklı notasyonlarla işaretlenmiştir. *p değerleri gruplar içindeki değişiklikler içindir (p<0,05).

6.2.2. Karaciğer enzimleri

Karaciğer enzimlerinden ALT ve AST seviyelerinde gruplar arasında bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Üçüncü ayda, ND grubunun ALT ve AST seviyelerinin diğer gruplara göre anlamlı derecede daha düşük olduğu bulunmuştur (p=0,00). Diyet gruplarından YYD, Kefir+YYD, Tarhana+YYD ve Kefir+Tarhana+YYD arasında bir fark saptanmamıştır (p>0,05).

Altıncı ayda ise; ND grubunun ALT ve AST seviyelerinin diğer gruplara göre anlamlı derecede daha düşük olduğu görülmüştür (p=0,00). Yüksek Yağlı Diyet grubunun ALT ve AST seviyelerinin diğer gruplara göre önemli derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,00). Kefir+YYD, Tarhana+YYD ve

Kefir+Tarhana+YYD arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0,005$) (Tablo 6.5.).

Karaciğer enzimlerinde, ND'de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık oluşmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$). Diğer diyet gruplarının ise ALT ve AST seviyelerini artırdığı bulunmuştur ($p=0,00$) (Tablo 6.5.) (Şekil 6.6.) (Şekil 6.7.).



Tablo 6.5. Alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz seviyelerinin diyet müdahalesi öncesi ve sonrası karşılaştırması

Diyet Müdahalesi (Her grup için n=7)	Gruplararası Karşılaştırma							
	ALT (23-67 U/L) (Ort±SS)				AST (50-153 U/L) (Ort±SS)			
	0. gün	3. ay	6. ay	p*	0. gün	3. ay	6. ay	p*
ND ^a	24,77±1,10 ^a	24,84±0,92 ^a	24,74±0,97 ^a	0,48	57,77±5,31 ^a	57,84±5,30 ^a	57,82±5,35 ^a	0,76
YYD ^b	24,90±1,58 ^a	30,66±1,47 ^{ba, b}	39,91±1,53 ^{ba, c}	0,00	57,80±5,25 ^a	73,91±7,12 ^{ba, b}	87,07±6,42 ^{ba, c}	0,00
Kefir+YYD ^c	25,17±0,60 ^a	31,02±0,85 ^{ca, b}	36,01±0,67 ^{ca, cb, c}	0,00	57,75±5,96 ^a	73,58±6,34 ^{ca, b}	76,45±6,00 ^{ca, cb, c}	0,00
Tarhana+YYD ^d	24,92±1,30 ^a	30,70±0,96 ^{da, b}	36,04±0,73 ^{da, db, c}	0,00	57,68±5,41 ^a	73,96±5,99 ^{da, b}	77,25±6,77 ^{da, db, c}	0,00
Kefir+Tarhana+YYD ^e	24,33±0,79 ^a	31,10±0,71 ^{ea, b}	35,97±1,06 ^{ea, eb, c}	0,00	57,69±5,78 ^a	74,61±6,81 ^{ea, b}	77,33±6,86 ^{ea, eb, c}	0,00
p	0,71	0,00	0,00		1,00	0,00	0,00	

ND, Normal Diyet Kontrol; YYD, Yüksek Yağlı Diyet; Kefir+YYD, Kefir+Yüksek Yağlı Diyet; Tarhana+YYD, Tarhana+Yüksek Yağlı Diyet; Kefir+Tarhana+YYD, Kefir+Tarhana+Yüksek Yağlı Diyet.

a, b, c, d, e: Harfler grupları temsil etmektedir. Çift harflerle temsil edilen gruplar arasında anlamlı bir fark olduğunu belirtmektedir. p değerleri gruplar arasındaki değişiklikler içindir (p<0,05).

Çoklu grup karşılaştırmaları one-way ANOVA ve Tukey's HSD posthoc testleri kullanılarak gerçekleştirildi.

a, b, c: Zaman noktalarını temsil etmektedir. Ortalamalardaki farklılık Bonferroni çoklu karşılaştırma ile gerçekleştirilmiştir. %95 güvenirlilikle fark bulunanlar farklı notasyonlarla işaretlenmiştir. *p değerleri gruplar içindeki değişiklikler içindir (p<0,05).

6.2.3. İnflamatuvar sitokinler

Çalışmanın başlangıcında grupların TNF- α ve IL-6 seviyelerinde bir farklılık olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$).

Çalışmanın 3. ve 6. ayında, ND grubunun TNF- α seviyelerinin diğer gruplara göre anlamlı derecede daha düşük olduğu bulunmuştur ($p=0,00$). Üçüncü ayda, YYD grubunun Kefir+YYD grubu hariç ($p=0,00$), fermente besin tüketen diğer gruplarla arasında bir fark olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$).

Altıncı ayda, YYD'nin diğer tüm gruplardan daha yüksek TNF- α seviyelerine sahip olduğu tespit edilmiştir ($p=0,00$). Kefir+YYD'nin seviyeleri Tarhana+YYD'ye göre anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır ($p=0,04$) (Tablo 6.6.).

Normal diyetle beslenen ratların TNF- α seviyelerinde bir farklılık bulunmamıştır ($p=0,09$). TNF- α seviyelerinin YYD ile 5 birim arttığı, Kefir+YYD ve Kefir+Tarhana+YYD ile 6 birim, Tarhana+YYD ile 5 birim azaldığı belirlenmiştir (Tablo 6.6.).

Çalışmanın 3. ve 6. ayında ND'ye göre IL-6 düzeylerinin, diğer diyet gruplarında anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,00$). Altıncı ayda YYD grubunda, diğer gruplara göre IL-6 seviyelerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p=0,00$) (Tablo 6.6.).

Normal diyetle beslenen ratların IL-6 seviyelerinde bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,37$). IL-6 seviyelerinin YYD ile 7 birim arttığı, Kefir+YYD ile 2 birim, Tarhana+YYD ile 4 birim, Kefir+Tarhana+YYD ile 3 birim azaldığı belirlenmiştir (Tablo 6.6.).

Tablo 6.6. Tümör nekrozis faktör- α ve interlökin-6 seviyelerinin diyet müdahalesi öncesi ve sonrası karşılaştırması

Diyet Müdahalesi (Her grup için n=7)	Gruplararası Karşılaştırma							
	TNF- α (pg/ml) (Ort $\pm$ SS)				IL-6 (pg/ml) (Ort $\pm$ SS)			
	0. gün	3. ay	6. ay	p*	0. gün	3. ay	6. ay	p*
ND ^a	8,02 $\pm$ 1,50 ^a	8,11 $\pm$ 1,71 ^a	8,31 $\pm$ 1,51 ^a	0,09	13,84 $\pm$ 0,98 ^a	14,07 $\pm$ 0,79 ^a	14,17 $\pm$ 0,78 ^a	0,37
YYD ^b	8,64 $\pm$ 0,84 ^a	32,79 $\pm$ 3,15 ^{ba, b}	37,44 $\pm$ 4,02 ^{ba, c}	0,00	13,99 $\pm$ 0,84 ^a	28,19 $\pm$ 2,47 ^{ba, b}	35,55 $\pm$ 3,51 ^{ba, c}	0,00
Kefir+YYD ^c	8,38 $\pm$ 0,89 ^a	26,85 $\pm$ 3,29 ^{ca, cb, b}	20,81 $\pm$ 2,25 ^{ca, cb, c}	0,00	13,64 $\pm$ 1,81 ^a	27,74 $\pm$ 2,83 ^{ca, b}	25,21 $\pm$ 1,95 ^{ca, cb, c}	0,00
Tarhana+YYD ^d	8,42 $\pm$ 0,83 ^a	29,19 $\pm$ 1,04 ^{da, b}	24,92 $\pm$ 2,07 ^{da, db, dc, c}	0,00	13,70 $\pm$ 1,30 ^a	29,28 $\pm$ 1,72 ^{da, b}	25,96 $\pm$ 0,93 ^{da, db, c}	0,00
Kefir+Tarhana+YYD ^e	8,33 $\pm$ 1,29 ^a	30,20 $\pm$ 2,75 ^{ea, b}	24,70 $\pm$ 2,23 ^{ea, eb, c}	0,00	14,47 $\pm$ 0,90 ^a	28,86 $\pm$ 2,48 ^{ea, b}	25,99 $\pm$ 2,32 ^{ea, eb, c}	0,00
p	0,89	0,00	0,00		0,72	0,00	0,00	

ND, Normal Diyet Kontrol; YYD, Yüksek Yağlı Diyet; Kefir+YYD, Kefir+ Yüksek Yağlı Diyet; Tarhana+YYD, Tarhana+Yüksek Yağlı Diyet; Kefir+Tarhana+YYD, Kefir+Tarhana+Yüksek Yağlı Diyet.

a, b, c, d, e: Harfler grupları temsil etmektedir. Çift harflerle temsil edilen gruplar arasında anlamlı bir fark olduğunu belirtmektedir. p değerleri gruplar arasındaki değişiklikler içindir (p<0,05).

Çoklu grup karşılaştırmaları one-way ANOVA ve Tukey's HSD posthoc testleri kullanılarak gerçekleştirildi.

a, b, c: Zaman noktalarını temsil etmektedir. Ortalamalardaki farklılık Bonferroni çoklu karşılaştırma ile gerçekleştirilmiştir. %95 güvenirlilikle fark bulunanlar farklı notasyonlarla işaretlenmiştir. *p değerleri gruplar içindeki değişiklikler içindir (p<0,05).

6.3. Hematolojik Parametreler

Çalışmanın başlangıcında tüm hematolojik parametrelerin referans aralıkta olduğu ve gruplar arasında bir fark olmadığı belirlenmiştir.

Çalışmanın 3. ayında; diğer tüm grupların RBC, HCT, MCV, HGB, MCH, MCHC, PLT ve WBC seviyelerinin ND'ye göre anlamlı derecede daha düşük olduğu saptanmıştır ($p=0,00$).

Çalışmanın 6. ayında ise; YYD ve Kefir+Tarhana+YYD'nin RBC değerleri ND'ye göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ($p=0,00$). Kefir+Tarhana+YYD'nin HCT seviyesinin ND'ye göre anlamlı derecede daha düşük olduğu tespit edilmiştir ($p=0,04$). Grupların MCV ve MCH seviyeleri arasında önemli bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Tüm grupların HGB, PLT ve WBC seviyelerinin ND'ye göre anlamlı derecede daha düşük olduğu belirlenmiştir ($p=0,00$). Yüksek yağlı diyet, Kefir+YYD, Tarhana+YYD'nin MCHC seviyelerinin ND'ye göre anlamlı derecede daha düşük olduğu gözlenmiştir ($p=0,00$) (Tablo 6.7.).

Çalışma süresince ND grubunun hematolojik parametrelerinde önemli bir değişim meydana gelmemiştir. Kefir+YYD grubunda RBC ve HCT, Tarhana+YYD grubunda PLT, Kefir+Tarhana+YYD grubunda MCV, MCH ve MCHC değerleri diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur. Kefir+YYD tüketiminin RBC ($p=0,00$), HCT ($p=0,00$), HGB ($p=0,00$) ve MCH ($p=0,00$) değerlerini diğer gruplara göre daha fazla artırdığı belirlenmiştir. Tarhana+YYD tüketiminin PLT ($p=0,00$) ve WBC ($p=0,00$) değerlerini diğer gruplardan daha fazla artırdığı saptanmıştır. Kefir+Tarhana+YYD tüketiminin MCV ($p=0,08$) ve MCHC ($p=0,00$) değerlerini daha fazla artırdığı bulunmuştur (Tablo 6.7.).

Tablo 6.7. Hematolojik parametrelerin diyet müdahalesi öncesi ve sonrası karşılaştırması

Hematolojik Parametreler	Post-Pre	ND ^a (n=7)	YYD ^b (n=7)	Kefir+YYD ^c (n=7)	Tarhana+YYD ^d (n=7)	Kefir+Tarhana+YYD ^e (n=7)	p
RBC (7.27-9.65 X million/mm ³)	6. ay	8.06±1.12 ^a	5.72±1.88 ^{ba, b, a}	6.90±1.89 ^b	6.13±1.57 ^b	5.44±1.34 ^{ea, b}	0.00
	3. ay	8.23±0.90 ^a	5.12±0.95 ^{ba, b}	5.02±0.79 ^{ca, b}	5.25±0.98 ^{da, b}	4.61±0.63 ^{ea, b}	0.00
	0. gün	8.58±1.42 ^a	8.53±1.25 ^a	7.63±1.14 ^a	8.35±1.50 ^a	8.66±1.06 ^a	0.59
	p*	0.72	0.00	0.02	0.02	0.00	
HCT (39-53 %)	6. ay	44.00±0.81 ^a	30.85±11.59 ^b	34.85±9.90 ^{b, a}	32.71±10.19 ^{b, a}	30.14±7.60 ^{ea, b}	0.04
	3. ay	44.69±0.73 ^a	24.31±0.98 ^{ba, b}	26.77±2.70 ^{ca, b}	27.93±3.26 ^{da, b}	25.78±3.04 ^{ea, b}	0.00
	0. gün	44.27±3.14 ^a	45.97±1.96 ^a	45.17±4.43 ^a	44.25±3.52 ^a	47.80±4.28 ^a	0.33
	p*	0.24	0.00	0.00	0.00	0.00	
MCV (49-58 um ³)	6. ay	53.57±6.34 ^a	52.28±4.43 ^{b, a}	50.85±5.58 ^{b, a}	52.57±4.92 ^a	55.14±4.84 ^a	0.66
	3. ay	53.57±0.78 ^a	51.42±0.97 ^{ba, b}	51.42±0.97 ^{ca, b}	51.71±0.75 ^{da, a}	50.78±0.56 ^{ea, a}	0.00
	0. gün	53.28±1.60 ^a	53.75±1.29 ^a	54.56±2.14 ^a	53.43±1.58 ^a	52.98±2.42 ^a	0.57
	p*	0.85	0.04	0.05	0.25	0.08	
HGB (13.7-17.6 g/dl)	6. ay	16.28±0.75 ^a	9.72±3.57 ^{ba, b}	10.98±3.78 ^{ca, b}	10.41±3.44 ^{da, a}	10.22±2.43 ^{ea, c}	0.00
	3. ay	16.49±0.75 ^a	7.25±1.05 ^{ba, b}	7.37±1.36 ^{ca, b}	7.81±1.52 ^{da, a}	7.57±1.41 ^{ea, b}	0.00
	0. gün	15.91±0.60 ^a	15.63±1.08 ^a	16.48±0.48 ^a	16.69±0.66 ^a	15.90±0.63 ^a	0.05
	p*	0.44	0.00	0.00	0.25	0.00	
MCH (17-20 pg)	6. ay	16.85±2.26 ^a	16.85±2.91 ^{b, a}	16.00±2.08 ^{b, a}	16.57±2.14 ^{b, a}	19.14±1.57 ^a	0.11
	3. ay	17.71±0.75 ^a	15.42±0.53 ^{ba, b}	15.71±0.48 ^{ca, b}	15.42±0.53 ^{da, b}	15.71±0.75 ^{ea, b}	0.00
	0. gün	18.26±1.16 ^a	18.20±0.76 ^a	18.22±0.76 ^a	17.77±0.30 ^a	18.54±1.06 ^a	0.59
	p*	0.50	0.00	0.00	0.00	0.00	
MCHC (33-38 g/dl)	6. ay	36.28±0.48 ^a	32.00±3.26 ^{ba, b}	31.14±1.57 ^{ca, c}	31.14±1.51 ^{da, b}	33.85±2.34 ^c	0.00
	3. ay	36.41±0.56 ^a	28.00±2.94 ^{ba, b}	27.00±1.29 ^{ca, b}	28.71±1.49 ^{da, b}	27.57±2.29 ^{ea, b}	0.00
	0. gün	36.82±1.27 ^a	37.05±1.18 ^a	36.62±1.31 ^a	36.91±1.10 ^a	37.34±0.97 ^a	0.83

	p*	0.34	0.00	0.00	0.00	0.00	
PLT (638-1117 X bin/mm³)	6. ay	643.85±0.89 ^a	142.42±15.43 ^{ba, b}	138.85±19.33 ^{ca, b}	147.14±18.09 ^{da, b}	139.71±17.00 ^{ea, b}	0.00
	3. ay	643.28±0.48 ^a	133.57±9.30 ^{ba, b}	134.28±5.67 ^{ca, b}	129.08±7.04 ^{da, b}	132.71±9.39 ^{ea, b}	0.00
	0. gün	643.02±3.06 ^a	641.67±3.51 ^a	640.30±2.47 ^a	642.28±2.69 ^a	644.00±2.08 ^a	0.17
	p*	0.26	0.00	0.00	0.00	0.00	
WBC (2.0-8.25 X bin/mm³)	6. ay	5.52±0.17 ^a	0.58±0.13 ^{ba, b}	0.68±0.23 ^{ca, b}	0.68±0.30 ^{da, b}	0.60±0.23 ^{ea, b}	0.00
	3. ay	5.38±0.18 ^a	0.35±0.10 ^{ba, b}	0.39±0.08 ^{ca, b}	0.36±0.10 ^{da, b}	0.36±0.09 ^{ea, b}	0.00
	0. gün	5.34±0.21 ^a	5.31±0.23 ^a	5.46±0.28 ^a	5.30±0.29 ^a	5.29±0.31 ^a	0.77
	p*	0.17	0.00	0.00	0.00	0.00	

ND, Normal Diyet; YYD, Yüksek Yağlı Diyet; Kefir+YYD, Kefir+ Yüksek Yağlı Diyet; Tarhana+YYD, Tarhana+Yüksek Yağlı Diyet; Kefir+Tarhana+YYD, Kefir+Tarhana+Yüksek Yağlı Diyet.

a, b, c, d, e: Harfler grupları temsil etmektedir. Çift harflerle temsil edilen gruplar arasında anlamlı bir fark olduğunu belirtmektedir. p değerleri gruplar arasındaki değişiklikler içindir (p<0,05).

Çoklu grup karşılaştırmaları one-way ANOVA ve Tukey's HSD posthoc testleri kullanılarak gerçekleştirildi.

a, b, c: Zaman noktalarını temsil etmektedir. Ortalamalardaki farklılık Bonferroni çoklu karşılaştırma ile gerçekleştirilmiştir. %95 güvenirlilikle fark bulunanlar farklı notasyonlarla işaretlenmiştir. *p değerleri gruplar içindeki değişiklikler içindir (p<0,05).

