



**T.C
HALIÇ ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI
BESLENME VE DİYETETİK TEZLİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

**BERBERİN VE BAĞIRSAK MİKROBİYOTA İLİŞKİSİNİN HASTALIKLAR
ÜZERİNE ETKİSİ: BİR DERLEME ÇALIŞMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Hazırlayan
Damla BEYAZGÜL**

**Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Nuray Esra AKSAKAL**

**İSTANBUL
OCAK 2024**



**T.C
HALIÇ ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI
BESLENME VE DİYETETİK TEZLİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

**BERBERİN VE BAĞIRSAK MİKROBİYOTA İLİŞKİSİNİN HASTALIKLAR
ÜZERİNE ETKİSİ: BİR DERLEME ÇALIŞMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Hazırlayan
Damla BEYAZGÜL**

**Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Nuray Esra AKSAKAL**

**İSTANBUL
OCAK 2024**



LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Haliç Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Beslenme Ve Diyetetik Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı Öğrencisi Damla BEYAZGÜL tarafından hazırlanan **"BERBERİN VE BAĞIRSAK MİKROBİYOTA İLİŞKİSİNİN HASTALIKLAR ÜZERİNE ETKİSİ: BİR DERLEME ÇALIŞMASI"** konulu çalışması jürimizce Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 26/01/2024

Jüri Üyesinin Ünvanı, Adı, Soyadı ve Kurumu:

İmzası

Jüri Üyesi : Dr. Öğr. Üyesi Nuray Esra AKSAKAL
Haliç Üniversitesi

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Aslı BARLA DEMİRKÖZ
İstanbul Okan Üniversitesi

Jüri Üyesi : Dr. Öğr. Üyesi Fitnat ŞULE ŞAKAR
Haliç Üniversitesi

Bu tez yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Remzi ÇETİN

BERBERİN VE BAĞIRSAK MİKROBİYOTA İLİŞKİSİNİN HASTALIKLAR ÜZERİNE ETKİSİ: BİR DERLEME ÇALIŞMASI

ORJİNALLİK RAPORU

%6

BENZERLİK ENDEKSİ

%4

İNTERNET KAYNAKLARI

%4

YAYINLAR

%1

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

- | | | |
|---|--|-----|
| 1 | Mohsen Imenshahidi, Hossein Hosseinzadeh. " and Berberine: An Update Review ",
Phytotherapy Research, 2016
Yayın | <%1 |
| 2 | bitkiseltedavi.net
İnternet Kaynağı | <%1 |
| 3 | link.springer.com
İnternet Kaynağı | <%1 |
| 4 | Submitted to Ege Üniversitesi
Öğrenci Ödevi | <%1 |
| 5 | pub.epsilon.slu.se
İnternet Kaynağı | <%1 |
| 6 | Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Öğrenci Ödevi | <%1 |
| 7 | www.excli.de
İnternet Kaynağı | <%1 |
| 8 | Submitted to Esenyurt University
Öğrenci Ödevi | <%1 |

TEZ ETİK BEYANI

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “Berberin Ve Bağırsak Mikrobiyota İlişkisinin Hastalıklar Üzerine Etkisi: Bir Derleme Çalışması” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Nuray Esra AKSAKAL’ın sorumluluğunda tamamladığımı, verileri kendim topladığımı, başka kaynaklardan aldığım bilgileri metinde ve kaynakçada eksiksiz olarak gösterdiğimi, çalışma sürecinde bilimsel araştırma ve etik kurallara uygun olarak davrandığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Damla BEYAZGÜL

ÖNSÖZ

Çalışmamın her aşamasında bana yol gösteren, ilgisi ve desteğini esirgemeyen, bilgi ve birikimleri ile çalışmama ışık tutan tez danışmanım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Nuray Esra AKSAKAL'a,

Yüksek lisans eğitimim süresince mesleki bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım saygıdeğer beslenme ve diyetetik bölümü hocalarıma,

Tüm hayatım boyunca ilgi, sevgi ve desteklerini esirgemeyen, fedakarlıklarıyla her daim yanımda olan aileme,

Sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Ocak, 2024

Damla BEYAZGÜL

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEZ ETİK BEYANI	i
ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ.	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Berberin	4
2.2. Berberinin Kimyasal Özellikleri	6
2.3. Berberinin Farmokinetiği.....	6
2.3.1. Emilim	7
2.3.2. Dağıtım	8
2.3.3. Metabolizma	8
2.3.3. Atım.....	10
2.3.3. Toksisite	10
2.4. Berberinin Besin Kaynakları.....	11
2.5. Berberinin Hastalıklar Üzerine Etkisi	11
2.5.1. Tip 2 Diyabet	13
2.5.2. Obezite.....	14
2.5.3. Alkol Dışı Karaciğer Yağlanması	15
2.4.4. Hiperlipidemi	17
2.5.5. Gut.....	18
2.6. Bağırsak Mikrobiyotası	19
2.7. Bağırsak Mikrobiyotasını Etkileyen Faktörler.....	22
2.7.1. Doğum Şekli	22
2.7.2. Anne Sütü	23

2.7.3. Antibiyotikler.....	24
2.7.4. Beslenme Tarzı	25
2.7.5. Stres Durumu	27
2.7.6. Coğrafya	28
3. METERYAL VE METOD	29
3.1. Araştırmanın Konusu	29
3.2. Araştırmanın Amacı	29
3.3. Araştırmanın Zamanı	29
3.4. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	29
3.1. Verilerin Toplanması	30
4. BULGULAR.....	31
4.1. Sistematik Derlemeye Dahil Edilen Çalışmaların Özellikleri	31
4.2. Sistematik Derlemeye Dahil Edilen Araştırmalar	31
4.3. Disbiyozis	43
4.4. Disbiyozis Ve İlişkili Sağlık Problemleri	44
4.4.1 Sindirim Problemleri	44
4.4.2. Bağışıklık Problemleri.....	46
4.4.3. Mental Sağlık Problemleri.....	47
4.4.4. Kronik ve Metabolik Hastalıklar.....	48
4.4.5. Otoimmün Hastalıklar	48
4.4. Mikrobiyal Dizileme Yöntemleri	49
4.6. Mikrobiyota Çeşitliliğinin Önemi	50
4.7. Berberin ve Bağırsak Mikrobiyota Etkileşimi	51
4.8. Hastalıkların Tedavisinde Berberinin Terapötik Etkisi	52
4.8.1. Yararlı Bakteriler Üzerindeki Etkisi	53
4.8.2. Tip 2 Diyabet Üzerindeki Mikrobiyal Etkisi	56
4.8.3. HDF İndüklü Bağırsak Mikrobiyotasına Etkisi	57
4.8.4. Diğer Hastalıklar Üzerindeki Mikrobiyal Etkisi	60
4.8.5. Berberin ve Metformin	61
5. BERBERİNİN MİKROBİYAL ÇEŞİTLİLİĞE ETKİSİ.....	63
5.1. Sistematik Derlemeye Dahil Edilen Araştırmalar	64
6. SONUÇ VE TARTIŞMA.....	70
7. ÖNERİLER.....	74
KAYNAKÇA.....	74
ÖZGEÇMİŞ	96

KISALTMALAR

AAA	: Aromatik Aminoasitler
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AMPK	: Adenozin monofosfat ile aktifleştirilen protein kinaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BA	: Safra Asidi
BAT	: Kahverengi Yağ Dokusu
BBR	: Berberin
BCAA	: Dallı Zincirli Aminoasitler
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
CRP	: C-reaktif Protein
dhBBR	: Dihidroberberin
GI	: Gastrointestinal
GM	: Bağırsak Mikrobiyotası
HbA1c	: Hemoglobin A1c
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HepG2	: Hepato Hücre Hattı
HLP	: Hiperlipidemi
IBD	: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

InsR	: İnsülin Reseptörü
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LPS	: Lipopolisakkarit
MAC	: Mikrobiyom Erişilebilir Karbonhidratlar
NAFL	: Alkolsüz Yağlı Karaciğer Hastalığı
NASH	: Nonalkolik Steatohepatit
NO	: Nitrik Oksit
PCOS	: Polikistik over sendromu
P-gp	: P-glikoprotein
PKC	: Protein Kinaz C
PPG	: Post prandial glukoz
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SCFA	: (Short Chain Fatty Acid) Kısa Zincirli Yağ
T2DM	Asidi : Tip 2 Diabetes Mellitus
TG	: Trigliserit
TMAO	: Trimetilamin-N-Oksit
UA	: Ürik Asit
VLDL	: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 4.1. Sistematik Derlemeye Dahil Edilen Çalışmalar32

Tablo 5.1. Sistematik Derlemeye Dahil Edilen Çalışmalar64



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2.1. Berberinin kimyasal yapısı ve ana bitki kaynakları	6
Şekil 2.2. Berberinin kimyasal yapısının şematik gösterimi.....	7
Şekil 2.3. İnsan Mikrobiyotasının Yaşam ve Şekillenme Evreleri.....	20
Şekil 4.1. Berberin ve Metforminin Bağırsak Mikrobiyomu Üzerine Etkileri.....	62



ÖZET

BERBERİN VE BAĞIRSAK MİKROBİYOTA İLİŞKİSİNİN HASTALIKLAR ÜZERİNE ETKİSİ: BİR DERLEME ÇALIŞMASI

Bağırsak mikrobiyomu, çeşitli fizyolojik süreçlerle yakından bağlantılı olduğundan insan sağlığının korunmasında çok önemli bir role sahiptir. Çeşitli bitki türlerinden elde edilen biyoaktif bir bileşik olan Berberin, son dönemlerde sağlığı geliştiren potansiyel özellikleri nedeniyle büyük ilgi görmektedir. Berberinin ve bağırsak mikrobiyotasının etkileşimleri henüz tam olarak aydınlatılmış olmasa da aralarında bir ilişki olduğu bildirilmektedir. Bu kapsamlı derleme, berberinin insan ve hayvan gastrointestinal kanalında yaşayan mikrobiyal toplulukların hastalıklar üzerindeki etkilerini inceleme ve bu etkilerin bağırsak mikrobiyomunun zenginliği ve çeşitliliğine olan katkısına odaklanmaktadır. Berberinin bağırsak bakterilerinin bolluğu ve çeşitliliği üzerindeki etkisine özellikle vurgu yaparak hastalıkların tedavisinde nasıl bir etkiye sahip olduğunun açıklanması amaçlamıştır.

Bu derlemeye dahil edilen çalışmalar, elektronik veri tabanında araştırılmıştır. Derlemeye dahil edilen çalışmalar, 2003-2023 yıllarını kapsamaktadır. Özellikle bu konuda son yapılan çalışmaların sıklığının giderek artmış olduğu görülmüştür. Bu konuda yapılan en fazla çalışmanın son 5 yılda yapıldığı gözlenmiştir. Bu derlemede araştırma kriterlerine göre seçilmiş 33 araştırma makalesi incelenmiştir. Bu çalışmaların tamamı randomize kontrollü çalışmalardır.

Berberinin oral biyoyararlanımının son derece düşük olması nedeniyle bağırsağa kolaylıkla ulaşabildiği ve bağırsak mikrobiyotasıyla etkileşime geçebildiği bilinmektedir. Berberin, bağırsak mikrobiyotasında faydalı bakteri türlerinin büyümesini teşvik ederken spesifik patojenik bakterileri seçici olarak hedefleyerek olağanüstü antimikrobiyal özellikler gösterebilmektedir. Berberinin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki olumlu etkileri umut verici olsa da, bağırsak mikrobiyotasına bağlı bireysel yanıtlarda gözlemlenen değişkenlik, geniş spektrumlu antibiyotik benzeri etkisi ve bu etkilerin uzun vadede değerlendirilmesindeki eksiklik, bu alanda daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunun altını çizmektedir. Berberinin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkilerinin anlaşılması, bu bileşiğin metabolik ve kronik hastalıkların tedavisindeki etkinliğini artırmaya yardımcı olacaktır.

Anahtar Kelimeler : *Berberin, Mikrobiyota, Berberin ve Bağırsak Mikrobiyotası, Berberin ve Hastalıklar*

ABSTRACT

RELATIONSHIP BETWEEN BERBERINE AND INTESTINAL MICROBIOTA MODULATION: SYSTEMATIC REVIEW STUDY

The gut microbiome has a crucial role in maintaining human health as it is closely linked to various physiological processes. Berberine, a bioactive compound derived from various plant species, has recently attracted great interest due to its potential health-promoting properties. Although the interactions between berberine and gut microbiota have not yet been fully elucidated, a relationship between them has been reported. This comprehensive review examines the effects of berberine on diseases of the microbial communities inhabiting the human and animal gastrointestinal tract, focusing on its contribution to the richness and diversity of the gut microbiome. It aims to explain how berberine has an impact on the treatment of disease, with a particular emphasis on its effect on the abundance and diversity of gut bacteria.

The studies included in this review were searched in electronic databases. The studies included in the review cover the years 2003-2023. It has been observed that the frequency of recent studies on this subject has gradually increased. It was observed that the most studies on this subject were conducted in the last 5 years. In this review, 33 research articles selected according to the research criteria were analyzed. All of these studies were randomized controlled trials.

Owing to the extremely low oral bioavailability of berberine, it is known to readily reach the intestine and interact with the gut microbiota. Berberine may exhibit exceptional antimicrobial properties by selectively targeting specific pathogenic bacteria while promoting the growth of beneficial bacterial species in the gut microbiota. Although the positive effects of berberine on the gut microbiota are promising, the observed variability in individual gut microbiota-dependent responses, its broad-spectrum antibiotic-like effect and the lack of long-term evaluation of these effects underline the need for further research in this area. Understanding the effects of berberine on the gut microbiota will help improve the efficacy of this compound in the treatment of metabolic and chronic diseases.

Keywords : *Berberine, Gut Microbiota, Berberine and Gut Microbiota, Berberine and Diseases*

1. GİRİŞ

Berberis vulgaris L., Avrupa ve Asya bölgelerinde yetiştirilen ve kızamık bitkisi olarak bilinen bir bitki türüdür. Berberidaceae familyasına ait bir gıda katkı maddesidir (Imenshahidi and Hosseinzadeh, 2016; Mohammadzadeh et al., 2017). *Berberis vulgaris*'in ana bileşenlerinden biri, 5, 6-dihydrodibenzo [a,g] quinolizinium izokinolin alkaloidi olan berberindir (BBR). Ayurveda ve geleneksel Çin tıbbında yaygın olarak kullanılır (Khoshandam et al., 2022).

Berberin, *Berberis* (*B. aristata* L., *B. croatica* L., *B. aquifolium* L.), *Coptis* (*Coptis chinensis* L., *Coptis japonica* L.) ve *Hydrastis* (*Hydrastis Canadensis* L.) türleri dahil olmak üzere farklı bitki türlerinde bulunmaktadır (Imenshahidi and Hosseinzadeh, 2019).

BBR, literatürde ishal önleyici (Zhang et al., 2012b), antidepresan (Sun et al., 2014), anti-ateroskleroz (Sarna et al., 2010), anti-osteoporoz (Lee et al., 2008), anti-hiperkolesterolemi (Kong et al., 2008) ve nöroprotektif etkileri (Zhang et al., 2012a) ile tanımlanmıştır.

Berberin, ateroskleroz, inflamasyon, zihinsel bozukluklar, karaciğer hastalıkları, otoimmün hastalıklar, bağırsak hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar ve alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFL) dahil olmak üzere çok çeşitli hastalıklarda faydalı farmakolojik etkiler göstermiştir. Bu farmakolojik etkilerini özellikle Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) ve hiperlipidemi gibi sağlık sorunlarında kan lipitlerini ve kan glikozunu azaltarak sağlamıştır (Zhang et al., 2021; Yang et al., 2023; Xu et al., 2021; Och et al., 2022; Ai et al., 2021; Zhao et al., 2021).

Bağırsak mikrobiyotası, vücutta temel endokrin görevleri üstlenerek, özellikle makrobesin sindirimi ve vitamin sentezi gibi kilit fizyolojik süreçlerde etkin rol oynar, bu sayede konakçının homeostazisini sağlar. Sonuç olarak, bağırsak florasının dengesinin bozulması, diyabet, obezite ve diğer metabolik sendromlar gibi otoimmün ve kronik hastalıkların gelişmesine katkıda bulunabilir (Lotti et al., 2023).

Hayvan farmakokinetik arařtırmaları, baęırsak duvarları tarafından zayıf bir řekilde emilmesine raęmen, BBR'nin kan seviyelerinin son derece dūřuk olduęunu gōstermektedir. BBR ve dinamik yan ūrūnleri, oral tedavi sonrası organlarda dolařımdaki seviyelerine kıyasla daha yūksek bulunmaktadır (Kumar et al., 2015; Ye et al., 2009).

Yapılan ūnceki çalıřmalarda, berberinin oral biyoyararlılıęının dūřuk olduęu ve baęırsak mikrobiyotası ile etkileřime geçebildięi tartıřılmıřtır (Yang ve ark., 2023; Wang ve ark., 2022). Berberin oral olarak alındıęında hızlı bir metabolizma sūrecine tabi tutulur ve bu nedenle plazma maruziyeti oldukça sınırlıdır. Bu durum, berberin metabolitlerinin farmakolojik etkilere būyūk ūlūde katkıda bulunduęu dūřūncesini desteklemektedir (Wang et al., 2017).

BBR'nin oral biyoyararlanımının dūřuk olması, baęırsak mikrobiyotasını ve metabolitlerini kontrol edebilme ūzellięi sunar ve bu da hastalık yōnetimine katkı saęlayabilir (Yao et al., 2020; Habtemariam, 2020). Berberin, obezite ve dislipidemi gibi kardiyovaskūler hastalıkların tedavisinde etkili olabilir ūnkū baęırsak mikrobiyotasını deęiřtirme potansiyeline sahiptir (Ilyas et al., 2020).

Berberinin terapōtik olarak kullanılmasının, sıçanlarda Tip 2 diyabet belirtilerini hafiflettięi ve mikrobiyal topluluęun çeřitlilięini ve zenginlięini ūnemli ūlūde artırdıęı gōsterilmiřtir (Yao et al., 2020). BBR, baęırsak mikrobiyotası ile iliřkili lipopolisakkarit, kısa zincirli yaę asitleri (Short Chain Fatty Acid; SCFA) ve safra asitleri (BA) gibi metabolitleri kontrol edebilir ve metabolik bozuklukları dūzeltmek için baęırsak mikrobiyotasının yapısını, miktarını ve bileřimini deęiřtirebilir (Wang et al., 2022).

Bazı hayvan çalıřmaları, berberin yūksek yaęlı diyetle beslenen obez sıçanlarda baęırsak mikrobiyota dengesizlięini dūzeltmek ve baęırsak bariyerini yeniden oluřturmak için *Blautia* ve *Bacteroides* gibi kısa zincirli yaę asidi ūreten bakterileri artırdıęını gōstermiřtir. Yūksek yaęlı diyet nedeniyle metabolik sendromu yařayan sıçanlarda berberin mūdahalesi, *Bacteroides* ve *Akkermansia muciniphila* gibi yararlı mikroflorayı artırarak ve zararlı mikroflorayı seçici olarak azaltarak olumlu

mikrobiyal değişiklikler yapmıştır. Berberin, insülin direnci ve obezite tedavisinde faydalı olabilir (Huang et al., 2017).

Berberinin bağırsak mikrobiyal kompozisyonunu düzenleyebildiğine dair artan kanıtların yanı sıra, bağırsakta genel mikrobiyal çeşitliliği azalttığını vurgulayan çalışmalar da bulunmaktadır (Milani et al., 2017; Wang et al., 2020; Li et al., 2020).

Çeşitli araştırmalar, berberinin mikrobiyal dengeye olumlu katkı sağlayarak baskın bağırsak bakterilerinin yerini alabileceğini öne sürerken (Hu et al., 2020), diğer çalışmalar ise besin takviyesi olarak kullanılan berberinin özellikle yüksek dozlarda alındığında, bağırsak mikrobiyotasında disbiyoz benzeri değişikliklere neden olabileceğini ve dozajın kritik önemini vurgulamaktadır (Dehau et al., 2023; Dong et al., 2021).

Bu derlemede, klinik pratikte akılcı bir şekilde uygulanması beklenen berberinin bağırsak mikrobiyotası ile etkileşimi sonucu uzun vadeli etkileri ve potansiyel sonuçları incelenmiştir. Ancak, berberin ve bağırsak mikrobiyotası etkileşimlerini farklı perspektiflerden ele alan ve tartışan çeşitli çalışmalara rağmen (Zhang et al., 2021; Cheng et al., 2022; Habtemariam, 2020; Yang et al., 2023), berberin müdahalesinin bağırsak mikrobiyotasının genel çeşitliliği üzerindeki etkisi, hastalıklar üzerinden detaylı bir şekilde incelenmemiştir. Bu çalışmanın amacı, derlemede eksik kalan bu önemli literatür boşluğuna odaklanarak, berberin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkilerini ve bu etkilerin potansiyel sağlık sonuçlarını daha kapsamlı bir şekilde incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Berberin (BBR)

Berberin, izokinolin alkaloidlerinin protoberberin grubuna aittir ve kuaterner amonyum tuzu olarak sınıflandırılır (Zhang et al., 2021). Doğal olarak oluşan bir benzilzokinolin alkaloid olan berberin, $C_{20}H_{18}NO_4$ molekül formülüne sahiptir (Li et al., 2019).

Berberin, *Berberis Petiolaris* (Singh et al., 2015), *Berberis aristata* (Potdar et al., 2012), *Berberis darwinii* (Habtemariam, 2013) ve *Berberis vulgaris* (Suau et al., 1998) gibi birçok bitkide bulunan bir bileşiktir. Ayrıca berberin, çeşitli tıbbi bitkilerin kökleri, gövde kabukları ve rizomları içinde doğal olarak bulunan bir bileşiktir; bu bitkiler arasında Rutaceae familyasına ait olanlar (Ryuk et al., 2012), *Ranunculaceae* familyasına ait olanlar (Wang et al., 2019) ve *Berberidaceae* familyasına ait olanlar (Gawel et al., 2020) bulunmaktadır.

Berberin, genellikle farklı bitki familyalarına ait tıbbi bitkilerden, çoğunlukla yüksek rakımlı bölgelerde yetişen bitkilerden kolayca elde edilebilir. Bu bitki familyaları arasında *Annonaceae* (örneğin, *Xylopiya L.*), *Berberidaceae* (örneğin, *Berberis L.*), *Papaveraceae* (örn. *Argemone L.*), *Ranunculaceae* (örneğin *Coptis Salisb.*) ve *Rutaceae* (örneğin, *Zanthoxylum L.*) bulunmaktadır. *Berberis* cinsi, 595 farklı türle temsil edilmekte olup, bu bitkilerde en yoğun bulunan bileşen olan alkaloid berberin, kabuklar, dallar, yaprakçıklar, rizomlar, kökler, gövdeler ve çiçeklerde yaygın olarak bulunan bir doğal kaynaktır (Singh and Katare, 2020).

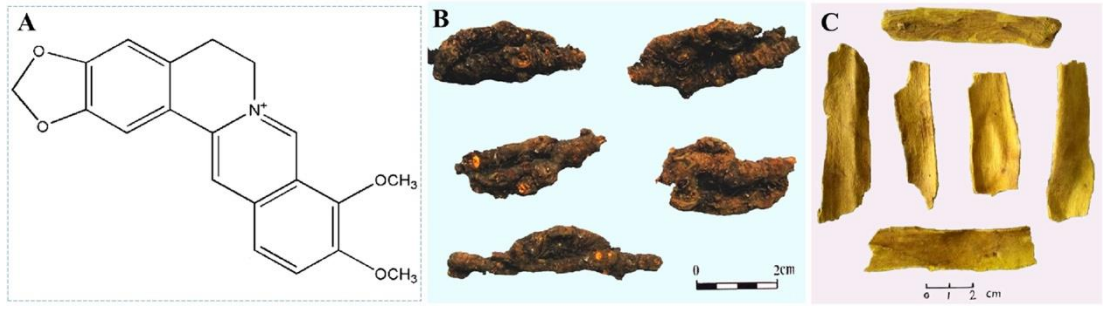
BBR konsantrasyonları, aynı *Berberis* cinsine ait farklı türler arasında değişiklik gösterir ve bu farklılık, özellikle *B. Asiatica* (%4,3), *B. Lycium* (%4,0) ve *B. aristata*'dan (%4,0) daha yüksek BBR içeriğine sahip türlerde belirginleşir (Srivastava et al., 2004). Ek olarak, *B. aristata* köklerinin (%2,8), *B. Asiatica* köklerinden (%2,4) daha yüksek BBR içeriğine sahip olduğu belirlenmiştir (Andola et al., 2010).

BBR miktarının kış mahsulleri için daha yüksek olduğu tespit edilen *B. aristata* köklerine karşın, *B. pseudumbellata* için en yüksek BBR verimi yaz hasadında elde edilmekte olup köklerde %2,8 ve gövde kabuğunda %1,8 olarak kaydedilmiştir (Rajasekaran et al., 2009).

Berberin, anti-mikrobiyal (Tian et al., 2022), antioksidan (Shou et al., 2022), antiinflamatuar (Deng, 2022), antikanser (Zhao et al., 2022), anti-dislipidemi (Zhao et al., 2021), anti-obezite (Bhattacharjee et al., 2021), antidiyabet (Zhang, 2022) ve anti metabolik sendrom (Tabeshpour et al., 2017) gibi bir dizi farmakolojik özellikle ilişkilidir. Berberinin insan deneklerde diyabet, hiperlipidemi, kanser, hipertansiyon, metabolik sendrom, polikistik over sendromu (PCOS) ve karaciğer hastalığı gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde terapötik etkilerini gösterebileceğini gösteren nispeten çok sayıda klinik çalışma bulunmaktadır (Khoshandam et al., 2022).