6.3. Kefir ve Tarhana Tüketiminin İntestinal Mikrobiyota Üzerine Etkileri

6.3.1. Toplam mezofilik aerobik bakteri

Toplam mezofilik aerobik bakteri sayısında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Diğer bir ifadeyle; tüm diyet gruplarının mikrobiyolojik parametre üzerine herhangi bir etkisi bulunmamıştır (Tablo 6.8.).

6.3.2. *Lactobacillus* spp.

Diyetlere kefir, tarhana ve kefir+tarhana eklenmesi mikrobiyolojik parametre ile pozitif yönde, istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde etkili bulunmuştur. Kefir+YYD, Tarhana+YYD ve Kefir+Tarhana+YYD tüketimi normal şartlar altında intestinal florada bulunan *Lactobacillus* türlerinin üremesini indüklemiştir (Resim 6.1.) (Tablo 6.8.).

6.3.3. Toplam koliform grubu bakteri

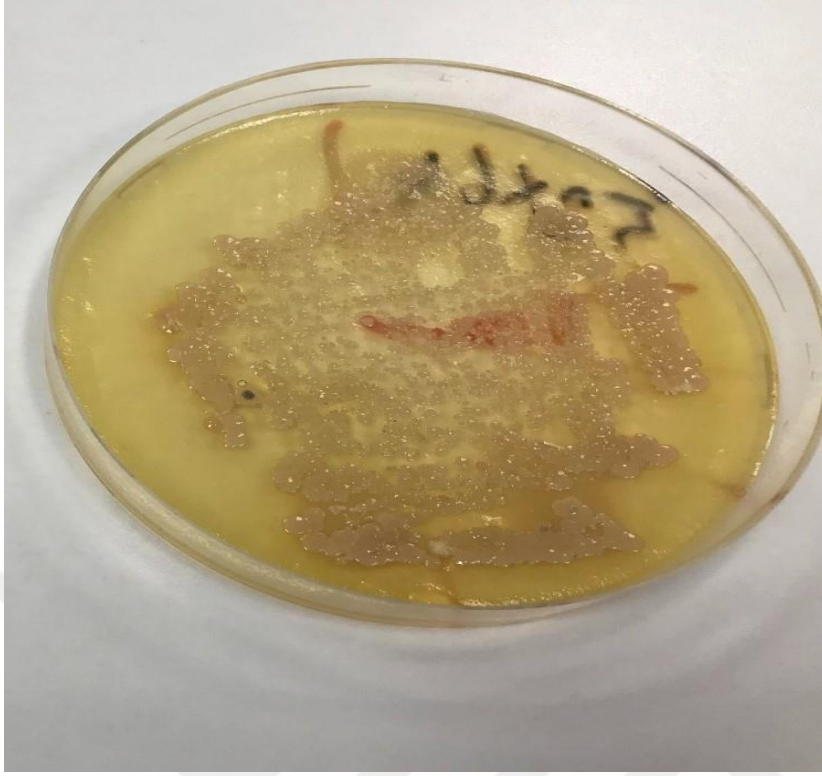
Diyetlere ya kefir ya tarhana veya ikisinin birlikte eklenmesi mikrobiyolojik parametreyi negatif yönde etkilemiştir ($p<0,05$). Bu yiyeceklerin tüketilmesinin, normal şartlar altında intestinal florada bulunan toplam koliform grubu bakterilerin üremesini engellediği saptanmıştır (Resim 6.2.) (Tablo 6.8.).

6.3.4. *E. coli*

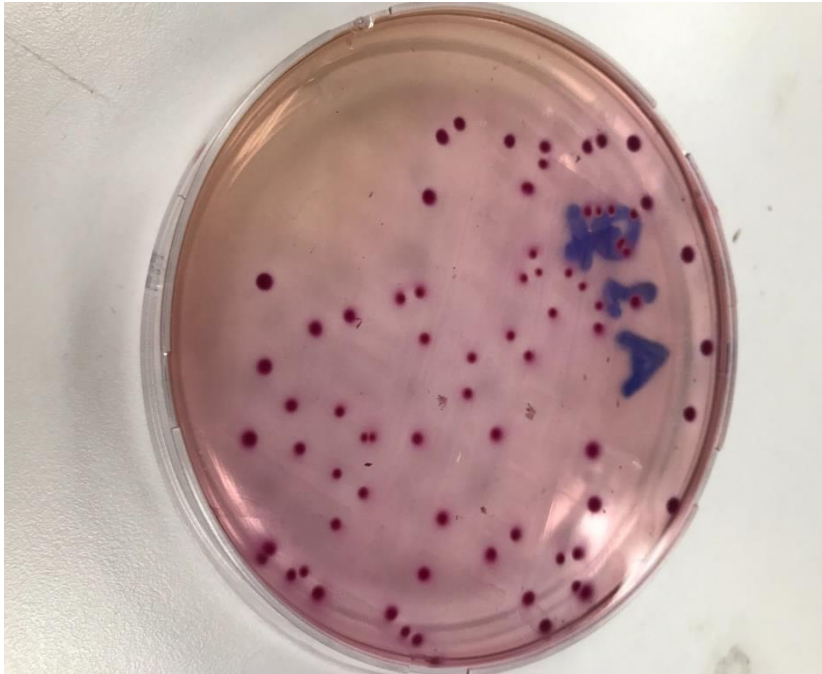
Diyetlere ya kefir ya tarhana veya ikisinin birlikte eklenmesi mikrobiyolojik parametreyi negatif yönde etkilemiştir ($p<0,05$). Bu yiyeceklerin tüketilmesinin, normal şartlar altında intestinal florada bulunan *E. coli*'nin üremesini engellediği bulunmuştur (Resim 6.3.) (Tablo 6.8.).

6.3.5. *S. aureus*

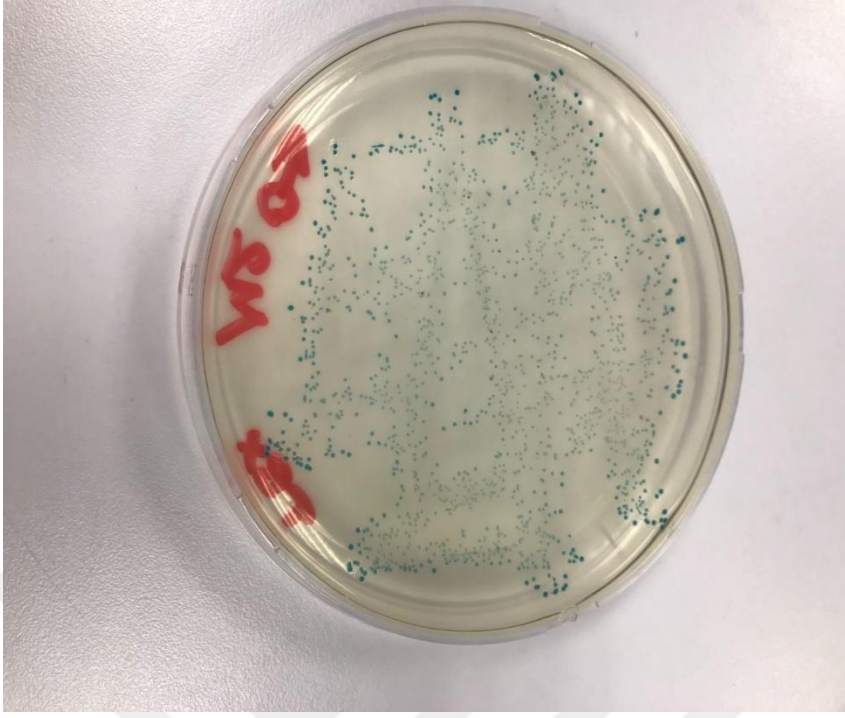
S. aureus sayılarında gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Mikrobiyolojik parametre üzerine diyetlerin herhangi bir etkisi bulunmamıştır (Tablo 6.8.).



Resim 6.1. MRS agarda üreyen *Lactobasiller*



Resim 6.2. VRB agarda üreyen koliform grubu bakteriler



Resim 6.3. TBX agarda üreyen *Esherichia coli*

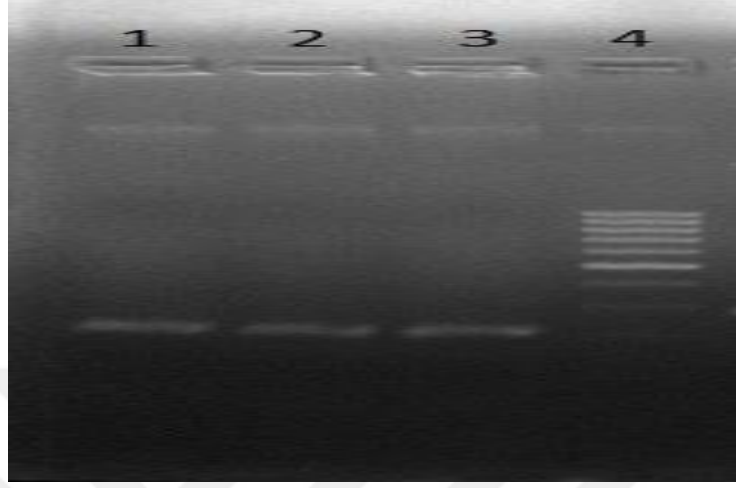
Tablo 6.8. Diyet müdahalesi ile intestinal mikrobiyotanın korelasyonu

Toplam mezofilik aerobik bakteri (Her grup için n=7)		ND (n=7)	YYD (n=7)	Kefir+YYD (n=7)	Tarhana+YYD (n=7)	Kefir+Tarhana+YYD (n=7)
ND	r	1.000	.182	-.120	.286	.342
	p		.086	.099	.101	.201
YYD	r	.182	1.000	.902	.011	.212
	p	.086		.144	.034	.111
Kefir+YYD	r	-.120	.902	1.000	-.065	.789
	p	.099	.144		.100	.024
Tarhana+YYD	r	.286	.011	-.0605	1.000	.689
	p	.101	.034	.100		.082
Kefir+Tarhana+YYD	r	.342	.212	.789	.689	1.000
	p	.201	.111	.024	.082	
<i>Lactobacillus</i> (Her grup için n=7)						
ND	r	1.000	.088	-.072	.590	.509
	p		0.099	.000	.001	.004
YYD	r	.088	1.000	.777	.256	.905
	p	.099		.003	.000	.001
Kefir+YYD	r	-.072	.777	1.000	.854	.609
	p	.000	.003		.063	.291
Tarhana+YYD	r	.590	.256	.854	1.000	.343
	p	.001	.000	.063		.129
Kefir+Tarhana+YYD	r	.509	.905	.609	.343	1.000
	p	.004	.001	.291	.129	

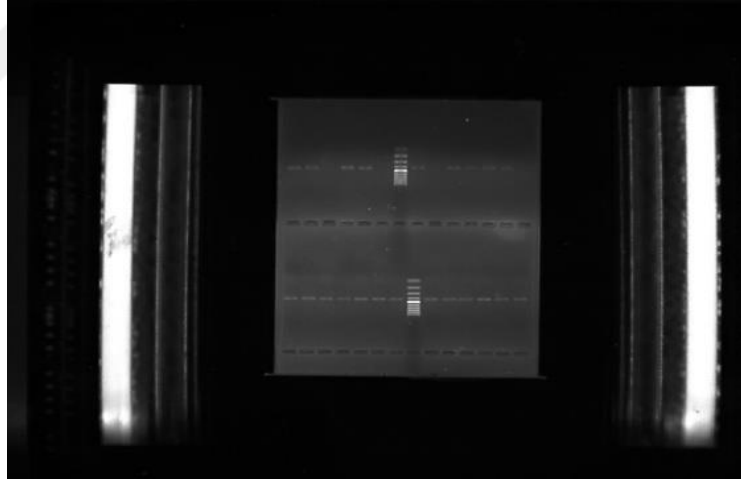
Toplam koliform grubu bakteri (Her grup için n=7)						
ND	r	1.000	.453	.276	.118	.391
	p		.032	.002	.001	.003
YYD	r	.453	1.000	.464	.106	.045
	p	.032		.001	.002	.000
Kefir+YYD	r	.276	.464	1.000	-.084	.044
	p	.002	.001		.587	.161
Tarhana+YYD	r	.118	.106	-.084	1.000	.367
	p	.001	.002	.587		.175
Kefir+Tarhana+YYD	r	.391	.045	.044	.367	1.000
	p	.003	.000	.161	.175	
<i>E. coli</i> (Her grup için n=7)						
ND	r	1.000	.299	.397	.251	-.048
	p		.028	.002	.002	.001
YYD	r	.299	1.000	.233	.674	.098
	p	0.028		0.002	0.004	0.000
Kefir+YYD	r	.397	.233	1.000	.368	.882
	p	0.002	0.002		0.077	0.061
Tarhana+YYD	r	.251	.674	.368	1.000	.446
	p	0.002	0.004	0.077		0.043

Kefir+Tarhana+YYD	r	-.048	.098	.882	.446	1.000
	p	0.001	0.000	0.061	0.043	
<i>S. aureus</i> (Her grup için n=7)						
ND	r	1.000	.089	.689	.888	.444
	p		.034	.027	.197	.041
YYD	r	.089	1.000	.784	.600	.438
	p	.034		.030	.090	.070
Kefir+YYD	r	.689	.784	.573	1.000	-.675
	p	.027	.030	.028		.010
Tarhana+YYD	r	.888	.600	1.000	-.199	.573
	p	.197	.090		.009	.028
Kefir+Tarhana+YYD	r	.444	.438	-.675	.573	1.000
	p	.041	.070	.010	.028	

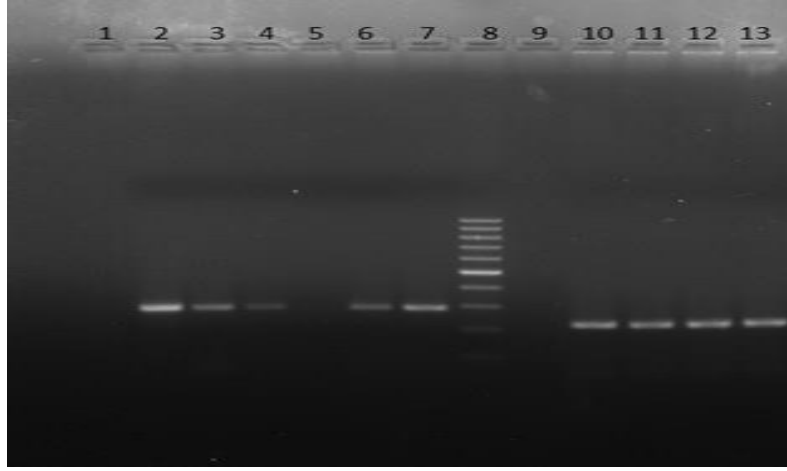
İntestinal mikrobiyota analizi için uygulanan PCR protokollerinin bulguları gösterilmiştir (Resim 6.4.-6.6.).



Resim 6.4. *Esherichia coli* için PCR amplifikasyonu



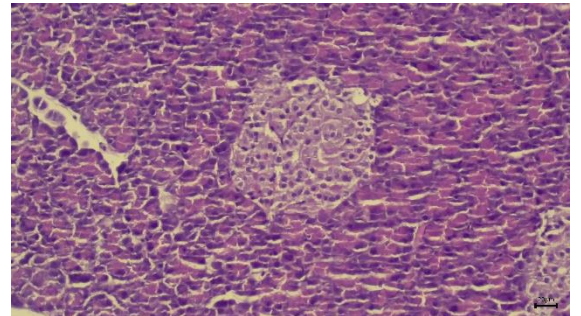
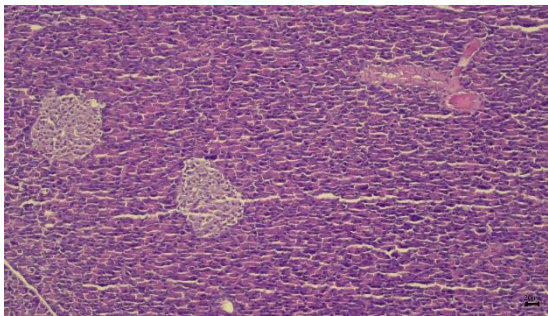
Resim 6.5. *Lactobacillus* için PCR amplifikasyonu



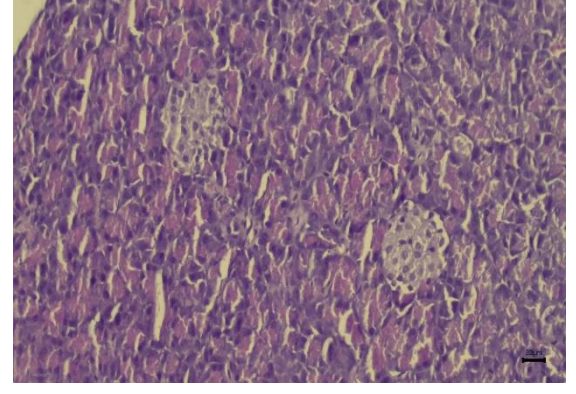
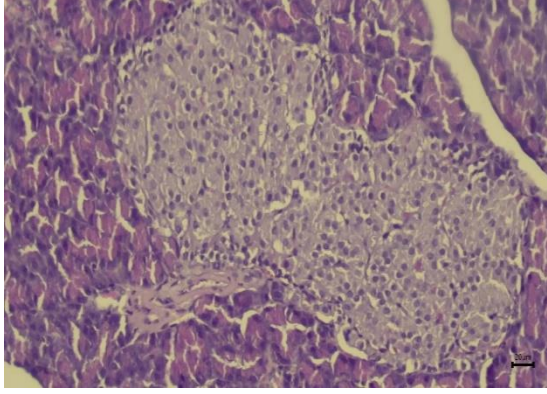
Resim 6.6. *Staphylococcus aureus* için PCR amplifikasyonu

6.4. Organ Yapı ve Fonksiyonları

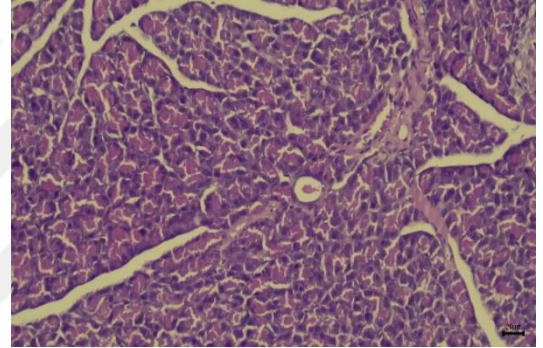
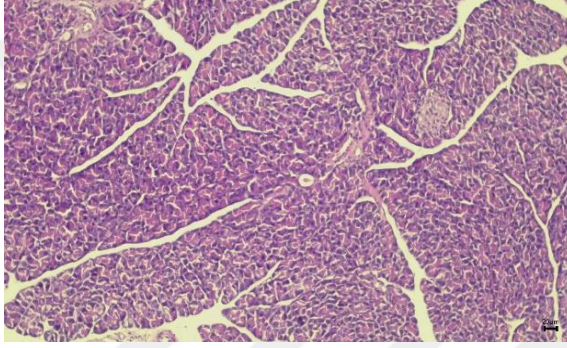
Normal diyet grubunda karaciğer, böbrek, pankreas, kalp, iskelet kas dokusu ve adipoz dokularının normal morfolojide olduğu, tüm organlarda patolojik bir değişime rastlanmadığı belirlenmiştir. Yüksek yağlı diyet grubunda ise; karaciğer dokusunda hepatositlerin sitoplazmasında granüler yapılar rastlanmıştır. Kalp dokusunda kas demetleri arasında polimorf ve mononükleer yangı hücreleri görülmüştür. Bu doku içinde bir alanda parazit kesiti dikkati çekmiştir. İncelenen diğer organların histolojileri normal sınırlarda bulunmuştur. Karaciğer dokusunda parankim dejenerasyonu, kalp dokusunda ise myokarditis izlenmiştir. Kefir+YYD, Tarhana+YYD, Kefir+Tarhana+YYD gruplarında; yağlı bir karaciğer dokusu ve adipoz doku benzeri yumuşak doku saptanmıştır. Organların histolojilerinin ve patolojilerinin normal sınırlarda olduğu tespit edilmiştir (Resim 6.7.-6.18.).