Berberin, bakterilere, mantarlara, parazitlere, solucanlara ve virüslere karşı güçlü bir antimikrobiyal aktiviteye sahiptir. *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Salmonella*, *Klebsiella*, *Clostridium*, *Pseudomonas*, *Shigella*, *Vibrio* ve *Cryptococcus* gibi çeşitli türler üzerinde etkili olmuştur. Ayrıca, enterotoksijenik *Escherichia coli* ishali ile mücadelede de etkili olduğu gözlemlenmiştir (Han et al., 2011).

Çin Halk Cumhuriyeti Farmakopesi'nde berberinin hidroklorür tuzu, reçetesiz bir ilaçtır ve gastrointestinal (GI) enfeksiyonlar için oral antibakteriyel olarak kullanılır (Zhang et al., 2021b).



Şekil 2.1. Berberinin kimyasal yapısı (A) ve ana bitki kaynakları (B, C. chinensis'in rizomu; C, B. kansuensis'in gövde kabuğu).

Kaynak: Xu et al., (2021)

2.2. Berberinin Kimyasal Özellikleri

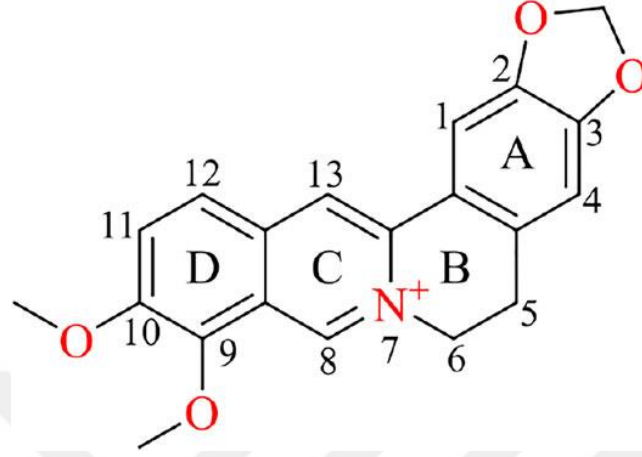
Berberin, (5,6-dihidro-9,10-dimetoksibenzo[g]-1,3-benzodioksolo[5,6-a] kinolizinyum), molar kütlesi 336,3612 g/mol olan bir izokinolin alkaloididir. Sarımsı kristal bir toz olarak bulunan BBR, hafif karakteristik bir kokuya ve ekşi bir tada sahiptir (Thomas et al., 2021).

Berberin'in erime noktası 145.1-146.7°C'dir ve sıcak suda çözünürken, soğuk suda veya etanolde az çözünür. Ayrıca, benzen, eter, kloroform ve diğer organik çözücülerde çözünmez (Zhang et al., 2016a). Berberin, ışık ve ısıya karşı duyarlıdır; yüksek sıcaklık ve ışığa maruz kaldığında bozunmaya uğrar, bu da stabilitesini etkiler (Neag et al., 2018).

2.3. Berberinin Farmakokinetiği

Berberinin yapısı, bir dihidroizokinolin halkası ve düzlemsel özelliklere sahip bir izokinolin halkasından oluşur. İskeleti, A, B, C ve D olacak şekilde dört halkaya ayrılabilir. A halkasının C2 ve C3'ü, berberinin antikanser aktivitesi gibi birçok biyolojik aktiviteden sorumlu olan bir metilendioksi grubunu oluşturur (Levy-Peralta ve ark., 2019). "C" halkası, antibakteriyel aktivite için gerekli olan bir kuaterner amonyum yapısı içerir (Gaba ve ark., 2021). "D" halkasında, C9 ve C10'un her biri bir metoksi grubuna bağlıdır. Genel olarak, berberinin yapısal modifikasyon çalışmaları esas olarak "C" ve "D" halkalarına odaklanmıştır; mevcut kanıtlar, "D" halkasındaki alkilasyon veya asilasyonun hipoglisemik aktivite ile sonuçlandığını göstermektedir (Cheng ve ark., 2010; Shan ve ark., 2013).

Günlük 1000-1500 mg berberin kullanan klinik çalışmalar, faydalı etkiler bildirmiştir. Berberin'in farmakodinamiğinin tam olarak anlaşılması, biyoyararlanımını artırmaya ve teorik olarak takviye dozajını azaltmaya yardımcı olabilir.



Şekil 2.2. Berberinin kimyasal yapısının şematik gösterimi.

Kaynak: Ai et al., (2021)

2.3.1 Emilim

Berberinin zayıf oral emilim ve düşük biyoyararlanımı nedeniyle klinikteki etkileri sınırlıdır (Han et al., 2021b). Berberinin %1'in belirgin bir şekilde altında olan biyoyararlanımının, 400 mg'lık bir oral dozun uygulanmasını takiben yaklaşık 0,4 ng/ml'lik bir pik plazma konsantrasyonu ile sonuçlanacağı tahmin edilmektedir (Habtemariam, 2020).

Sıçanlarda yapılan iki çalışmada, berberinin oral biyoyararlanımı %1'den az olduğu rapor edilmiştir (Khoshandam et al., 2022). Berberinin düşük oral biyoyararlanımı ve etkilerinin bağırsak mikrobiyotası etkileşimine bağlı olabileceği önceki çalışmalarda tartışılmıştır (Yang et al., 2023; Wang et al., 2022).

Bir araştırmada, berberinin yaklaşık %43,5'inin bağırsaklarda metabolizmaya uğradığı gösterilmiştir. Bu çalışma, bağırsak mikrobiyotasındaki nitroredüktazların berberini dihidroberberine (dhBBR) dönüştürdüğünü belgelemiştir. Nitroredüktazlar, berberini daha kolay emilebilen bir form olan dihidroberberine dönüştürerek bağırsak emiliminde beş kat artışa neden olmuştur (Li et al., 2020). Yapılan son araştırmalar, berberinin bağırsak mikrobiyotasını modüle ettiğini, yüksek yağlı diyetle maruz kalan

sıçanlarda mikrobiyal dengeyi desteklediğini ve metabolik hastalıklarda, özellikle filum düzeyinde kompozisyonu etkileyerek terapötik etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur (Xu et al., 2017; Xu et al., 2021).

Kitosan-N-AsetilSistein (Fratte, De Servi, 2015) ve beta-siklodekstrin ve P-glikoprotein (P-gp) modölatör aktivitesi nedeniyle berberinin bağırsaktan emilimi artmıştır (Zhang et al., 2013). Lysergol (Patil et al., 2013) ve sodyum kaprat (Lv et al., 2010; Du et al., 2011), berberinin oral biyoyararlanımını geliştiren diğer bileşikler olarak bilinmektedir.

Bir çalışmada, yağ içinde su emülsiyonunun liyofilizasyonu yoluyla sağlanan susuz bir ters misel dağıtım sistemi kullanılmış olup, berberinin oral biyoyararlanımında 2,4 kat artış olduğu gösterilmiştir (Wang et al., 2011c).

2.3.2 Dağıtım

Doku dağılım çalışmaları, berberinin karaciğer, akciğerler, böbrekler, beyin, kalp, pancreas, kas dahil olmak üzere sıçanların organlarında geniş çapta dağılabileceğini göstermiştir (Tan et al., 2013)

Berberinin, 200 mg/kg oral dozundan sonra biyoyararlanımı sıçanlarda araştırılmış ve BBR'nin artan bir sırayla karaciğer, böbrekler, kas, akciğerler, beyin, kalp ve pankreasta hızla yayıldığı gözlenmiştir. Karaciğerdeki BBR seviyelerinin kandan neredeyse 10 kat daha fazla olduğu görülmüş ve oral uygulamadan 8 saat sonra bir pik tespit edilmiştir. İncelenen dokuların çoğunda berberin konsantrasyonu, saatlik uygulamadan sonra plazmadakinden daha yüksek olduğu görülmüştür (Tan et al., 2013).

BBR'nin sınırlı biyoyararlanımı ve terapötik nitelikleri arasındaki uyumsuzluk kısmen BBR'nin ve ayrıca bileşenlerinin bölgesel dağılımları ile açıklanmaktadır (Imenshahidi and Hosseinzadeh, 2016).

2.3.3 Metabolizma

Bağırsak mikrobiyotasının metabolik sistem olduğu ve sıçan dışkısında bulunan dihidroberberini (dhBBR) dönüştürme yeteneğine sahip olduğu ortaya çıkmıştır (Feng et al., 2015). İnsanlarda yapılan çalışmalarda, 0,9 g/gün berberin oral

alımı, berberinin idrardaki ana metaboliti olan demetilenberberin-2-O-sülfat olarak ortaya çıkmıştır (Pan ve ark., 2002).

Berberin klorürün oral olarak verilmesi sonrasında insanların idrarından alınan örnekler incelenmiştir ve bu çalışma, izole edilen iki metabolitin enzimatik dekonjugasyon yoluyla aydınlatıldığını göstermektedir (Qiu et al., 2008). Bu bulgular, berberin biyotransformasyonunun insanlarda ve sıçanlarda benzer şekilde gerçekleştiğini ortaya koymaktadır (Qiu et al., 2008).

Daha sonraki araştırmalarda, berberin ile tedavi edilen sıçanların dışkıсында dhBBR'nin bulunduğu belirlenmiş ve yazarlar, dhBBR'nin bağırsak ekosisteminde üretilen berberinle ilişkili bir metabolit olduğunu öne sürmüşlerdir (Feng et al., 2015). Sıçan bağırsağı mikrobiyotası kullanılarak yapılan bir başka çalışmada, berberin ile anaerobik inkübasyonun ardından berberinle ilişkilendirilen çeşitli metabolitler bulunmuştur, bunlar arasında Berberrubin, demetilenberberin ve jatrorrhizin bulunmaktadır (Li et al., 2014).

Sıçanlarda yapılan bazı çalışmalar, berberinin ana metabolik yollarının oksidatif demetilasyon ve glukuronidasyon olduğunu ortaya koymaktadır. Berberinin dolaşımdaki temel metabolitleri M1 ve M2 (demetilasyon yoluyla) ile M3 (demetilenasyon yoluyla) şeklinde sıralanmıştır ve bunlarla ilişkili glukuronidler bulunmaktadır; özellikle, M2-glukuronit, M1-glukuronitten yaklaşık 24 kat daha yüksek bir konsantrasyona sahiptir. M1 ve M2'nin oluşumunda çeşitli CYP enzimleri rol oynamaktadır. M2'nin glukuronidasyon süreci, M1'den çok daha hızlı gerçekleşmektedir. Hem M1 hem de M2, glukuronidasyona UGT2B1 ve UGT1A1 enzimleri tarafından tabi tutulabilirken, M2 glukuronidasyonunun özellikle UGT1A1 tarafından tercih edildiği belirtilmiştir (Khoshandam et al., 2022).

Özetle, berberin, ince bağırsakta ve karaciğerde emilimini takiben gerçekleşen metabolizma süreçleri nedeniyle in vivo düşük plazma konsantrasyonlarına sahiptir. Bu süreçler, emilmeyen dozun bağırsak yoluna girerek bağırsak bakterileri ile etkileşime girmesiyle ilgilidir. Biyotransformasyon sonucunda, berberinin yapısı değişir ve bu yeni metabolitler in vivo olarak benzer farmakolojik aktiviteler sergileyebilirler (Wang et al., 2017)

2.3.4 Atım

Sıçanlarda yapılan bir çalışma, 200 mg/kg oral uygulama sonrasında berberin ve metabolitlerinin atılım profillerini değerlendirmiştir. Bulgular, berberinin toplam geri kazanım oranının %22,83 olduğunu ve berberinin ana atılım yolunun dışkı olduğunu göstermektedir. Bu atılım, safrada $9,2 \times 10^6$ (24 saat), idrarda %0,0939 (48 saat) ve dışkıda %22,74 (48 saat) şeklinde gerçekleşmiştir. Berberinin ana metabolitleri olan talifendin ve berberrubin çoğunlukla safra ve idrar yoluyla atılmaktadır (Imenshahidi and Hosseinzadeh, 2016).

Berberinde gerçekleştirilen bir çalışmada, berberinin (günlük 0,2 g) oral uygulamasından sonra vücuttan atılan miktarın sadece %0,013'ünün doğrudan idrarla olduğu tespit edilmiştir (Yu et al., 2000).

Bu bulgulara dayanarak, berberinin bağırsaklardan emiliminin sınırlı olduğu ve oral dozun büyük bir kısmının dışkı ile atıldığı sonucuna varılabilir. Ayrıca, berberin gastrointestinal sistemden emildikten sonra geniş bir şekilde organlara yayılabilir; ancak, plazma konsantrasyonu düşük seviyelerdedir. Berberinin vücutta emilen kısmının çeşitli metabolitlere dönüştürülebildiği ve bu metabolitlerin de vücutta bulunduğu belirlenmiştir (Wang et al., 2017)

Berberinin bağırsaktan ilk geçiş eliminasyonu, P-glikoprotein (Pg-P) pompalarıyla etkileşimi ve karaciğerde yüksek ekstraksiyon ve dağılım, berberinin oral biyoyararlanımının ana engelleridir (Liu et al., 2010; Fratter, 2015).

2.3.5 Toksisite

Genel olarak berberin çok düşük toksisite ve yan etki göstermektedir (Pang et al., 2015). İnsanlarda berberinin güvenliği üzerine yapılan bazı klinik çalışmalarda, yalnızca ishal ve kabızlık gibi hafif gastrointestinal reaksiyonlar rapor edilmiştir (Zhang et al., 2008c; Zhang et al., 2010; Pang et al., 2015). Ancak, diğer bazı klinik çalışmalar berberin kullanımıyla ilişkilendirilen farklı yan etkileri ortaya koymuştur. Bu yan etkiler arasında serum bilirubin seviyesinde geçici yükselme (Linn et al., 2012), seks hormonu sentez yolunun bozulması (Lao-Ong et al., 2013), hem hücresel hem de humoral bağışıklık fonksiyonlarının baskılanması (Mahmoudi et al., 2016) ve protrombotik etkiler (Holy et al., 2009) bulunmaktadır.

2.4. Berberinin Besin Kaynakları

Berberidaceae ailesindeki *Berberis* cinsi, berberinin ana doğal kaynağıdır ve yaklaşık 450-500 tür içerir. Berberinin botanik kaynakları arasında Afrika sarı ağacı, kızamık, oregon üzümü, ağaç zerdeçalı, hint kızamığı, dikenli gelincik, *Coptis Chinensis* ve *Hydrastis canadensis* gibi bitkiler bulunmaktadır (Neag et al., 2018).

Berberis crataegina, Türkiye'de ve dünyanın bazı ülkelerinde, özellikle İran'da yaygın olarak görülmektedir. Türkiye'de İç Batı Anadolu, Yukarı Sakarya, Konya ili, Antalya bölgesi, Dicle ve Fırat Havzası'nın üst kısmında bulunur (Çoban, 2020).

Çorum ilinde gerçekleştirilen bir çalışmada, karamuk (*Berberis vulgaris* L.) meyveleri detaylı bir şekilde incelenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda, karamuk meyvesinin insan sağlığı açısından önemli olan fenolik ve organik asitler, vitaminler ve yağ bileşenleri açısından oldukça zengin bir içeriğe sahip olduğu gözlenmiştir.

Karamuk (*Berberis vulgaris* L.) meyvesinin; gallik asit, protokateşik asit, klorojenik asit, 4-Hydroxybenzoik asit, vanillik asit gibi bileşenler içermesinden ötürü zengin fenolik asit içeriğine sahip olduğu görülmektedir. A vitamini bakımından zengin olduğunu söylemek mümkündür. E vitamini açısından karşılaştırıldığında ayçiçek yağında 712.70 IU/kg, fındık yağında 552.50 IU/kg, zeytin yağında 195.50 IU/kg iken karamuk tiplerinin birçoğunun da E vitamini açısından yüksek içeriğe sahip olduğu görülmüştür. Karamuk meyvesinde diğer üzüksü meyvelerde olduğu gibi zengin askorbik asit içeriği mevcuttur (Sayin, 2019).

Berberis crataegina meyvesinde yapılan bazı çalışmalarda fenolik bileşiklerden; klorojenik asit, gallik asit, kafeik asit, apigenin, rutin, sinamik asit, kuersetin ve p-kumarik asit tespit edilmiştir (Çoban, 2020).

2.5. Berberinin Hastalıklar Üzerine Etkisi

Metabolik hastalıklar için mevcut tedavi, yaşam tarzı müdahalelerini, dengeli beslenmeyi, uygun egzersizi ve farmakolojik ilaçların kullanımını içerir. Son yıllarda, metabolik hastalıkları tedavi etmek için sülfonilüreler, glukokortikoidler ve statinler gibi ilaçların kullanılmasında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bununla birlikte, bu ilaçların gastrointestinal rahatsızlık, karaciğer fonksiyon bozukluğu, kilo alımı ve kardiyovasküler hasar gibi olumsuz etkiler nedeniyle hala bazı sınırlamaları

vardır. Bu nedenle, metabolik hastalıkların tedavisi için doğal ürünlerden etkili ilaçlar aramak giderek artan bir ilgiye sahiptir (Xu et al., 2021).

BBR, 3000 yıldan fazla bir süredir Çin ve Hindistan'daki geleneksel tıbbi sistemlerde kullanılmaktadır. Hint Ayurveda sisteminde, BBR geleneksel olarak kulak, göz ve ağızdaki çeşitli enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılmıştır. Ayrıca hemoroid, ishal, hazımsızlık, dizanteri veya vajinal bozuklukları tedavi etme amacıyla da tercih edilmiştir. Son yıllarda çok sayıda araştırma, BBR'nin hipoglisemik, hipolipidemik, anti-obezite, hepatoprotektif ve anti-inflamatuar aktivitelere sahip olduğunu bildirmiştir (Kumar et al., 2015; Tillhon et al., 2012). Bu nedenle BBR, metabolik hastalıkların tedavisi için en umut verici doğal ürünlerden biri olarak kabul edilir (Xu et al., 2021).

Berberin üzerine araştırmalar esas olarak metabolik hastalıklarda uygulanmasına odaklanmıştır. Randomize klinik çalışmalarda, berberin kan glukozunu, hemoglobin A1c'yi (HbA1c), insülini, total kolesterolü, yüksek yoğunluklu lipoproteini (HDL), düşük yoğunluklu lipoproteini (LDL) ve triasilgliseritleri azaltmıştır (Dong et al., 2012).

Bir meta-analiz çalışması, berberin kullanmanın vücut ağırlığını, vücut kitle indeksini, bel çevresini ve C-reaktif protein (CRP) seviyelerini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Berberin tedavisinin karaciğerdeki alanin aminotransferaz (ALT) ve Aspartat Aminotransferaz (AST) seviyelerini önemli ölçüde etkilemediği gösterilmiştir. Bu nedenle berberin tedavisinin metabolik bozukluklardaki klinik semptomların iyileştirilmesine dolaylı olarak katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (Asbaghi et al., 2020).

Başka bir çalışmada, berberin uygulamasının metabolik bozukluğu olan kadın hastalarda bel çevresini, sistolik kan basıncını, triasilgliseritleri, glikoz ve insülin eğrisi altındaki alanı etkili bir şekilde azalttığı rapor edilmiştir (Pérez-Rubio et al., 2013). Bununla birlikte, çelişkili bir çalışma, berberin kullanımının vücut kitle indeksini, vücut ağırlığını ve bel çevresini önemli ölçüde değiştirmedeğini göstermiştir (Amini et al., 2020).

Berberinin, bağırsak epitel bariyerini inflamasyondan koruma yeteneği çeşitli mekanizmalarla ilişkilendirilmiştir. Bu mekanizmalar arasında, sitokin sinyal yolağı aktivitesinin uyarılması ve çeşitli inflamatuvar sitokinlerin seviyelerinin azaltılması (Li

et al., 2010) bulunmaktadır. Ayrıca, berberin bağırsak makrofajları ve epitel hücrelerinde makrofaj infiltrasyonunu ve apoptozunu azaltma kapasitesine sahiptir (Yan et al., 2012).

Bu nedenle, berberinin gastrointestinal sistemin bariyer fonksiyonunu güçlendirebildiği ve bağırsak hasarını hafifletebildiği gözlemlenmektedir. Ayrıca, berberinin metabolik hastalıklar ve diyabet tedavisinde etkili olabileceğine dair birçok kanıt bulunmaktadır (Khashayar et al., 2021).

Hem hayvan hem de klinik çalışmalar, BBR'nin obezite, T2DM, alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı, hiperlipidemi ve gut hastalığı üzerinde iyi terapötik etkileri olduğunu kanıtlamıştır (Xu et al., 2021).

2.5.1. Berberin ve Tip 2 Diabetes Mellitus

İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus, yaygın olarak tip 2 diyabet olarak bilinir ve dünya genelinde en sık görülen endokrin hastalıktır. Hiperglisemiye ek olarak, T2DM, hiperlipidemi, hipertansiyon, hiperinsülinemi, nefropati gibi metabolik bozukluklara neden olabilir. 2030'a kadar T2DM'ün dünya genelinde 366 milyon insanı etkilemesi beklenmektedir, bu da ciddi bir küresel halk sağlığı sorununu işaret etmektedir (Li et al., 2017).

Berberin, diabetes mellitus tedavisinde etkili olduğunu gösteren birçok kanıt bulunmaktadır. Yapılan araştırmalar, berberinin hipoglisemik etkilerinin moleküler mekanizmalarını açıklamaktadır. Bu çalışmaların ana bulguları, berberinin insülin salgılanmasını artırma, insülin direncini iyileştirme ve dislipidemiye düzeltme yeteneğini ortaya koymaktadır (Dong et al., 2012).

Hepatik glukoneogenezin inhibisyonu, tip 2 diyabet tedavisinde kritik bir rol oynar. Berberin karaciğerde glukoneogenezi inhibe ederek açlık kan şekerini (AKŞ) önemli ölçüde azaltabilir (Xia et al., 2011).

8 haftalık BBR tedavisi, diyabetik sıçanlarda AKŞ'Ni azaltmanın yanı sıra plazma GLP-1 seviyelerini artırabilir (Zhang et al., 2014). Ayrıca, berberinin insülin direncini azaltabileceği ve 5 haftalık BBR tedavisinin diyetle beslenen obez sıçanlarda insülin duyarlılığını artırarak HOMA-IR'yi %48 oranında azaltabileceği gösterilmiştir (Kong et al., 2009; Yin et al., 2008).

Ayrıca, berberin, protein kinaz C (PKC) aktivasyonu yoluyla insülin reseptörü (InsR) gen ekspresyonunu artırabilir. Bu, InsR'ye bağlı PKC/AMPK (Adenozin monofosfat ile aktive edilen protein kinaz) yolunun transkripsiyonunu yükselterek tip 2 diyabetli kemirgen modellerinde glikoz tüketimini ve insülin duyarlılığını iyileştirebilir (Kong et al., 2009).

Yapılan bir meta analiz, berberinin açlık kan şekeri (AŞK), HbA1c ve 2 saatlik post prandial glukozu azaltarak tip 2 diyabetli hastalarda olumlu etkiler gösterdiğini ve bu sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermiştir (Xie et al., 2022).

Başka bir meta analizde ise, berberin, yaşam tarzı müdahalesi ile birlikte kullanıldığında AŞK, post prandiyal kan glukozunu ve HbA1c seviyelerini tek başına ya da plaseboya göre daha fazla düşürebildiği görülmüştür (Lan et al., 2015).

2.5.2. Berberin ve Obezite

Obezite, anormal yağ birikimiyle karakterize bir kronik hastalıktır. Hızla yayılan bu sorun, küresel olarak ciddi endişelere neden olmuş ve 3,4 milyon ölüme yol açmıştır. Genetik, hormonal ve çevresel faktörler obezitenin temel nedenleridir. Obez bireylerde tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kanser gibi çeşitli sağlık sorunlarına yakalanma riski artar (Ilyas et al., 2020).

Birçok çalışmada berberinin, adiposit çoğalmasını ve farklılaşmasını baskılayarak obeziteyi önleyebileceği ve yağ dokusunun büyümesini düzenleyebileceği öne sürülmüştür (Chow et al., 2016; Hu and Davies, 2010; Wang et al., 2018). Ayrıca, berberin bağırsak hormonlarını düzenleyerek obezite ve insülin direncini tedavi edebilir (Ilyas et al., 2020).

Yüksek yağlı bir diyetle indüklenen Wistar sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalar, berberin tedavisinin lipid profilinde önemli bir azalma sağlayarak süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz artışını önemli ölçüde engellediğini göstermiştir (Tang et al., 2006).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, günlük 100 mg berberin müdahalesinin, insan ve farelerde kahverengi yağ dokusu (BAT) kütlesinde ve aktivitesinde artış sağlayarak kilo kaybını desteklediği belirlenmiştir. Bu müdahale, hafif kilolu hastalarda insülin duyarlılığını iyileştirerek vücut ağırlığını azaltmış ve alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı olan bireylerde olumlu etkiler göstermiştir. Ayrıca,

obez farelerde, BAT genlerini uyararak enerji dengesini düzenleyerek insülin duyarlılığını artırma potansiyeline sahip olduğu öne sürülmüştür (Wu et al., 2019).

Berberin ve kontrol grubu arasında gerçekleştirilen 36 günlük bir tedavi çalışması, 11 hafta boyunca yüksek yağlı diyetle beslenen obez farelerde kilo alımının, berberin müdahalesiyle belirgin bir şekilde azaldığını göstermiştir. Berberin tedavisi, obez farelerde adiposit boyutlarında küçülme ve karaciğerde yağ birikiminde kontrol grubuna kıyasla azalma ile ilişkilendirilmiştir (Hu and Davies, 2010).

Dikkat çekici bir şekilde, preklinik modellerde yapılan çalışmalar, berberinin uygulanan hayvanlarda kilo kaybına değil, müdahalenin ardından kilo artışına karşı bir koruma sağladığını göstermektedir. Ancak, literatürde berberinin olumlu metabolik etkileri sıkça rapor edilmiştir (Zhang et al., 2012). 21 klinik çalışmanın meta-analizi, berberinin Tip 2 Diyabet, hiperlipidemi ve hipertansiyon tedavisi konusunda diğer terapötik seçeneklere göre etkili olduğunu ortaya koymuştur (Wang et al., 2018).

2.5.3. Berberin ve Alkol Dışı Yağlı Karaciğer Hastalığı

Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), dünya çapında yaygın bir kronik karaciğer hastalığıdır. Hastaların yaklaşık %90'ı obezdir ve bunların yaklaşık %70'i tip 2 diyabet veya insülin direnci ile ilişkilidir. NAFLD, glukoz metabolizması bozukluğu ve karaciğerin glukoz homeostazındaki rolü değişiklikleri ile bağlantılıdır, bu da insülin direnci ve tip 2 diyabet gelişimi ile ilişkilendirilir (Koperska et al., 2022).

NAFLD'li bireylerin bir kısmında nonalkolik steatohepatit (NASH) gelişebilir. NASH'ın varlığı ise siroz ve karaciğer kanseri riskini artırabilir (Feng et al., 2019). NAFLD teşhisi konulan hastaların yaklaşık üçte biri, zaman içinde nonalkolik steatohepatit (NASH) olarak adlandırılan daha ciddi bir duruma evrilebilmektedir. (Wei et al., 2016).

BBR, hipotansif ve kardiyoprotektif bir bileşik olarak öne çıkmaktadır (Bagade et al., 2017). Klinik araştırmalar, BBR'nin reaktif oksijen türleri (ROS)/NO (nitrik oksit) dengesini düzenleyerek endotel disfonksiyonunu iyileştirdiğini göstermiştir (Feng et al., 2019). Ayrıca, BBR'nin endotelial NO salınımını artırarak endotel

fonksiyonunu desteklediği ve oksitlenmiş LDL kaynaklı endotel hasarına karşı koruyucu etkiler gösterdiği belirtilmektedir (Bagade et al., 2017; Feng et al., 2019).

Yapılan bir meta-analiz, BBR ile yaşam tarzı müdahalesinin, sadece yaşam tarzı müdahalesi veya plaseboya kıyasla daha etkili bir şekilde kan basıncını düşürdüğünü göstermiştir. Buna ek olarak, BBR'nin oral antihipertansif ilaçla birlikte kullanıldığında, aynı ilaçtan daha etkili bir şekilde kan basıncını azalttığı belirlenmiştir (Wang et al., 2018). Ayrıca, BBR'nin yüksek tansiyonu düşürme ve damar elastikiyetini artırma potansiyeline sahip bir kalsiyum kanal blokeri gibi işlev görebileceği ifade edilmiştir (Bagade et al., 2017).

BBR'nin 231 hayvan üzerinde yapılan 14 çalışmada, karaciğer dokusu trigliserit (TG) seviyelerini anlamlı şekilde azalttığı ve 219 hayvanın yer aldığı 12 çalışmada HDL seviyelerini artırdığı görülmüştür. Ayrıca, 82 hayvan üzerinde yapılan beş çalışma, BBR'nin NAFLD/NASH tedavisi sonrasında serbest yağ asidi (FFA) seviyelerini azalttığını göstermiştir. Bu bulgular, BBR'nin lipit içeriğini düzeltebileceğini ve karaciğer hasarını azaltabileceğini öne sürmektedir (Ren et al., 2021).

BBR tedavisi, bağırsak mikrobiyotasını düzenleyerek yağ emilimini azaltır, eksojen antijen girişini kısıtlayarak iltihaplanmayı azaltır (Backhed et al., 2004; Zhang et al., 2012). Aynı zamanda, BBR'nin bozulmuş bağırsak geçirgenliğini düzeltme ve bağırsak epitelindeki hasarlı sıkı bağları iyileştirme potansiyeline sahip olduğu belirtilmiştir; ancak bu mekanizmanın tam olarak anlaşılabilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (Gu et al., 2011).

TG sentezi ve çıkışındaki dengesizlikler, BBR'nin NAFLD tedavisindeki hedefleridir. BBR, de novo lipogenezi bastırabilir, yağ asidi β -oksidasyonunu artırabilir ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) formundaki TG'nin ekstra-hepatik taşınmasını teşvik edebilir. Ayrıca, karaciğer iltihabı, oksidatif stres, endoplazmik retikulum stresi ve bağırsaktaki dysbiosis gibi diğer patofizyolojik süreçler de BBR'nin NAFLD tedavisinde etkili olduğu hedefler arasındadır (Zhu et al., 2016).

2.5.4. Berberin ve Hiperlipidemi

Hiperlipidemi (HLP), metabolik bir hastalık olup genellikle kandaki toplam kolesterol, trigliserit (TG) ve düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (LDL-C) seviyelerindeki anormal artışla karakterizedir (Guo et al., 2018).

Arter duvarlarında plak oluşumu, yüksek lipid seviyeleri nedeniyle ateroskleroz ve kan akışının tıkanmasına neden olabilir (Dong et al., 2013). 2010 yılında yapılan bir meta-analiz, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) seviyelerindeki 38,67 mg/dL'lik bir azalmanın majör vasküler olaylarda %22'lik bir azalmayla ilişkili olduğunu bulmuştur (Baigent et al., 2010).

Günümüzde, anormal kan lipid seviyelerini düzenlemek için sıklıkla tercih edilen statinlerin uzun süreli kullanımının kas ve karaciğer toksisitesine neden olabileceği bilinmektedir. Bu durumda, hastalıkların tedavisinde fitoterapinin, aktif bileşenlerin veya bitki özlerinin kullanımının alternatif sağlayabileceği düşünülmektedir (Pandozzi et al., 2022).

Berberin, lipid metabolizmasını düzenleyerek hiperlipidemiye karşı etki gösterir. Bu düzenleme, lipid sentezi ve düzenlenmesi, düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörünün aktivasyonu ve AMPK yolu üzerindeki etkileri içerir. Berberinin hepatoma hücre hattı (HepG2) hücrelerindeki lipid sentezini inhibe eden AMPK aktivasyonu, özellikle LDL reseptörü (LDLR) regulasyonu aracılığıyla lipid metabolizmasının düzenlenmesine katkıda bulunur (Xu et al., 2021).

32 hastanın katıldığı bir çalışmada, lipid düşürücü tedavi almayan bireylere üç ay boyunca günde iki kez 500 mg berberin verilmiş ve bu süreçte LDL'de %25 azalma, trigliseridlerde %35 azalma ve toplam kolesterolde %29 azalma gözlemlenmiştir ($P < .0001$) (Kong et al., 2004). Benzer şekilde, 63 hasta üzerinde yapılan 2 aylık bir çalışmada, günde iki kez 500 mg berberin LDL'yi ortalama %23,8 oranında düşürmüş, günlük 20 mg simvastatin ile birlikte kullanıldığında ise LDL'yi ortalama %31,8 oranında düşürmüştür (Kong et al., 2008).

Yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanlarda yapılan 16 haftalık bir çalışmada, intragastrik berberin uygulaması açlık serum homosistein seviyelerini düşürerek vücut ağırlığını azaltmış ve serum total kolesterol ile düşük yoğunluklu lipoprotein-

kolesterol seviyelerini iyileştirmiştir. Çalışma ayrıca, berberinin karaciğerdeki kolesterol düzeyini düşürmeye yönelik bir eğilim sergilediğini ve berberinle tedavi edilen sıçanlarda 16 hafta boyunca aterosklerotik lezyon gelişiminin gözlemlenmediğini vurgulamaktadır (Chang et al., 2012).

Çinli kadınların katıldığı bir çalışmada, PCOS tanısı almış ve insüline dirençli toplam 89 kadın, berberin, plasebo ve metformin ile tedavi edilerek değerlendirilmiştir. Berberin grubu, 3 ay sonunda plaseboya göre anlamlı bir total kolesterol düşüşü ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) azalması göstermiştir ($P < 0,01$). Her iki grupta da başlangıçta düşük olan yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) seviyeleri, berberin grubunda artarken plasebo grubunda değişmemiştir ($P < 0,01$). Ayrıca, berberin grubunda trigliserid (TG) seviyelerinde plaseboya kıyasla daha büyük bir azalma gözlemlenmiştir ($P < 0,05$) (Wei et al., 2012).

Orta derecede hiperlipidemisi olan hastalarda yapılan bir çalışmada, berberin tek başına ve diğer doğal kolesterol düşürücü ajanlarla kombinasyonunun etkisi değerlendirilmiştir. Günde bir kez 500 mg berberin ile bir gıda takviyesi (polikozanol, kırmızı maya ekstraktı, folik asit, koenzim Q10) bir araya getirilen kombinasyon grubu, LDL, total kolesterolde ve trigliseritlerde anlamlı düşüşler ve HDL'de artışlar göstermiştir. Preparat artı berberin kombinasyonunun, sadece berberine göre LDL, total kolesterol ve trigliseritler üzerinde daha etkili olduğu bulunmuştur (Cicero et al., 2007).

Yapılan bir başka çalışmada, berberinin hiperlipidemiye karşı etkisi lipidomik ve ağ farmakolojisi analizleriyle incelenmiştir. Berberinin hamster modellerinde hiperlipidemiye karşı olumlu etkileri, çeşitli lipid türlerini düzenleyerek ve çeşitli metabolik yolları hedefleyerek gerçekleşmektedir. Bu düzenlemeler, özellikle steroid biyosentezi, fosfatidilinositol sinyal sistemi, inositol fosfat metabolizması ve gliserofosfolipid metabolizmasıyla ilişkili bulunmuştur (Chen et al., 2022).

2.5.5. Berberin ve Gut Hastalığı

Gut, ağrılı ve inflamatuvar bir artrit türüdür, ve son çalışmalar %1-4 arasında değişen bir prevalansı göstermektedir. BBR'nin açlık serum ürik asit (UA) seviyelerini önemli ölçüde azaltma yeteneğini gösteren birden fazla çalışma bulunmaktadır (Wu et

al., 2010; Wang et al., 2018). Bu düşüş, hiperürisemi veya gut tedavisi için potansiyel bir fayda sağlayabilir. BBR'nin UA düşürücü etkisi, kan damarlarını genişleterek, kan akışını düzenleyerek ve böbrek fonksiyonunu iyileştirerek UA atılımını artırabilecek çeşitli mekanizmalara bağlanabilir (Wu et al., 2010). Ayrıca, BBR'nin UA üretimini azaltma potansiyeli olduğunu gösteren çalışmalarda, 8 haftalık BBR tedavisi ile ksantin oksidaz aktivitesinin belirgin şekilde azaldığı görülmüştür (Singh ve Gaffo, 2020). Ksantin Oksidaz, UA sentezinde önemli bir enzimdir ve BBR'nin Ksantin Oksidazın inhibisyonu yoluyla UA üretimini azaltma yeteneği, serum UA seviyelerindeki düşüşle ilişkilidir, bu da BBR'nin hiperürisemi üzerindeki olumlu etkilerini destekler (Wu et al., 2010).

BBR'nin gut tedavisindeki potansiyeli, inflamasyonu hafifletme yeteneğiyle öne çıkıyor. BBR'nin monosodyum ürat kristalinin neden olduğu inflamasyonu azalttığını göstermiştir (Liu et al., 2016).

2.6. Bağırsak Mikrobiyotası

Mikrobiyom, bir bireyin vücudundaki tüm mikrop genlerini ifade eden bir terimdir (Cresci et al., 2015). İnsan bağırsak mikrobiyotası (GM), bakteri, mantar, arke ve virüsler dahil olmak üzere karmaşık, dinamik ve mekansal olarak heterojen bir ekosistem oluşturan çeşitli mikroorganizmaların yaşadığı bir alanı temsil eder (Fan and Pedersen, 2021). Bu mikrobiyota, bağırsağın yanı sıra ağız, burun, vajina, meme ve cilt gibi farklı bölgeleri de içerir (El-Sayed et al., 2021).

Bağırsak mikrobiyotası, tüm organizmanın en kalabalık topluluğunu temsil eder. Gram doku başına midede yaklaşık 10^3 - 10^4 bakteri, duodenumda 10^5 - 10^6 ve terminal ileumda 10^8 - 10^9 bakteri vardır. Bununla birlikte, en kalabalık olanı, doku gramı başına yaklaşık 10^{12-14} bakteriyi temsil eden kalın bağırsaktır (Santacroce et al., 2021; Di Domenico et al., 2022).

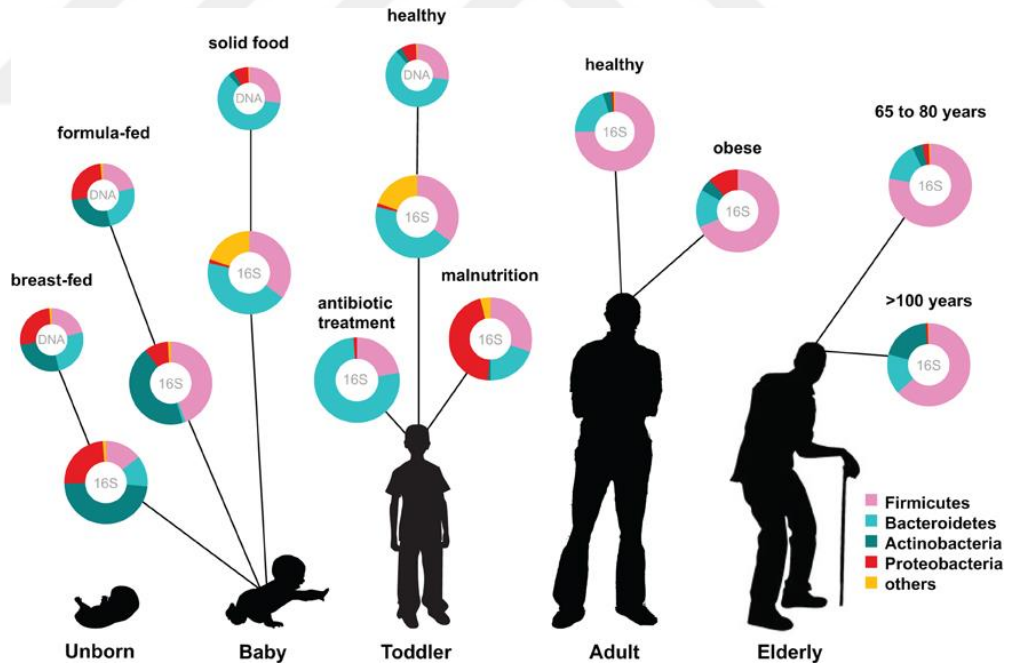
Yakın zamanlı bir çalışmada, insan vücudundaki insan-bakteri hücrelerine oranının (mikrobiyota) 1:1 civarında olduğu gösterilmiştir (Sender et al., 2016).

Bağırsak mikrobiyotasını yaklaşık 400-500 farklı mikroorganizma cinsinin oluşturduğu, %90'ının ise ağırlıklı olarak anaerobik olduğu tahmin edilmektedir. Çoğu

Bacteroidota ve Bacillota cinslerine aittir. Kalan bakteri popülasyonları *Pseudomonadota*, *Actinomycetota*, *Fusobacteria* ve *Verrucomicrobia*'ya aittir (Jeffery and O'Toole, 2013).

Bağırsak mikrobiyotası, tüm organizmanın en yoğun mikrobiyel topluluğunu içerir ve yaklaşık %90 kadarı anaerobik bakterilerden oluşur. Bununla birlikte, en kalabalık bölge, doku gramı başına yaklaşık 10^{12-14} bakteriyi temsil eden kalın bağırsaktır (Santacroce et al., 2021; Di Domenico et al., 2022). Bu bakterilerin çoğu *Bacteroidota* ve *Bacillota* cinslerine aittir, ancak *Pseudomonadota*, *Actinomycetota*, *Fusobacteria* ve *Verrucomicrobia* gibi diğer grupları da içerir (Jeffery and O'Toole, 2013).

Mikrobiyota, doğumdan sonra oluşur ve ilk yıllarda bifidobakterilerin hakim olduğu bir ekosistem olarak başlar (Koenig et al., 2011; Scholtens et al., 2012). Yaşam boyunca mikrobiyal çeşitlilik ve zenginlik artar, erişkinlerde en yüksek karmaşıklığa ulaşır ve yaşlandıkça tekrar değişir (Rajilic-Stojanovic et al., 2009; Biagi et al., 2010).



Şekil 2.3. İnsan Mikrobiyotasının Yaşam ve Şekillenme Evreleri

Kaynak: Ottman et al., (2012)

Her bireyin bağırsak florası, çoğunlukla bakteri türlerinden oluşan benzersiz bir yapıya sahiptir ve bu, yaklaşık 100-1000 mikrobiyal türü içermektedir (Tap et al., 2009; Qin et al., 2010). Sağlıklı bireylerde, bağırsak özelinde en az 800 farklı bakteri türü bulunabilir (Muniesa and Jofre, 2014; El-Sayed et al., 2021). Bu bağlamda, ortalama bir gram dışkının içinde en az 10^9 bakteri hücresi ve 10^9 virüs benzeri parçacık bulunduğu tahmin edilmektedir (Kim ve ark., 2011).

Bağırsak florası, bir bireyin bağırsaklarında bulunan bakteri türlerinden oluşan benzersiz bir ekosistemdir. Yapılan kültür bazlı ve moleküler çalışmalar, bu ekosistemde 1200'den fazla yaygın bakteri türünün varlığını göstermiştir. Her bir birey, bu türlerden en az 160 tanesini taşır (Rajilić-Stojanović et al., 2007; Qin et al., 2010).

İnsan bağırsağında *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Verromicrobia* ve *Cyanobacteria* olmak üzere yedi bakteriyel filum ve bir arkael filumdan (*Euryarchaeota*) mikroplar tespit edilmiştir. Genellikle uzun vadeli bir istikrara sahip olan bu mikrobiyota, *Firmicutes*, *Bacteroidetes* ve *Actinobacteria* gibi ana bakteriyel filumları içerir. İnsan bağırsağında tespit edilen bu bakteriler, gastrointestinal sistemdeki popülasyonun çoğunluğunu oluşturur ve sağlıklı bir bağırsak ekosistemini sürdürmede önemli bir rol oynar (Maukonen and Saarela, 2015).

Bağırsak florasının büyük bir kısmını oluşturan iyi bakteriler genellikle *Firmicutes* ve *Cytophaga-Flavobacterium-Bacteroides* (CFB) tarafından temsil edilir. *Firmicutes* içindeki alt gruplar arasında *Clostridium coccoides* ve *Clostridium leptum* yer alırken, CFB grubu özellikle *Bacteroides* filumu, çok sayıda *Prevotella* ve *Porphyromonas* ile karakterizedir (Bibbò et al., 2014; Columpsi et al., 2016).

Firmicutes/Bacteroidetes (F/B) oranı, bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikleri belirlemede kilit bir ölçü olarak değerlendirilmektedir (Turnbaugh et al., 2006; Turnbaugh et al., 2009; Thaiss et al., 2016). Ayrıca, bağırsak florasının genel kompozisyonunu yansıtan önemli göstergeler arasında, mikrobiyota bolluğu, çeşitliliği ve dengeli dağılımı da bulunmaktadır (Chen et al., 2021).

Bağırsak mikrobiyotası, *Bacteroides*, *Prevotella* ve *Ruminococcus* cinslerinden türeyen üç ana enterotip olarak sınıflandırılmıştır (Arumugam et al., 2011). Bu enterotipler, *Bacteroides*'in baskın olduğu Enterotip 1, *Prevotella*'nın baskın olduğu Enterotip 2 ve *Ruminococcus*'un baskın olduğu Enterotip 3 olmak üzere göreceli cins bolluklarına dayanır. Belirli bir enterotipin yaygınlığı, bireyin uzun vadeli beslenme alışkanlıklarına bağlı olarak değişebilir. Yapılan çalışmalar, yüksek yağlı ve proteinli beslenmenin Enterotip 1 ve 3'ü desteklediğini, karbonhidrat açısından zengin bir beslenmenin ise Enterotip 2'yi teşvik ettiğini göstermiştir (Wu et al., 2011).

2.7. Bağırsak Mikrobiyotasını Etkileyen Faktörler

Bağırsak mikrobiyotasının bileşimi, beslenme durumu, sağlık durumu, çevresel faktörler, yaşam tarzı ve antibiyotikler gibi dış faktörlere sürekli yanıt olarak dinamik bir şekilde değişir (El-Sayed et al., 2021).

İlk yaşlarda bağırsak mikrobiyotası çeşitlenir ve 2-4 yaşlarına kadar stabil bir yetişkin benzeri kompozisyona ulaşır. Doğumdan sonra, fakültatif anaeroblar bağırsakları kolonize eder ve beslenmeye maruz kalma ile *Bifidobacterium*, *Bacteroides* ve *Clostridium* gibi türler baskın hale gelir. Çalışmalar, bu dönemde *Proteobacteria* ve *Enterobacteriaceae*'de düşüş, *Bacteroidetes* ve *Bifidobacteria*'da ise artış gözlemlendiğini belirtir (Patangia et al., 2022).

Son araştırmalar, bağırsak mikrobiyota bileşiminin kısa vadeli diyet değişikliklerinden de etkilendiğini göstermektedir (David et al., 2014).

Bu dinamik değişimlere ek olarak, genetik, yaş, cinsiyet, etnik köken, ilaçlar, hastalıklar ve önemli bir etkiye sahip diyet gibi bir dizi faktör de insan gastrointestinal mikrobiyotasının bileşimini etkiler (Maukonen and Saarela, 2015).

2.7.1. Doğum Şekli

Üçüncü trimesterinde 15'i vajinal doğum, 10'unda ise planlanmamış sezaryen olan 25 anne dahil edildiği bir çalışmanın sonucunda doğum şeklinin yenidoğan bağırsak mikrobiyomunun hem bileşimini hem de entropisini etkileyen önemli bir

faktör olduğu ve *Streptococcus* cinsinin zamansal farklılaşmada önemli bir rol oynadığı ortaya çıkarılmıştır (Bhattacharyya et al., 2023).

Mikrobiyal çeşitliliğin, doğum şekline bakılmaksızın yaşla birlikte monoton olarak arttığı ve emzirme durdurulduktan sonra önemli ölçüde değiştiği bildirilmiştir. Her iki doğum şeklinde de bağırsak mikrobiyotasındaki çeşitlilik büyük ölçüde artmasına rağmen, vajinal doğumla doğan bebeklerin ve sezaryenle doğan bebeklerin bağırsak mikrobiyomu arasındaki ayrım, katı gıdaların verilmesinden sonra bulanıklaşmaktadır (Bhattacharyya et al., 2023).

Doğum şekli bağırsak mikrobiyotasının erken yaşam gelişimini etkiler. Vajinal doğum ile dünyaya gelen bebekler, annelerinin vajinal mikrobiyotasından türetilen *Lactobacillus* ve *Prevotella*'nın hakim olduğu birincil bağırsak mikrobiyotasına sahipken, sezaryenle doğan bebekler deriden türetilen *Streptococcus*, *Corynebacterium* ve *Propionibacterium*'un hakimiyetiyle farklı bir mikrobiyal profille gelişim gösterirler (Hasan and Yang, 2019).

İki farklı araştırma, doğum şeklinin ilk mikrobiyom ve bağırsak mikrobiyotasını etkilediği sonucuna ulaşmıştır. Vajinal doğum ile dünyaya gelen bebeklerin bağırsaklarında, sezaryenle doğanlara kıyasla daha yüksek miktarlarda bakteri bulunmaktaydı (Gritz and Bhandari, 2015; Goulet, 2015). Sezaryenle doğan bebeklerde, doğum sonrası bağışıklık gelişimi için önemli olan *Bifidobakteri* türlerinin vajinal doğum ile dünyaya gelen bebeklere göre daha az baskın olduğu belirlenmiştir (DeGruttola et al., 2016).

2.7.2. Anne Sütü

Yapılan çalışmalarda emzirilen ve emzirilmeyen bebek dışkısı arasındaki bakteri bileşiminde farklılıklar kaydedilmiş ve anne sütüyle beslenen bebek dışkısında *bifidobakterilerin* zenginleştiği tespit edilmiştir (Chouraqui, 2020).

Emzirilen bebekler için güvenli ve faydalı olduğu düşünülen bağırsak mikrobiyotasında bol miktarda *bifidobakteri* bulunmaktadır (Ruiz et al., 2016). *Bifidobacterium spp.* emzirme sırasında bebek bağırsak mikrobiyotasında baskın

bakteri olmaya devam ederken, bebeğin süttten kesilmesiyle birlikte göreceli bolluğu hızla azalmaktadır (Matsuki et al., 2016; Odamaki et al., 2016).

İnsan sütü oligosakkaritlerinin (HMO) özellikle *Bifidobacterium* gibi faydalı mikroorganizmaların büyümesini desteklediği bilinmektedir; bu mikroorganizmalar genellikle anne sütüyle beslenen bebeklerin dışkılarında tespit edilen toplam bakteri popülasyonunun %50-90'ını oluşturmaktadır (Hao et al., 2019).