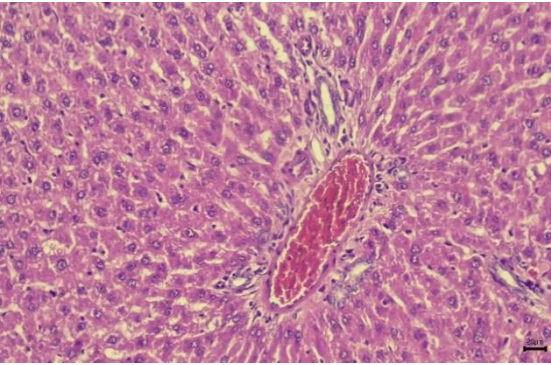
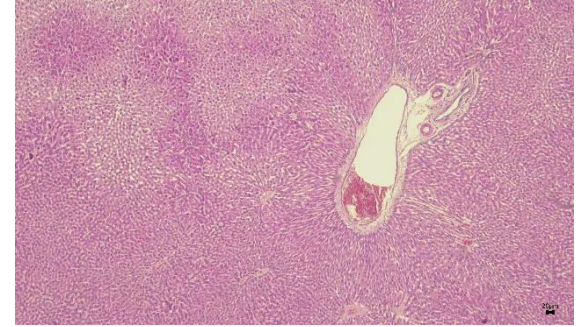
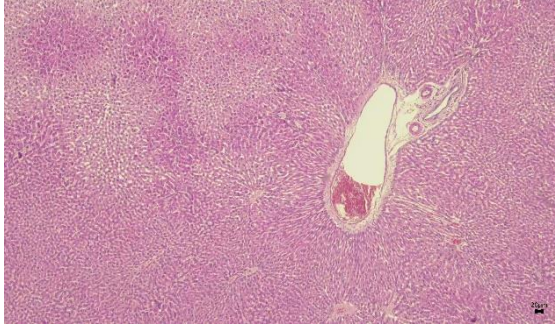
Resim 6.7. Normal diyet grubunun böbrek dokusu



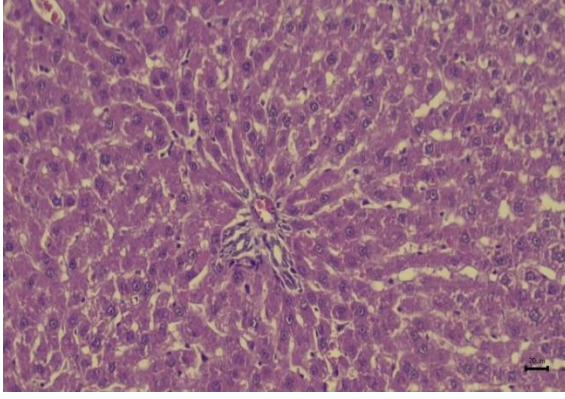
Resim 6.8. Yüksek yağlı diyet grubunun böbrek dokusu



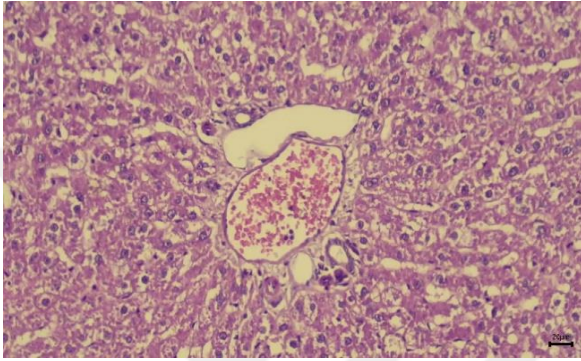
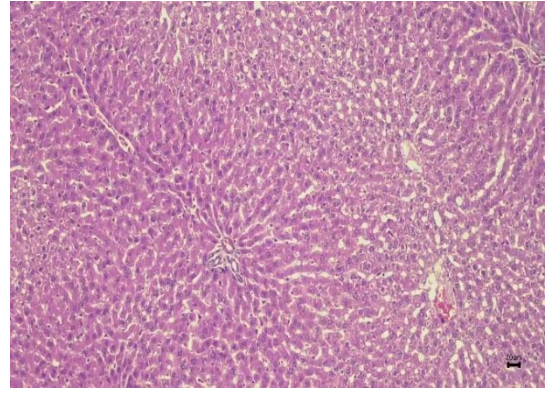
Resim 6.9. Kefir ve/veya tarhana tüketen grubun böbrek dokusu



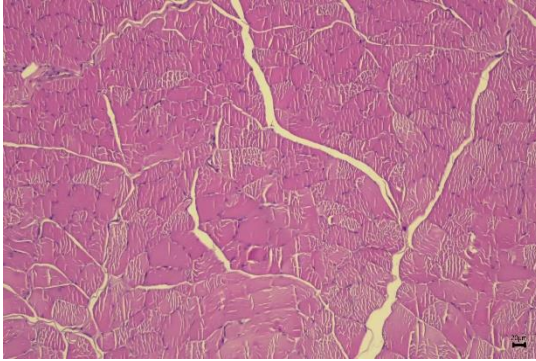
Resim 6.10. Normal diyet grubunun karaciğer dokusu



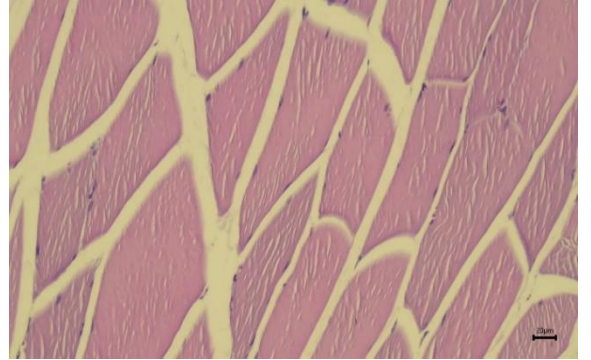
Resim 6.11. Yüksek yağlı diyet grubunun karaciğer dokusu



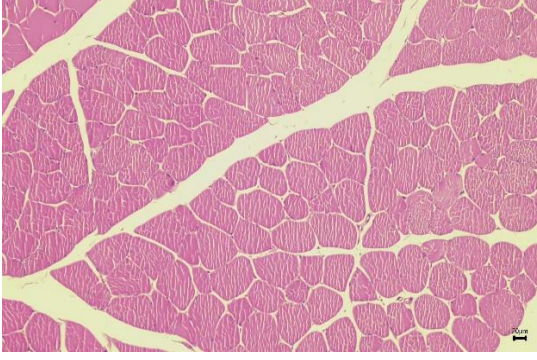
Resim 6.12. Kefir ve/veya tarhana tüketen grubun karaciğer dokusu



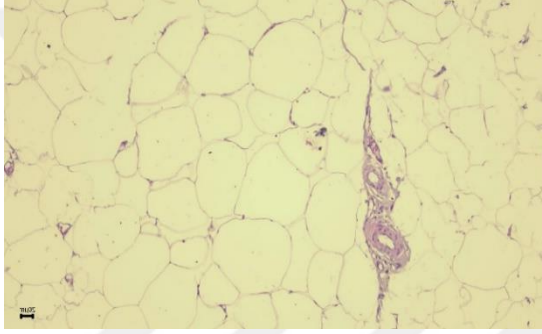
Resim 6.13. Normal diyet grubunun kalp dokusu



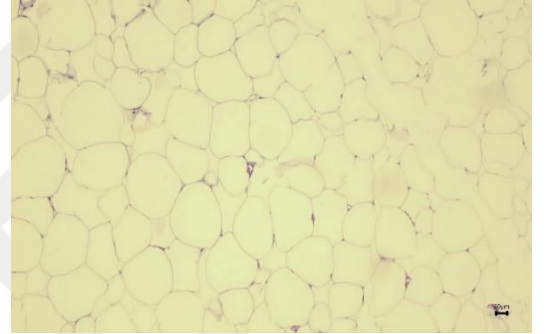
Resim 6.14. Yüksek yağlı diyet grubunun kalp dokusu



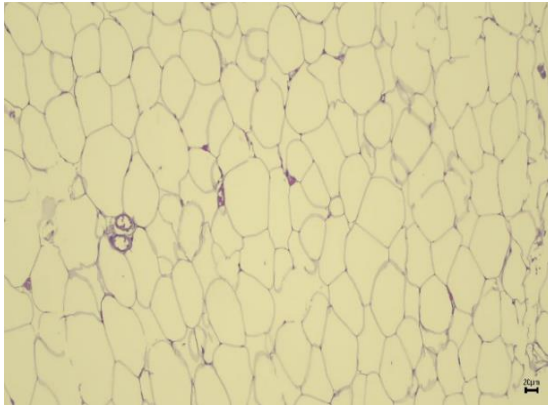
Resim 6.15. Kefir ve/veya tarhana tüketen grubun kalp dokusu



Resim 6.16. Normal diyet grubunun adipoz dokusu



Resim 6.17. Yüksek yağlı diyet grubunun adipoz dokusu



Resim 6.18. Kefir ve/veya tarhana tüketen grubun adipoz dokusu

7. TARTIŞMA

Çalışmamızda obez mikrobiyotaya sahip Wistar albino ratlarda altı ay süresince fermente besinlerin tüketiminin; ağırlık kaybını sağladığı, biyokimyasal ve hematolojik parametrelerde, karaciğer enzimlerinde, inflamatuvar sitokinlerde, intestinal mikrobiyotada, doku ile organların yapı ve fonksiyonlarında olumlu değişimler meydana getirdiği saptanmıştır. Kefir ve/veya tarhana tüketiminin; ağırlık artışı, açlık kan glikozunu, karaciğer enzimlerini ve inflamatuvar sitokinleri azalttığı, hematolojik parametreleri, intestinal mikrobiyotayı, doku ve organları pozitif yönde etkilediği belirlenmiştir.

Obezite, morbidite ve mortalitenin artan riskiyle ilişkili, prevalansı, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde artan kronik bir hastalıktır (271). Visseral ile subkutan yağ dokusunda genişlemeyle, kronik düşük dereceli inflamasyonla ve intestinal mikrobiyotadaki değişimlerle karakterizedir (272,273).

Obezitenin yönetimi; tıbbi tedavileri, yaşam tarzı müdahalelerini, sağlık yönetimi merkezlerini, obezite ile ilgili güçlü eğitimleri ve gelişmiş elektronik sağlık teknolojileri kullanımını içermektedir (274). Obezite ve ilişkili hastalıkların tedavisinde ayrıca, probiyotikler gibi intestinal mikrobiyotayı yeniden şekillendirmeyi amaçlayan mikrobiyal temelli tedaviler üzerinde durulmaktadır (273).

Probiyotikler vücut ağırlığını azaltmada dolayısıyla metabolik parametrelerin iyileştirilmesinde etkili olabilmektedir (275). Gerçekleştirilen çalışmalarda probiyotik veya sinbiyotiklerin oral desteklerinin, vücut ağırlığı ve VKİ’de daha fazla azalma meydana getirdiği saptanmıştır (276,277). Bu çalışmaların aksine Madjd ve ark. (278) ise, üç ay boyunca 400 g/gün probiyotik yoğurt tüketiminin önemli bir ağırlık kaybı sağlamadığını belirtmişlerdir. Diğer iki çalışmada, fermente yeşil çay, kültürlenmiş fermente süt ve kefir tüketiminin ağırlık artışı baskıladığı, ağırlık kontrolü üzerinde olumlu etkiler meydana getirdiği, fermente süt tüketimi ile ağırlık kontrolü arasında güçlü bir ilişki olduğu bulunmuştur (279,280). Bizim çalışmamızda ise literatüre paralel olarak, kefir ve/veya tarhana tüketen gruplarda ağırlık artışında yavaşlama meydana gelmiştir ve kefir tüketiminin ağırlık kaybı üzerinde daha etkili olduğu belirlenmiştir. Fermente besinlerin ağırlık kaybı

üzerindeki bu etkilerini; diyetle alınan enerjinin harcanmasını artırarak, bağırsaklardan salgılanan peptid miktarını regüle ederek, hepatik fibrogenezi aktive ederek, iştahı ve besin alımını azaltarak, içerdikleri esansiyel aminoasitler sayesinde protein, glikoz ve lipid metabolizmasını düzenleyerek gerçekleştirdikleri söylenebilir (281-283).

Lactobacillus spp. ve *Bifidobacteria* spp.'nin kan glikozu üzerine etkileri araştırılmaktadır (284). Gerçekleştirilen çalışmalarda, kefir tüketiminin kan glikozunu düşürmede güçlü bir etkisi olduğu saptanmıştır (285,286). Bir meta-analiz çalışmasında kefirin, glikozun kas hücreleri tarafından alınmasını sağladığı ve açlık kan glikozunu iyileştirdiği belirlenmiştir (287). Kefirin etkilerine benzer olarak, kimchi ve fermente noodle tüketiminin açlık kan glikozunu önemli derecede azalttığı bulunmuştur (288,289). Bizim çalışmamızda ise kefir ve tarhananın tek başına tüketimine kıyasla birlikte tüketimi, açlık kan glikozunun regüle edilmesinde daha fazla etkili olmuştur. Kefir ve tarhana tüketiminin açlık kan glikozu üzerindeki bu etkisi; intestinal mikrobiyota modifikasyonu, insülinotropik polipeptit ile glukagon benzeri peptitlerin üretimiyle, glikoz emiliminin uyarılmasıyla ve glikozun daha çok karaciğerde glikojen formunda depolanmasıyla açıklanabilir (284). Çalışmamızda ayrıca, tarhana tüketen grubun açlık kan glikozunun kefir tüketen gruba göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Bunun sebebinin, tarhananın bileşimindeki kompleks karbonhidratların metabolize olması sonucu açığa çıkan KZYA'lar olduğu tahmin edilmektedir.

Çalışmalarda, YYD ile beslenmenin serum ALT ve AST seviyelerini artırarak karaciğer steatozuna yol açtığı, kefir tüketiminin bu enzimlerin seviyelerini azalttığı, ancak üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı belirlenmiştir (290-292). Bu çalışmaların tam aksine, tahıl bazlı fermente besinlerin ALT ve AST seviyelerini önemli derecede azalttığı bildirilmiştir (293). Bizim çalışmamızda ise literatüre paralel olarak, YYD ile beslenme ALT ve AST seviyelerini anlamlı derecede artırırken, Kefir+Tarhana+YYD ile beslenmenin bu artışı yavaşlattığı bulunmuştur. Bu bulgular göz önüne alındığında, kefir ve/veya tarhana tüketiminin karaciğer fonksiyonlarını iyileştirdiği, hepatoselüler hasarı ve sitolizi önlediği saptanmıştır.

Gerçekleştirilen çalışmalarda fermente süt, yoğurt, sinbiyotik kefir, fermente buğday ekmeği ve fermente pirinç kepeği tüketiminin serum TNF- α seviyelerini azalttığı, IL-6 seviyelerinde bir değişiklik meydana getirmediği belirlenmiştir (294,295). Bizim çalışmamızda ise YYD ile beslenme TNF- α düzeylerini önemli derecede artırırken, fermente besinlerin tüketimi TNF- α düzeylerinde önemli derecede azalma sağlamıştır. Yüksek yağlı diyetin bu etkisinin, obeziteye bağlı olarak intestinal mikrobiyotada meydana gelen değişimlerden ve LPS'lerin seviyelerindeki artıştan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Lipopolisakkaritler, baskın bir endotoksin türüdür. İnsan vücudunun normal hücrelerine ve karaciğere zarar verebilen TNF- α gibi inflamatuvar sitokinleri serbest bırakmak için, Kupffer hücrelerini aktive edebilirler (296). Bunun tam aksine kefir ve/veya tarhana tüketiminin, obezitenin ve intestinal mikrobiyotadaki değişimlerin sebep olduğu inflamasyona karşı koruma sağlayabileceği gösterilmiştir.