Doğum sonrası, anne sütü veya formül süt ile bebek diyeti bağırsak mikrobiyotası üzerinde ilk etkiyi oluşturur. Emzirilen bebeklerde, *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türleri hakimdir ve anne sütü, bağırsak mikrobiyotasını olumlu etkileyen oligosakkaritleri içerir. Bu durum, immünoglobulin G ekspresyonunu artırarak bağışıklık sistemini destekleyen kısa zincirli yağ asitlerinde bir artışa yol açar. Formül sütle beslenen bebeklerde ise baskın türler *Enterococcus*, *Enterbacteria*, *Clostridia*, *Bacteroides* ve *Streptococcus*'tur (Hasan and Yang, 2019).

2.7.3. Antibiyotikler

Antibiyotik kullanımı, patolojik ve faydalı mikropları ayırım gözetmeksizin yok ederek disbiyozis olarak adlandırılan bağırsak mikrobiyotasının kaybına ve istenmeyen mikropların büyümesine neden olabilir. Yapılan deneysel çalışmalar, antibiyotik uygulamasının kolondaki ikincil safra asidi ve serotonin metabolizmasını etkileyerek bağırsak hareketliliğini geciktirebileceğini göstermiştir. Antibiyotik kullanımının rekabetçi dışlama mekanizmasını bozarak mikrobiyotanın temel koruyucu özelliklerini zayıflatabileceği belirtilmiştir (Hasan and Yang, 2019).

Geniş spektrumlu antibiyotikler, bağırsak mikrobiyota çeşitliliğini azaltarak faydalı bakterileri olumsuz etkileyebilir. Bebeklerdeki erken antibiyotik kullanımı, düşük *Actinobacteria* ve *Bacteroidetes* oranlarına, yüksek oral *Proteobacteria* seviyelerine ve azalmış *bifidobacteria* seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. 28 preterm bebekte yapılan bir başka çalışmada da, prenatal antibiyotiğe maruz kalan bebeklerde *Bacteroidetes* ve *Bifidobacterium*'da azalma ile benzer sonuçlar elde edilmiş ve değişen mikrobiyotanın aynı dönemde yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki dirençli bakterilere benzediği öne sürülmüştür (Patangia et al., 2022).

2.7.4. Beslenme Tarzı

Hem genetik hem de çevresel faktörler bağırsak mikrobiyotasının bireyler arası çeşitliliğini etkilemede rol oynar. Çevresel faktörler arasında, bilimsel topluluğun diyet faktörlerine olan ilgisi giderek artmış ve diyetin bağırsak mikrobiyotasının bileşimi üzerindeki rolü son yıllarda özellikle vurgulanmıştır (Claesson et al., 2012; Scott et al., 2013; Chassard and Lacroix, 2013; Brown et al., 2012).

Diyet, bireyin genotipinden öte, bağırsak bakteri kompozisyonunu belirleyen en güçlü faktörlerden biridir. Diyet, hangi bakterilerin bağırsakta gelişeceğini belirler ve bu bakteriler sindirime yardımcı olur. Uzun vadeli diyetler bağırsak topluluğunun yapısını şekillendirebilirken, diyet değişiklikleri bazı bakteri türlerinde 24 saat içinde belirgin değişikliklere neden olabilir (Madison and Kiecolt-Glaser, 2019).

Bağırsak mikroflorasının bileşimi gıda bileşenlerinden etkilenmektedir (Rothschild et al., 2018; Clark and Mach, 2016). Afrikalı çocuklar yüksek lifli ve düşük hayvansal protein içeren bir diyetle beslenirken, Avrupalı çocuklar daha ziyade hayvansal protein ve rafine şeker bakımından zengin diyetlere yönelmektedir. Afrikalı çocukların bağırsak florası, daha değişken olup, *Prevotella'nın Bacteroides'e* kıyasla daha baskın olduğu ve daha fazla bütirat üretildiği gözlemlenmiştir (El-Sayed et al., 2020).

Son araştırmalar, bağırsak mikrobiyotasının taksonomik bileşimini düzenlemede diyet faktörlerinin, özellikle de protein ve karbonhidrat içeriği ile bunların kaynaklarının rolüne odaklanmıştır. Bu çalışmalar, genel olarak yüksek protein alımının sağlık üzerinde olumsuz etkileri olduğunu, özellikle insülin direnci, kardiyovasküler bozukluklar, metabolik hastalıklar ve kanser ile ilişkilendirildiğini göstermektedir (El-Sayed et al., 2020).

İnsan vücudu için ana enerji kaynağı olan karbonhidratlar, tamamen sindirilebilir ve sindirilemeyen formlarda gıdalarda bulunur. Sindirilemeyen karbonhidratlar, sindirim sisteminden geçip kolona ulaşır ve mikroplar tarafından sindirilerek mikrobiyom erişilebilir karbonhidratlar (MAC'ler) olarak adlandırılır. Diyet lifinin fermentasyonu, kolon pH'ını düşürerek bazı gram-negatif patojenlerin büyümesini engelleyebilir. Diyet lifi eksikliği, bağırsak mikroplarının mukus

barrierini aşındırmasına ve mukozal patojenlere, özellikle de *Citrobacter rodentium* gibi mikropların neden olduğu ölümcül kolite karşı savunmasızlığa neden olabilir (Su and Liu, 2021).

Düşük MAC diyeti, *Bacteroides thetaiotaomicron*'un fekal seviyelerini artırarak bağırsak mukus glikanlarının bozulmasına ve sonuç olarak bağırsak barrierinin incelmesine yol açar (Mu et al., 2017).

Akdeniz diyetinin aksine uzun süreli, doymuş yağların, hayvansal proteinlerin, rafine şekerlerin ve işlenmiş gıdaların düzenli olarak yüksek miktarda tüketilmesiyle karakterize edilen batı diyeti tüketimi, bağırsak mikrobiyotasını önemli ölçüde etkileyerek obezite ve metabolik bozukluklara yol açar. Çeşitli çalışmalarda bağırsak mikrobiyota çeşitliliğinde bir azalma ve derin bileşimsel değişiklikler gözlemlenmiştir (Hamilton et al., 2015).

Yapılan bir çalışmada yüksek yağla beslenen erkek sıçanlarda inülin, *Firmicutes* filumunun büyümesini sınırlayarak ve *Bifidobacterium spp.* ile *Bacteroidetes* bolluğunu artırarak fekal mikrobiyota kompozisyonunu doza bağlı olarak değiştirmiştir (Singh et al., 2018).

Batı diyeti, uzun süreli olarak doymuş yağlar, hayvansal proteinler, rafine şekerler ve işlenmiş gıdaların yüksek miktarda tüketilmesiyle karakterizedir. Bu tür beslenme alışkanlıkları, bağırsak mikrobiyotasını önemli ölçüde etkileyerek obezite ve metabolik bozukluklara neden olabilir. Yapılan çeşitli çalışmalarda, batı diyeti tüketiminin bağırsak mikrobiyota çeşitliliğinde azalma ve derin bileşimsel değişikliklere yol açtığı gözlemlenmiştir (Hamilton et al., 2015).

Yakın tarihli bir çalışmada, 217 genç yetişkinin katıldığı 6 aylık randomize kontrollü bir beslenme çalışması, yüksek yağ alımının sağlıklı gençlerde bağırsak mikrobiyomu, dışkı metabolik profilleri ve plazma pro-inflamatuar faktörlerde olumsuz değişikliklerle ilişkilendirildiğini gösterirken, daha düşük yağlı bir diyetin α çeşitliliğini artırdığını ve *Faecalibacterium*, *Blautia* gibi faydalı bakterilerin bolluğunu artırdığını ortaya koymuştur (Wan et al., 2019). Bununla birlikte, son derece düşük yağlı bir diyet her zaman iyi değildir ve en önemli şey bir denge bulmaktır (Su and Liu, 2021).

Üç aylık süre boyunca ketojenik beslenmeyi takip eden sağlıklı deneklerde *Desulfovibrio spp.* artışı gözlenmiştir, bu da potansiyel olarak bağırsak iltihabını tetikleyebilir. Şiddetli epilepsisi olan çocuklarda, ketojenik diyet uygulaması sırasında *Bifidobacteria* ve *Dialister* bolluğu azalırken *E. coli* seviyeleri artmıştır. Bu nedenle, ketojenik diyetin nörolojik hastalıklar ve obezite üzerinde terapötik etkileri olabilir, ancak sağlıklı bireylerde bu diyetin bağırsak mikrobiyota üzerindeki etkilerini anlamak için daha fazla çalışma gerekmektedir (Rinninella et al., 2023).

Aşırı protein alımı, patojenik mikroorganizmaların çoğalmasını teşvik eder ve metabolik hastalıklar için yüksek risk oluşturabilir. Yüksek protein takviyesi, bağırsak mikro ekosisteminin dengesini bozarak faydalı mikroorganizmaların azalmasına ve potansiyel patojenlerin artmasına neden olabilir (Su and Liu, 2021).

Son araştırmalar, bağırsak mikrobiyomunun bileşimini belirlemede diyetin yanı sıra konakçı faktörlerin de rol oynayabileceğini öne sürmektedir (Hasan ve Yang, 2019; Johnson, 2020; Dorelli et al., 2021). Lkhagva ve arkadaşları (2021) yaptıkları çalışmada, tüm α -çeşitlilik indekslerinin, fiziksel egzersizin bağırsak mikrobiyomu üzerinde diyet faktöründen daha etkili bir şekilde rol oynadığını ortaya koymuştur.

2.7.5. Stres Durumu

Stres, bağırsak bakterilerini etkileyerek sağlığı olumsuz yönde etkileyebilir. Otonom ve dolaşım sistemleri, tehlike sinyallerini bağırsağa ileterek bu etkiyi artırabilir. Hem kronik hem de akut stres, bağırsak bakterilerinin bileşimini değiştirebilir. Yapılan bir çalışma, stresin artmasıyla üniversite öğrencilerinde sağlığı destekleyen bazı bakteri türlerinin azaldığını göstermiştir. Bu durum, stresin bağırsak sağlığı üzerinde önemli bir etkisi olabileceğini ve bakteri dengesini bozarak sağlığı olumsuz etkileyebileceğini göstermektedir (Madison and Kiecolt-Glaser, 2019).

Bağırsak mikrobiyotasının maksimum ve minimum kortizol seviyelerine tepkisi net bir şekilde belirlenmemiştir. Gözlemlenen çelişkili tepkilerde, bir durumda *Bacteroides*'te azalma ve *Firmicutes*'te artış genel çeşitlilikte azalmaya neden olurken, diğer durumda *Bacteroides*'te artış ve *Firmicutes*'te azalma genel çeşitlilikte artışa doğru bir kaymaya sebep olmuştur. Bu durum, stresin varlığında immünomodülatör bakterilere doğru mütevazı ama tutarlı geçişleri vurgulayarak, algılanan stres ile

bağırsak mikrobiyomu arasındaki potansiyel ilişkileri ortaya koymaktadır (Almand et al., 2022).

2.7.6. Coğrafya

Bağırsak mikrobiyota kompozisyonu ile ilgili coğrafi kökenin etkisi incelenmiştir. Yapılan çalışmalarda Avrupa'da farklı ülkeler arasında bile bazı farklılıklar bulunabildiği görülmüştür. Örneğin *bifidobakteri* oranlarının bir İtalyan yetişkin çalışma popülasyonunda diğer Avrupa çalışma popülasyonlarına göre 2 ila 3 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur (Lay et al., 2005; Mueller et al., 2006).

Buna ek olarak, Avrupa genelinde 6 haftalık bebekler incelendiğinde, coğrafyanın belirgin bir faktör olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmada Kuzey Avrupa ülkelerinden gelen çocuklar daha fazla *bifidobakteri* ile ilişkilendirilirken, Güney Avrupalı bebekler daha çeşitli mikrobiyota ve daha yüksek sayıda *Bacteroides* ile ilişkilendirilmiştir (Fallani et al., 2010).

Yapılan birkaç çalışmada, Avrupa ve Kuzey Amerika fekal mikrobiyotasının Güney Amerika, Afrika ve Çin fekal mikrobiyotasından önemli ölçüde farklı olduğuna dair tutarlı sonuçlar elde edilmiştir (Yatsunenko et al., 2012; Li et al., 2008; De Filippo et al., 2010).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Araştırmanın Konusu

IBS son dönemde sıklığı giderek artan fonksiyonel gastrointestinal bir hastalıktır. Berberin ve bağırsak mikrobiyota ilişkisine dair mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılmış olmasa da yapılan çalışmalarda berberin ve bağırsak mikrobiyotası arasında ilişki olduğunu kanıtlanmıştır. Berberin birçok metabolik ve kronik hastalık tedavisinde terapötik bir ajan olarak görülmektedir. Bu çalışmada ise berberin ve bağırsak mikrobiyota ilişkisi ve bu ilişkinin hastalıklardaki etkinliği ile ilgili 2003-2023 arasında yapılan çalışmalar incelenmiştir.

3.2. Araştırmanın Amacı

Berberin ve bağırsak mikrobiyota etkileşimi henüz tam olarak bilinmese de yapılan çalışmalarda berberinin, hastalıkların semptomlarını azaltılma etkisinde bağırsak mikrobiyotası ile etkileşiminin de önemli bir rolü olduğu görülmektedir.

Bağırsak mikrobiyota modülasyonu hastalıkların önlenmesinde veya tedavi sürecinin iyileştirilmesinde önemli etkilere sahiptir. Bu çalışma, berberin ile bağırsak mikrobiyotasını ilişkisini anlamak, berberinin bağırsak mikrobiyota modülasyonu incelemek ve bu etkileşimin sağlık etkilerini belirlemek ve konu hakkında cevaplanması gereken sorulara dikkat çekmek amacıyla yapılmış bir derlemedir.

3.3. Araştırmanın Zamanı

Araştırma, Mayıs 2023- Kasım 2023 tarihleri arasında yapılmıştır.

3.4. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Bu çalışma derleme olduğundan kaynaklı çalışmanın evreni ve örneklemi bulunmamaktadır.

3.5. Verilerin Toplanması

Derleme çalışma; güvenilirliği kanıtlanmış olan orijinal çalışmaların sistemli ve geniş bir şekilde taranması ve toplanmasıyla hazırlanan bilimsel inceleme çalışmasıdır. İncelenen çalışmaların dahil etme kriterleri; berberin müdahalesi, deneklere mikrobiyom analizi yapılmış olması, kronik veya metabolik bir hastalığın araştırılmış olmasıdır. Bu çalışmaya eklenmesi için incelenen çalışmaların dışlama ölçütleri; Berberin müdahalesi dışında olan çalışmalar, kanser çalışmaları, nörolojik hastalık çalışmaları, mikrobiyom analizi yapılmamış olan çalışmalar bu derlemeye dahil edilmemiştir.

Bu tez çalışmasında kullanılan kaynaklar, Medline (PubMed), Web Of Science, ScienceDirect, Scopus, Springer, The Journal of the American Medical Association (JAMA), Google Scholar veri tabanlarında bulunan bilimsel yayınlardan detaylı, sistemli bir literatür araştırılması ile elde edilmiştir. Bu kaynaklara üniversitemiz kütüphanesi üzerinden ulaşılmıştır. Çalışmalar elektronik veri tabanları tarih kısıtlaması yapılmadan 2023 yılı aralık ayına kadar taranmıştır. Tarama İngilizce dilinde yapılmış olup “berberine, gut microbiota, microbiome, berberine and gut microbiota, berberine and diseases” anahtar kelimeleri kullanılmıştır. Ayrıca, bu taramalardan elde edilen eserlerin kaynakları da manuel olarak taranmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Sistematik Derlemeye Dahil Edilen Araştırmaların Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen araştırmaların özellikleri;

1. Çalışmaların 2003 yılından 2023 yılına kadar yapılmış olması
2. Çalışmaların tam metnine erişim sağlanabilenler olması
3. Çalışmanın odağının berberin ile ilgili olması
4. Çalışmalarda mikrobiyom analizinin yapılmış olması
5. Çalışmalarda kronik veya metabolik bir hastalığın etkisinin araştırılmış olmasıdır.

Çalışmanın dışlama kriterleri ise şu şekilde belirlenmiştir;

1. Çalışmanın tam metnine erişim sağlanamamış olması
2. Çalışmalarda berberin dışında bir müdahale çalışması dışlama kriterleridir.

4.2. Sistematik Derlemeye Dahil Edilen Araştırmalar

Bu derlemede araştırma kriterlerine göre seçilmiş 33 randomize kontrollü çalışma bulunmaktadır. Derlemeye dâhil edilen araştırmalar 2003 ile 2023 yılları arasını kapsamaktadır. Araştırmalarda örneklem sayısının en az 12 (Hu et al., 2022), en fazla 409 (Zhang et al., 2020) olduğu saptanmıştır.

Tablo 4.1.'de bu derleme çalışmasında kullanılan klinik çalışmaların genel özellikleri verilmiştir.

Tablo 4.1. Sistematik Derlemeye Dahil Edilen Çalışmalar

Yazarlar	Çalışma Yılı	Çalışmanın Türü	Çalışmadaki Hasta Sayısı	Çalışmadaki Denekler	Çalışmadaki Faktör	Denenen	Çalışmanın Süresi	Mikrobiyom Analizi	Sonuç
Zhang et al.	2020	Randomize çift kör, placebo kontrollü çalışma	409	T2DM'li insanlar	Tek başına BBR, probiyotikler+BBR, yalnızca probiyotikler veya plasebo		13 HAFTA	16S rRNA	BBR'in tek başına veya probiyotiklerle birlikte tedavileri, bağırsak mikrobiyom bileşimini önemli ölçüde değiştirmiştir.
Ming el al.	2021	Çok merkezli, randomize, çift kör, paralel kontrollü bir çalışma	300	Hiperglisemik insanlar	Berberin (Be), Bifidobacterium (Bi), berberin ve Bifidobacterium (BB) ve plasebo grubu Günde iki kez 0,5 g oral BBR tableti Günde iki kez 0,70 g canlı Bifidobacterium kapsülü		16 HAFTA	16S rRNA	Berberinin insan hiperglisemisinde bağırsak mikrobiyotasını düzenleyebildiği gözlenmiştir. Bifidobacterium'un, berberinin hipoglisemik etkisini artırma potansiyeline sahip olduğu ve birlikte HbA1c'de belirgin bir düşüş meydana getirdikleri görülmüş.
Wang et al.	2022	Plasebo kontrollü ve çok merkezli klinik çalışma	365	T2DM'li insanlar	Prob + BBR (6 hap başına 0,6 g, günde iki kez yemekten önce BRB; 2 şerit toz başına 4 g, günde bir kez yatmadan önce probiyotik),		3 AY	16S rRNA	Prob+BBR grubunda BBR'ye kıyasla pTG'nin iyileştirilmesinde ek bir fayda bulunmamıştır. Tek başına BBR'nin açlık seviyelerini düşürmede etkili olduğu, ancak postprandiyal kolesterol

					Prob (probiyotikler+ plasebo),			seviyelerinde etkili olmadığı görülmüştür.	
					BBR (BBR+plasebo),				
					Plac (plasebo+plasebo)				
Lyu et al.	2022	Randomize kontrollü çalışma	48	Vahşi fareler	tip	B: Berberin M: Metformin	14 GÜN	16S rRNA	250 mg/kg metforminin, 125 mg/kg BBR ile birlikte uygulanması insülin duyarlılığını daha da artırmış ve db/db farelerinde filum ve cins seviyelerinde bağırsak mikrobiyal topluluklarını etkilemiştir.
					db, M250, B250, B125, B250+M250 ve B125+M250				
Yao et al.	2020	Randomize kontrollü çalışma	60	Erkek Sprague-Dawley (SD) faresi	Model grubu (n = 10), Metformin grubu (n = 7), BBR grubu (n = 10), Antibiyotik grubu (Ab grubu, n = 10) ve Antibiyotik + BBR grubu (BA grubu, n = 10). BBR grubu ve BA grubu; 200 mg/kg/gün Berberin, intragastrik Metformin grubu; 200 mg metformin/kg/gün	6 HAFTA	16S rRNA	Çalışmada, BBR'nin bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu etkileyerek ve AAA konsantrasyonunu azaltarak tip 2 diyabetik sıçanlarda semptomları hafifletebileceğini gösterilmiştir. Bağırsak mikrobiyotasının topluluk zenginliği ve çeşitliliği, BBR ile önemli ölçüde artmıştır. Berberin ile; T2DM semptomları↓ Bağırsak mikrobiyal zenginlik↑	

								Bağırsak mikrobiyal çeşitlilik↑
								Lactobacillaceae↑
								Bacteroidetes↑
								Proteobakteriler↓
								Verrucomicrobia↓
Huang et al.	2017	Randomize kontrollü çalışma	60	Sprague Dawley sıçanları	Berberin ve HFD, HLJJ + HFD, HFD	4 HAFTA	16S rRNA	HLJJ ve berberin, MS'li sıçanlarda bağırsak mikrobiyotasını değiştirmiştir. Berberin ile; Akkermansia muciniphila↑ Bacteroides↑ Ruminococcus↑
Shi et al.	2018	Randomize kontrollü çalışma	28	Erkek apoE ^{-/-} fareleri Fareler koprofajiktir.	Kontrol grubu (n = 8), HFD grubu (n = 8), BBR + HDF grubu (n = 8), BBR ile tedavi edilen iki farenin tedavi edilmeyen iki fare ile birlikte barındırıldığı barınma grubu (2 kafes, n = 8)	12 HAFTA	16S rRNA	Birlikte beslenen farelerin bağırsak mikrobiyotaları benzer ve diğerlerinden farklı olduğu görülmüş. Çalışmada BBR'nin bağırsak mikrobiyota bileşimini değiştirebileceğini ve böylece ateroskleroza önleyebileceği varsayılmıştır.
Wang et al.	2017	Randomize kontrollü çalışma	42	Erkek hamsterlar	Kontrol grubu (n=8), HFD grubu (n=8),	10 GÜN	16S rRNA	Bağırsak bakterilerinin BBR ile tedavi edilmesi, doza bağlı bir şekilde artan bir bütirat üretimine neden

					BBR (100 mg/kg/gün, n=26)			olmuştur. Bakterilerin ısıyla inaktivasyonu, BBR'nin etkisini ortadan kaldırmış, bu da bakterinin bütirat ürettiğini gösterir.
Guo et al.	2023	Randomize kontrollü çalışma		Suriye golden hamsterleri	BBR 10 gün boyunca günde bir kez, oral			
					HFD grubu,	8 HAFTA	16S rRNA	Her ikisinin de yağlı karaciğer, enflamasyon ve ateroskleroza azaltmada neredeyse aynı etkilere sahip olduğu görülmüş. HFD beslenmesiyle önemli ölçüde azalan bağırsak mikrobiyotasının α -çeşitliliği, MTF ve BBR tarafından önemli ölçüde tersine çevrilmiş; bakteri çeşitliliği üzerinde berberinin nispeten MTF'ye göre daha ılımlı etkisi tespit edilmiş.
					LB grubu (HFD+75 mg/kg/gün BBR),			
					HB grubu (HFD+150 mg/kg/gün BBR),			
					LM grubu (HFD+75 mg/kg/gün MTF),			
					HM grubu (HFD+150 mg/kg/gün MTF)			
Zhu et al.	2018	Randomize kontrollü çalışma		C57BL/6 planlı sınıfı) Apoe fareler	Normal yemek diyeti (NC grubu),	14 HAFTA	16S rRNA	Berberin, HFD kaynaklı iltihabı azaltmış ve bağırsak bariyer bütünlüğünü geri kazandırmıştır. HF-BBR grubu farelerde Akkermansia bolluğu(p < 0.0001) ve Bacteroides cinsinin bolluğu, berberin ile önemli ölçüde artmıştır.
					Berberin uygulanmış normal yemek diyeti (NC-BBR grubu),			
					Berberin tedavisi olmadan HDF (HF grubu),			
					Berberin tedavisi ile HFD (HF-BBR grubu)			
Yang et al.	2022	Randomize kontrollü çalışma	24	C57BL/6 erkek fareler	Normal yemek diyeti (n=8),	8 HAFTA	16S rRNA	BBR, bağırsak mikrobiyota yapısını önemli ölçüde değiştirir.

					HDF (n=8), HFD+ BBR (200 mg/kg, oral)			Berberin ile; Blautia producta↑ Clostridiales bacterium_VE202_06↑ Akkermansia muciniphila↑
Zhang et al.	2019	Randomize kontrollü çalışma	20	BKS-Leprdb (db/db, T2DM model) ve C57BLKS/JNj u fareler	C57BLKS suşundan normal sağlıklı fareler (n = 5), Tedavi edilmemiş db/db fareler (n = 5), 136,5 mg/kg/gün berberin alan, berberinle tedavi edilmiş db/db fareler (n = 5), 113,75 mg/kg/gün metformin alan, metformin ile tedavi edilen db/db fareler (n = 5)	19 HAFTA	16S rRNA	Berberin ve metforminin, fırsatçı patojenlerin bolluğunu azaltırken SCFA üreten bakterilerin bolluğunu artırarak db/db farelerindeki mikrobiyal dengesizlikleri olumlu yönde etkilemiştir. Her iki tedavide ortak cins olarak; Lactobacillus↑ Akkermansia↑ Fırsatçı patojenlerden; Prevotella↓ Proteus↓
Dong et al.	2021	Randomize kontrollü çalışma	40	Erkek spesifik patojen içermeyen ICR fareleri	Her grupta n=8 Kontrol grubu, HFD grubu, BBR-100 mg/kg, BBR-200 mg/kg,	5 HAFTA	16S rRNA	Bu çalışmada, BBR'nin A. muciniphila'nın güçlü bir prebiyotiği olduğunu gösterilmiştir. BBR'nin Akkermansia büyümesini desteklemektedir. 300 mg/kg BBR alan hayvanların bağırsak mikrobiyotası diğer berberin dozlarına göre oldukça farklıydı. Çok

Wang et al.	2020	Randomize kontrollü çalışma	33	Sağlıklı erkek Sprague-Dawley	BBR-300 mg/kg	16 HAFTA	16S rRNA	yüksek bir BBR dozunun zayıf bir antibiyotik gibi davranabileceği belirtilmiştir.
					Normal kontrol grubu (N grubu, n = 11), Yüksek diyet modeli grubu (M grubu, n = 11), Berberin grubu (B grubu, n = 11) M grubu ve B grubundaki sıçanlar yüksek yağlı diyet ile beslenmiştir. 12 hafta sonra NAFLD oluşturulmuş. Daha sonra: B grubuna; 150 mg/kg BRB, 4 hafta N grubu ve M grubuna; Normal salin, 4 hafta			BBR; Bacteroidetes↑ Firmicutes↓ Bağırsak florasının çeşitliliği↓ Berberin, NAFLD sıçanlarında bağırsak geçirgenliğini, bağırsak florasının değişkenliğini azaltabilir ve bağırsak bariyerini iyileştirebilir.
Sun et al.	2017	Randomize kontrollü çalışma	18	Erkek Sprague-Dawley sıçanları	Rastgele 3 grup, her grupta n=6, Normal yemek diyetleriyle (%10 yağ), Diğer ikisi yüksek yağlı diyetlerle (%40 yağ) beslenmiş.	8 AY	16S rRNA	BBR ile; Bacteroidetes şubesi↑ Berberin, mikrobiyota-bağırsak-beyin ekseninin modülasyonu yoluyla HDF'nin neden olduğu metabolik bozuklukları iyileştirebilir.

Shu et al.	2021	Randomize kontrollü çalışma	16	Erkek C57BL/6J fareler	Dört ay sonra; HFD gruplarından biri; 150 mg/kg/gün berberin klorür, Diğeri sadece HDF NASH grubu (n=8), BBR grubu (100 mg/kg/gün, oral, n=8)	4 HAFTA	16S rRNA	HDF kaynaklı bağırsak disbiyozu↓ Bacteroidetes↑ Clostridiales↑ Lactobacillaceae↑ Bakterioidale↑
Xie et al.	2021	Randomize kontrollü çalışma		Erkek Sprague-Dawley sıçanları	BBR (150 mg/kg, gavaj), Kontrol grubu (%0,5 CMC-Na; karboksimetilselüloz sodyum tuzu)	6 HAFTA	16S rRNA	Berberin, özellikle Lactobacillus cinsini artırarak bağırsak mikrobiyotayı yeniden modellemiştir. BBR, trimetilamin (TMA) üretimini azaltarak trimetilamin N-oksit (TMAO) sentezini inhibe etmiştir.

Li et al.	2022	Randomize kontrollü çalışma	60	Erkek C57BL/6J fareler	Her grup başına n = 10)	15 HAFTA	16S rRNA	Berberin, yüksek yağlı gıdaların neden olduğu kilo alımını etkili bir şekilde azaltabilir. Antibiyotik ve berberin (HFDABTBBR) kombinasyonu, yüksek yağlı diyetin neden olduğu kilo alımını önlemede tek başına berberin ile aynı etkiye sahip bulunmuş. BBR, kronik HFD kaynaklı enflamatuvar metabolik sendromu, bağırsak mikrobiyota bileşimi ile ilişkili olarak bir dereceye kadar iyileştirebilir.
					NCD grubu (Normal diyet),			
					NCDBBR grubu (Berberin ile desteklenmiş NCD),			
					HFD grubu,			
					HFDBBR grubu (Berberin ile desteklenmiş HFD),			
					HFDABT grubu (Antibiyotiklerle desteklenmiş HFD),			
					HFDBBRABT grubu ve (Berberin antibiyotiklerle desteklenmiş HFD)			
Cui et al.	2018	Randomize kontrollü çalışma	24	Dişi Balb/c fareler	Rastgele, her grup için n=6, DSS-BBR- grubu; normal beslenme,	10 GÜN	16S rRNA	Sonuçlar, BBR'nin ülseratif kolit model farelerde bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu modüle edebileceğini göstermiştir.
					DSS-BBR+ grubu; 40 mg/kg BBR, günde 1 kez,			
					DSS+BBR- seyreltilmiş DSS grubu;			
					DSS+BBR+ seyreltilmiş DSS grubu;			
					DSS: Dekstran sülfat sodyum			

Zhao et al.	2021	Randomize kontrollü çalışma	30	Erkek Goto-Kakizaki (GK) sıçanları	Rastgele, her grup için n = 10 Mo grubu (model), Me grubu (100 mg/kg metformin, intragastik olarak günde bir kez), Be grubu (200 mg/kg BBR, intragastrik olarak günde bir kez)	8 HAFTA	16S rRNA	Berberin, T2DM sıçanlarında metabolik parametreleri iyileştirmede ve bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu modüle etmede önemli bir etkiye sahiptir. Me ve Be gruplarında; Bacteroidetes (P < 0.01) ↓ Bacteroidetes/Firmicutes oranı (P < 0.01) ↓ BBR; HFD ile beslenen farelerde enterik mikrobiyom topluluğunu restore etti. Verrucomicrobia↓ Akkermansia↓ SCFA↑
Wang et al.	2018	Randomize kontrollü çalışma	15	C57BL/6J-Apc min/+ ve vahşi tip C57BL/6 fareleri	Kontrol grubu, HFD grubu, HFD ve BBR grubu (500 ppm berberin)	12 HAFTA	16S rRNA	

Wang et al.	2022	Randomize kontrollü çalışma	30	Erkek C57BL/6 fareleri	150 mg/kg/gün BBR klorür, intragastrik uygulama	4 HAFTA	16S rRNA	BBR, hipertansiyonda koruyucu etkiye sahiptir. <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> ↓ <i>Lactobacillus</i> ↑
Wu et al.	2022	Randomize, çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışma		Hiperlipidemi insan hastaları	0,5 g BBR, günde iki kez	3 AY	16S rRNA	Bağırsak mikrobiyotası, BBR'nin lipit düşürücü etkileri için önemlidir, enjeksiyon yoluyla uygulandığında yararlı etkiler belirgin şekilde azalmıştır. BBR; <i>Blautia</i> ↑ <i>Akkermansia</i> ↑ <i>Clostridium XI</i> ↑ <i>Robinsoniella</i> ↑ <i>Cronobacter</i> ↑ <i>Anaerostipes</i> ↑ <i>Coprobacillus</i> ↑ <i>Alistipes</i> ↓ <i>Helicobacter</i> ↓ <i>Enterorhabdus</i> ↓ <i>Desulfovibrio</i> ↓

Zhang et al.	2015	Randomize kontrollü çalışma	50	Spesifik patojensiz (SPF) erkek Wistar sıçanlar	Rastgele, her grup için n=10	18 HAFTA	16S rRNA	HDF'nin neden olduğu değişiklikler her ikisinde de tersine çevrilmiş. Berberin ve metformin, SCFA üreten bakterilerin
					HFD grubu,			
					HFD + BBR200 grubu (günde bir kez 200 mg/kg berberin, intragastik uygulanma,			zenginleştirilmesi ve mikrobiyal çeşitliliğin azaltılması dahil olmak üzere bağırsak mikrobiyotasını modüle etmede benzerlik göstermektedir.
					HFD + BBR100 grubu (günde bir kez 100 mg/kg			
					berberin, intragastik uygulanma)			
					HFD + MET200 grubu (günde bir kez 200 mg/kg metformin, intragastik uygulama)			

4.3. Disbiyozis

Bağırsak bakterileri, konakçıya besin sağlayarak kısa zincirli yağ asitleri ve esansiyel vitaminler üretirler. Bu karşılıklı faydalı ilişkiye "simbiyoz" denir. Yeni nesil dizileme teknikleri, bağırsak mikrobiyotasındaki dengesizliklerin, belirli hastalıkların patofizyolojisi üzerinde etkili olduğunu göstermiş ve bu değişen profile "disbiyozis" adı verilmiştir (Matsuoka and Kanai, 2015).

Bağırsak mikrobiyotası, vücudun sağlığında önemli bir rol oynar ve özellikle bağışıklık sisteminin gelişimi, çeşitli metabolik yolların düzenlenmesi gibi temel fizyolojik süreçlerde etkilidir (Purchiaroni et al., 2013; Sekirov et al., 2010; Rajilić-Stojanović, 2013). Bu mikroekosistem, konakçı ile simbiyotik bir ilişki içinde olup, normal fizyolojik süreçlerin dinamik bir denge durumunu sürdürür (Chen et al., 2021).

Konak organizma, bağırsak mikrobiyotasına beslenme ve büyüme yeri sunarak enfeksiyonlara karşı direnç kazanır ve sindirilmiş gıdaların emilimini kolaylaştırarak konağın işlevselliğini destekler (Duncan et al., 2008).

Ev sahibi ve bağırsak bakterileri arasındaki bu karşılıklı etkileşimler, ökaryotik organizmalarla simbiyotik bakteriler arasındaki evrimi şekillendirmiştir. Ancak, bu denge, antibiyotik kullanımı veya alkol tüketimi gibi faktörlerle bozulduğunda, disbiyoz adı verilen durum ortaya çıkar. Disbiyoz, hafif kronik bağırsak iltihabı veya metabolik bozukluklar gibi patolojik durumları tetikleyebilir. Mikrobiyal dengenin bozulmasıyla ortaya çıkan bu durumlar, organizmanın sağlığı üzerinde olumsuz etkilere neden olabilir (Conlon et al., 2014).

Bağırsak florasının yapısı ve işlevi, GM'nin bozulmasıyla değişmekte ve bazı hastalıkların gelişimine sebep olabilmektedir. GM'nin insan hastalıkları üzerindeki mekanizması henüz tam olarak aydınlatılmış olmasa da enerji emilimi, kısa zincirli yağ asitleri (SCFA'lar), bağırsak-beyin eksen, safra asitleri (BA'lar) vb. gibi birçok yolla konakçının sağlığını etkileyeceği bilinmektedir. Altta yatan düzenleyici mekanizmalar ise karmaşıktır (Chen et al., 2021).

Bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler, mikrobiyal homeostazın bozulmasına yol açarak çeşitli hastalıkların gelişimine neden olabilir. Fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar, bağırsak enfeksiyon hastalıkları, inflamatuvar bağırsak hastalığı, metabolik hastalıklar, obezite, karaciğer hastalıkları, gastrointestinal maligniteler, diabetes mellitus, alerjik hastalıklar ve otizm gibi hastalıklar bağırsak mikrobiyotasıyla ilişkilidir (Simrén et al., 2013; DuPont and DuPont, 2011; Manichanh et al., 2012; Cammarota et al., 2015; Festi et al., 2014; Aron-Wisnewsky et al., 2013; Zhu et al., 2013; Bibbò et al., 2017; Prince et al., 2015; Li and Zhou, 2016). Bu durum, bağırsak mikrobiyotasının sağlığa olan kritik etkisini vurgulamaktadır (Viggiano et al., 2015; Lopetuso et al., 2015).

4.4. Disbiyozis İle İlişkili Hastalıklar

Bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliği ve dengesini korumak, insan sağlığını iyileştirmek için kritik bir öneme sahiptir. Disbiyoz adı verilen bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler, metabolik aktiviteleri etkileyerek obezite ve tip 2 diyabet gibi metabolik bozukluklara yol açabilir. Çin ve Avrupa'daki büyük metagenom çalışmaları, obezite ve tip 2 diyabetle ilişkilendirilen bağırsak mikrobiyal dysbiyozisi belgelemiştir. Bu araştırmaların genel sonucu, bütirat üreten mikroplarda azalma ve fırsatçı patojenlerde artıştır (Natalia et al., 2018).

Disbiyotik durum, bağırsak geçirgenliğinin artmasına neden olarak bakteri metabolitleri ve moleküllerinin yanı sıra bakterilerin submukozadan sistemik dolaşıma sızmasına izin verir; bu durum sızdıran bağırsak sendromu olarak adlandırılır. Artan bağırsak geçirgenliği, inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD), diyabet, astım, depresyon, anksiyete ve otizm gibi psikiyatrik bozukluklarda konakçı bağışıklık sistemi üzerinde zararlı etkilere neden olabilir (Clapp et al., 2017).

4.4.1. Sindirim Problemleri

Crohn hastalığı (CD) ve ülseratif kolit (UC) gibi inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD), etiyojisi tam olarak bilinmeyen kronik bağırsak immün-inflamatuvar hastalıklardır. IBD, bağırsak mikroorganizmalarına ve anormal bağırsak bağışıklığına karşı tolerans kaybıyla karakterizedir. Klinik belirtiler arasında karın ağrısı, ishal ve kanlı dışkı bulunur. Yapılan araştırmalar, bu hastalıkların bağırsak mikrobiyal

dengelesizlikleri veya otoimmün faktörlerle ilişkili olabileceğini göstermektedir (Xu et al., 2022).

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı, bağırsakta kronik ve tekrarlayan enflamasyona neden olan bir durumdur. IBD'nin kökeni tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte, genetik olarak duyarlı bireylerde çevresel faktörlerin, özellikle bağırsak mikrobiyotasına karşı anormal bir bağışıklık yanıtını tetiklediği en yaygın kabul edilen patogeneiz teorisidir (Matsuoka and Kanai, 2015).

IBD hastalarında bağırsak mikrobiyotasında belirgin değişiklikler gözlemlenmiştir. Yapılan çoğu çalışma, IBD hastalarında bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğinin azaldığını ortaya koymaktadır. En sık rapor edilen değişiklikler arasında *Firmicutes*'te azalma ve *Proteobacteria*'da artış yer almaktadır. IBD hastalarındaki bağırsak mikrobiyotasındaki çeşitliliğin azalmasının temel nedeni, özellikle *Firmicutes* çeşitliliğindeki düşüşle ilişkilidir (Matsuoka and Kanai, 2015).

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığına sahip hastalarda, bağırsak mikrobiyotasında belirgin değişiklikler sıkça gözlenir ancak bu değişikliklerin önemi henüz net değildir. IBD'ye bağlı mikrobiyota değişikliklerinin genellikle çeşitliliğin azalması ve *Gammaproteobakteriler* gibi daha az yaygın olan mikroorganizmaların artması şeklinde ortaya çıktığı belirtilmiştir (Shan et al., 2022). IBD, özellikle Crohn's hastalığı (CD) olan durumlarda gözlemlenen disbiyozis, *Enterobacteriaceae* familyasında belirgin bir artışla ilişkilidir (DeGruttola et al., 2016).

Ülseratif kolit (UC) nüks etmeden önce, *Bacteroides*, *Escherichia*, *Eubacterium*, *Lactobacillus* ve *Ruminococcus* gibi normal anaerobik bakterilerin azaldığı ve bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğinin düştüğü gözlemlenir. Kronikleşmiş bağırsak hastalığı (CD) olan hastalarda dahi remisyon sırasında disbiyozis belirtileri görülebilmektedir (Matsuoka and Kanai, 2015).

Kabızlıklı hastalarda bağırsak disbiyozu, genellikle çocuklar ve yetişkinlerde potansiyel olarak patojenik olan belirli laktat ve bütirat üreten bakterilerin göreceli bolluğunun düşmesi ve yüksek bir metanojen konsantrasyonu ile karakterizedir (Pan et al., 2022). Fonksiyonel kabızlıkta bağırsak mikrobiyotası bulguları tutarsızdır ve henüz bir fikir birliği sağlanamamıştır. Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında, IBS-C

hastalarının dışkı örneklerinde, özellikle *Bifidobakteriler* dahil olmak üzere *Actinobacteria* seviyelerinin düşük, mukozalarında ise *Bacteroidetes* seviyelerinin yüksek olduğu görülmektedir (Ohkusa et al., 2019).

İshal, artan bağırsak hareketleri ve sıvı sekresyonu nedeniyle bağırsak ortamında ciddi bir dysbiosis durumu oluşturur. Bağırsak mikrobiyomu, ishalin başlamasıyla birlikte dramatik bir taksonomik değişime uğrar ve hızlı çoğalan fakültatif anaeroblara destekler. *Proteobacteria* ve *Streptococcus* bu erken aşamada önemli ölçüde zenginleşir, dışkı mikrobiyomlarında %80'e kadar göreceli bolluk sağlar (The and Le, 2022).

4.4.2. Bağışıklık Problemleri

Bağırsak mikrobiyotasının olumlu bir dengeye sahip olması için bakteri bileşimini, çeşitliliğini ve aktivitelerini modüle etmek, ev sahibi sağlığı için faydalıdır. Probiyotikler, prebiyotikler ve postbiyotikler, mikrobiyota ve bağışıklık tepkisini doğrudan ve dolaylı olarak düzenleyebilir, patojen büyümesini inhibe edebilir ve bağırsak mikrobiyotasının dengesini koruyabilir. Bir çalışmada, *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Lactobacillus rhamnosus KLSD*, *Lactobacillus helveticus IMAU70129* ve *Lactocaseibacillus casei IMAU60214* gibi dört farklı probiyotik suşunun, insan monosit türevli makrofajların fagositozunu, reaktif oksijen türlerinin seviyelerini ve NF-κB pp65 ile TLR2 sinyali artırarak doğuştan gelen bağışıklığı uyarabildiği gösterilmiştir. (Liu et al., 2022).

Bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliği, konak sağlığının önemli bir belirleyicisi olarak öne çıkmakta ve bu çeşitlilikteki değişiklikler birçok hastalıkla ilişkilendirilmektedir. Enfeksiyonlar, bağırsak mikrobiyotasındaki disbiyozun yaygın bir nedeni olarak ortaya çıkmaktadır. *Clostridium difficile* enfeksiyonu olan hastalar, HIV, HBV gibi bulaşıcı hastalıkların ilerlemesiyle bağlantılı olarak belirgin şekilde değişmiş bağırsak mikrobiyotasına sahiptir (Yoo et al., 2020).

Son araştırmalar, monositler/makrofajlar ile komensal mikrobiyota arasındaki ilişkilere ışık tutmaya başlamış ve özellikle mikrobiyota kaynaklı bir polisakkaritin, bağırsak makrofajlarında anti-inflamatuvar gen ifadesini artırdığı gösterilmiştir (Zheng et al., 2020).

4.4.3. Mental Sağlık Problemleri

Son yıllarda artan ilgiyle, bağırsak mikrobiyotasının ruh sağlığı üzerindeki etkileri çeşitli mekanizmalar aracılığıyla ortaya konmuştur. Vagus siniri, nöroimmün sinyal regülasyonu, triptofan metabolizması, nöroendokrin fonksiyon kontrolü gibi yollarla beyni ve ruh sağlığını etkileyebilen bağırsak mikrobiyotası, dopamin, serotonin, glutamat gibi nörotransmitterleri düzenleyerek önemli rol oynayabilir. Belirli mikroorganizmaların kısa zincirli yağ asitleri (SCFA'lar) üreterek ve amino asit, kortizol, taurin metabolizma yollarını düzenleyerek ruh sağlığını olumlu yönde etkilediğini göstermiştir. Bağırsak mikrobiyota düzensizliğinin ise zihinsel bozuklukların oluşumunu ve ilerlemesini teşvik edebileceği belirtilmiştir (Xiong et al., 2023).

Bağırsak-beyin eksenini, bağırsak mikrobiyotası ile merkezi sinir sistemi arasındaki önemli iletişimi ifade eder. Depresif bireylerdeki farklı bağırsak mikrobiyotası, nöroinflamasyonu düzenleyerek depresif ve anksiyete benzeri davranışları etkileyebilir. Şizofreni gibi ciddi zihinsel hastalıklarla ilişkilendirilen disbiyozis, bu bağlamda önemli bir komorbidite olarak tanımlanmıştır. Yapılan araştırmalar, farklı psikiyatrik bozukluklarda fermentatif taksonlarda azalma ve buna bağlı olarak kısa zincirli yağ asitlerinin üretiminde azalma, proinflamatuvar taksonlarda ise artış olduğunu göstermektedir (Valle et al., 2023).

Otizm spektrum bozuklukları ile ilişkili disbiyozu araştıran çalışmalar, *Firmicutes* ve *Bifidobacteria* ve *Prevotella* gibi faydalı bakterilerde azalma olduğunu, *Bacteroidetes* ve *Proteobacteria* ve *Clostridiales* gibi potansiyel olarak patojenik bakterilerde artış olduğunu bulmuştur (DeGruttola et al., 2016).

Anksiyetesi olan bireylerde yapılan çalışmalarda, mikrobiyal zenginlik ve çeşitlilik belirgin şekilde azalmıştır. Bu bireylerde genellikle daha düşük *Firmicutes*, ancak daha yüksek *Bacteroidetes* ve *Fusobacteria* gözlemlenmiştir. Bazı bağırsak mikrobiyota türleri anksiyete ile pozitif, bazıları ise negatif korelasyon göstererek, bu mikrobiyomların hedeflenmesinin anksiyeteyi önleme konusunda umut verici bir yaklaşım olabileceğini düşündürmüştür (Xiong et al., 2023).

4.4.4. Kronik ve Metabolik Hastalıklar

Artan sayıdaki çalışma, bağırsak mikrobiyota disbiyozu ile diyabet arasındaki ilişkileri göstererek, bağırsak mikrobiyotasının potansiyel bir ilaç hedefi olduğunu düşündürmektedir (Karsllson et al., 2013; Forslund et al., 2015). Bu çalışmalar, Trimetilamin-N-oksit (TMAO), kısa zincirli yağ asitleri (SCFA'lar), safra asitleri, dallı zincirli amino asitler (BCAA'lar), aromatik amino asitler (AAA'lar) ve vitaminler gibi bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen bağırsak metabolitlerinin Tip 2 Diyabet Mellitus (T2DM) ile ilişkili olduğunu bildirmektedir (Yao et al., 2020).

Son metagenomik araştırmalar, Tip 2 diyabetin bağırsak mikrobiyal disbiyoz ile bağlantılı olduğunu ortaya koymaktadır. T2DM'e sahip bireylerin bağırsak mikrobiyotasında, fırsatçı patojenlerde artış ve birçok bütirat üreten bakterinin azalması gibi belirgin değişiklikler gözlenmektedir (Festi et al., 2014).

Zhang ve ark. (2013) yaptığı bir çalışma, diyabetik ve glukoz intoleransı olan bireylerde, bağırsak bariyer fonksiyonunda önemli bir rol oynayan mukus tabakasını oluşturan *Akkermansia muciniphila* bakterisinin azaldığını bulmuştur.

Yapılan son çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin obezite ve diyabet patogenezinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Obez donörlerden elde edilen bağırsak mikrobiyotasının mikropsuz hayvanlara transferi, alıcı farelerde vücut yağ içeriğinde ve insülin direncinde belirgin bir artışa neden olmuştur. Ob/ob farelerde leptin eksikliği, *Bacteroidetes*'te azalma ve *Firmicutes*'te artışa işaret etmektedir. İnsanlarla yapılan çalışmalar da obez ve zayıf bireyler arasında farklı bağırsak mikrobiyota kompozisyonu olduğunu göstermektedir (Hur and Lee, 2015).

4.4.5. Otoimmün Hastalıklar

Artan bilgi, tip 1 diabetes mellitus'un (T1D) patogenezinde bağırsak mikrobiyotasının önemini vurgulamaktadır. Bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler, özellikle inflamasyonu tetikleyen yollar aracılığıyla, T1D'nin karakteristik özelliği olan pankreastaki insülin üreten beta hücrelerinin hasarına katkıda bulunabilir. T1D genellikle erken yaşlarda başladığından, bağırsak

mikrobiyotasının doğum sonrasında sağlıklı bir mikrobiyota oluşturarak T1D sürecinin başlangıcını ve ilerlemesini önlemede önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir. Özellikle, T1D'nin başlamadan önce bağırsak mikrobiyotasındaki disbiyozun bağırsak iltihabını artırabileceği önerilmektedir. Bu nedenle, bağırsak mikrobiyotasının bu hastalığın gelişiminde kritik bir etkisi olabilir (Natalia et al., 2018).

Yakın zamanlı araştırmalar, bağırsak mikrobiyotasının Multipl Skleroz (MS) ile bir ilişkisi olduğunu göstermektedir. Çalışmalar, berberinin glikoz ve lipid metabolizmasını düzenlediğini ve MS'de inflamasyonu azaltıp vasküler yeniden şekillenmeyi desteklediğini göstermektedir (Huang et al., 2017).

4.5. Mikrobiyom Dizileme Yöntemleri

İnsan bağırsağındaki kompleks ekosistemin genomu, aktivitesi ve işlevselliği hakkındaki bilgiyi artırmak için çok sayıda meta omik yaklaşım uygulanmıştır. Metagenomik, doğrudan izolasyon ve genellikle bağırsak benzeri çevresel örneklerden elde edilen genetik materyalin sıralanmasına dayanır ve bu teknik, hem eksprese edilen hem de ifade edilmeyen genleri tespit etme yeteneği nedeniyle gerçek metabolik aktiviteyi tam olarak yansıtamaz. Ayrıca, dışkı örneklerindeki hücrelerin çoğunun ölü veya hasarlı olması, ölü hücrelerden kaynaklanan bilgiyi içerebilir (Ben-Amor et al., 2005).

Son yıllarda gelişen moleküler biyoloji, genomik ve biyoinformatik analiz teknolojileri ile birlikte yüksek verimli dizileme teknolojisinin hızlı gelişimi, bağırsak mikrobiyotası araştırmalarını hızlandırmıştır. Bu çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasının konakçı bağırsak homeostazını korumada ve bir dizi hastalığın gelişiminde kilit bir rol oynayabileceğini gösteren kanıtlar sunmuştur, bu hastalıklar arasında nörodejeneratif hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik hastalıklar ve gastrointestinal hastalıklar bulunmaktadır (Chen et al., 2021).