Gerçekleştirilen iki çalışmada kefir ve pirinç sütü kefirinin; RBC, PLT, HGB, HCT'yi azalttığı, WBC'yi artırdığı, MCV, MCH ve MCHC'yi değiştirmedeği saptanırken, diğer çalışmalarda kefir ve fermente soya sütünün bu parametreleri artırdığı bulunmuştur (297-300). Diğer bir çalışmada ise; kefirin RBC, HGB, HCT, WBC üzerinde etkili olmadığı belirlenmiştir (301). Sivamanthi ve ark. tarafından (302), papaya çayının PLT'lerdeki süperoksit dismutaz aktivitesini, toplam antioksidan kapasitesini artırdığı ve oksidatif stresi önemli derecede azalttığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise; Kefir+YYD tüketiminin RBC, HCT, HGB ve MCH; Tarhana+YYD tüketiminin PLT ve WBC; Kefir+Tarhana+YYD tüketiminin MCV ve MCHC seviyelerini daha fazla artırdığı tespit edilmiştir. RBC'ler ve HGB'deki bu artışın, antioksidanların veya Fe, Cu ve folik asidin absorpsiyonunu artıran mikroorganizmaların varlığından kaynaklandığı düşünülmektedir (299). Bulgular arasındaki bu farklılıkların; fermente besinlerin türü, tüketim miktarı, deney hayvanları ve koşullar arasındaki farklılıklardan kaynaklandığı söylenebilir. Özetle denilebilir ki, fermente besinlerin tüketiminin obez bireylerde RBC'ler, WBC'ler ve PLT'ler üzerindeki etkileriyle ilgili çalışmalar sınırlı düzeydedir ve daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Disbiyosisin obezite sürecinde çok önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir. Probiyotik fermente süt ürünleri, intestinal mikrobiyotada olumlu değişimler meydana getirerek

obeziteye karşı koruyucu etki gösterebilmektedir (303). Bu nedenle; intestinal mikrobiyotanın diyetle, prebiyotik veya probiyotik desteğiyle modülasyonu, obezite ile ilişkili hastalıkların önlenmesinde, tedavisinde tercih edilen bir strateji olabilir (304). Santacruz ve ark. (305) tarafından aşırı kilolu ve obez adölesanlar üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada; intestinal mikrobiyota manipülasyonunun ağırlık kaybı ile birlikte, kaybedilen ağırlığın korunmasında etkili olduğu belirlenmiştir. Diğer bir çalışmada; 4,31 g/kg/gün ve 10,76 g/kg/gün kefir tüketiminin *Firmucites/Bacteroidetes* oranını azalttığı saptanmıştır (213). Kim ve ark. (304), üç ay süresince kefir tüketiminin intestinal mikrobiyotada *Lactobacillus/Lactococcus* oranını artırdığını ve *B. Fragilis* yoğunluğunu azalttığını bulmuşlardır. Bir metaanalizde kefir tüketiminin; *Klebsiella* spp., *E. coli* spp. ve *Rikenellaceae* spp. yoğunluğunu azaltabileceği, *Victivallis* spp., *Acidaminococcus* spp., *Comamonas* spp., *Ruminococcaceae* spp., *Lactobacillus* spp. ve *Bifidobacterium* spp. yoğunluğunu artırabileceği bildirilmiştir. Buna bağlı olarak kolon epitel dokusunun iyileşebileceği, propiyonat ve bütirat gibi organik asitlerin seviyesinin artabileceği ileri sürülmüştür (306). Fermente tahılların intestinal mikrobiyota üzerindeki etkileriyle ilgili çok sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda, bu besinlerin intestinal mikrobiyotada *Lactobacillus* spp. ve *Bifidobacterium* spp. yoğunluğunu artırabileceği bulunmuştur (307,308). Bizim çalışmamızda ise kefir ve/veya tarhana tüketimi *L. bacillus* spp. üremesini indüklemiş, toplam koliform grubu bakteri ve *E. coli* spp. üremesini bloke etmiş, toplam mezofolik aerobik bakteri ve *S. aureus* spp. yoğunluğunu etkilememiştir. Yani fermente besinlerle beslenen ratlarda intestinal mikrobiyota disbiyosis durumundan normobiosis durumuna geçmiştir.

Karaciğer yağlanması hepatositlerde trigliseritlerin ve diğer yağların birikmesidir. Tedavi edilmezse karaciğerde inflamasyona sebep olmaktadır (309). Çalışmalarda; kefir tüketimi sonucunda karaciğerin normal histolojik yapıya sahip olduğu, kupffer hücrelerinin hafif aktivasyonu ile karaciğerin iyileşme gösterdiği, oksidatif stresin önemli derecede azaldığı ve hepatik inflamasyonun inhibe edildiği belirlenmiştir (292,310). Bu bulgulara paralel olarak kefirin, histopatolojik anomalilerde önemli iyileşmeler sağladığı, histopatolojik karaciğer lezyon skorunu düşürdüğü, glomerüler nekrozu baskıladığı, karaciğeri koruduğu, karaciğer ağırlığını önemli derecede azalttığı, hepatik nekrozda hafif ve orta derecede iyileşmeler meydana

getirdiği, mitotik hücrelerin sayısını artırdığı ve hücre yenilenmesini desteklediği bulunmuştur (304,311,312). Diğer bir çalışmada kefir, karaciğer dokusunda yağ birikimini inhibe etmiştir. Bu durumun, kefirin adipogenez ve lipogenezle ilgili genlerin ekspresyonunu azaltmasıyla, yağ asidi oksidasyonu ile ilgili genlerin ekspresyonunu indüklemesiyle ve hepatik triaçilgliserol konsantrasyonlarını azaltmasıyla bağlantılı olduğu belirlenmiştir. (292). Ignat ve ark. (313) tarafından, tahıl bazlı fermente içeceklerin karaciğer fonksiyonunu iyileştirdiği ve sirozu hafiflettiği bildirilmiştir.

Çalışmalarda kefir tüketiminin; renal glomerülleri genişlettiği, tübüllerde biçim formasyonunu ve glikojen birikimini azalttığı, renal epitel dokuları iyileştirdiği bulunmuştur (314,315). Benzer şekilde kefir, kırmızı ve ticari probiyotik destekleriyle yapılan çalışmalarda; böbreklerde hücre büyümesini ve gen ekspresyonunu düzenlediği, intestinal hücreleri ve böbrekleri çevresel etkenlerden koruduğu, renal tübül hücrelerinin aktivitesini uyardığı, böbrek ağırlığını azalttığı, böbreklerde inflamasyonu önlediği ve böbrek histopatolojisi için faydalı olduğu saptanmıştır (286,311,314-317). Fermente besinlerin böbrek yapısı ve fonksiyonları üzerindeki bu etkilerini, böbrekleri oksidatif stres ve anjiyotensin II eksenine karşı koruyarak gerçekleştirdiği ifade edilebilir. Aref ve ark. (318) bu bulguların aksine, kefir tüketiminin böbrek fonksiyonları üzerinde bir etkiye sahip olmadığını ileri sürmüşlerdir.

Çalışmalarda inek sütü, keçi sütü ve soya sütünden üretilen kefirin içerdiği biyoaktif bileşenler ve KZYA'lar sayesinde; pankreas hücrelerinin ortalama hacimlerini koruduğu, hiperglisemiye önleyerek langerhans adacığı ve β -hücrelerinin sayısını, insülin duyarlılığını artırdığı ve serbest yağ asitlerinin düzeylerini azalttığı belirlenmiştir (318,319). Bu bulgulara benzer olarak kırmızı küf fermente ürünlerinin, β -hücreleri için toksik olabilen nitrik oksit salınımını inhibe ettiği ve pankreas dokusunu iyileştirdiği gösterilmiştir (320). Bu etkilerine bağlı olarak fermente besinlerin, pankreas enfeksiyonlarının gelişme riskini azaltabileceği ve pankreatit tedavisinde kullanılabileceği belirtilmiştir (321).

Çalışmalarda kefir tüketiminin; başta kardiyak hipertrofi, vasküler endotelial disfonksiyon, dislipidemi, hipertansiyon, insülin direnci olmak üzere

kardiyometabolik komplikasyonları, aterosklerotik lezyonları azalttığı, sol ventriküler hipertrofiyi ve aortu iyileştirdiği bulunmuştur (322-324). Kefirin etkilerine benzer olarak; fermente edilmiş mor tatlı patates, yoğurt ve sarımsak özünün kardiyoprotektif etki gösterdiği, hipertansiyonu ve kardiyak apoptozu engellediği saptanmıştır (322). Fermente besinlerin kalp sağlığı üzerindeki bu olumlu etkilerini, içerdikleri biyoaktif peptitler ve antiinflamatuvar etkileri sayesinde meydana getirdiği söylenebilir.

Choi ve ark. (325) tarafından, kimchi tüketiminin iskelet kası üzerinde bir etkisi olmadığı saptanırken, diğer çalışmalarda kefir ve fermente pirinç kepeğinin iskelet kas hacmindeki azalmayı engellediği, kas dayanıklılığını artırdığı ve kas atrofisinin tedavisinde kullanılabileceği bulunmuştur (326,327). Diğer çalışmalarda ise; fermente edilmiş *Moringa oleifera* ekstraktının ve boynuzun, kuadriseps kaslarındaki lipotoksisteyi azalttığı ve kas proteini sentezi ile ilişkili genlerin ekspresyonunu uyardığı belirlenmiştir (328,329). Çeşitli fermente besinlerin iskelet kası üzerindeki bu etkilerini oksidatif stresi baskılayarak, içerdiği aminoasitler sayesinde anabolizmayı ve protein sentezini uyarak meydana getirdiği düşünülmektedir.

Gerçekleştirilen çalışmalarda kefirin ve fermente yeşil çayın proinflamatuvar sitokinleri ve adipoz doku birikimini inhibe ederek; adipoz dokuda patolojik lezyonları önlediği, yağ kütlesini ve yağ hücresi büyüklüğünü, lipojenik gen ekspresyonlarını, adipozit farklılaşmasını, adipojenik/lipojenik marker genlerinin mRNA ifadesini azalttığı, lipolizi stimüle ettiği, lipogenezi baskıladığı, antiobezite ve hipotrigliseridemik etki gösterdiği saptanmıştır (330,331). Bu çalışmalarla paralel olarak, fermente sütteki *Lactobacillus gasseri* SBT205'nin abdominal obezitenin önlenmesinde etkili olduğu belirlenmiştir (303).

Bizim çalışmamızda ise; YYD ile beslenme parankim dejenerasyonu ve miyokarditis dahil olmak üzere karaciğer ve kalpte histolojik değişimler meydana getirirken, kefir ve/veya tarhana tüketiminin hepatoprotektif ve kardiyoprotektif etki gösterdiği belirlenmiştir. Bu sonuçlar, kefir ve/veya tarhana tüketiminin karaciğer ve kalp sağlığı üzerine etkilerine ışık tutabilecek niteliktedir. Hepatik steatoz ile miyokarditis başta olmak üzere, karaciğer hastalıkları ile kardiyovasküler hastalıklar açısından bu besinlerin koruyucu ve tedavi edici özellik gösterdiği düşünülmektedir.

Kefir ve/veya tarhana tüketiminin sağlık üzerine bu olumlu etkilerini kesinleştirebilmek için insanlar üzerinde, randomize kontrollü çalışmalara gereksinim vardır. Tarhana tüketiminin ağırlık artışı, biyokimyasal ve hematolojik bulgular, intestinal mikrobiyota, organ yapı ve fonksiyonları üzerine etkileriyle ilgili literatürde çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle bulgularımız diğer çalışmaların bulgularıyla karşılaştırılamamıştır. Çalışmamızın bulguları bu tezde paylaşılmıştır. Çalışmamızın bu alanda yapılacak diğer çalışmalara ışık tutacağını düşünmekteyiz. Çalışmamızda ticari kefir ve tarhana kullanılmıştır. Gelecekte yapılan çalışmalarda, ticari kefir ve tarhana ile geleneksel kefir ve tarhananın etkilerinin, mevcut parametreler yönüyle karşılaştırılmasının faydalı olacağı düşünülmektedir. Ayrıca farklı skrolama çalışmalarının, GIS organlarının fonksiyon mekanizmaları üzerine, fermente besinlerin etkilerinin daha net belirlenmesi açısından faydalı olacağı düşünülmektedir. Bu da çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı olmuştur.

İnsanlarda deney gruplarının oluşturulması ve takip edilmesindeki zorluklar; beslenme alışkanlıkları, yaşam şekilleri, biyokimyasal değerlerdeki ve sahip olunan kronik hastalıklardaki farklılıklar nedeniyle deney hayvanları tercih edilmiştir. Bu çalışmamızın zayıf yönünü oluşturmuştur. Ancak çalışmayı, daha doğru ve kesin sonuçlar almak için hayvanlarda gerçekleştirmiş bulunmaktayız. Bu ise çalışmamızın güçlü yönünü oluşturmaktadır. Çalışmamızın diğer güçlü yönü ise, bu sonuçların insanlar üzerinde uygulanabilecek olmasıdır.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

8.1. Sonuç

Yüksek yağlı diyetle, obez mikrobiyota oluşturulan ratlarda kefir ve/veya tarhana tüketiminin etkilerini ortaya koymayı amaçlayan bu çalışmada aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1. Obez mikrobiyotaya sahip ratlarda kefir ve/veya tarhana tüketimiyle ağırlık artışı önlenmiştir. Ağırlık kaybında özellikle kefir tüketimi daha etkili olmuştur.
2. Kefir ve/veya tarhana tüketimi, açlık kan glikozu remisyonunu sağlamıştır. Açlık kan glikozunun düşürülmesinde fermente besinlerin tek başına tüketimine kıyasla, birlikte tüketiminin daha etkili olduğu bulunmuştur. Bu nedenle bu fermente besinlerin tüketiminin, obezitenin sebep olduğu diyabetes mellitus hastalığının önlenmesinde ve tedavisinde etkili olabileceği düşünülmektedir.
3. Kefir ve/veya tarhana tüketimi, karaciğer enzimlerinin (ALT, AST) yükselmesini yavaşlatmıştır. Özellikle Kefir+Tarhana tüketimi, ALT'deki yükselmenin kontrol altına alınmasında daha etkili olmuştur. Bir diğer ifadeyle bu fermente besinlerin karaciğer hasarını azalttığı söylenebilir.
4. Kefir ve/veya tarhana tüketimi sonucunda inflamatuvar sitokinlerin (TNF- α ve IL-6) seviyelerinde önemli derecede bir düşüş meydana gelmiştir. Kefir, TNF- α seviyelerinin düşürülmesinde, tarhanaya göre daha etkili olmuştur. Bunun sonucunda, bu fermente besinlerin tüketiminin inflamasyonu iyileştirebileceği ifade edilebilir.
5. Kefir ve/veya tarhana tüketimi hematolojik parametrelerde (RBC, HCT, MCV, HGB, MCH, MCHC, PLT, WBC) olumlu değişimler meydana getirmiştir. Buna bağlı olarak bu fermente besinlerin hematolojik hastalıkların önlenmesinde/tedavi edilmesinde kullanılabileceği düşünülmektedir.
6. Kefir ve/veya tarhana tüketimi; *L. bacillus* spp. gelişimini indüklemiş, toplam koliform grubu bakterinin ve *E. coli* spp.'nin gelişimini bloke etmiştir. Toplam mezofolik aerobik bakteri ve *S. aureus* gelişimini ise etkilememiştir.

Bunun sonucunda bu fermente besinlerin intestinal mikrobiyotada probiyotiklerin yoğunluğunu artırıp patojen bakterilerin yoğunluğunu azalttığı söylenebilir. Ayrıca intestinal mikrobiyotayı disbiyosisten normobiyosise değiştirdiği ileri sürülebilir.

7. Kefir ve/veya tarhana tüketiminin özellikle hepatoprotektif ve kardiyoprotektif etkisi saptanmıştır. Bu nedenle bu fermente besinlerin, karaciğer ve kardiyovasküler hastalıklarının önlenmesinde/tedavi edilmesinde kullanılabileceği düşünülmektedir.
8. Bu çalışmanın sonucunda elde ettiğimiz verilere göre *E. coli* ve toplam koliform grubu bakterileri bloke ettiği saptanmıştır. Bu MO'ların patojen suşları da bulunmaktadır. Özellikle enfektif GİS hastalıklarında bu ürünlerin kullanılmasının küratif etkisinin olduğu çalışmamızda tespit edilmiştir. Yanı sıra farklı sistem enfeksiyonlarında kullanılan yoğun antibiyotik tedavileri sonucunda bozulan/tamamen inaktive olan mikrobiyotanın geri kazanılması için bu ürünlerin yardımcı kür olarak verilebileceği düşünülmektedir.

8.2. Öneriler

Obezite prevalansı tüm dünyada dramatik bir artış göstermektedir. Son yıllardaki kanıtlar, intestinal mikrobiyotanın enerji metabolizması ve dengesinde, dolayısıyla obezitenin gelişiminde etkili olduğunu göstermektedir. Bu nedenle günümüzde özellikle fermente besinler aracılığıyla, intestinal mikrobiyotanın, obezitenin ve obezite ile ilişkili hastalıkların tedavisi üzerinde yoğunlaşmaktadır.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular fermente besinlerin; ağırlık artışının kontrolünde, biyokimyasal ve hematolojik bulguların, intestinal mikrobiyotanın iyileştirilmesinde, organ yapı ve fonksiyonlarının korunmasında, obezite ve obezite ile ilişkili hastalıkların tedavisinde etkili olduğunu göstermektedir. Bu nedenle çalışmamızın, obeziteyle ilişkili hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde yeni bir fırsat yaratabileceği düşünülmektedir.

9. KAYNAKLAR

- 1.Kataoka K. The intestinal microbiota and its role in human health and disease. *J Med Investig.* 63:27-37, 2016.
- 2.Sicard JL, Bihan GL, Vogeleer P, Jacques M, Harel J. Interactions of Intestinal Bacteria with Components of the Intestinal Mucus. *Front Cell Infect Microbiol.*7:387, 2017.
- 3.Salonen A, Vos WM. Impact of Diet on Human Intestinal Microbiota and Health. *Annu Rev Food Sci T.* 5:239-62, 2014.
- 4.Marietta E, Rishi A, Taneja V. Immunogenetic control of the intestinal microbiota. *Immunology.* 145(3):313-22, 2015.
- 5.Tamang JP, Cotter P, Endo A, Han NS, Kort R, Liu SQ et al. Fermented foods in a global age: East meets West. *Compr Rev Food Sci F.* 19(1):184-217, 2020.
- 6.González S, Fernández-Navarro T, Arboleya S, Reyes-Gavilán CG, Salazar N, Gueimonde M. Fermented Dairy Foods: Impact on Intestinal Microbiota and Health-Linked Biomarkers. *Front Microbiol.* 10:1-10, 2019.
- 7.Savaiano DA, Hutkins RW. Yogurt, cultured fermented milk, and health: a systematic review. *Nutr Rev.* 79(5):599–614, 2021.
- 8.Karacil MS, Tek NA. Fermented Products Produced in The World: Historical Process and Relationships with Health. *Journal of Agricultural Faculty of Uludag University.* 27(2):163-73, 2013.
- 9.Young VB. The Intestinal Microbiota in Health and Disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 28(1):63-9, 2012.
- 10.Czech A, Ryszard Grela E, Kiesz M, Klys S. Biochemical and haematological blood parameters of sows and piglets fed a diet with a dried fermented rapeseed meal. *Ann Anim Sci.* 20(2):535-50, 2020.
- 11.Voidarou C, Antoniadou M, Rozos G, Tzora A, Skoufos I, Varzakas T et al. Fermentative Foods: Microbiology, Biochemistry, Potential Human Health Benefits and Public Health Issues. *Foods.* 10:1-27,2021.