Mikrobiyom örneklerindeki bakteri topluluğunu belirlemek için yaygın olarak kullanılan bir yöntem, 16S rRNA dizileme tekniklerini içeren yeni nesil DNA dizileme teknolojileridir (Fricker et al., 2019).

4.6. Mikrobiyota Çeşitliliğinin Önemi

16S rRNA genine dayalı mikrobiyal profillemeye yaklaşımı, mikrobiyal toplulukların sistematik olarak karakterize edilmesinde çok önemli bir rol oynamıştır. Bu yöntem, mikrobiyal değişiklikler ile çeşitli hastalıklar ve sağlık koşulları arasında bağlantılar kurarak sağlıklı bireylerin mikrobiyomu hakkında değerli bilgiler sağlamıştır. Sekanslama teknikleri şu anda tek bir örnekte 100 ila 200 farklı bakteri türünü tanımlayabilmektedir. Fakat filogenetik sınıflandırma, tür düzeyindeki çeşitliliğin bireyler arasında neden olduğu fizyolojik varyasyonları hala açıklayamamaktadır (Hitch et al., 2022).

Sağlıklı bir bağırsak mikrobiyotası, mikroorganizma türlerinin çeşitliliği ve dağılımıyla ölçülen alfa çeşitliliğine dayanır. Bu çeşitlilik, mikrobiyom sağlığının güvenilir bir göstergesi olarak kabul edilir. Mikrobiyotanın alfa çeşitliliği, yaşamın ilk yıllarında belirgin bir olgunlaşma sürecine işaret eder. Otoimmün ve metabolik bozukluklar genellikle bu çeşitliliğin azalması ile ilişkilendirilir, bu da bağırsak mikrobiyotasının sağlığını anlama ve koruma açısından önemli bir faktördür (Rinninella et al., 2023).

İnsan Mikrobiyomu Projesi, mikrobiyom çeşitliliği daha az olan bireylerde iltihaplı bağırsak hastalığı riskinin arttığını gösteren dışkı örnekleri çalışmalarıyla bu bağlantıyı doğrulamaktadır (Clapp et al., 2017).

Bağırsak mikrobiyotası oldukça çeşitlidir; her sağlıklı yetişkin insan tipik olarak baskın *Bacteroidetes* ve *Firmicutes* filumlarına ait 1000'den fazla bakteri türünü ve nispeten az sayıda bilinen diğer bakteri filumlarını barındırır (Shreiner et al., 2015). Enfeksiyonlar ve enflamatuar hastalıklar, bağırsak mikroplarının bileşimindeki bir değişim olan disbiyozdan kaynaklanır. İnsan sağlığının bağışıklık, metabolik ve nöro-davranışsal yönlerinin tümü bağırsak mikroplarından önemli ölçüde etkilenmektedir (Sudheer et al., 2020).

Bağırsak mikrobiyotasındaki disbiyoz diyabet, enflamatuar bağırsak hastalığı, anksiyete, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, karaciğer hastalığı, kalp hastalığı, obezite ve depresyon gibi bir dizi insan hastalığı ile ilişkilendirilmiştir (Afzaal et al., 2022; Hou et al., 2022).

Son araştırmalar bağırsak mikroorganizmalarını sedef hastalığı, obezite, otizm ve duygudurum bozuklukları gibi çeşitli insan hastalıklarına dahil etmiştir (Singh et al., 2017).

Yapılan alışmalar doğrultusunda, bağırsak mikrobiyotasının vücut sağlığını etkilemede önemli bir rol oynadığı anlaşılmıştır. Obezite, diyabet, inflamasyon, kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok hastalıkla ilişkilendirilen bu mikrobiyota, terapötik metabolitler salgılayarak inflamasyonu baskılayabilir. Fekal mikrobiyota transplantasyonları, özellikle kronik gastrointestinal enfeksiyonlar ve inflamatuvar barsak hastalıkları tedavisinde kullanılmıştır. Bağırsak mikrobiyotasının bileşimi, enzim aktivitesi ve metabolit üretimi gibi faktörler, ilaçlar, diyet ve yaşam tarzı gibi kontrol edilebilir etmenler tarafından düzenlenebilir, bu da hastalıkların tedavisi için umut verici bir yaklaşım sunabilir (Wang et al., 2017).

4.7. Berberin Ve Bağırsak Mikrobiyota Etkileşimi

Bağırsak mikrobiyotası, trilyonlarca mikroorganizmanın kompleks bir ekosistemi olarak bilinir ve konakçı homeostazisinin sürdürülmesinde önemli bir rol oynar. Bu mikroorganizmalar, birincil endokrin organ olarak işlev görür ve temel fizyolojik süreçlerde, özellikle makro besin sindirimi ve vitamin sentezi gibi alanlarda katkı sağlarlar. Dolayısıyla, bağırsak florasındaki dengesizliklerin, obezite, diyabet ve diğer metabolik sendromlar gibi çeşitli kronik ve otoimmün hastalıkların başlamasına olası bir katkıda bulunabileceği bilinmektedir (Lotti et al., 2023).

Berberin, çeşitli hastalıklarda olumlu farmakolojik etkiler gösteren çoklu hedef mekanizmaları ile bilinir. Bu hastalıklar arasında inflamasyon, ateroskleroz, hiperlipidemi, karaciğer hastalıkları, zihinsel bozukluklar, bağırsak hastalıkları, otoimmün ve kardiyovasküler hastalıklar, ayrıca alkolsüz yağlı karaciğer (NAFL) bulunmaktadır. Berberin, sağlık sorunlarında, özellikle tip 2 diyabet ve hiperlipidemi gibi durumlarda kan lipitlerini ve glikozu azaltma konusunda olumlu etkiler gösterir (Yang et al., 2023; Xu et al., 2021; Och et al., 2022; Ai et al., 2021; Zhao et al., 2021).

Berberin, sağlık açısından pek çok olumlu etkisi olduğu bilinmesine rağmen, bu bileşenin düşük biyoyararlanımı önemli bir araştırma konusu olmuştur. Yapılan araştırmalar, berberinin bağırsak mikrobiyotasıyla etkileşimde bulunarak potansiyel

sağlık yararları sağlayabileceği yönünde önemli bulgular ortaya koymaktadır. Ancak, berberinin oral biyoyararlanımının düşük olması, bağırsak mikrobiyotasını ve bağırsak metabolitlerini düzenleme kapasitesine işaret etmektedir. Bu durum, berberinin sağlık üzerindeki olumlu etkilerinin çoğunu bağırsak mikrobiyotası aracılığıyla gerçekleştirebileceğini düşündürmektedir (Yao et al., 2020).

Daha önceki araştırmalarda vurgulanan bir nokta, berberinin düşük oral biyoyararlanımının temelinde bağırsak mikrobiyota etkileşiminin olabileceğidir (Yang et al., 2023; Wang et al., 2022). Bu çalışmalar, berberinin bağırsak mikrobiyotasını düzenleyerek insülin direncini azaltma potansiyeline sahip olduğunu ve aynı zamanda dislipidemi ve obeziteyle ilişkilendirilen kardiyovasküler hastalıkların tedavisine destek olabileceğini öne sürmektedir (Ilyas et al., 2020).

Son zamanlarda yapılan araştırmalar, berberinin bağırsak mikrobiyom kompozisyonunu düzenleme yeteneği konusunda artan kanıtlar sunsa da, bu konudaki bulgular çelişkilidir. Örneğin, bazı çalışmalar berberinin, baskın bağırsak bakterilerinin yerini alarak mikrobiyal dengeye katkı sağladığını ileri sürerken (Hu et al., 2022), diğer çalışmalar berberin dozajının kritik öneme sahip olduğunu vurgulamış ve yüksek dozlarda alınan berberin takviyelerinin bağırsak mikrobiyotasında disbiyoz benzeri değişikliklere yol açabileceğini göstermiştir (Dehau et al., 2023; Dong et al., 2021). Bu nedenle, berberinin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkilerini değerlendirmek için dozajın dikkate alınması önemli bir faktördür.

4.8. Hastalıkların Tedavisinde Berberinin Terapötik Etkisi

Bağırsak, karmaşık bir mikrobiyal ekosistemin ev sahibi olduğu ve bu nedenle nedensel bir "süper organizma" olarak adlandırıldığı hayati bir alanı temsil eder. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, insanoğlu ile bağırsak mikrobiyotası arasındaki bu simbiyotik ilişkiyi birleşik bir "süper organizma" modeliyle açıklamıştır (Turnbaugh et al., 2007).

Vücudumuzdaki genetik materyalin sadece %1'i insan kökenli iken, geri kalan %99'u bağırsak ve ağız boşluğu mikrobiyotasına aittir. Bu bağlamda, insan mikrobiyomu ikinci bir genom olarak değerlendirilmiştir (Tremlett et al., 2017; Scarpellini et al., 2015; Grice and Segre, 2012).

Berberin, bağırsak mikrobiyotasını olumlu yönde etkileyerek bakteri bolluğunu ve çeşitliliğini düzenleyebilir. Bu etkileşim, sağlıklı bir bağırsak ortamının korunmasına katkıda bulunarak potansiyel sağlık faydaları sunabilir. Berberin ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki bu karmaşık etkileşimler, sağlık üzerindeki biyolojik etkilerin anlaşılmasında önemli bir role sahiptir.

4.8.1. Yararlı Bakteriler Üzerindeki Etkisi

Son araştırmalar, berberinin insan bağırsak mikrobiyotasının yapısını ve işlevini düzenleme yeteneğine sahip olduğunu ve özellikle *Bifidobacterium*'un, berberinin hipoglisemik etkisini arttırma potansiyeline işaret ettiğini göstermektedir (Ming et al., 2021).

Berberinin oral uygulamasının, gastrointestinal mikrobiyota tarafından bütirat üretimini artırarak serum lipid ve glukoz seviyelerini düşürebileceği rapor edilmiştir. Aynı zamanda, berberinin gastrointestinal mikrobiyotadaki metabolizmayı izlemek için ATP ve NADH konsantrasyonlarını azalttığı öne sürülmüştür (Wang et al., 2017).

Ayrıca BBR, bağırsak mikrobiyotasıyla ilişkili metabolitleri (LPS, SCFA'lar, BA'lar gibi) düzenleyebilir ve bağırsak mikrobiyotasının miktarı, yapısı ve bileşimindeki değişiklikleri tersine çevirerek metabolik bozuklukları tersine çevirebilir (Wang et al., 2022).

Berberin, faydalı bakterilerden olan *Bifidobacterium adolescentis* ve *Lactobacillus acidophilus*'un kompozisyonunu artırırken aynı zamanda zararlı bağırsak bakterilerinde hücre ölümüne neden olabilir. Bu nedenle, berberinin hastalıkları modifiye etme mekanizması, probiyotiklerin etkilerine benzerlik göstermektedir (Habtemariam, 2020).

Diğer çalışmalarda da belirtildiği gibi berberinin bağırsak mikrobiyota bileşimi üzerindeki etkisi, yalnızca kısa zincirli yağ asidi (SCFA) üreten bakterileri artırarak değil, aynı zamanda zararlı bakterileri seçici olarak inhibe ederek de bilinmektedir (Hong and Jiang, 2022). Bir başka doğrulayıcı çalışmada berberinin kolonda müsin salgısının artmasını tetikleyerek *Akkermansia*'nın büyümesini kolaylaştırdığı vurgulanmıştır (Dong et al., 2021).

Berberinin bağırsak mikrobiyotasında bütirat üreten bakteri popülasyonunu artırdığı ve bu sayede asetil CoA-bütiril CoA-bütirat yolu aracılığıyla bütirat sentezini teşvik ettiği gösterilmiştir. Ardından, bu bütiratın dolaşıma geçerek lipid ve glikoz seviyelerini azalttığı ortaya konmuştur. Berberin, bağırsak sağlığını destekleyen bir diğer mekanizma olarak bütirat üretimini artırarak, lipid ve glikoz homeostazını olumlu yönde etkilemektedir. Bu, potansiyel olarak metabolik sağlık üzerinde olumlu etkiler sağlayabilir ve berberinin bağırsak-metabolizma etkileşimindeki rolünü vurgular (Wang ve ark., 2017).

Bağırsak mikrobiyotasının metabolitleri, özellikle kısa zincirli yağ asitleri (SCFA'lar) olarak bilinen asetik, propanoik ve bütirik gibi bileşikler, bağırsak-beyin iletişimde önemli bir rol oynar (Lourenco et al., 2019). Bu SCFA'lar, kan-beyin bariyerini geçerek doğrudan beyin fonksiyonlarını etkileyebilir ve nörotransmisyon ile nörotrofik faktörlerin düzenlenmesine katkıda bulunabilir (Silva et al., 2020).

Yapılan bir çalışmada berberinin, kronik hafif stres uygulanan sıçanlarda depresyon benzeri davranışları iyileştirdiği ve bu iyileşmenin hipokampusta norepinefrin, serotonin, dopamin ve beyin türetilmiş nörotrofik faktör ekspresyonunu artırarak gerçekleştiği gözlenmiştir. Ayrıca, BBR'nin bağırsak mikrobiyotasını düzenleyerek *Bacteroidetes*, *Firmicutes* ve *Lachnospiraceae*'yi etkilediği bulunmuştur. Doğrudan kanıtlar bulunmamasına rağmen, BBR'nin antidepresan etkisi, bağırsak mikrobiyotası-SCFA'lar-monoamin nörotransmitterleri/BDNF yoluyla meydana gelen mikrobiyota-bağırsak-beyin ekseninin düzenlenmesiyle ilişkili olarak düşünülmektedir (Huang et al., 2023).

BBR'nin farmakolojik etkileri, özellikle kısa zincirli yağ asitleri (SCFA'lar) üzerinde odaklanarak farklı hastalık modellerinde incelenmiştir. Parkinson hastalığına sahip farelerde, BBR'nin bağırsak mikrobiyotasındaki L-dopa biyosentezini düzenleyerek beyin fonksiyonunu geliştirdiği gözlemlenmiştir (Wang et al., 2021).

Ayrıca, BBR tedavisi, equol üreten bağırsak mikrobiyotasını zenginleştirerek ovariektomize sıçanlarında kaygı benzeri davranışları düzeltebileceği rapor edilmiştir (Fang et al., 2021). İrritabl bağırsak sendromu (IBS) modelinde, BBR'nin SCFA üreten bakterileri zenginleştirerek koruyucu etki gösterdiği belirlenmiştir (JD Zhang et al.,

2021). Ancak, BBR'nin düzenleme mekanizmalarının farklı hastalık modellerinde tam olarak tutarlı olmadığı gözlemlenmektedir.

Bir çalışmada diyetteki berberinin, bağırsak mukozal immün tepkisini iyileştirerek farelerde gıda alerjisini inhibe eden *S. variable* ve probiyotik olarak kabul edilebilecek *L. johnsonii* gibi faydalı bakterilerin bolluğunu arttırdığı gözlemlenmiştir. Buna karşılık, diyetteki berberinin, *P. Copri* bolluğunu azaltarak interlökin-18 üretiminin azalmasını teşvik etmesi nedeniyle sistemik otoimmüniteye neden olabileceği de kaydedilmiştir (Hu et al., 2022).

Berberin, inflamatuvar barsak hastalığına (IBD) sahip insanlarda yararlı etkileriyle bilinen *laktobasil* ve *bifidobakterilerin* artışı hedef alan mikrobiyal kompozisyonu oluşturmada probiyotikler ve antibiyotikler gibi yararlı etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (Habtemariam, 2016).

Yapılan bir çalışmada, berberinin kolesterol düşürücü etkisinin bağırsak mikrobiyotasıyla olan ilişkisinden kaynaklandığı gösterilmiştir. *Blautia* ve berberinin sinerjik etkiye sahip olduğu ve *Blautia*'nın yokluğunda berberinin kolesterol düşürücü etkisinin azaldığı gösterilmiştir (Wu et al., 2022).

Ayrıca metagenomik analizde, berberin tarafından en çok zenginleştirilen anahtar türün *B.producta*'nın *Blautia* cinsi olduğu bulunmuştur. BBR tedavisi gören farelerde *Blautia*'nın zenginleşmesi, dışkı ve serum SCFA seviyelerinde belirgin bir artışla ilişkilidir. Bu durum, özellikle hiperkolesterolemi ve hiperlipidemi gibi durumları iyileştirebilecek olan SCFA'ların üretimini teşvik ederek, BBR'nin kolesterol düşürücü bir etki gösterme potansiyelini ortaya koymaktadır (Yang et al., 2022).

Son araştırmalara göre, berberinin bağırsak bağışıklık sistemi hücreleri üzerinde olumlu etkileri olduğu ve çeşitli bağırsak bağışıklık faktörlerinin ekspresyonunu düzenlediği tespit edilmiştir. Ayrıca, berberin düşük dereceli inflamasyonu azaltma yeteneği gösterirken, interlökin (IL)-1 β , IL-4, IL-10, makrofaj göç inhibitör faktörü (MIF) ve tümör nekroz faktörü (TNF)- α 'nın mRNA ekspresyonunu inhibe ettiği ortaya konmuştur (Gong et al., 2017).

Bazı çalışmalarda berberinin yararlı etkileriyle bilinen *Bacteroidetes* filumunun yaygınlığına herhangi bir etkisi olmadığı gözlenirken (Xu et al., 2017) diğer çalışmalarda berberin tedavisinden sonra *Bacteroides* sayısında önemli bir artış olduğu rapor edilmiştir (Cui et al., 2018)

Yüksek yağlı diyet (HDF) + BBR (150 mg/kg/gün, 4 ay) grubunda gözlenen değişikliklerin incelendiği bir çalışmada, berberin müdahalesinin SCFA ürettiği teyit edilen *bacteriodes* filumu üzerindeki zenginleştirici etkisi açıkça görülmüştür ($p < 0.05$). Ayrıca, yüksek yağlı diyet nedeniyle artış gösteren *Roseburia*, *Dorea* ve *Blautia* dahil olmak üzere *Firmicutes* filumundaki birkaç cinsin bolluğu berberin uygulamasıyla tersine çevrilmiştir (Sun et al., 2017).

HFD ile beslenen Apoe^{-/-} farelerden oluşan bir grupta berberin müdahalesinin, *Bacteroides* ve *Akkermansia*'nın göreceli bolluğunu artırarak sağlıklı bir bağırsak ortamına katkıda bulunduğu rapor edilmiştir (Zhu et al., 2018; Huang et al., 2017).

4.8.2. Tip 2 Diyabet Üzerindeki Mikrobiyal Etkisi

Berberin, özellikle bağırsak mikrobiyotasıyla etkileşimler yoluyla biyolojik etkilerini ortaya çıkararak, çeşitli hastalıkların tedavisinde potansiyel bir yardımcı madde olarak merkezde yer alıyor. Bağırsak mikrobiyotasının dengesini modüle etme yeteneği, berberini terapötik araştırmalar için umut verici bir bileşik olarak konumlandırıyor ve genel sağlığı geliştirmedeki önemini vurguluyor.

Berberin üzerine yapılan önceki çalışmalar, obeziteye eşlik eden dislipidemi, insülin direnci ve kardiyovasküler hastalıkların tedavisine de yardımcı olabileceğini göstermiştir (Xu et al., 2017; Sola et al., 2014). Tip 2 diyabet, obezite ve dislipidemi hastaları üzerinde yapılan bir çalışma, berberinin α -glukozidaz inhibisyonu yoluyla toplam gliseridi, düşük yoğunluklu lipoproteinleri ve toplam kolesterol seviyelerini düşürebileceğini göstermiştir (Zhang et al., 2008).

Berberinin terapötik amaçlarla kullanılmasının, mikrobiyal topluluğun zenginliğini ve çeşitliliğini önemli ölçüde arttırdığı, diyabetik sıçanlarda Tip 2 diyabet semptomlarını hafiflettiği gözlemlenmiştir (Yao et al., 2020). Ayrıca Tip 2 diyabet hastalarında berberinin probiyotiklerle kombinasyon halinde ve tek başına berberinin etkilerini karşılaştırmayı amaçlayan başka bir çalışmada, mikrobiyal değişiklikler ve

işlevler açısından benzer değişiklikleri paylaştıkları gözlenmiştir. Çalışmanın sonucunda T2DM hastalarında bağırsak mikrobiyotasındaki disbiyozisin düzeltilmesi için berberin kullanımı önerilmiştir (Zhang et al., 2020).

Tip 2 diyabet ve obezite, insanlarda bağırsak mikrobiyotasındaki belirli değişikliklerle bağlantılı bulunmuştur. Yapılan araştırmalarda, *Firmicutes* ve *Clostridia* oranlarının belirgin şekilde azaldığı, *Bacteroidetes* ve *Betaproteobacteria*'nın ise diyabetik grupta kontrol grubuna kıyasla arttığı gözlemlenmiştir. Ley ve ark. (2006), ob/ob farelerinde *Bacteroidetes* bolluğunda %50 azalma ve *Firmicutes*'te oransal bir artış tespit etmiştir (Ley et al., 2006).

Diyabetik sıçanlarda 6 hafta boyunca 200 mg/kg berberinin intragastrik uygulamasının, *Proteobakteriler* ve *Verrucomicrobia* filumunun göreceli bolluğunu azalttığı, T2DM riski ile negatif korelasyon gösteren *Bacteroides* ve probiyotik *Lactobacillaceae*'nin göreceli bolluğunu arttırdığı bulunmuştur (Yang et al., 2023).

Yapılan araştırma, yeni teşhis edilen Tip 2 diyabetli hastalarda berberinin antidiyabetik etkisinin bağırsak mikrobiyal safra asidi metabolizması üzerindeki etkisine odaklanmış ve 50 yaş üstü katılımcılarda probiyotik takviyesinin berberinin hipoglisemik etkisini artırabileceğini doğrulamıştır. İlerleyen bir çalışmada, berberin ve probiyotik kombinasyonunun öğünden sonraki lipid seviyelerini belirgin şekilde düzelttiği gözlenmiştir. Ancak, bu kombinasyonun pTG düzeylerinde berberine kıyasla ek bir fayda sağlamadığı belirlenmiştir (Wang et al., 2022).

Bunu doğrulayan farklı berberin probiyotik kombinasyon araştırmasında, berberin ve probiyotik kombinasyonun tek başına berberine kıyasla postprandiyal plazma trigliseritlerini iyileştirmede herhangi bir ek fayda sağlamadığı belirtilmiştir (Dong et al., 2021).

4.8.3. HDF İndüklü Bağırsak Mikrobiyotasına Etkisi

Bağırsak mikrobiyotasındaki dengesizlikler, NAFLD oluşumunda etkili olabilir. Bağırsak mikrobiyotası ve bakteriyel metabolitleri, özellikle sitokinler, lipopolisakkaritler (LPS) ve bağırsak mikrobiyota DNA'sının sistem dolaşımına ve karaciğere salınmasını tetikleyerek, farklı mekanizmalar aracılığıyla karaciğer hastalıklarını hızlandırabilir (Schwenger et al., 2019).

Bazı hayvan çalışmalarının incelenmesinde, berberinin, yüksek yağlı bir diyetin neden olduğu obeziteye sahip sıçanlarda *Bacteroides* ve *Blautia* gibi SCFA üreten bakterileri zenginleştirerek bağırsak mikrobiyotası disbiyozisini iyileştirebildiği ve bağırsak bariyerini onarabildiği görülmüştür (Xu et al., 2021).

HFD'nin neden olduğu metabolik sendromu olan sıçanlarda berberin müdahalesinin, *Akkermansia muciniphila*, *Bacteroides* gibi faydalı mikrofloranın bolluğunu artırarak ve zararlı mikrofloranın bolluğunu seçici olarak azaltarak pozitif mikrobiyal değişikliklere neden olduğu gösterilmiş ve berberinin obezite ile insülin direnci tedavisinde yararları olabileceği öne sürülmüştür (Huang et al., 2017).

Randomize, paralel kontrollü klinik bir çalışma, BBR ve yaşam tarzı müdahalesinin NAFLD'li 184 hastada, sadece yaşam tarzı müdahalesine göre daha etkili olduğunu göstermiştir. BBR tedavisi, hepatik yağ içeriğini, vücut ağırlığını, insülin direncini (HOMA-IR) ve serum lipid profillerini önemli ölçüde azaltmıştır, ancak bu etkilerin tam olarak altında yatan mekanizma henüz tam olarak anlaşılamamıştır (Yan et al., 2015; Liu et al., 2013).

Ayrıca, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ile ilişkisini araştıran bir çalışmada, berberinin bağırsak florasındaki (OTU'lar) bakteri çeşitliliğini önemli ölçüde azalttığı ve *Bacteroidetes*'i artırarak SCFA'ların artışı teşvik ettiği ve NAFLD üzerinde koruyucu etkilere sahip olabileceği gösterilmiştir. Özellikle berberin, önceki sonuçlara kıyasla *Bacteroidetes*'i artırmış ve *Firmicutes*'i azaltmıştır (Wang et al., 2020).

Safra asitleri (BA'lar) ve bağırsak mikrobiyotasının karşılıklı etkileşimi uzun zamandır bilinmektedir. Günde birkaç kez enterohepatik dolaşıma uğrayan BA'lar, mikrobiyomların etkisiyle karaciğerde üretilen birincil BA'lardan ikincil BA'lara dönüşebilir. Bunun yanı sıra, BA'lar belirli mikrobiyal türlerin büyümesini etkileyerek anti-mikrobiyal özelliklere sahiptir. NASH tedavisinde umut verici bir ilaç hedefi olan farnesoid X reseptörü (FXR), şu anda klinik çalışmalarda test edilen FXR agonistleriyle dikkat çekmektedir (Gonzalez et al., 2016; Schmidt et al., 2017).

BBR tedavisi, NASH farelerinde hepatik steatoz, inflamasyon ve dislipidemiye belirgin bir şekilde iyileştirmektedir. Bu olumlu etkiler, bağırsak mikrobiyotası ve

safrası asidi metabolizmasının düzenlenmesiyle ilişkilidir. Bu düzenleme, bağırsak FXR'nin aktive edilmesi ve FGF15 sekresyonunun teşvik edilmesi yoluyla gerçekleşir. Ayrıca bu çalışmada, NASH fareleri, kontrol fareleriyle karşılaştırıldığında daha yüksek *Firmicutes-Bacteroidetes* oranına sahip olduğu görülmüş ve bu durum *Bacteroidetes*'in göreceli bolluğundaki düşüşle ilişkilendirilmiştir. Ancak, BBR tedavisi, *Bacteroidetes*'in bolluğunu artırarak bu oranı düzeltmiş ve aile düzeyinde *Clostridiales*, *Lactobacillaceae* ve *Bacteroidale*'nin göreceli bolluğunu belirgin bir şekilde artırmıştır. Bu sonuçlar, BBR tedavisinin bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler aracılığıyla NASH üzerinde olumlu bir etkisi olabileceğini düşündürmektedir (Shu et al., 2021).

Yapılan bir çalışmanın sonucu, berberinin yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde kilo alımını etkili bir şekilde azaltabildiğini ortaya koymuştur. Yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde antibiyotik tedavisi uygulamasının kilo alımını belirgin bir şekilde azaltmadığı gözlemlenmiştir. Antibiyotik ve berberin kombinasyonu ise yüksek yağlı diyetin neden olduğu kilo alımını engellemede, tek başına berberin etkisiyle benzer bir etkiye sahip bulunmuş (Li et al., 2022).

Disbiyozun bağırsakta neden olduğu pro-enflamatuar durum, bağırsak bariyerinin işlev görme kabiliyetine zarar verir, bu da bakteriyel endotoksinlerin yer değiştirmesine izin verir ve NAFLD'nin ortaya çıkmasının bir nedeni olabilecek sistemik bir bağışıklık tepkisini tetikler. Mikrobiyal disbiyozu bağırsak iltihabıyla ilişkilendiren insanlar ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar bu teoriyi desteklemektedir (Ding et al., 2019). Berberinin sıçanlarda NAFLD'ye karşı bağırsak bariyerini koruyucu etkisini araştıran bir çalışma sonucunda, berberinin serum lipidlerini azalttığı ve bağırsak mukozal bariyer disfonksiyonunu iyileştirdiği gözlemlenmiştir (Wang et al., 2020).

Özetle, BBR hem hayvan hem de insan bağırsak mikrobiyotasının bileşimini düzenleyerek mikrobiyal çeşitliliği artırabilir, faydalı bakterilerin büyümesini destekleyerek probiyotik benzeri etkilere sahip olabilir ve HFD'nin neden olduğu bozulmuş mikrobiyotayı yeniden şekillendirerek T2DM ve diğer hastalıkları hafifletebilir.

4.8.4. Diğer Hastalıklar Üzerindeki Etkisi

Berberin, bağırsak mikrobiyotasını özellikle yararlı bakterilerden *Lactobacillus* cinsini artırarak yeniden modellemiştir. Çalışmanın sonuçları arasında berberinin trimetilamin N-oksit (TMAO) sentezini inhibe ederek kardiyovasküler hastalık riskini azaltabileceği de mevcuttur (Xie et al., 2021).

Berberin (BBR), ağız yoluyla uygulandığında bağırsak disbiyozunun belirtilerini düzelteren bir bileşik olarak kabul edilmektedir. Bu maddenin *Firmicutes* bakterilerini azaltma ve *Bacteroidetes* bakterilerini artırma özelliği, F/B oranının düşmesine neden olmaktadır. Yapılan bir araştırma, BBR uygulamasının Ang II kaynaklı hipertansif farelerde mikrobiyota kompozisyonunu düzenleyerek mikrobiyal çeşitliliği, F/B oranını ve *Lactobacillus* bolluğunu yeniden şekillendirdiğini göstermiştir (Wang et al., 2022). Bu bulguları destekleyen başka bir çalışma, BBR'nin tip 2 diyabetli bireylerde *Lactobacillus*'un göreceli bolluğunu önemli ölçüde artırdığını rapor etmiştir (Zhang et al., 2020b).

Berberin, kan lipid ve glikoz seviyelerini düşürmede statinlere benzer bir etki gösterse de, mekanizması farklıdır. Düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü (LDLR), insülin reseptörü (InsR), AMPK, protein tirozin fosfataz 1B (PTP1B), mitokondriyal ATP üretimi ve kahverengi yağ dokusu gibi çeşitli hücrel hedefler üzerinde düzenleyici etkiye sahiptir. Bu nedenle, ağızdan alınan berberin, çoklu hedeflere etki eden avantajlı bir ilaç olarak kabul edilir (Wang et al., 2017).

Yapılan bir çalışmada, ateroskleroz gelişiminde BBR'nin neden olduğu bağırsak mikrobiyota modülasyonunun rolü araştırılmıştır. BBR ile tedavi edilen yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde, ateroskleroz gelişiminde ve enflamatuar sitokin ekspresyonunda belirgin bir azalma gözlemlenmiştir. *Firmicutes* ve *Verrucomicrobia* bolluğundaki değişim, BBR ile tedavi edilen ve birlikte barındırılan farelerin HFD ile beslenen farelerden farklı bir profil sergilediğini göstermiştir. Ayrıca, BBR'nin hepatik FMO3 ekspresyonunu ve serum trimetilamin N-oksit seviyelerini azalttığı belirlenmiştir (Shi et al., 2018).

Berberin, yüksek yağlı diyetle beslenen *Apc* min/+ farelerde bağırsak tümör gelişimini önemli ölçüde azaltarak bağırsak mikrobiyotasının yapısını değiştirmiştir.

BBR'nin etkisi, filum seviyesinde *Verrucomicrobia* artışını engelleyerek, *Akkermansia* cinsini baskılayarak ve bazı kısa zincirli yağ asidi (SCFA) üreten bakterileri artırarak bağırsak mikrobiyotasının yapısal değişikliklerine dayanmaktadır (Wang et al., 2018).

Ayrıca obezite, *Firmicutes/Bacteroidetes* oranı daha yüksek bir *Firmicutes* içeriğine sahiptir. 150 mg/kg'lık bir dozda, berberin müdahalesinin *Firmicutes* bolluğunu azalttığı ve *Bacteroidetes*'te hafif bir artışla dengeyi yeniden sağladığı görülmüştür (Ding et al., 2019).

Yapılan bir başka çalışma, berberin ile tedavi edilen farelerden alınan dışkının ülseratif kolit belirtilerini hafifletebileceğini ve Treg/Th17 dengesini düzenleyebileceğini göstermektedir. Bu bulgular, BBR'nin ülseratif koliti önlemede bağırsak mikrobiyotasını değiştirme ve immün sistem dengesini düzenleme kapasitesine işaret etmektedir (Cui et al., 2018).

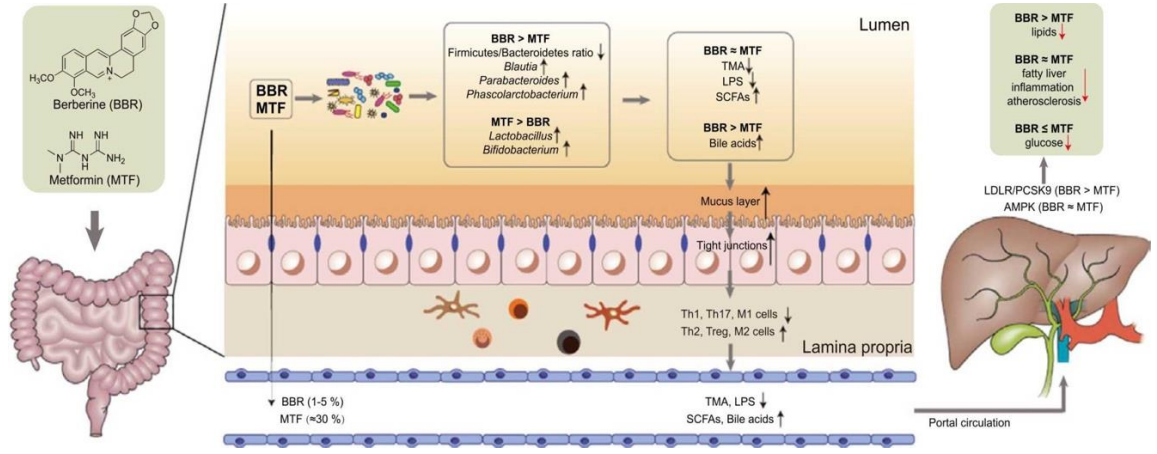
4.8.5. Berberin Ve Metformin

Metformin ve berberin (BBR), farklı yapısal özelliklere sahip olmalarına rağmen birçok benzer özellik gösterir. Metformin, tip 2 diyabet hastalarında makrovasküler komplikasyonları azaltır, karaciğer glikoz üretimini inhibe eder ve kas ile yağ dokusundaki glikoz alımını artırır. Metformine karşı toleranssızlık durumlarında, BBR, toleransı artırmak ve yan etki riskini azaltmak için uygun bir alternatif veya katkı maddesi olarak düşünülebilir (Imenshahidi and Hosseinzadeh, 2019).

Bazı çalışmalar, BBR ve metforminin bir araya getirilmesinin yararlı bir terapötik seçenek olabileceğini vurgulamaktadır (Cao et al; 2012; Pang et al., 2015). Araştırmalar, BBR ve metformin kombinasyonunun, farklı taşıyıcılara ve metabolizmalara rağmen benzer anti-diyabetik mekanizmalardan kaynaklandığını bildirmiştir (Cicero and Baggioni, 2016).

Yüksek yağlı diyetle tabi tutulan ApoE (-/-) farelerde BBR ve metforminin (MTF) etkisi karşılaştırıldığında bağırsak mikrobiyal bileşiminde benzer değişiklikler kaydedilmiştir. Berberin, yüksek yağlı diyetin neden olduğu disbiyozisi hafifleterek,

azalmış bağırsak mikrobiyotası α -çeşitliliğinin dikkate değer bir şekilde tersine çevirmiştir (Guo et al., 2023).



Şekil 4.1. Berberin ve Metforminin Bağırsak Mikrobiyomu Üzerine Etkileri

Kaynak: Guo et al., (2023)

Sıçanlar üzerinde yapılan farklı bir çalışmada, berberin ve metforminin kısa zincirli yağ asidi üreten bakterileri zenginleştirmede ve çeşitli bağırsak mikroplarını inhibe etmede yüksek benzerlik gösterdiği bildirilmiştir (Wu et al., 2020).

Metformin ve berberini karşılaştıran db/db fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, metforminden farklı olarak berberin müdahalesi ile bağırsak mikrobiyomunun hem çeşitliliğinin hem de zenginliğinin azaldığı gözlemlenmiştir. Metformin veya berberin ile müdahalenin, db/db farelerinde *Lactobacillus* ve *Akkermansia* dahil probiyotik bakterilerin bolluğunu artırarak bağırsak mikrobiyotasını olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir. Ayrıca metformin veya berberin ile müdahalenin sonucunda, db/db farelerinde bağırsak mikrobiyomunun değiştiği ve *Coprococcus*, *Ruminococcus* ve *Butyricimonas* gibi SCFA üreten bakterilerin sayısının arttığı, *Proteus*, *Prevotella* gibi fırsatçı patojenlerin sayısının da azaldığı görülmüştür (Zhang et al., 2019).

Ayrıca, db/db farelerde 250 mg/kg dozunda metformin ve 125 mg/kg dozunda berberin kombinasyonunun araştırıldığı bir çalışmada, bağırsak mikrobiyal topluluklarında, özellikle *Verrucomicrobia*'da önemli değişiklikler meydana geldiği ve

bu farelerde insülin duyarlılığının bireysel farelere kıyasla arttığı gözlemlenmiştir (Lyu et al., 2022).

Yapılan bir çalışmada berberin ve metforminin ayrı ayrı T2DM sıçanlarında metabolik parametreleri iyileştirdiği ve bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu modüle etmede önemli bir etkiye sahip olduğu görülmüş. İki grupta da ön plana çıkan benzerlik *Bacteroidetes* bolluğunu ve *Bacteroidetes/Firmicutes* oranını anlamlı bir şekilde azaltmalarıydı (Zhao et al., 2021).

Berberin ve metformin, SCFA üreten bakterilerin zenginleştirilmesi ve mikrobiyal çeşitliliğin azaltılması dahil olmak üzere bağırsak mikrobiyotasını modüle etmede benzerlik göstermektedir. Her ikisi de HDF'nin bağırsak mikrobiyotasında neden olduğu değişiklikleri tersine çevirebilir (Zhang et al., 2015).

5. BERBERİNİN MİKROBİYAL ÇEŞİTLİLİĞE ETKİSİ

Hayvan modelleri üzerinde yapılan bazı çalışmalarda berberinin genel mikrobiyal çeşitliliği azalttığı ve disbiyotik mikrobiyota oluşumuna neden olduğuna dair veriler bulunmuştur. Bu çalışmada alfa çeşitlilik analizi incelendiğinde, berberinin; önceki raporlarla tutarlı olarak (Zhang et al., 2012; Zhang et al., 2015), bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğini ve farklılığını önemli ölçüde azalttığı görülmüştür. Berberinin bu aşamada vurgulanan özelliği, mikrobiyotadaki patojenlere karşı geniş spektrumlu bir antimikrobiyal ajan olarak görev yapmasıdır (Zhu et al., 2018).

Guo ve ark. (2016) yaptığı araştırmada, BBR'nin geniş spektrumlu bir antibiyotik olarak işlev gördüğü ve *Bacteroides*'i artırarak terminal ileumda ve kalın bağırsakta *Ruminococcus*'u azalttığı ifade edilmektedir. Berberinin GM'nin çeşitliliğini azalttığı ve *Desulfovibrio*, *Eubacterium* ve *Bacteroides*'in göreceli bolluğuna müdahale ettiği bilinmektedir (Cui ve ark., 2018b).

Tablo 5.1.'de bu derleme çalışmasında kullanılan klinik çalışmaların genel özellikleri verilmiştir.

Tablo 5.1. Sistematik Derlemeye Dahil Edilen Çalışmalar

İnsan/Hayvan Modelleri	Berberin Dozajı	Bulgular	Referanslar
C57BL/6J fareler	10 mg/kg BBR 50 mg/kg BBR 100 mg/kg BBR 33 gün	BBR için 10 - 100 mg/kg arasında anlamlı bir doz-cevap ilişkisi yoktur. Zenginlik ve çeşitlilik↓ A. muciniphila↑ Alkolik karaciğer yağlanmasını azaltabilir.	Li et al., 2020
Sağlıklı Duorc × (Landrace × Büyük Beyaz) sütten kesilmiş domuz yavrusu	21 gün boyunca %0,1	Aşağıdakiler gibi faydalı bakteriler; <i>S. variable</i> ↑ <i>L. johnsonii</i> ↑ <i>P. distasonis</i> ↑ Zenginlik ve çeşitlilik↓	Hu et al., 2022
Etlik Piliçler	1 g berberin/kg takviye edilmiş diyet 21 gün boyunca	<i>Proteobacteria</i> ↑ <i>Firmicutes</i> ↓ Yüksek doz BBR'nin disbiyoz benzeri etkileri vardır.	Dehau et al., 2023
Sprague-Dawley sıçanı	150 mg/kg oral 6 hafta boyunca her gün	Zenginlik↓ HFD kaynaklı hepatik steatoz ve hasarı hafifletmiştir.	Xu et al., 2017
ApoE ^{-/-} fareler ve C57BL/6J fareler	100 mg/kg BBR hidroklorür 50 mg/kg BBR 13 hafta boyunca günde bir kez gavaj yoluyla	Yüksek ve düşük doz BBR; <i>Turicibacter</i> ↑ Yüksek doz BBR; Alistipes↑ Roseburia↑ Bacteroidetes↓ Düşük doz BBR; Allobaculum↑ Blautia↑ BBR'nin hem yüksek hem de düşük dozları HFD ile indüklenen ateroskleroza hafifletebilir.	Wu et al., 2020

Wistar sıçanları	50 mg/kg BBR 100 mg/kg BBR art arda 14 gün boyunca günde bir kez intragastrik olarak	Zenginlik↓ BBR sıçanlarda depresyonu azaltabilir.	Huang et al., 2023
Wistar sıçanları	1 ay boyunca intragastrik yolla 150 mg/kg	Tür çeşitliliği↓ Bağırsak mikrobiyota miktarı↓ PCOS'ta herhangi bir iyileşme göstermemiştir.	Zhang et al., 2019
C57BL/6J fareler	200 mg/kg 14 hafta	Akkermansia↑ Eubacterium↑ Ruminococcus↑ Mikrobiyal zenginlik ve çeşitlilik↓ BBR glikoz ve lipid metabolizması bozukluklarını iyileştirebilir.	Fang et al., 2022
C57BL/6 fareleri	0, 3, 10, 30, 100, 300 mg/kg BBR 2 hafta boyunca gavaj yoluyla	BBR geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. <i>Bacteroides</i> ↑ <i>Ruminococcus</i> ↓	Guo et al., 2016

Hiperglisemi tanısı konan 300 hasta üzerinde yapılan bir çalışmanın sonucunda Berberin ve *Bifidobacterium* kombinasyonunun, plaseboya göre HbA1C oranını belirgin şekilde azaltmıştır. Bununla birlikte yapılan mikrobiyal dizileme sonuçlarında berberin grubunun gen zenginliğinin başlangıç seviyesine kıyasla önemli ölçüde azaldığı görülmüştür (Ming et al., 2021).

Antibiyotiklerle birlikte tek başına berberinin mikrobiyal çeşitlilik üzerindeki etkisini inceleyen bir başka araştırmada, 3 gün boyunca oral antibiyotik alan ob/ob fareler 10 gün boyunca eş zamanlı olarak berberin veya antibiyotiklerle tedavi edilmiştir. Çalışma, hem berberin hem de antibiyotik tedavisinin, tek başına berberine kıyasla bakteri kolonisini %57 oranında azalttığını ortaya koymuştur (Wang et al., 2017).

Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada berberin, tür çeşitliliğini ve bağırsak mikrobiyotasının miktarını büyük ölçüde azaltmış ve PCOS'ta herhangi bir iyileşme göstermemiştir (Zhang et al., 2019).

Parkinson hastalarında bağırsak mikrobiyal fonksiyonlarını düzenlediği öne sürülen berberin hidroklorür müdahalesinin ardından, kontrol grubuna kıyasla berberin grubunda mikrobiyal çeşitlilik azalmıştır ($p < 0.05$) (Li et al., 2022). Benzer şekilde, normal sıçanlarda 200 mg/kg berberin müdahalesi, berberin ile indüklenen sıçanlarda SCFA'ların konsantrasyonu ile tür sayısını azalttığını ve bağırsak mikrobiyotasında dengesizlik geliştirdiğini göstermiştir (Yue et al., 2019).

Tip 2 diabetes mellituslu (T2DM) bireyler, sağlıklı kontrollere kıyasla değişmiş bir bağırsak mikrobiyota bileşimi ve orta derecede disbiyoz sergilemektedir. T2DM, insülin duyarlılığı ile ilişkili olarak bütirat ve SCFA üreten bakterilerdeki azalma ile bağlantılıdır. Mikrobiyal çeşitliliğin azalması da diabetes mellitus ve insülin direnci gelişme riskinin artmasıyla bağlantılıdır (Vijay and Valdes, 2022). Araştırmacılar bir çalışmada T2DM hastalarında GM dengesizliği olduğunu ve kontrollere göre daha az *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* bulunduğunu keşfetmiştir. Çalışmada ayrıca mikrobiyal çeşitliliğin azalması ile diabetes mellitus gelişme ve insülin direnci geliştirme riskinin artması arasında olası bir bağlantı bulunmuştur (Hitch et al., 2022).

Sistematik bir derleme, berberin takviyesinin beden kitle indeksi (BKİ) ve bel çevresi üzerinde etkili olduğunu ortaya koymuştur, ancak vücut ağırlığında belirgin bir düşüş sağlamamıştır. Doz-yanıt analizi, berberin alımının tedavi süresine bağlı olarak BKİ ve belçevresini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Günde 1000 ila 3000 mg arasındaki berberin dozu etkili olmuştur. Özellikle yüksek başlangıç BKİ'ye sahip kadınlarda ve 12 haftayı aşan müdahale sürelerinde bel çevresini azaltmıştır (Xiong et al., 2020).

Yapılan bir çalışmada yüksek doz berberinin *Bacteroidetes* bolluğunu azalttığı, düşük doz berberin ise böyle bir etkiye sahip olmadığı vurgulanmıştır (Wu et al., 2020). Bu bulgulara paralel olarak, tavuklar üzerinde yapılan bir başka çalışmanın in vivo sonuçları da artan berberin dozajının bütirat üreten bakteri suşlarının büyümesini engellediğini göstermiştir (Dehau et al., 2023).

Bağırsak mikrobiyomunun alfa çeşitliliğinin insan sağlığı ile ilişkili olduğu ve düşük çeşitlilik seviyelerinin çeşitli akut ve kronik hastalıklarla bağlantılı olduğu bildirilmiştir. Bağırsak topluluğu kompozisyonu ve alfa çeşitliliğine ilişkin önceki analizler incelendiğinde, genellikle *Bacteroidetes* filumu ile negatif bir ilişki gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, kırsal Afrikalılar ve şehirli Avrupalılar arasındaki bağırsak mikrobiyomlarının karşılaştırılması, kırsal Afrikalılarda daha yüksek çeşitlilik ve buna karşılık gelen *Bacteroidetes* zenginliği göstererek tam tersini ortaya koymuştur. Bu nedenle, *Firmicutes/Bacteroidetes* (F/B) oranı, *Bacteroidetes* oranı veya mikrobiyal çeşitlilik gibi tek bir ölçüm, genel sağlık için kapsamlı ve doğru bir sonuca ulaşmamıza izin vermeyebilir (Manor et al., 2020).

Metagenomik zenginlikteki azalma metabolik sendrom için bir gösterge olarak tanımlanırken, sağlıklı bir mikrobiyota için evrensel olarak kabul edilmiş bir normun olmaması nedeniyle disbiyoz kavramı kesin bir tanımdan yoksundur. Yetişkinlerde, mikrobiyotanın çeşitliliği sağlık veya hastalık durumlarıyla bağlantılı potansiyel bir gösterge olarak kabul edilir. Simpson, Shannon, Chao1 veya filogenetik çeşitlilik gibi ölçütlerle ölçülen mikrobiyal çeşitliliğin azalması, çeşitli hastalık durumlarında belgelenmiştir. Sağlıklı veya normal mikrobiyotanın kesin bir tanımının olmaması nedeniyle, disbiyoz kavramı tartışmalı olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, bebeklerde yapılan analizler, azalmış mikrobiyal çeşitlilik veya anormal mikrobiyal kompozisyon gibi bazı faktörlerin astım, bağırsak hastalıkları, inflamatuvar bağırsak

hastalığı ve bebek de dahil olmak üzere yaşamın sonraki aşamalarında ortaya çıkan metabolik bozukluklar gibi hastalıklarla ilişkili olduğunu bildirmiştir. Anne sütüyle beslenen bebeklerde bağırsak mikrobiyotasının biberonla beslenen bebeklere göre daha düşük çeşitlilik gösterdiği de bildirilmiştir (Milani et al., 2017).

Bağırsak mikrobiyomunun çeşitlilik analizleri, geniş sosyal ağlara sahip kişilerin bağırsak mikrobiyomunu daha yüksek çeşitlilikle ilişkilendirirken, anksiyete, stres, kaygı yaşayan kişilerin bağırsak mikrobiyal çeşitliliği daha düşük çeşitlilik ve değişmiş bir mikrobiyom ile ilişkilendirilmiştir (Johnson, 2020).

Son yıllarda prevalansı hızla artan obezite, tip 2 diyabet ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları, gastrointestinal mikrobiyom biyoçeşitliliğindeki azalma ile ilişkilendirilmiştir. Mikrobiyal çeşitliliği etkileyen en önemli faktörlerden biri olan diyet biyoçeşitliliğinin kaybı, gastrointestinal mikrobiyom çeşitliliğinin azalmasıyla bağlantılı obezitenin gelişiminde kritik bir faktör olarak gösterilmiştir (Heiman, Greenway, 2016). Farklı bağırsak taksonlarının göreceli önemine ilişkin devam eden anlaşmazlıklar olsa da, genellikle çeşitli bir bağırsak mikrobiyomuna sahip olmanın faydalı olduğu kabul edilmektedir. Çeşitliliğin aksine bakterilerin katkıda bulunduğu işlevleri değerlendiren çalışmalar da mevcuttur. Çalışmaya göre bunun nedeni, çeşitlilik gösteren bir topluluğun, daha geniş bir işlevsel alan yelpazesini kapsadığı için sağlıkla daha güçlü bir korelasyona sahip görünmesidir. Araştırmada ayrıca, paylaşılan türler arasındaki karmaşık bağlantıların tek bir türün sağlayamayacağı avantajlar sunduğu belirtilmiştir (Hitch et al., 2022).

Mikrobiyom kavramının bilim dünyasına girmesinden bu yana, teknolojik gelişmeler sayesinde hem sağlık ve hastalıklara ilişkin daha derin içgörüler ortaya çıkaran hem de analizler yoluyla daha derin bilgiler edinmemizi sağlayan bir süreçten geçiyoruz. Değerli çalışmalar sayesinde mikrobiyom hakkında çok şey biliyor olsak da mikrobiyom henüz tam olarak aydınlatılamamış, daha derin ve uzun süreli gözlemlere ihtiyaç duyan bir alan. Sağlıklı mikrobiyota ve disbiyozis henüz kesin bir profil tanımına sahip değildir.