- 12.Lee SH, You HS, Kang HG, Kang SS, Hyun SH. Association between Altered Blood Parameters and Gut Microbiota after Synbiotic Intake in Healthy, Elderly Korean Women. 12:1-20, 2020.
- 13.Adejuwon KP, Osundahunsi OF, Akinola SA, Oluwamukomi MO, Mwanza M. Effect of Fermentation on Nutritional Quality, Growth and Hematological Parameters of Rats Fed Sorghum-Soybean-Orange flesh Sweet Potato Complementary Diet. Food Sci Nutr. 9:639-50, 2021.
- 14.Soemarie YB, Milanda T, Intan Barliana M. Fermented Foods as Probiotics: A Review. J Adv Pharm Technol Res. 12(4):335-9, 2021.
- 15.Castellone V, Bancalari E, Rubert J, Gatti M, Neviani E, Bottari B. Eating Fermented: Health Benefits of LAB-Fermented Foods. Foods. 10:1-22, 2021.
- 16.Tojo R, Clemente ASMG, Reyes-Gavilán CG, Margolles A, Gueimonde M, Ruas-Madiedo P. Intestinal microbiota in health and disease: Role of bifidobacteria in gut homeostasis. World J Gastroenterol. 20(41):15163–76, 2014.
- 17.Kim BS, Jeon YS, Chun J. Current status and future promise of the human microbiome. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 16:71–9, 2013.
- 18.Conrad R, Vlassov AV. The Human Microbiota: Composition, Functions, and Therapeutic Potential. Med Sci. 2:2373-490, 2015.
- 19.Itani T, Moubareck CA, Melki I, RousseauIrene C, Mangin I, Butel MJ et al. Establishment and development of the intestinal microbiota of preterm infants in a Lebanese tertiary hospital. Anaerobe. 43:4-14, 2017.
- 20.Zoetendala EG, Vosa WM. Effect of diet on the intestinal microbiota and its activity. Curr Opin Gastroenterol. 30:189–95, 2014.
- 21.Valdes AM. Role of the gut microbiota in nutrition and health. BMJ. 36(1):36-44, 2018.
- 22.Kim S, Covington A, Pamer EG. The intestinal microbiota: Antibiotics, colonization resistance, and enteric pathogens. Immunol Rev. 279:90–105, 2017.
- 23.Lei YMK, Nair L, Luisa Alegre M. The interplay between the intestinalmicrobiota and the immune system. Clin Res Hepatol Gas. 39(1):9-19, 2015.
- 24.Goulet O. Potential role of the intestinal microbiota in programming health and disease. Nutr Rev. 73(S1):32–40, 2015.

- 25.Sommer F, Backhed F. The gut microbiota—masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol.* 11:227–38, 2013.
- 26.Woting A, Blaut M. The Intestinal Microbiota in Metabolic Disease. *Nutrients.* 8(4):202, 2016.
- 27.LeBlanc JG, Milani C, de Giori GS, Sesma F, van Sinderen D, Ventura M. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Curr Opin Chem Biol.* 24(2):160-8, 2013.
- 28.Lin R, Liu W, Piao M, Zhu H. A review of the relationship between the gut microbiota and amino acid metabolism. *Amino Acids.* 49:2083–90, 2017.
- 29.Cryan JF, O’Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev.* 99:1877–2013, 2019.
- 30.Montiel-Castro AJ, González-Cervantes RM, Bravo-Ruiseco G, Pacheco-López G. The microbiota–gut–brain axis: neurobehavioral correlates, health and sociality. *Front Integr Neurosci.* 7:1-16, 2013.
- 31.Clapp M, Aurora N, Herrera L, Bhatia M, Wilen E, Wakefield S. Gut microbiota’s effect on mental health: The gut-brain axis. *Clinics and Practice.* 7:131-6, 2017.
- 32.Solas M, Milagro FI, Ramírez MJ, Martínez JA. Inflammation and gut-brain axis link obesity to cognitive dysfunction: plausible pharmacological interventions. *Curr Opin Pharmacol.* 37:87–92, 2017.
- 33.Yarım G, Kazık F. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör. *Atatürk Üniversitesi Vet Bil Derg.* 10(2):120-9, 2015.
- 34.Rajilic’-Stojanovic M, Heilig HGHJ, Tims S, Zoetendal EG, Vos WM. Long-term monitoring of the human intestinal microbiota composition. *Environ Microbiol.* 15(4):1146–59, 2013.
- 35.Vandenplas Y, Carnielli VP, Ksiazek J, Luna MS, Migacheva N, Mosselmans JM et al. Factors affecting early-life intestinal microbiota development. *Nutrition.* 78:1-7, 2020.
- 36.Kallus SJ, Brandt LJ. The Intestinal Microbiota and Obesity. *J Clin Gastroenterol.* 46:16-24, 2012.
- 37.Power SE, O’Toole PW, Stanton C, Ross RP, Fitzgerald GF. Intestinal microbiota, diet and health. *Brit J Nutr.* 111:387–402, 2014.

38. Levy M, Thaïss CA, Zeevi D, Dohnalova L, Zilberman-Schapira G, Mahdi JA et al. Microbiota-modulated metabolites shape the intestinal microenvironment by regulating NLRP6 inflammasome signaling. *Cell*. 163: 1428-1443, 2015.
39. Huang P, Liu Y. A Reasonable Diet Promotes Balance of Intestinal Microbiota: Prevention of Precolorectal Cancer. *BioMed Res Int*. 1-10, 2019.
40. Chen HM, Liu XW, Sun RJ, Fang JY. A survey on the developmental intestinal microbiota research in China: The history, funding, and frontiers of gut bacteria. *J Digest Dis*. 16:421–30, 2015.
41. Beskrovnaya P, Fakih D, Morneau I, Hashimi A, Guadarrama Bello D, Xing S et al. No Endospore Formation Confirmed in Members of the Phylum Proteobacteria. *Appl Environ Microb*. 87(5): e02312-20, 2020.
42. Dere H, Saka M. İntestinal Mikrobiyota ve Obezite. s. 93. İçinde: Tayfun M, editör. *Beslenme ve Diyetetik Güncel Konular-5*. Ankara, Hatiboğlu Yayınevi, 2017.
43. Knight R, Xu Z. Dietary effects on human gut microbiome diversity. *Br J Nutr*. 113:1-5, 2015.
44. Jost T, Lacroix C, Braegger C, Chassard C. Assessment of bacterial diversity in breast milk using culture-dependent and culture-independent approaches. *Br J Nutr*. 110:1253–62, 2013.
45. Bukharova EV, Dzhioev YuP, Ivanova EI, Nemchenko UM, Rychkova LV, Savelkaeva MV. The Structure of the Intestinal Microbiota of the Intestine and the Frequency of Detection of Pathogenicity Genes (stx1, stx2, bfp) in *Escherichia coli* with Normal Enzymatic Activity Isolated from Children during the First Year of Life. *Mol Genet Microbiol and Virology*. 32(1): 42-8, 2017.
46. Rutayisire E, Huang K, Liu Y, Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 16:1-12, 2016.
47. Ficara M, Pietrella E, Spada C, Muttini EDC, Lucaccioni L, Iughetti L, Berardi A. Changes of intestinal microbiota in early life. *J Matern-Fetal Neo M*. 33(6):1036-43, 2020.
48. Korpela K, Salonen A, Virta LJ, Kekkonen RA, Vos WM. Association of Early-Life Antibiotic Use and Protective Effects of Breastfeeding Role of the Intestinal Microbiota. *JAMA Pediatr*. 170(8):750-7, 2016.

49. Yaron S, Shachar D, Abramas L, Riskin A, Bader D, Litmanovitz I et al. Effect of High b-Palmitate Content in Infant Formula on the Intestinal Microbiota of Term Infants. *JPGN*. 56(4):376-81, 2013.
50. Liu Z, Roy NC, Guo Y, Jia H, Ryan L, Samuelsson L et al. Human Breast Milk and Infant Formulas Differentially Modify the Intestinal Microbiota in Human Infants and Host Physiology in Rats¹⁻³. *The J Nutr*. 146:191-9, 2016.
51. Brink LR, Mercer KE, Piccolo BD, Chintapalli SV, Elolimy A, Bowlin AK. Neonatal diet alters fecal microbiota and metabolome profiles at different ages in infants fed breast milk or formula. *Am J Clin Nutr*. 111:1190–1202, 2020.
52. Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F, Potely G, La Cochetier MF. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol*. 21(4):167-73, 2013.
53. Theurich MA, Grote V, Koletzko B. Complementary feeding and long-term health implications. *Nutr Rev*. 78(52):6-12, 2020.
54. Differding MK, Benjamin-Neelon SE, Hoyo C, Østbye T, Mueller NT. Timing of complementary feeding is associated with gut microbiota diversity and composition and short chain fatty acid concentrations over the first year of life. *BMC Microbiol*. 20(1):1-13, 2020.
55. Lind T, Johansson U, Öhlund I, Lindberg L, Lönnerdal B, Tennefors C et al. Study protocol: optimized complementary feeding study (OTIS): a randomized controlled trial of the impact of a proteinreduced complementary diet based on Nordic foods. *BMC Public Health*. 19:1-11, 2019.
56. Zhang C, Zhang M, Wang S, Han R, Cao Y et al. Interactions between gut microbiota, host genetics and diet relevant to development of metabolic syndromes in mice. *ISME J*. 4:232–41, 2010.
57. Fayfman M, Flint K, Srinivasan S. Obesity, Motility, Diet, and Intestinal Microbiota-Connecting the Dots. *Curr Gastroenterol Rep*. 21:1-11, 2019.
58. Sonnenburg ED, Smits SA, Tikhonov M, Higginbottom SK, Wingreen NS, Sonnenburg JL. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature*. 529:212–5, 2016.

59. Da Silva CC, Monteil MA, Davis EM. Overweight and Obesity in Children Are Associated with an Abundance of Firmicutes and Reduction of Bifidobacterium in Their Gastrointestinal Microbiota. *Child Obes.* 16(3):204-10, 2020.
60. Blachier F, Beaumont M, Portune KJ, Steuer N, Lan A, Audebert M et al. High-protein diets for weight management: Interactions with the intestinal microbiota and consequences for gut health. A position paper by the my new gut study group. *Clin Nutr.* 38:1012-22, 2019.
61. Araújo JR, Tomas J, Brenner C, Sansonetti PJ. Impact of high-fat diet on the intestinal microbiota and small intestinal physiology before and after the onset of obesity. *Biochimie.* 141:97-106, 2017.
62. Zhuang L, Chen H, Zhang S, Zhuang J, Li Q, Feng Z. Intestinal Microbiota in Early Life and Its Implications on Childhood Health. *GPB.* 17:13-25, 2019.
63. Mäkituokko H, Tiihonen K, Tynkkynen S, Paulin L, Rautonen N. The effect of age and non-steroidal anti-inflammatory drugs on human intestinal microbiota composition. *Brit J Nutr.* 103:227–34, 2010.
64. An R, Wilms E, Masclee AAM, Smidt H., Zoetendal EG, Jonkers D. Age-dependent changes in GI physiology and microbiota: time to reconsider? *Gut.* 67:2213–22, 2018.
65. Arboleya S, Martinez-Camblor P, Solís G, Suárez M, Fernández N, Reyes-Gavilán CG et al. Intestinal Microbiota and Weight-Gain in Preterm Neonates. *Front Microbiol.* 8:1-5, 2017.
66. Korpela K, Blakstad EW, Moltu SJ, Strømmen K, Nakstad B, Rønnestad AE et al. Intestinal microbiota development and gestational age in preterm neonates. *Sci Rep-UK.* 8:1-9, 2018.
67. Blaksta EW, Korpela K, Lee S, Nakstad B, Moltu SJ, Strømmen K et al. Enhanced nutrient supply and intestinal microbiota development in very low birth weight infants. *Nature.* 86:323–32, 2019.
68. Chen A, Park TY, Li KJ, Delisi LE. Antipsychotics and the microbiota. *Curr Opin Psychiatry.* 33:225–30, 2020.
69. Ruppe E, Burdet C, Grall N, Lastours V, Lescure FX, Andreumont A et al. Impact of antibiotics on the intestinal microbiota needs to be re-defined to optimize antibiotic usage. *Clin Microbiol Infect.* 24:3-5, 2018.

70. Zimmermann P, Curtis N. The effect of antibiotics on the composition of the intestinal microbiota-a systematic review. *J Infection*. 79:471-89, 2019.
71. Ali AM, Hendawy AO. So, Antidepressant Drugs have Serious Adverse Effects, but what are the Alternatives? *Nov Appro Drug Des Dev*. 4(3): 1-12, 2018.
72. Bretler T, Weisberg H, Koren O, Neuman H. The effects of antipsychotic medications on microbiome and weight gain in children and adolescents. *BMC Med*. 17:1-12, 2019.
73. Conte L, Caldararo C, Lupo R. The bidirectional interaction between our gut flora and drugs. *JDREAM*. 5(1):7-10, 2021.
74. Becattini S, Taur Y, Pamer EG. Antibiotic-Induced Changes in the Intestinal Microbiota and Disease. *Trends Mol Med*. 22(6):458-78, 2016.
75. Sánchez-Alcoholado L, Gutiérrez-Repiso C, Gómez-Pérez AM, García-Fuentes E, Tinahones FJ, Moreno-Indias I. Gut microbiota adaptation after weight loss by Roux-en-Y gastric bypass or sleeve gastrectomy bariatric surgeries. *Surg Obes Relat Dis*. 15:1888–95, 2019.
76. Sinclair P, Docherty N, le Roux CW. Metabolic Effects of Bariatric Surgery. *Clin Chem*. 64(1):72–81, 2018.
77. Sinclair P, Brennan DJ, le Roux CW. Gut adaptation after metabolic surgery and its influences on the brain, liver and cancer. *Gastroenterol Hepatol*. 15:607-24, 2018.
78. Ciobârca D, Catoi AF, Copaescu C, Miere D, Crisân G. Bariatric Surgery in Obesity: Effects on Gut Microbiota and Micronutrient Status. *Nutrients*. 12:1-27, 2020.
79. Campisciano G, Palmisano S, Cason C, Giuricin M, Silvestri M, Guerra M et al. Gut microbiota characterisation in obese patients before and after bariatric surgery. *Benef Microbes*. 9(3):367-73, 2018.
80. Davies NK, O’Sullivan JM, Plank LD, Phil D, Murphy R. Altered gut microbiome after bariatric surgery and its association with metabolic benefits: A systematic review. *Surg Obes Relat Dis*. 15:656–65, 2019.
81. Wagner NRF, Zaparolli MR, Cruz MRR, Schieferdecker MEM, Campos ACL. Postoperative Changes In Intestinal Microbiota and Use Of Probiotics In Roux-En-Y Gastric Bypass and Sleeve Vertical Gastrectomy: An Integrative Review. *ABCD Arq Bras Cir Dig*. 31(4):1-5, 2018.

- 82.Watanabe M, Risi R, De Giorgi F, Tuccinardi D, Mariani S, Basciani S et al. Obesity treatment within the Italian national healthcare system tertiary care centers: what can we learn? *Eat Weight Disord-St.* 26:771–8, 2021.
- 83.World Health Organization (WHO), 2021. Accessed at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- 84.Williams DM, Nawaz A, Evans M. Drug Therapy in Obesity: A Review of Current and Emerging Treatments. *Diabetes Ther.* 11:1199–216; 2020.
- 85.López-Cepero AA, Palacios C. Association of the Intestinal Microbiota and Obesity. *P R Health Sci J.* 34:50-4, 2015.
- 86.Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau A et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science.* 341:1-10, 2013.
- 87.Via M. The Malnutrition of Obesity: Micronutrient Deficiencies That Promote Diabetes. *Int Sch Res Notices.* 1-8, 2012.
- 88.Ibrahim S, Akram Z, Noreen A, Baig MT, Sheikh S, Huma A et al. Overweight and Obesity Prevalence and Predictors in People Living in Karachi. *J Pharm Res Int.* 33(31B):194-202, 2021.
- 89.Manzanarez-Quín CG, Beltrán-Barrientos LM, Hernández-Mendoza A, González-Córdova AF, Vallejo-Cordoba B. Invited review:Potential antiobesity effect of fermented dairy products. *J Dairy Sci.* 104(4): 3766-78, 2021.
- 90.Schetz M, Jong AD, Deane AM, Drum W, Hemelaar P, Pelosi P et al. Obesity in the critically ill:a narrative review. *Intensive Care Med.* 45:757-69, 2019.
- 91.Czernichow S, Renuy A, Rives-Lange C, Carette C, Airagnes G, Wiernik E et al. Evolution of the prevalence of obesity in the adult population in France, 2013–2016:the Constances study. *Sci Rep-UK.* 11:1-11, 2021.
- 92.Beslenme Alışkanlıkları ve Beslenme Durumu. İçinde: Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA). s. 43. Ankara, 2019.
- 93.Türkiye Sağlık Araştırması-2019. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK). 33661, 2020.
- 94.Pekkolay Z. Obezite Patogenezi. *Fırat Tıp Dergisi.* 23:5-8, 2018.
- 95.Hruby A, Manson JE, Qi L, Malik VS, Rimm EB, Sun Q et al. Determinants and Consequences of Obesity. *Am J Public Health.* 106:1656–62, 2016.

- 96.Romieu I, Dossus L, Barquera S, Blotti re HM, Franks PW, Gunter M et al. Energy balance and obesity: what are the main drivers? *Cancer Cause Control*. 28:247–58, 2017.
- 97. ztaşan N, Oral O. Obezitenin Genetik ve Patofizyolojisi. *E SBED*. XI-I:265-72, 2018.
- 98.Giammanco M, Lantieri L, Leto G, Plescia F, Di Majo D. Nutrition, obesity and hormones. *J Biol Res*. 91(7755): 108-18, 2018.
- 99.Oussaada SM, van Galen KA, Cooiman MI, Kleinendorst L, Hazebroek EJ, van Haelst MM et al. The pathogenesis of obesity. *Metab Clin Exp*. 92:26–36, 2019.
- 100.van Dijk SJ, Molloy PL, Varinli H, Morrison JL, Muhlhausler BS, members of EpiSCOPE. Epigenetics and human obesity. *Int J Obesity*. 39:85–97, 2015.
- 101.Rorsman P, Braun M. Regulation of Insulin Secretion in Human Pancreatic Islets. *Annu Rev Physiol*. 75:2.1–2.25, 2013.
- 102.Ye J. Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Front Med*. 7(1):14–24, 2013.
- 103.Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, Essack M, Arya S, Stewart AJ. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Front Endocrinol*. 12:1-12, 2021.
- 104.Izquierdo AG, Crujeiras AB, Casanueva FF, Carreira MC. Leptin, Obesity, and Leptin Resistance: Where Are We 25 Years Later? *Nutrients*. 11:1-11, 2019.
- 105.Cui H, L pez M, Rahmouni K. The cellular and molecular bases of leptin and ghrelin resistance in obesity. *Nature*. 13:338-51, 2017.
- 106.Kim SY. Sedentary Lifestyle and Cardiovascular Health. *Korean J Fam Med*. 39:1-1, 2018.
- 107.Raynor HA, Bond DS, Freedson PS, Sisson SB. Sedentary Behaviors, Weight, and Health and Disease Risks. *J Obes*. 1-3, 2012.
- 108.Whitaker KM, Pereira MA, Jacobs DR, Sidney S, Odegaard AO. Sedentary Behavior, Physical Activity, and Abdominal Adipose Tissue Deposition. *Med Sci Sports Exerc*. 49(3):450–8, 2017.
- 109.Damms-Machado A, Mitra S, Schollenberger AE, Kramer KM, Meile T, K nigsrainer A et al. Effects of Surgical and Dietary Weight Loss Therapy for Obesity on Gut Microbiota Composition and Nutrient Absorption. *Biomed Res Int*. 1-12, 2015.

- 110.Kushner RF. Weight Loss Strategies for Treatment of Obesity: Lifestyle Management and Pharmacotherapy. *Prog Cardiovasc Dis.* 61:246-52, 2018.
- 111.Wirth A, Wabitsch M, Hauner H. The Prevention and Treatment of Obesity. *Dtsch Arztebl Int.* 111:705–13, 2014.
- 112.Srivastava G, Apovian C. Future Pharmacotherapy for Obesity: New Anti-obesity Drugs on the Horizon. *Curr Obes Repo.* 7:147–61, 2018.
- 113.Srivastava G, Apovian CM. Current pharmacotherapy for obesity. *Nat Rev.* 14:13-24, 2018.
- 114.Bray GA, Frühbeck G, Ryan DH, Wilding JPH. Management of obesity. *Semin.* 387 (10031):1947-56, 2016.
- 115.Hussain A, Yadav MK, Bose S, Wang JH, Lim D, Song YK et al. Is an Effective Herbal Formulation in Attenuation of Obesity in Mice through Alteration of Gene Expression and Modulation of Intestinal Microbiota. *PLoS ONE* 11(11):1-23, 2016.
- 116.Sabuncu T, Bayram F, Kıyıcı S, Satman İ, Yumuk V, İzol AN et al. Obezite Tedavisi. s. 43. İçinde: TEMD Obezite-Dislipidemi Hipertansiyon Çalışma Grubu Obezite Kılavuzu Hazırlama ve Düzenleme Komitesi. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Ankara, 2018.
- 117.Kayar H, Utku S. Çağımızın Hastalığı Obezite ve Tedavisi. *Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg.* 6(2):1-8, 2013.
- 118.Petridou A, Siopi A, Mougios V. Exercise in the management of obesity. *Metab Clin Exp.* 92:163-9, 2019.
- 119.Bischoff SC, Schweinlin AC. Obesity therapy. *Clin Nutr ESPEN.* 38:9-18, 2020.
- 120.Swift DL, McGee JE, Earnest CP, Carlisle E, Nygard M, Johannsen NM. The Effects of Exercise and Physical Activity on Weight Loss and Maintenance. *Prog Cardiovasc Dis.* 61:206-13, 2018.
- 121.Brahe LK, Astrup A, Larsen LH. Is butyrate the link between diet, intestinal microbiota and obesity-related metabolic diseases? *Obes Rev.* 14:950-9, 2013.
- 122.Torres-Fuentes C, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. The microbiota–gut–brain axis in obesity. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2:747-56, 2017.
- 123.Gholizadeh P, Mahallei M, Pormohammad A, Varshochi M, Ganbarove K, Zeinalzadeh E et al. Microbial balance in the intestinal microbiota and its association with diabetes, obesity and allergic disease. *Microb Pathogenesis.* 127:48-55, 2019.

124. Cardinelli CS, Sala PC, Alves CC, Torrinhas RS, Waitzberg DL. Influence of Intestinal Microbiota on Body Weight Gain: a Narrative Review of the Literature. *Obes Surg.* 25:346–53, 2015.
125. Kundakcı and Pirat. Toll Benzeri Reseptörler. *Turk J Intense Care.* 10:63-73, 2012.
126. Magne F, Gotteland M, Gauthier L, Zazueta A, Pessoa S, Naverrete P et al. The Firmicutes/Bacteroidetes Ratio: A Relevant Marker of Gut Dysbiosis in Obese Patients? *Nutrients.* 12(5):1-17, 2020.
127. Fayfman M, Flint K, Srinivasan S. Obesity, Motility, Diet, and Intestinal Microbiota—Connecting the Dots. *Current Gastroenterology Reports.* 21: 15, 2019.
128. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature.* 457:480–4, 2009.
129. Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, Sutter JL, Koren O, Blekhman R et al. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell.* 159:789-99, 2014.
130. Köksal G, Gökmen H. Çocuk Hastalıklarında Beslenme Tedavisi. ss. 13-917, 3. baskı, Ankara, Hatiboğlu Yayınevi, 2013.
131. Ray M, Ghosh K, Singh S, Mondal KC. Folk to functional: An explorative overview of rice-based fermented foods and beverages in India. *J Ethn Foods* 3:5-18, 2016.
132. Xiang H, Sun-Waterhouse D, Waterhouse GIN, Cuia C, Ruana Z. Fermentation-enabled wellness foods: A fresh perspective. *Food Sci Hum Wellness.* 8:203–43, 2019.
133. Selhub EM, Logan AC, Bested AC. Fermented foods, microbiota, and mental health: ancient practice meets nutritional psychiatry. *J Physiol Anthropol.* 33(2):1-12, 2014.
134. Bell V, Ferrão J, Pimentel L, Pintado M, Fernandes T. One Health, Fermented Foods, and Gut Microbiota. *Foods.* 7:1-17, 2018.
135. Marco ML, Heeney D, Binda S, Cifelli CJ, Cotter PD, Foligne B et al. Health benefits of fermented foods: microbiota and beyond. *Curr Opin Biotechnol.* 44:94–102, 2017.
136. Swain MR, Anandharaj M, Ray RC, Rani RP. Fermented Fruits and Vegetables of Asia: A Potential Source of Probiotics. *Biotechnol Res Int.* 1-19, 2014.
137. Stiemsma LT, Nakamura RE, Nguyen JG, Michels KB. Does Consumption of Fermented Foods Modify the Human Gut Microbiota? *J Nutr.* 150(7):1680-92, 2020.

- 138.Şanlıer N, Başar Gökçen B, Ceyhun Sezgin A. Health Benefits of Fermented Foods. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 59(3):506-7, 2019.
- 139.Sharifi M, Moridnia A, Mortazavi D, Salehi M, Bagheri M, Sheikhi A. Kefir: a powerful probiotics with anticancer properties. *Med Oncol.* 34:1-7, 2017.
- 140.Peluzio MCG, Dias MM, Martinez JA, Milagro FI. Kefir and Intestinal Microbiota Modulation: Implications in Human Health. *Front Nutr.* 8:1-15, 2021.
- 141.Tung YT, Chen HL, Wu HS, Ho MH, Chong KY, Chen CM. Kefir Peptides Prevent Hyperlipidemia and Obesity in High-Fat-Diet-Induced Obese Rats via Lipid Metabolism Modulation. *Mol Nutr Food Res.* 62:1-9, 2018.
- 142.Nejati F, Junne S, Neubauer P. A Big World in Small Grain: A Review of Natural Milk Kefir Starters. *Microorganisms.* 8:1-10, 2020.
- 143.Nielsen B, Gürakan GC, Ünlü G. Kefir: A Multifaceted Fermented Dairy Product. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 6:123–35, 2014.
- 144.Tallapragada P, Rayavarapu B. Recent Trends and Developments in Milk-Based Beverages. pp. 139-72. In: Grumezescu AM, Holban AM, editors. *Milk-Based Beverages.* UK, Elsevier Inc, 2019.
- 145.Wyk JV. Kefir: The Champagne Of Fermented Beverages. pp. 473-527. In: Grumezescu AM, Holban AM, editors. *Fermented Beverages.* UK, Elsevier Inc, 2019.
- 146.Azizi NF, Kumar MR, Yeap SK, Abdullah JO, Khalid M, Omar AR et al. Kefir and Its Biological Activities. *Foods.* 10:1-26, 2021.
- 147.Kabak B, Dobson ADW. An Introduction to the Traditional Fermented Foods and Beverages of Turkey. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 51:248-60, 2011.
- 148.Ismail YS, Yulvizar C, Mazhitov B. Characterization of lactic acid bacteria from local cow's milk kefir. *Earth Env Sci.* 130:1-8, 2018.
- 149.Noğay NH. Kefir Beverage and Its Effects On Health. pp. 273-96. In: Grumezescu AM, Holban AM, editors. *Milk-Based Beverages.* UK, Elsevier Inc, 2019.
- 150.Kıvanç M, Funda EG. A functional food: a traditional Tarhana fermentation. *Food Sci Tech-Brazil.* 37(2):269-74, 2017.
- 151.Ertop MH, Cerit ZG, Atasoy R. Evaluation of Physicochemical, Nutritional and Sensory Properties of the Wet Tarhana. *Food Science and Quality Management.* 83:61-67, 2019.

- 152.Koç GÇ, Özçıra N. Chemical composition, functional, powder, and sensory properties of tarhana enriched with wheat germ. *J Food Sci Tech*. 56:5204-13, 2019.
- 153.Isik F, Yapar A. Effect of tomato seed supplementation on chemical and nutritional properties of tarhana. *J Food Meas Charact*. 11:667–74, 2017.
- 154.Doğan S, Emlek Sert Z, Topçu S. Practices, beliefs and attitudes about complementary feeding among turkish mothers: a qualitative study. *Prog Nutr*. 21(4):1-7, 2019.
- 155.Aras N, Tan AÖ. Tarhana: An Anatolian Food Concept as a Promising Idea for the Future. In: *Dublin Gastronomy Symposium*, 2020.
- 156.Palamutoğlu İnce M, Baş M. Traditional Fermented Foods of Turkey. *J Health Sci Res*. 2(3):200-20, 2020.
- 157.Kumral A. Nutritional, chemical and microbiological changes during fermentation of tarhana formulated with different flours. *Chem Cent J*. 9:1-8, 2015.
- 158.Demirci AS, Palabıyık İ, Özalp S, Tırpancı Sivri G. Effect of using kefir in the formulation of traditional Tarhana. *Food Sci Technol*. 39(2):358-64, 2019.
- 159.Özdemir N, Şimşek Ö, Temiz H, Çon AH. The effect of fermentation time on the volatile aromatic profile of tarhana dough. *Food Sci Technol Int*. 25(3):212–22, 2018.
- 160.Özdemir N, Yazıcı G, Şimşek Ö, Özkal SG, Çon AH. The effect of lactic acid bacteria and yeast usage on aroma development during tarhana fermentation. *Food Biosci*. 26:30-7, 2018.
- 161.Georgala A. The effect of different parameters on the ‘Tarhana’ food properties: a review of some literature data. *Clin Nutr Metab*. 1(1):1-15, 2018.
- 162.Soyuçok A, Zafer Yurt MN, Altunbas O, Ozalp VC, Sudagidan M. Metagenomic and chemical analysis of Tarhana during traditional fermentation process. *Food Biosci*. 39:1-7, 2021.
- 163.Özdemir N, Alkan LB, Çon AH. Taze ve Depolanmış Kastamonu Yaş Tarhanasının Mikrobiyolojik Kalitesi. *Alınteri Ziraı Bilimler Dergisi*. 23(2):35-40, 2012.
- 164.Coşkun F. Tarhananın Tarihi ve Türkiye’de Tarhana Çeşitleri. *Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi*. 9(3):69-79, 2014.

- 165.Venkatakrisnan K, Chiub HF, Wang CK. Extensive review of popular functional foods and nutraceuticals against obesity and its related complications with a special focus on randomized clinical trials. *Food Funct.* 10:2313-29, 2019.
- 166.Mohamed GA, Ibrahim SRM, Elkhayat ES, El Dine RS. Natural anti-obesity agents. *Bull Fac Pharm.* 52:269-84, 2014.
- 167.Tiss M, Souiy Z, Bem Abdeljelil N, Njima M, Achou L, Hamden K. Fermented soy milk prepared using kefir grains prevents and ameliorates obesity, type 2 diabetes, hyperlipidemia and liver-kidney toxicities in HFFD-rats. *J Funct Foods.* 67:1–8, 2020.
- 168.Bourrie BCT, Cotter PD, Willing BP. Traditional kefir reduces weight gain and improves plasma and liver lipid profiles more successfully than a commercial equivalent in a mouse model of obesity. *J Funct Foods.* 46:29–37, 2018.
- 169.Lim J, Kale M, Kim DH, Kim HS, Chon JW, Seo KH et al. Anti-obesity effect of exopolysaccharides isolated from kefir grains. *J Agric Food Chem.* 65:10011–9, 2017.
- 170.Carvalho NM, Costa EM, Silva S, Pimentel L, Fernandes TH, Pintado ME. Fermented Foods and Beverages in Human Diet and Their Influence on Gut Microbiota and Health. *Fermentation.* 4(4):1-13, 2018.
- 171.Rosa DD, Dias MMS, Grzes'kowiak LM, Reis SA, Conceição LL, Peluzio MCG. Milk kefir: nutritional, microbiological and health benefits. *Nutr Res Rev.* 30:82–96, 2017.
- 172.Kesenkaş H, Gürsoy O, Özbaş H. Kefir. pp. 339-61. In: Frias J, Martinez-Villaluenga C, Peñas E, editors. *Fermented Foods in Health and Disease Prevention.* UK, Elseiver Inc, 2017.
- 173.Alihosseini N, Moahboob SA, Farrin N, Mobasseri M, Taghizadeh A, Ostadrahimi AR. Effect Of Probiotic Fermented Milk (Kefir) On Serum Level Of Insulin and Homocysteine in Type 2 Diabetes Patients. *Acta Endocrinol-Buch.* 8(4):431-6, 2017.
- 174.Ostadrahimi A, Taghizadeh A, Mobasseri M, et al. Effect of probiotic fermented milk (kefir) on glycemic control and lipid profile in type 2 diabetic patients: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Iran J Public Health.* 44:228–37, 2015.

- 175.Hadisaputro S, Djokomoeljanto RR, Judiono, et al. The effects of oral plain kefir supplementation on proinflammatory cytokine properties of the hyperglycemia Wistar rats induced by streptozotocin. *Acta Med Indones.* 44:100–4, 2012.
- 176.Egeaa MB, dos Santos DC, de Oliveira Filho JG, da Costa Ores J, Takeuchi KP, Lemes AC. A review of nondairy kefir products: their characteristics and potential human health benefits. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 62(6):1536-52, 2022.
- 177.Bourrie BCT, Willing BP, Cotter PD. The Microbiota and Health Promoting Characteristics of the Fermented Beverage Kefir. *Front Microbiol.* 7:1-17, 2016.
- 178.İstek Ö, Tomar O, Çağlar A. Orman Meyveli Tarhananın Fonksiyonel Özellikleri. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi.* 22:118-27, 2021.
- 179.Ozdemir S, Gocmen D, Yıldırım Kumral A. A Traditional Turkish Fermented Cereal Food: Tarhana. *Food Rev Int.* 23:107–21, 2007.
- 180.Georgala A. The Nutritional Value of Two Fermented Milk/Cereal Foods Named ‘Greek Trahanas’ and ‘Turkish Tarhana’:A Review. *J Nutr Disorders.* S11(002):1-4, 2013.
- 181.Abd El-Razik MM, Gadallah MGE, Hassan MFY. Application of Hazard Analysis Critical Control Points System (HACCP) during Production of Tarhana. *Curr J Appl Sci Technol.* 29(4):1-13, 2018.
- 182.Aslam H, Green J, Jacka FN, Collier F, Berk M, Pasco J et al. Fermented foods, the gut and mental health: a mechanistic overview with implications for depression and anxiety. *Nutr Neurosci.* 23(99):659-71, 2020.
- 183.Serasanambati M, Chilakapati SR. Function of Nuclear Factor kappa B (NF-kB) in human diseases-A Review. *South Indian J Biol Sci.* 2(4):368-87, 2016.
- 184.Kim HJ, Min J, Seo YS, Min K. Association of Ambient Air Pollution with Increased Liver Enzymes in Korean Adults. *Int J Environ Res Public Health.* 16:1-10, 2019.
- 185.Aarabi ZAMH, Hajijafari M, Alizadeh SA, Razzaghi R, Mazoochi M, Esmailzadeh A. Effects of Synbiotic Food Consumption on Serum Minerals, Liver Enzymes, and Blood Pressure in Patients with Type 2 Diabetes: A Double-blind Randomized Cross-over Controlled Clinical Trial. *Int J Prev Med.* 8(43):1-6, 2017.

- 186.Yusof HM, Ali NM, Yeap SK, Ho WY, Beh BK, Koh SP. Hepatoprotective Effect of Fermented Soybean (Nutrient Enriched Soybean Tempeh) against Alcohol-Induced Liver Damage in Mice. *Evid-based Complement Altern Med.* 1-8, 2013.
- 187.Wang Y, Sun H, Chen Y, GuanW, Zhang J, Yu H et al. The ameliorative effects of probiotic-fermented soymilk on acute alcoholic liver injury. *J Food Process Preserv.* 45(e16026):1-9, 2021.
- 188.Pretini V, Koenen MH, Kaestner L, Fens MHAM, Schiffelers RM, Bartels M et al. Red Blood Cells:Chasing Interactions. *Front Physiol.* 10:1-17, 2019.
- 189.Byrnes JR, Wolberg AS. Red blood cells in thrombosis. *Blood Spotlight.* 130(16):1795-9, 2017.
- 190.Agrawal R, Sherwood J, Chhablani J, Ricchariya A, Kim S, Jones PH, Balabani S, Shima D. Red blood cells in retinal vascular disorders. *Blood Cells Mol Dis.* 56:53-61, 2016.
- 191.Arias CF, Arias CF. How do red blood cells know when to die? *R Soc Open Sci.* 4:1-12, 2017.
- 192.Hirani V, Naganathan V, Blyth F, Couteur DGL, Seibel MJ, Waite LM et al. Low Hemoglobin Concentrations Are Associated With Sarcopenia, Physical Performance, and Disability in Older Australian Men in Cross-sectional and Longitudinal Analysis: The Concord Health and Ageing in Men Project. *J Gerontol Med Sci.* 71(12):1667-75, 2016.
- 193.Emamian M, Hasanian SM, Tayefi M, Bijari M, Far FM, Shafiee M. Association of hematocrit with blood pressure and hypertension. *J Clin Lab Anal.* 31(6):1-6, 2017.
- 194.Marie G, Emmanuelle VM, Eric RM, Jean-Frédéric B. Obesity-related increase in whole blood viscosity includes different profiles according to fat localization. *Clin Hemorheol Micro.* 55(1):63-73, 2013.
- 195.Takaoka N, Sairenchi T, Irie F, Matsushita M, Nagao M, Umesawa M, Haruyama Y, Watanabe H, Yamagishi K, Iso H, Kobashi G, Ota H. High Hematocrit Levels Are Associated with Risk of Cardiovascular Mortality among Middle-Aged Japanese Women: The Ibaraki Prefectural Health Study (IPHS). *Tohoku J Exp Med.* 249:65-73, 2019.

- 196.Gotoh S, Hata J, Ninomiya T, Hirakawa Y, Nagata M, Mukai N et al. Hematocrit and the risk of cardiovascular disease in a Japanese community: The Hisayama Study. *Atherosclerosis*. 242:199-204, 2015.
- 197.Hsieh YP, Chang CC, Kor CT, Yang Y, Wen YK, Chiu PF. Mean Corpuscular Volume and Mortality in Patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephro*. 12:237–44, 2017.
- 198.Yoon HJ, Kim K, Nam YS, Yun JM, Park M. Mean corpuscular volume levels and all-cause and liver cancer mortality. *Clin Chem Lab Med*. 54(7):1-11, 2015.
- 199.Honda H, Kimachi M, Kurita N, Joki N, Nangaku M. Low rather than high mean corpuscular volume is associated with mortality in Japanese patients under hemodialysis. *Nature*. 10:1-9, 2020.
- 200.Yoshida N, Kosumi K, Tokunaga R, Baba Y, Nagai Y, Miyamoto Y. Clinical Importance of Mean Corpuscular Volume as a Prognostic Marker After Esophagectomy for Esophageal Cancer. *Ann Surg*. 271:494-501, 2020.
- 201.Tiraje Celkan T. What does a hemogram say to us? *Turk Pediatr Ars*. 55(2):103–16, 2020.
- 202.Moon I, Javidi B, Yi F, Boss D, Marquet P. Automated statistical quantification of threedimensional morphology and mean corpuscular hemoglobin of multiple red blood cells. *Optics Express*. 20(9):10295-10309, 2012.
- 203.Lee JM, Nadimpalli SB, Yoon JH, Mun SH, Kim HC. Association between Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration and Future Depressive Symptoms in Women. *Tohoku J Exp Med*. 241:209-17, 2017.
- 204.Qu X, Zhang T, Ma H, Sui P, Du J. Lower mean corpuscular hemoglobin concentration is associated with unfavorable prognosis of resected lung cancer. *Future Oncol*. 10(14): 2149–59, 2014.
- 205.Sato K, Inoue S, Ishibashi Y, Ota T, Murano H, Furuyama K. Association between low mean corpuscular hemoglobin and prognosis in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Investig*. 59(4):498-504, 2021.
- 206.Gopaldas T. Iron-deficiency anemia in young working women can be reduced by increasing the consumption of cerealbased fermented foods or gooseberry juice at the workplace. *Food Nutr Bull*. 23(1):94-105, 2002.

- 207.Divya JB, Varsha KK, Madhavan K, Ismail NB, Pandey A. Probiotic fermented foods for health benefits. *Eng Life Sci.* 12(4):377-90, 2012.
- 208.Kutlu H, Avcı E, Özyurt F. White blood cells detection and classification based on regional convolutional neural networks. *Med Hypotheses.* 135:1-11, 2020.
- 209.Twig G, Afek A, Shamiss A, Derazne E, Tzur D, Gordon B et al. White Blood Cells Count and Incidence of Type 2 Diabetes in Young Men. *Diabetes Care.* 36:276-82, 2013.
- 210.Park KY, Jeong JK, Lee YE, Daily JW. Health Benefits of Kimchi (Korean Fermented Vegetables) as a Probiotic Food. *Journal of Medicinal Food. J Med Food* 17(1):6–20, 2014.
- 211.Duerschmied D, Bode C, Ahrens I. Immune functions of platelets. *Thromb Haemost.* 112(04):678-91, 2014.
- 212.Sivamaruthi BS, Kesika P, Prasanth MI, Chaiyasut C. A Mini Review on Antidiabetic Properties of Fermented Foods. *Nutrients.* 10(12):1-18, 2018.
- 213.Raffaelli F, Nanetti L, Montecchiani G, Borroni F, Salvolini E et al. In vitro effects of fermented papaya (*Carica papaya*, L.) on platelets obtained from patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc.* 25:224-9, 2015.
- 214.Dimidi E, Cox SR, Rossi M, Whelan K. Fermented Foods: Definitions and Characteristics, Impact on the Gut Microbiota and Effects on Gastrointestinal Health and Disease. *Nutrients.* 11(8):1-26, 2019.
- 215.Elneer SS, Abdel-Razik ARH, Elwan HA. Impact of humate substances and *Bacillus subtilis* PB6 on thyroid activity and histomorphometry, iron profile and blood haematology of quail. *J Anim Physiol An N.* 16(1):110-7, 2021.
- 216.Yaqoob MU, Abd El-Hack ME, Hassan F, El-Saadony MT, Khafaga AF, Batiha GE et al. The potential mechanistic insights and future implications for the effect of prebiotics on poultry performance, gut microbiome, and intestinal morphology. *Poultry Sci.* 100(7):1-12, 2021.
- 217.M Ali OS, El-Din Amin N, Abdel Fattah SM, El-Rahman OA. Ameliorative effect of kefir against γ -irradiation induced liver injury in male rats: impact on oxidative stress and inflammation. *Environ Sci Pollut R.* 27:35161–73, 2020.
- 218.Behera SK, Panda SK, Kayitesi E, Mulaba-Bafubiandi AF. Kefir and Koumiss: Origin, Health Benefits and Current Status of Knowledge. p. 412. In: Ray RC,

- Montet D, editors. Fermented Foods-Part II: Technological Intervention. USA, CRC Press, 2017.
- 219.Andrae J, Gallini R, Betsholtz C. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. *Gene Dev.* 22:1276–1312, 2008.
- 220.Raghavendra, Mallikarjun, Vidya MJ. Functions of kidney & artificial kidneys. *IJIREEICE.* 1(1):1-5, 2013.
- 221.Koppe L, Mafra D, Fouque D. Probiotics and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 88(5):958-66, 2015.
- 222.Mahmoodpoora F, Saadatb YR, Barzegaric A, Ardalana M, Vaheda SZ. The impact of gut microbiota on kidney function and pathogenesis. *Biomed Pharmacother.* 93: 412–9, 2017.
- 223.Gong J, Noel S, Pluznick JL, Hamad ARA, Rabb H. Gut Microbiota-Kidney Cross-Talk in Acute Kidney Injury. *Semin Nephrol.* 39:107–16, 2018.
- 224.Chen YH, Chen HL, Fan HC, Tung YT, Kuo CW, Tu MY et al. Anti-Inflammatory, Antioxidant, and Antifibrotic Effects of Kefir Peptides on Salt-Induced Renal Vascular Damage and Dysfunction in Aged Stroke-Prone Spontaneously Hypertensive Rats. *Antioxidants.* 9:1-18, 2020.
- 225.Monteiro BL, Dias AT, Wanderkoke SC, Yokota R, Casarini DE, Leal MAS et al. Protective effects of kefir in the angiotensin II-dependent hypertension. *J Funct Foods.* 75:1-12, 2020.
- 226.Ghizi CS, Silva MA, Moraes FSA, Silva CL, Endringer DC, Scherer R et al. Kefir improves blood parameters and reduces cardiovascular risks in patients with metabolic syndrome. *PharmaNutrition.* 16:1-7, 2021.
- 227.Atkinson MA, Campbell-Thompson M, Kusmartseva I, Kaestner KH. Organisation of the human pancreas in health and in diabetes. *Diabetologia.* 63:1966–73, 2020.
- 228.DeSouza SV, Singh RG, Yoon HD, Murphy R, Plank LD, Petrov MS. Pancreas volume in health and disease: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroent.* 12(8):757-66, 2018.
- 229.Hart PA, Conwell DL. Secretion of the Human Exocrine Pancreas in Health and Disease. *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base.* 1-12, 2017.
- 230.Bongaerts GPA, Severijnen RSVM. A reassessment of the PROPATRIA study and its implications for probiotic therapy. *Nat Biotechnol.* 34(1):55-63, 2016.

231. Adolph TE, Mayr L, Grabherr F, Schwärzler J, Tilg H. Pancreas–Microbiota Cross Talk in Health and Disease. *Annu Rev Nutr.* 39:249-66, 2019.
232. Scott KP, Jean-Michel A, Midtvedt T, van Hemert S. Manipulating the gut microbiota to maintain health and treat disease. *Microb Ecol Health D.* 26:1-10, 2015.
233. Meng C, Bai C, Brown TD, Hood LE, Tian Q. Human Gut Microbiota and Gastrointestinal Cancer. *Genom Proteom Bioinform.* 16:33-49, 2018.
234. Wibowo J, Djokomoeljanto, Suharyo H. Biomolecular Aspects of Plain Kefir Antidiabetics Potentials. *International Journal of Food, Nutrition and Public Health.* 5(1/2/3):73-89, 2012.
235. Hadisaputro S, Djokomoeljanto RRJ, Judiono, Soesatyo MHNE. The Effects of Oral Plain Kefir Supplementation on Proinflammatory Cytokine Properties of the Hyperglycemia Wistar Rats Induced by Streptozotocin. *Acta Med Indones.* 44(2):100-4, 2012.
236. Judiono J, Hadisaputro S, Indranila KS, Cahyono B, Suzery M, Widiastuti Y et al. Effects of Clear Kefir on Biomolecular Aspects of Glycemic Status of Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Patients in Bandung, West Java [Study on Human Blood Glucose, c Peptide and Insulin]. *Funct Foods Health Dis.* 4(8):340-8, 2014.
237. Kok CR, Hutkins R. Yogurt and other fermented foods as sources of
a. health-promoting bacteria. *Nutr Rev.* 76(S1):4–15, 2018.
238. Praagman J, Dalmeijer GW, van der Schouw YT, Soedamah-Muthu SS, Verschuren WMM, Bueno-de-Mesquita HB et al. The relationship between fermented food intake and mortality risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Netherlands cohort. *Brit J Nutr.* 113:498–506, 2015.
239. Murphy K, O'Donovan AN, Caplice NM, Ross RP, Stanton C. Exploring the Gut Microbiota and Cardiovascular Disease. *Metabolites.* 11:1-23, 2021.
240. Yağcı RV. Sağlıkta ve Hastalıkta Probiyotikler-Prebiyotikler-Sinbiyotikler. s. 20. İçinde: Özen M, editör. Sağlıklı Kalmak İçin Probiyotikler, Prebiyotikler, Anlatılmayan Tarihçe. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., 2011.
241. Pihlanto A, Korhonen H. Bioactive peptides from fermented foods and health promotion. pp. 39-74. In: Holzapfel, editor. *Advances in Fermented Foods and Beverages.* UK, Elsevier, 2015.

- 242.Liu Y, Zhang FM, Hu WZ. Hypertension: microbiota-targeting treatment. *Chinese Med J-Peking*. 133(11):1353-4, 2020.
- 243.Silva-Cutinia MA, Almeida SA, Nascimento AM, Abreu GR, Bissoli NS, Lenza D et al. Long-term treatment with kefir probiotics ameliorates cardiac function in spontaneously hypertensive rats. *J Nutr Biochem*. 66:79–85, 2019.
- 244.Ettinger G, MacDonald K, Reid G, Burton JP. The influence of the human microbiome and probiotics on cardiovascular health. *Gut Microbes*. 5(6):719-28, 2014.
- 245.Lee K, Kim S, Park SD, Shim JJ, Lee JL. *Lactobacillus plantarum* HY7715 Ameliorates Sarcopenia by Improving Skeletal Muscle Mass and Function in Aged Balb/c Mice. *Int J Mol Sci*. 22:1-18, 2021.
- 246.Seebacher F, Tallis J, McShea K, James RS. Obesity-induced decreases in muscle performance are not reversed by weight loss. *Int J Obesity*. 41:1271–8, 2017.
- 247.Ji LL. Exercise-induced Modulation of Antioxidant Defense. *Ann N Y Acad Sci*. 959:82–92, 2002.
- 248.Almeida Souza C, Oliveira ÍACL, Oliveira Rolim VA, Bogsan CSB. Traditional Fermented Foods as an Adjuvant Treatment to Diabetes. *Curr Geriatr Rep*. 9:242–50, 2020.
- 249.Takahashi F, Hashimoto Y, Kaji A, Sakai R, Kawate Y, Okamura T et al. Habitual Miso (Fermented Soybean Paste) Consumption Is Associated with a Low Prevalence of Sarcopenia in Patients with Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Study. *Nutrients*. 13(5):1-11, 2021.
- 250.Gomes LRR, Moraes FSA, Evangelista LM, Garioli ER, Lima EM, Brasil GA et al. Fermented soybean beverage improves performance and attenuates anaerobic exercise oxidative stress in Wistar rat skeletal muscle. *PharmaNutrition*. 16:1-9, 2021.
- 251.Sumi K, Osada K, Sakuda M, Ashida K, Nakazato K. Fermented milk retains beneficial effects on skeletal muscle protein anabolism after processing by centrifugation and supernatant removal. *J Dairy Sci*. 104(2):1336-50, 2021.
- 252.Mermer M, Acar Tek N. Adipoz Doku ve Enerji Metabolizması Üzerine Etkileri. *SdÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 8(3): 40-46, 2017.

- 253.Hassan M, Latif N, Yacoub M. Adipose tissue: friend or foe? *Nat Rev Cardiol.* 9:689-702, 2012.
- 254.Luo L, Liu M. Adipose tissue in control of metabolism. *J Endocrinol.* 231(3): R77-R99.
- 255.Karaffová V, Mudroňová D, Mad'ar M, Hrčková G, Faixová D, Gancarčíková S et al. Differences in Immune Response and Biochemical Parameters of Mice Fed by Kefir Milk and *Lactobacillus paracasei* Isolated from the Kefir Grains. *Microorganisms.* 9(4):1-17, 2021.
- 256.Kataoka K. The intestinal microbiota and its role in human health and disease. *J Med Investig.* 63:27-37, 2016.
- 257.Gürsoy NC, Otlı B. Mikrobiyota Çalışmalarında Moleküler Tanı Yöntemleri. *Biotechnol and Strategic Health Res.* 1:56-67, 2017.
- 258.Garibyan L, Avashia N. Polymerase Chain Reaction. *J Invest Dermatol.* 133(e6):1-4, 2013.
- 259.Zorzabon O. Mikrobiyota Analizleri. s. 162. İçinde: Yılmaz Ö, editör. Mikrobiyota İçimizdeki Evren. İzmir, Ege Üniversitesi Rektörlüğü Kütüphane ve Dokümantasyon Daire Başkanlığı Arşiv, İstatistik ve Yayın Hizmetleri Şube Müdürlüğü, 2020.
- 260.Arı Z, Ulman C, Taneli F, İşbilen B, Uyanık BS, Aldırmaz H ve ark. Yüksek Yağ İçerikli Diyet ile Beslenen Sıçanların Arka Bacak Kasında Dehidroepiandrosteron Sülfatın Oksidan Durum Belirteçleri ile Bakır ve Çinko Düzeylerine Etkisi. *Türk Biyokimya Dergisi.* 33(1):1–8, 2018.
- 261.Hariri N, Thibault L: High-fat diet-induced obesity in animal models. *Nutr Res Rev.* 23:270–99, 2010.
- 262.Aksoy M, Nişancı F, Kızıl M, Çakır B, Çarkçı M. Besin Öğeleri ve Besi Grupları. ss. 38-44. İçinde: Pekcan G, Şanlıer N, Baş M, Başoğlu S, Acar Tek N, editörler. Türkiye Beslenme Rehberi 2015 (TÜBER). Ankara, Alban Tanıtım Ltd.Şti, 2016.
- 263.Tayfun M. Bağırsak Mikrobiyotası Üzerinde Etkili Olan Diyetel Bileşenler. ss. 139-77. İçinde: Tütüncü Ö, Saka M, editörler. Beslenme ve Diyetetik Güncel Konular-6. Ankara, Hatiboğlu Yayınevi, 2018.
- 264.Pluthero FG, Kahr WHA: The Birth and Death of Platelets in Health and Disease. *Physiology.* 33: 225-234, 2018.

- 265.Yerlikaya O, Akpinar A, Kilic S. A Research on Microbiological Properties of Torba Yoghurts Sold in İzmir Province. Ege Üniv Ziraat Fak Derg. 52(1): 63-8, 2015.
- 266.Feng P, Weagant SD, Grant MA, Burkhardt W. BAM Chapter 4: Enumeration of *Escherichia coli* and the Coliform Bacteria. 2020.
- 267.Tallent S, Hait J, Bennett RW, Lancette GA. BAM Chapter 12: *Staphylococcus aureus*. 2019.
- 268.Cerit H, Aroguz AZ: Investigation of the presence of different animal species within processed meat and meat products using PCR procedures and development of risk models based on consumer health. Glob J Med Res: G. Veterinary Science and Veterinary Medicine. 17:13–27, 2017.
- 269.Bano SS, Hayat M, Samreen T, Asif M, Habiba U, Uzair B. Detection of Pathogenic Bacteria *Staphylococcus aureus* and *Salmonella* sp. from Raw Milk Samples of Different Cities of Pakistan. Nat Sci. 12(5):295-306, 2020.
- 270.Atılğan S, Kefir Danesi ve Kefir Starter Kültürü İle Üretilen Kefirlerin İn Vivo Olarak Probiyotik Potansiyellerinin Qpcr İle Belirlenmesi. S.D.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, s. 25, Isparta, 2018.
- 271.Sarma S, Sockalingam S, Dash S. Obesity as a multisystem disease: Trends in obesity rates and obesity-related complications. Diabetes Obes Metab. 23 (Suppl.1):3-16, 2021.
- 272.Blaszczak AM, Jalilvand A, Hsueh WA. Adipocytes, Innate Immunity
a. and Obesity: A Mini-Review. Front Immunol. 12:1-7, 2021.
- 273.Xu Z, Jiang W, Huang W, Lin Y, Chan FKL, Siew CNG. Gut microbiota in patients with obesity and metabolic disorders — a systematic review. Genes Nutr. 17(2):1-18, 2022.
- 274.Zeng Q, Li N, Pan XF, Chen L, Pan A. Clinical management and treatment of obesity in China. Lancet Diabetes Endocrinol. 9:393-405, 2021.
- 275.Silva Pontes KS, Guedes MR, Cunha MR, Mattos SS, Silva MIB, Neves MF, Marques BCAA, Klein MRST. Effects of probiotics on body adiposity and cardiovascular risk markers in individuals with overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Nutr. 40:4915-31, 2021.

276. John GK, Wang L, Nanavati J, Twose C, Singh R, Mullin G. Dietary Alteration of the Gut Microbiome and Its Impact on Weight and Fat Mass: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Genes*. 9:1-19, 2018.
277. Sanchez M, Darimont C, Drapeau V, Emady-Azar S, Lepage M, Rezzonico E et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC1.3724 supplementation on weight loss and maintenance in obese men and women. *Brit J Nutr*. 111:1507–19, 2014
278. Madjd A, Taylor MA, Mousavi L, Delavari A, Malekzadeh R, Macdonald IA, et al. Comparison of the effect of daily consumption of probiotic compared with low-fat conventional yogurt on weight loss in healthy obese women following an energy-restricted diet: a randomised controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 103(2):323–9, 2016.
279. Seo DB, Jeong HW, Cho D, Lee BJ, Lee JH, Choi JY et al. Fermented Green Tea Extract Alleviates Obesity and Related Complications and Alters Gut Microbiota Composition in Diet-Induced Obese Mice. *J Med Food*. 18(5):1-8, 2015.
280. Savaiano DA, Hutkins RW. Yogurt, cultured fermented milk, and health: a systematic review. *Nutr Rev*. 79(5):599–614, 2021.
281. Özen M, Demirkol Y. Pro/Prebiyotiklerin Gelecekteki Kullanımları. s. 209. İçinde: Özen M, editör. Sağlıklı Kalmak İçin Probiyotikler, Prebiyotikler, Anlatılmayan Tarihçe. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., 2011.
282. Güven A, Deveci HA, Nur G. The importance of kefir in healthy nutrition: antioxidant and hypocholesterolemic effect. p. 5. In: Karyağar S, editor. Health Sciences Current Researches and New Trends 2021. Cetinje, Montenegro, 2021.
283. Bourrie BCT, Richard C, Willing BP. Kefir in the Prevention and Treatment of Obesity and Metabolic Disorders. *Curr Nutr Rep*. 9:184–92, 2020.
284. Nikbaht E, Khalesi S, Singh I, Williams LT, West NP, Colson N. Effect of probiotics and synbiotics on blood glucose: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Eur J Nutr*. 57:95–106, 2018.
285. Maedaa H, Zhua X, Omuraa K, Kitamura SSS. Effects of an exopolysaccharide (kefiran) on lipids, blood pressure, blood glucose, and constipation. *BioFactors*. 22:197–200, 2004.
286. El-Bashiti TA, Zabut BM, Al-Krenawie AI. Effect of Kefir Intake on Growth Performance and Some Biochemical Profiles among Domestic Rabbits. *World J Pharm Sci*. 6(3):223-40, 2017.

- 287.Salari A, Ghodrat S, Gheflati A, Jarahi L, Hashemi M, Afshari A. Effect of kefir beverage consumption on glycemic control: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Complement Ther Clin*. 44:1-6, 2021.
- 288.Choi IH, Noh JS, Han JS, Kim HJ, Han ES, Song YO. Kimchi, a Fermented Vegetable, Improves Serum Lipid Profiles in Healthy Young Adults: Randomized Clinical Trial. *J Med Food*. 16 (3):223–9, 2013.
- 289.Jeong SY, Kim E, Zhang M, Lee YS, Ji B, Lee SH, et al. Antidiabetic Effect of Noodles Containing Fermented Lettuce Extracts. *Metabolites*. 11:1-17, 2021.
- 290.Seyhaneyildiz Can S, Kutluyer F, Can E, Kayış Ş, Delihasan Sonay F, Köse Ö, et al. Effect Of Dietary Kefir on The Digestive and Liver Enzymes Activities and Glucose Level of Coruh Trout, *Salmo Coruhensis* (Actinopterygii: Salmoniformes: Salmonidae). *Acta Ichthyologica Et Piscatoria*. 44(2):167–70, 2014.
- 291.Abd-Alwahab WIA, Al-Dulaimi FKYA. Effects Of Kefir As a Probiotic on Total Lipid Profile and Activity of Aspartate Amino Transferase and Alanine Amino Transferase in Serum of Human. *Biochem Cell Arch*. 18(1):411-4, 2018.
- 292.Choi JW, Kang HW, Lim WC, Kim MK, Lee IY, Cho1 HY. Kefir prevented excess fat accumulation in diet-induced obese mice. *Biosci Biotech Bioch*. 81(5):958-65, 2017.
- 293.Oyetayo OV. Untapped health promoting potentials of indigenous cereal based African fermented foods and beverages. *Journal of Nutraceuticals and functional foods*. 17(3):36-7, 2006.
- 294.SaeidiFard N, Djafarian K, Shab-Bidar S. Fermented foods and inflammation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr*. 35:30-9, 2020.
- 295.Nurliyani N, Harmayani E, Sunarti S. Synbiotic Goat Milk Kefir Lowered Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma (PPAR γ) Gene Expression in Rat Adipose and Liver Tissue. 2021.
- 296.Wang Y, Sun H, Chen Y, Guan W, Zhang J, Yu H et al. The ameliorative effects of probiotic-fermented soymilk on acute alcoholic liver injury. *J Food Process Preserv*. 45:1-9, 2021.
- 297.Ben Amara I, Ben Saad H, Cherif B, Ktari N, Kharrat N, Smichi N et al. Evaluation of Biological Properties, Health Benefits and Protective Effects of Kefir against

- Cytotoxicity and Genotoxicity Induced by Butylated Hydroxytoluene (BHT) In Vivo. *RRBB*. 15(1):1-13, 2020.
298. Deeseenthum S, Luang-In V, Chunchom S. Characteristics of Thai Pigmented Rice Milk Kefirs with Potential as Antioxidant and Anti-Inflammatory Foods. *Pharmacogn J*. 10(1):154-61; 2018.
299. Jassim MA, Ayed HS, Saleh HM. Effect of some fermented milk on blood picture of Hypercholesterolemic rats. *International Journal of Interdisciplinary Environmental Studies*. 12(13): 124-9, 2019.
300. Niamah AK, Sahi AA, Al-Sharifi ASN. Effect of Feeding Soy Milk Fermented by Probiotic Bacteria on Some Blood Criteria and Weight of Experimental Animals. *Probiotics Antimicro Prot*. 9:284–91, 2017.
301. Nurliyani, Harmayani E, Sunarti. Goat Milk Kefir Supplemented With Porang Glucomannan Improves Lipid Profile and Haematological Parameter In Rat Fed High Fat and High Fructose Diet. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis*. 25(1):011-021; 2018.
302. Sivamanthi BS, Kesika P, Prasanth MI, Chaiyasut C. A Mini Review on Antidiabetic Properties of Fermented Foods. *Nutrients*. 10:1-18, 2018.
303. Mohammadi H, Ghavami A, Faghihimani Z, Sharifi S, Nattagh-Estivani E, Ziaei R, et al. Effects of probiotics fermented milk products on obesity measure among adults: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Funct Foods*. 82:1-12, 2021.
304. Kim DH, Kim H, Jeong D, Kang IIB, Chon JW, Kim HS, et al. Kefir alleviates obesity and hepatic steatosis in high-fat diet-fed mice by modulation of gut microbiota and mycobiota: targeted and untargeted community analysis with correlation of biomarkers. *J Nutr Biochem*. 44:35-43, 2017.
305. Santacruz A, Marcos A, Warnberg J, Martí A, Martín-Matillas M, Campoy C et al. Interplay between weight loss and gut microbiota composition in overweight adolescents. *Obesity*. 17:1906–15, 2009.
306. Vieira CP, Rosario AILS, Lelis CA, Rekowsky BSS, Carvalho APA, Rosário DKA, et al. Bioactive Compounds from Kefir and Their Potential Benefits on Health: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2021.

- 307.Tsafrakidou P, Michaelidou AM, Biliaderis CG. Fermented Cereal-based Products: Nutritional Aspects, Possible Impact on Gut Microbiota and Health Implications. *Foods*. 9:1-24, 2020
- 308.Chan M, Baxter H, Larsen N, Jespersen L, Ekinici E, Howell K. Impact of botanical fermented foods on metabolic biomarkers and gut microbiota in adults with metabolic syndrome and type 2 diabetes: a systematic review protocol. *BMJ Open*. 9:1-5, 2019.
- 309.Mohammed KA, Abdulrazak A, Sada NM, Goji ADT, Avidime OM. Effect of Fermented Ginger Supplement on Liver Enzymes and Total Protein of Poloximer 407- Induced Hyperlipideamia In Wistar Rat. *Niger J Surg Res*. 17(2):268-72, 2018.
- 310.Ali OSM, Amin NED, Fattah SMA, El-Rahman OA. Ameliorative effect of kefir against γ -irradiation induced liver injury in male rats: impact on oxidative stress and inflammation. *Environ Sci Pollut R*. 27:35161–73, 2020.
- 311.AbdEl-Mogheith S, El-Gendy AO, Sultan S, El-Nesr KA. Exploring the Antimicrobial and Hepatoprotective Effects of Kefir; A Probiotic Fermented Milk. *J Pure Appl Microbio*. 11(2):759-72, 2017.
- 312.Aref ABM, Ünlü G, Ahmed OM, Ali LA, Semmler M. Possible Short-Term Biological Effects of Kefir: II: Protective Role and Therapeutic Efficacy of Kefir Beverage on The Cell Biological, Histochemical, Histopathological and Biochemical Changes in Liver of High-Fat-Fed STZ- Induced Diabetic Male Wistar Rat. *Egypt Acad J Biolog Sci*. 13(1):241-64, 2021.
- 313.Ignat MV, Salanță LC, Pop OL, Pop CR, Tofană M, Mudura E et al. Current Functionality and Potential Improvements of Non-Alcoholic Fermented Cereal Beverages. *Foods*. 9:1-28, 2020.
- 314.Kahraman M, Ertekin YH, Satman İ. The Effects of Kefir on Kidney Tissues and Functions in Diabetic Rats. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*. 13:375–82, 2021.
- 315.Punaro GR, Maciel FR, Rodrigues AM, Rogero MM, Bogsan CSB, Oliveira MN, Ihara SSM, Araujo SRR, Sanches TRC, Andrade LC, Higa EMS. Kefir administration reduced progression of renal injury in STZ-diabetic rats by lowering oxidative stress. *Nitric Oxide*. 37:53-60, 2014.

- 316.Sari EK, Bakir B, Aydin BD, Sozmen M. The effects of kefir, koumiss, yogurt and commercial probiotic formulations on PPAR α and PPAR- β / δ expressions in mouse kidney. *Biotech Histochem.* 89(4):287-95, 2014.
- 317.M. Aref AB, Ünlü G, Ahmed OM, Semmler M, Ali LA. Possible Short-Term Biological Effects of Kefir: III: Efficacy of Kefir Beverage on The Cell Biological, Histochemical, Histopathological and Biochemical Changes in Kidney of High-Fat Fed STZ- Induced Diabetic Male Wistar Rat. *Egyptian Academic Journal of Biological Sciences D. Histol Histochem.* 13(1):113-35, 2021.
- 318.Aref ABM, Ünlü G, Ahmed OM, Ali LA, Semmler M. Possible Short-Term Biological Effects of Kefir Beverage: I: Effect of Kefir Beverage on The Cell Biological, Histochemical, Histopathological and Biochemical Changes in Pancreas of High Fat-Fed STZ-Induced Diabetic Male Wistar Rat *Egypt Acad J Biolog Sci.* 13(2):1-21, 2021.
- 319.Nurliyani, Harmayani E, Sunarti. Antidiabetic Potential of Kefir Combination from Goat Milk and Soy Milk in Rats Induced with Streptozotocin-Nicotinamide. *Korean J Food Sci An.* 35(6):847-58, 2015.
- 320.Shi YC, Pan TM. Antioxidant and pancreas-protective effect of red mold fermented product on streptozotocin-induced diabetic rats. *J Sci Food Agric.* 90: 2519–25, 2010.
- 321.Panghal A, Janghu S, Virkar K, Gat Y, Kumar V, Chhikara N. Potential non-dairy probiotic products—A healthy approach. *Food Bioscience.* 21:80-9, 2018.
- 322.Baruah R, Ray M, Halami PM. Preventive and therapeutic aspects of fermented foods. *J Appl Microbiol.* 00:1-14, 2022.
- 323.Slaterry C, Cotter PD, O'Toole PW. Analysis of Health Benefits Conferred by *Lactobacillus* Species from Kefir. *Nutrients.* 11:1-24, 2019.
- 324.Brasil GA, Silva-Cutini MA, Moraes FSA, Pereira TMC, Vasquez EC, Lenz D et al. The benefits of soluble non-bacterial fraction of kefir on blood pressure and cardiac hypertrophy in hypertensive rats are mediated by an increase in baroreflex sensitivity and decrease in angiotensin-converting enzyme activity. *Nutrition.* 51-52:66-72, 2018.

325. Choi IH, Noh JS, Han JS, Kim HY, Han ES, Son YO. Kimchi, a Fermented Vegetable, Improves Serum Lipid Profiles in Healthy Young Adults: Randomized Clinical Trial. *J Med Food* 16(3): 223–9, 2013.
326. Hsu YJ, Huang WC, Lin JS, Chen YM, Ho ST, Huang CC et al. Kefir Supplementation Modifies Gut Microbiota Composition, Reduces Physical Fatigue, and Improves Exercise Performance in Mice. *Nutrients*. 10:1-16, 2018.
327. Rusbana TB, Agista AZ, Saputra WD, Ohsaki Y, Watanabe K, Ardiansyah A et al. Supplementation with Fermented Rice Bran Attenuates Muscle Atrophy in a Diabetic Rat Model. *Nutrients*. 12(8):1-14, 2020.
328. Joung H, Kim B, Park H, Lee K, Kim HH, Sim HC, Do HJ, Hyun CK, Do MS. Fermented *Moringa oleifera* Decreases Hepatic Adiposity and Ameliorates Glucose Intolerance in High-Fat Diet-Induced Obese Mice. *J Med Food*. 20(5):439–47, 2017.
329. Jung S, Kim SH, Jeung W, Ra J, Heo K, Shim JJ, Lee JL. Fermented Antler Improves Endurance during Exercise Performance by Increasing Mitochondrial Biogenesis and Muscle Strength in Mice. *Appl Sci*. 11:1-12, 2021.
330. Cho D, Jeong HW, Kim JK, Kim AY, Hong YD, Lee JH et al. Gallic acid-Containing Fermented Green Tea Extract Ameliorates Obesity and Hypertriglyceridemia Through the Modulation of Lipid Metabolism in Adipocytes and Myocytes. *J Med Food*. 22(8):1-10, 2019.
331. Aref ABM, Semmler M, Ahmed OM, Ünlü G, Ali LA, Haridy M. Possible Kefir Biological Effects: 4: Effect of Kefir Beverage on The Histopathological and Macroscopical Changes in Adipose Tissue of High Fat-Fed STZ-Induced Diabetic Male Wistar Rat. *Egypt Acad J Biolog Sci*. 12(1):51-63, 2020.

10. ETİK KURUL ONAYI



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı

E-İmzalıdır

Sayı : 38828770-604.01.01-46266
Konu : Etik Kurulu Kararı

04/09/2019

Sayın Nadide Gizem TARAKÇI

Üniversitemiz Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kuruluna yapmış olduğumuz “Obez Mikrobiyotaya Sahip Ratlarda Fermente Ürünlerin İntestinal Mikrobiyota, Biyokimyasal Bulgular, Organ Yapı ve Fonksiyonları Üzerine Etkilerinin Belirlenmesi” isimli başvurumuz incelenmiş olup, etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
(İMÜ-HADYEK) Başkanı

Ek:
-Karar Formu (1 sayfa)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evrakınızı <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden 1DAA73BAC4 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İstanbul Medipol Üniversitesi

Kavacak Mah. Ekinçiler Cad. No.19 Kavacak Kavşağı - Beşiktaş
34810 İstanbul

Tel: 444 85 44

İnternet: www.medipol.edu.tr
Ayrıntılı Bilgi İçin : bilgi@medipol.edu.tr



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (İmü-Hadyek) Kararı

Toplantı Tarihi	Karar No	İlgi	Proje Yürütücüsü
29/08/2019	46		Nadide Gizem TARAKÇI

"Obez Mikrobiyotaya Sahip Ratlarda Fermente Ürünlerin İntestinal Mikrobiyota, Biyokimyasal Bulgular, Organ Yapı ve Fonksiyonları Üzerine Etkilerinin Belirlenmesi" başlıklı bilimsel araştırma etik kurulumuzda görüşülmüş olup, çalışmanın etik kurallara uygun olduğuna "Öybirliği" ile karar verilmiştir.

Etik Onay Geçerlilik Süresi: 6 ay

GÖREVİ	ADI SOYADI	İMZA
Başkan	Prof. Dr. Hasefi ÖZBEK	
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Burak ÇAĞLAYAN	
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Sultan Sibel ERDEM	
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Mehmet ÖZANSOY	
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Taha KELEŞTEMUR	
Üye	Uzm.Vet. Hek. Ekrem Musa ÖZDEMİR	
Üye	Cem GÜNEŞ	
Üye	Burak Sefa DERİBAŞ	