Berberinin birçok faydasının yanı sıra bağırsak mikrobiyal çeşitliliğini azaltması ve geniş spektrumlu antibiyotik etkisiyle disbiyotik bir ortamın oluşmasına neden olması daha fazla araştırılması ve açıklığa kavuşturulması gereken bir konudur.

Berberin, başta SCFA ve bütirat olmak üzere sağlıkla ilgili metabolitler üreten faydalı bakterilerin büyümesini artırdığı için hastalıkların tedavisinde umut verici bir bileşik olarak kabul edilmektedir. Ayrıca metabolik hastalıklarda bozulan mikrobiyal kompozisyonu modüle eder, yararlı bakterileri teşvik ederken zararlı olanları azaltır ve etkili bir şekilde probiyotik görevi görür.

Berberinin, glikoz ve lipid metabolizması bozukluğu olan farelerde bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğini ve bolluğunu önemli ölçüde azalttığı bilinmektedir. Bu etki, berberinin doğal bir antibakteriyel ajan olması ve hastalıklarla ilişkilendirilen bakterileri inhibe etmesiyle açıklanabilir (Han et al., 2020). Fang ve ark. (2022) bulguları, berberinin glikoz ve lipid metabolizması bozukluğu olan farelerde bağırsak mikrobiyota çeşitliliğini azalttığına dair önceki araştırmalarla uyumludur (Zhang et al., 2015b; Xu et al., 2017). Ancak, berberin bu farelerde bağırsak mikrobiyota yapısını tamamen düzeltmemiştir. Berberinin etkileşimde bulunduğu üç önemli cins, *Akkermansia*, *Eubacterium* ve *Ruminococcus* olarak belirlenmiştir (Fang et al., 2022).

Berberinin doz-yanıt ilişkisinde belirgin bir eğilim gözlemlenmemiş olup, 10-100 mg/kg aralığındaki dozlar arasında doza bağlı bir etki farklılığı ortaya çıkmamıştır. Ancak, berberin bu doz aralığında uygulandığında bağırsak mikrobiyotasının zenginliğini ve çeşitliliğini belirgin şekilde azalttığı gözlemlenmiştir. Berberin uygulaması sonucunda, özellikle *Akkermansia muciniphila* miktarında belirgin bir artış tespit edilmiştir. Bu durum, berberinin mikrobiyota düzeyinde spesifik değişikliklere neden olarak, özellikle *Akkermansia muciniphila*'nın artan bolluğu ile ilişkilidir. Bu bulgular, berberinin doza bağlı etkileri net olmasa da, belirli bakteri türlerini etkileyerek bağırsak mikrobiyota yapısında önemli değişikliklere yol açabileceğini göstermektedir (Li et al., 2020).

Sağlıklı kontrollerle yapılan bir çalışmada, berberin müdahalesinin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkisi incelenmiş ve berberin grubundaki mikroorganizmaların tür seviyeleri, ACE, Chao1, Shannon ve Simpson endeksleri kontrol grubundakilere göre anlamlı bir şekilde daha düşük bulunmuştur ($p < 0,05$). Ayrıca, berberin yararlı bakterilerden *S. variabile*, *L. johnsonii*, *P. distasonis*'in artışını sağlamıştır (Hu et al., 2022).

6. SONUÇ VE TARTIŞMA

Son yıllarda yapılan bilimsel araştırmalar, metabolik hastalıkların tedavisi için umut verici doğal ürünler arayışında önemli bir adımı temsil eden berberini vurgulamaktadır. Bu doğal bileşiğin, lipit düşürücü özellikleri ve insülin direncindeki başarıları, sağlık alanında önemli bir potansiyele işaret etmektedir. Ancak, berberin'in metabolik hastalıklardaki etkilerinin tam olarak anlaşılabilmesi için çalışmalar devam etmektedir. Bununla birlikte, bu bileşiğin gastrointestinal mikrobiyota üzerindeki olası etkileri, mekanizmaların karmaşıklığını anlamamıza yardımcı olabilir.

Bağırsak mikrobiyotası, günümüzde yeni bir organ olarak kabul edilmekte ve sağlığın merkezi olarak önemli bir rol oynamaktadır. Artan bilimsel kanıtlar, bağırsak mikrobiyotasının bireylerin yaşam kalitesini etkileyen birçok faktörde kilit bir rol oynadığını göstermektedir. Bu bağlamda, berberin'in bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkileri incelenerek, metabolik hastalıkların tedavisinde bu doğal ürünün potansiyeli daha iyi anlaşılabilir.

Bu derleme, bireylerin yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen bağırsak mikrobiyotası ile metabolik hastalıklar arasındaki ilişkinin, berberin'in terapötik ajan olarak kullanımı bağlamında değerlendirilmesini amaçlamaktadır. Yürütülen bu değerlendirme, gelecekteki tedavi stratejilerinin geliştirilmesine ve metabolik hastalıklarla mücadelede yeni yaklaşımların keşfine katkı sağlayabilir.

Araştırma konusundan yola çıkarak; bu derlemede, yıllara göre bakıldığında; 2003 yılından 2023 yılına kadar yapılmış çalışmalar incelenmiştir. Özellikle bu konuda son yıllarda yapılan çalışmaların sıklığının giderek artmış olduğu ve en fazla çalışmanın son 5 yılda yapıldığı gözlenmiştir. Yapılmış olan bu derleme sonucunda Medline (PubMed), Web Of Science, ScienceDirect, Scopus, Springer, The Journal of the American Medical Association (JAMA), Google Scholar veri tabanlarında berberin ve bağırsak

mikrobiyotası ile ilişkisini değerlendiren 33 çalışma elde edilmiştir. Bu derlemeye dahil edilen çalışmalar türlerine göre incelendiğinde en fazla çalışmanın randomize kontrollü çalışmalar olduğu gözlenmiştir.

Tablo 1'de gösterildiği gibi, bazı insan ve hayvan çalışmaları BBR'nin bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu düzenleyebildiğini, SCFA gibi faydalı bakterilerin artışı teşvik edebildiğini, hastalık semptomlarını azaltabildiğini ve mikrobiyal restorasyon sağlayabildiğini ortaya koymuştur. Son yıllarda, hayvan hastalık modellerini kullanan çok sayıda araştırma, BBR'nin bağırsak mikrobiyota bileşimini etkileyerek hastalıkları iyileştirebileceğini ortaya koymuştur. Bu çalışmalar arasında, yüksek yağlı diyet (HFD) ile indüklenen hastalık modeli ve tip 2 diyabet (T2DM) modeli en yaygın kullanılan iki modeldir.

Berberin ve bağırsak mikrobiyotası ile ilgili toplam 33 çalışma bulunmuştur. 33 çalışmanın 11 tanesinde berberin müdahalesinin mikrobiyota çeşitliliğini düşürdüğü tespit edilmiştir. 7 tanesinde metformin veya probiyotik kombinasyonları ve e başına berberinin etkisi değerlendirilmiştir. Sonuçlara bakıldığında berberinin tek başına etkisinin metformin veya probiyotik kombinasyonları ile benzer etkiye sahip olduğu veya kombinasyonun sinerjik etkiye sahip olup konağın hastalık semptomlarını daha iyi düzenleyebildiği görülmüştür.

Çalışmaların genelinde berberinin mikrobiyal topluluğu restore ettiği, disbiyotik mikrobiyota profillerini SCFA artışı sağlayarak eski haline getirebildiği, özellikle HDF ile indüklenen sıçanlarda mikrobiyal düzenlemeleri başarılı bir şekilde gerçekleştirdiği görülmüştür. Çalışmalarda genel olarak arttırdığı bakteri cinsleri Akkermansia ve Bacteroides'dir.

Berberin ile ilgili yapılan çalışmaların bazılarında doza bağlı artış ile bütirat üretiminin arttığı görülürken (Wang et al., 2017), diğer çalışmalarda özellikle berberinin yüksek dozlarının geniş spektrumlu bir antibiyotik işlevi gördüğü vurgulanmıştır (Dong et al., 2021; Dehau et al., 2023; Guo et al., 2016). Yapılan çalışmalarda berberin, genellikle 100-300 mg arası dozajlarda kullanılmıştır. Çalışmalarda kullanılan maksimum doz 1000 mg olup, genellikle 300 mg sonrası disbiyotik bağırsak mikrobiyota profillerinin olduğu gözlenmiştir. Bazı çalışmalarda da 10-100 mg gibi düşük doz aralığındaki berberinin benzer yanıtlar verdiği, bu aralıkta

berberin müdhalesi sonucu oluşan tepkilerin neredeyse benzer olduğu gözlenmiştir (Li et al., 2020).

Mikrobiyom kavramının bilim dünyasına tanıtılmasının ardından, teknolojik ilerlemeler sayesinde sadece sağlık ve hastalık konularında derinlemesine içgörüler elde etmekle kalmıyor, aynı zamanda analizler aracılığıyla daha kapsamlı bir anlayışa ulaşma sürecinden geçiyoruz. Bu gelişmeler, mikrobiyomun karmaşıklığını çözümlememize ve bu bilgileri sağlık alanındaki uygulamalara dönüştürmemize olanak sağlıyor. Mikrobiyom hakkında elde ettiğimiz bilgiler çok önemli olsa da, bu alan hala tam anlamıyla keşfedilmemiş, daha derin ve uzun vadeli gözlemler gerektiren bir bilgi sahasıdır. Sağlıklı mikrobiyota ve disbiyozun henüz kesin bir profil tanımı yoktur.

Berberinin birçok faydasının yanı sıra geniş spektrumlu antibiyotik etkisi ile bağırsak mikrobiyal çeşitliliğini azaltması ve disbiyotik ortam oluşumuna neden olması da daha fazla araştırılması ve açıklığa kavuşturulması gereken bir diğer konudur. Berberin, sağlıkla ilgili metabolitler, özellikle SCFA ve bütirat üreten faydalı bakterilerin büyümesini arttırdığı için hastalıkların tedavisinde umut verici bir bileşik olarak kabul edilir. Aynı zamanda metabolik hastalıklarda bozulan mikrobiyal kompozisyonu modüle eder, faydalı bakterileri teşvik ederken zararlı olanları azaltır ve etkin bir probiyotik görevi görür.

21 klinik çalışmanın meta-analizi, berberinin T2DM, hiperlipidemi ve hipertansiyon üzerinde terapötik etkilere sahip olduğunu bulmuştur (Wang et al., 2018). Bağırsakta meydana gelen disbiyoz, proinflamatuvar bir duruma yol açarak bağırsak bariyerinin etkinliğine zarar verebilir. Bu durum, bakteriyel endotoksinlerin dolaşım sistemine geçişine ve buna bağlı olarak sistemik bir bağışıklık tepkisinin tetiklenmesine neden olabilir. Bu mekanizma, NAFLD'nin gelişiminde potansiyel bir etken olarak düşünülebilir. İnsanlar ve hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen araştırmalar, mikrobiyal disbiyozun bağırsak iltihabıyla sıkı bir ilişkilendirme sunarak bu teoriye güçlü bir dayanak oluşturmaktadır (Ding et al., 2019).

Sıçanlarda berberinin NAFLD'ye karşı bağırsak bariyeri koruyucu etkisini araştıran bir çalışma sonucunda berberinin serum lipidlerini azalttığı ve bağırsak

mukozal bariyer fonksiyon bozukluğunu iyileştirdiği gözlemlenmiştir (Wang et al., 2020).

Bu verilere ek olarak, berberin müdahalesi sonucunda mikrobiyal çeşitliliğin uzun vadede yeniden sağlanıp sağlanmadığı, optimal doz oranları ve doza bağlı kişiselleştirilmiş mikrobiyal yanıtların incelenmesi yapılmamıştır.

Fonksiyonel kabız hastalarının mikrobiyom profillerinin bireysel analizinin yapıldığı ilk çalışmalardan biri, tarafımızca gerçekleştirilmiş olup literatüre dayalı kişiselleştirilmiş diyet modülasyonu müdahalesi de içermektedir. Çalışmamızda yapay zeka destekli dışkı mikrobiyom profili oluşturmaya dayalı diyet müdahalesi ile kişiselleştirilmiş mikrobiyom modülasyonu yoluyla fonksiyonel kabız hastalarının semptomlarının ve yaşam kalitesinin iyileştirildiği belirlenmiştir (Arslan et al., 2022).

Literatürde irritabl bağırsak hastaları için yapay zeka bazlı kişiselleştirilmiş diyetin terapötik etkisini karşılaştıran ilk çalışma olan bir diğer çalışmamız da kişiselleştirilmiş mikrobiyal yanıtların önemini vurgulamaktadır. Çalışmamızda, irritabl bağırsak sendromlu hasta popülasyonunun mikrobiyotasını benzer bir "sağlıklı" duruma modüle etmek amacıyla kişiselleştirilmiş bir diyet belirlemek için makine öğreniminden yararlanıldı. Sonuç olarak, çalışmamızda kişiselleştirilmiş diyet grubu için skor iyileşmesinin, standart irritabl bağırsak sendromu diyet grubuna göre önemli ölçüde daha yüksek olduğu, kişiselleştirilmiş mikrobiyal yanıtların öneminin vurgulandığı gösterilmiştir (Karkan et al., 2022). Bu nedenle, karmaşık ve çok faktörlü metabolik ve kronik hastalıkların tedavisi için önerilen berberin müdahalesi, daha ayrıntılı çalışmaları, bireysel mikrobiyal yanıtların değerlendirilmesini ve mikrobiyom etkilerinin uzun vadeli takip çalışmalarını gerektirmektedir.

Berberinin bağırsak mikrobiyotası ile etkileşiminden kaynaklanan sağlık yararları olduğu açıktır. Çeşitli çalışmalar boyunca, bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliği berberin müdahalesi ile önemli ölçüde artmıştır, ancak bazı çalışmalarda bunun tersi gözlemlenmiştir. Berberinin bağırsak mikrobiyotasının bileşimi üzerindeki etkisinin anlaşılması, uzun vadeli etkinliğinin aydınlatılması, bireysel mikrobiyotaya bağlı tepkilerin aydınlatılması ve optimal dozajın belirlenmesi yoluyla bu bileşiğin metabolik ve kronik hastalıkların tedavisindeki etkinliğini artıracaktır.

7. ÖNERİLER

Yapılmış olan bu çalışmanın sonucunda elde edilen bilgiler ile şu öneriler geliştirilebilir;

1. Berberin müdahalesi obezite, hiperlipidemi, alkol dışı karaciğer yağlanması, gut ve tip 2 diyabetin tedavisinde etkilidir.
2. Berberin, metformine toleranssızlık durumlarında etkili bir alternatif olarak düşünülebilir ve yapılan çalışmalar, berberin ve metformin kombinasyonunun benzer anti-diyabetik mekanizmalardan kaynaklanan terapötik bir seçenek olabileceğini vurgulamaktadır.
3. Berberin, düşük oral biyoyararlanımına rağmen bağırsak mikrobiyotasını ve metabolitlerini kontrol edebilme özelliği ile öne çıkar, bu da çeşitli hastalıkların yönetimine olumlu katkılarda bulunabilir.
4. Berberin, yüksek yağlı diyetle beslenen obez sıçanlarda bağırsak mikrobiyota dengesizliğini düzeltebilir ve metabolik sendromu olan sıçanlarda yararlı mikroflorayı artırarak olumlu mikrobiyal değişikliklere yol açabilir. Ancak, bazı çalışmalar, berberinin bağırsak mikrobiyal çeşitliliğini azaltabileceğini ve yüksek dozlarda kullanıldığında disbiyoz benzeri değişikliklere neden olabileceğini öne sürmektedir. Bu nedenle, berberin kullanımının mikrobiyal denge üzerindeki etkileri ve dozajının dikkatlice değerlendirilmesi gerekmektedir.
5. Berberin'in bağırsak iltihabını koruma yeteneği üzerine daha fazla deneysel çalışma yapılmalı ve bu mekanizmaların metabolik hastalıkların tedavisindeki rolü daha ayrıntılı bir şekilde incelenmelidir.
6. Berberin'in probiyotik kombinasyonları ile etkileşimini daha iyi anlamak için yapılan çalışmalarda, berberin'in tek başına etkisinin probiyotiklerle karşılaştırılması ve kombinasyonlarının sinerjik etkilerinin değerlendirilmesi önemlidir.

7. Çalışmalar, berberinin mikrobiyal çeşitliliği düzenleme potansiyeli üzerine odaklanmalıdır. Özellikle bireysel hastalara özgü mikrobiyal yanıtları değerlendirmeli ve bu bilgiye dayalı tedavi stratejileri geliştirmelidir.
8. Metabolik hastalıkların tedavisinde berberin kullanımını destekleyen klinik çalışmaların sayısını artırmak için daha geniş ölçekli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.
9. Berberin ve bağırsak mikrobiyota etkileşimi kanıtlanmıştır. Berberin, gelişen teknoloji ve bu alanda artan klinik çalışmalar sayesinde kronik ve metabolik hastalıkların tedavisinde terapötik bir ajan olarak değerlendirilmektedir. Ancak yapılan çalışmaların henüz yeterli olmamasından ve çalışmaların mikrobiyal çeşitliliğe yeterince odaklanmamasından kaynaklı bu konuda geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

- Abidi, P., Zhou, Y., Jiang, J. D., & Liu, J.** (2005). Extracellular signal-regulated kinase–dependent stabilization of hepatic low-density lipoprotein receptor mRNA by herbal medicine berberine. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 25(10), 2170-2176.
- Afzaal, M., Saeed, F., Shah, Y. A., Hussain, M., Rabail, R., Socol, C. T., ... & Aadil, R. M.** (2022). Human gut microbiota in health and disease: Unveiling the relationship. *Frontiers in microbiology*, 13, 999001.
- Ai, X., Yu, P., Peng, L., Luo, L., Liu, J., Li, S., ... & Meng, X.** (2021). Berberine: A review of its pharmacokinetics properties and therapeutic potentials in diverse vascular diseases. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 762654.
- Amini, M. R., Sheikhhossein, F., Naghshi, S., Djafari, F., Askari, M., Shahinfar, H., ... & Shab-Bidar, S.** (2020). Effects of berberine and barberry on anthropometric measures: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complementary Therapies in Medicine*, 49, 102337.
- An, Y., Sun, Z., Zhang, Y., Liu, B., Guan, Y., & Lu, M.** (2014). The use of berberine for women with polycystic ovary syndrome undergoing IVF treatment. *Clinical endocrinology*, 80(3), 425-431.
- Aron-Wisniewsky, J., Gaborit, B., Dutour, A., & Clement, K.** (2013). Gut microbiota and non-alcoholic fatty liver disease: new insights. *Clinical Microbiology and Infection*, 19(4), 338-348.
- Arslan, N. Ç., Gündoğdu, A., Tunali, V., Topgül, O. H., Beyazgül, D., & Nalbantoğlu, Ö. U.** (2022). Efficacy of AI-assisted personalized microbiome modulation by diet in functional constipation: a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Medicine*, 11(22), 6612.
- Arumugam, M., Raes, J., Pelletier, E., Le Paslier, D., Yamada, T., Mende, D. R., ... & Bork, P.** (2011). Enterotypes of the human gut microbiome. *nature*, 473(7346), 174-180.
- Asbaghi, O., Ghanbari, N., Reiner, Ž., Amirani, E., Hallajzadeh, J., Mirsafaei, L., & Asemi, Z.** (2020). The effect of berberine supplementation on obesity parameters, inflammation and liver function enzymes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical nutrition ESPEN*, 38, 43-49. doi: 10.1016/j.clnesp.2020.04.010.
- Bäckhed, F., Ding, H., Wang, T., Hooper, L. V., Koh, G. Y., Nagy, A., ... & Gordon, J. I.** (2004). The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proceedings of the national academy of sciences*, 101(44), 15718-15723.
- Bagade, A., Tumbigeremutt, V., & Pallavi, G.** (2017). Cardiovascular effects of berberine: a review of the literature. *Journal of restorative medicine*, 6(1), 37.
- Baigent, C., Blackwell, L., Emberson, J., Holland, L. E., Reith, C., Bhala, N., ... & Collins, R.** (2010). Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomized trials. *The Lancet*, 376(9753), 1670-1681.

- Ben-Amor, K., Heilig, H., Smidt, H., Vaughan, E. E., Abee, T., & de Vos, W. M.** (2005). Genetic diversity of viable, injured, and dead fecal bacteria assessed by fluorescence-activated cell sorting and 16S rRNA gene analysis. *Applied and environmental microbiology*, 71(8), 4679-4689.
- Bhattacharjee, K., Nath, M., & Choudhury, Y.** (2021). Berberine is as effective as the anti-obesity drug Orlistat in ameliorating betel-nut induced dyslipidemia and oxidative stress in mice. *Phytomedicine plus*, 1(3), 100098.
- Bhattacharyya, C., Barman, D., Tripathi, D., Dutta, S., Bhattacharya, C., Alam, M., ... & Paine, S. K.** (2023). Influence of Maternal Breast Milk and Vaginal Microbiome on Neonatal Gut Microbiome: a Longitudinal Study during the First Year. *Microbiology Spectrum*, 11(3), e04967-22.
- Biagi, E., Nylund, L., Candela, M., Ostan, R., Bucci, L., Pini, E., ... & De Vos, W.** (2010). Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PloS one*, 5(5), e10667.
- Bibbò, S., Dore, M. P., Pes, G. M., Delitala, G., & Delitala, A. P.** (2017). Is there a role for gut microbiota in type 1 diabetes pathogenesis?. *Annals of medicine*, 49(1), 11-22.
- Bibbò, S., Lopetuso, L. R., Ianiro, G., Di Rienzo, T., Gasbarrini, A., & Cammarota, G.** (2014). Role of microbiota and innate immunity in recurrent *Clostridium difficile* infection. *Journal of immunology research*, 2014.
- Blaut, M., Collins, M. D., Welling, G. W., Dore, J., Van Loo, J., & De Vos, W.** (2002). Molecular biological methods for studying the gut microbiota: the EU human gut flora project. *British Journal of Nutrition*, 87(S2), S203-S211.
- Brown, K., DeCoffe, D., Molcan, E., & Gibson, D. L.** (2012). Diet-induced dysbiosis of the intestinal microbiota and the effects on immunity and disease. *Nutrients*, 4(8), 1095-1119.
- Cammarota, G., Ianiro, G., Ciani, R., Bibbò, S., Gasbarrini, A., & Currò, D.** (2015). The involvement of gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: potential for therapy. *Pharmacology & therapeutics*, 149, 191-212.
- Cao, Y. F., Cai, W., Zhang, L., & Fang, Y.** (2012). Clinical observation on the Berberine plus metformin in treatment of type 2 diabetes complicated by nonalcoholic fatty liver disease. *Modern Preventive Medicine*, 39(18), 4885-4887.
- Chang, X. X., Yan, H. M., Xu, Q., Xia, M. F., Bian, H., Zhu, T. F., & Gao, X.** (2012). The effects of berberine on hyperhomocysteinemia and hyperlipidemia in rats fed with a long-term high-fat diet. *Lipids in health and disease*, 11(1), 1-8.
- Chang, X., Wang, Z., Zhang, J., Yan, H., Bian, H., Xia, M., ... & Gao, X.** (2016). Lipid profiling of the therapeutic effects of berberine in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Translational Medicine*, 14(1), 1-11.
- Chassard, C., & Lacroix, C.** (2013). Carbohydrates and the human gut microbiota. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 16(4), 453-460.
- Chen, C., Yu, Z., Li, Y., Fichna, J., & Storr, M.** (2014). Effects of berberine in the gastrointestinal tract—a review of actions and therapeutic implications. *The American journal of Chinese medicine*, 42(05), 1053-1070.
- Chen, Y., Li, K., Zhao, H., Hao, Z., Yang, Y., Gao, M., & Zhao, D.** (2022). Integrated lipidomics and network pharmacology analysis to reveal the mechanisms of berberine in the treatment of hyperlipidemia. *Journal of Translational Medicine*, 20(1), 1-16.
- Chen, Y., Zhou, J., & Wang, L.** (2021). Role and mechanism of gut microbiota in human disease. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 11, 86.
- Cheng, H., Liu, J., Tan, Y., Feng, W., & Peng, C.** (2022). Interactions between gut microbiota and berberine, a necessary procedure to understand the mechanisms of berberine. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 12(4), 541-555.

- Cheng, Z., Chen, A. F., Wu, F., Sheng, L., Zhang, H. K., Gu, M., ... & Li, J.** (2010). 8, 8-Dimethyldihydroberberine with improved bioavailability and oral efficacy on obese and diabetic mouse models. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 18(16), 5915-5924.
- Chouraqui, J. P.** (2021). Does the contribution of human milk oligosaccharides to the beneficial effects of breast milk allow us to hope for an improvement in infant formulas?. *Critical reviews in food science and nutrition*, 61(9), 1503-1514.
- Chow, Y. L., Sogame, M., & Sato, F.** (2016). 13-Methylberberine, a berberine analogue with stronger anti-adipogenic effects on mouse 3T3-L1 cells. *Scientific reports*, 6(1), 38129.
- Cicero, A. F., & Baggioni, A.** (2016). Berberine and its role in chronic disease. *Anti-inflammatory Nutraceuticals and Chronic Diseases*, 27-45.
- Cicero, A. F., Rovati, L. C., & Setnikar, I.** (2007). Eulipidemic effects of berberine administered alone or in combination with other natural cholesterol-lowering agents. *Arzneimittelforschung*, 57(01), 26-30.
- Claesson, M. J., Cusack, S., O'Sullivan, O., Greene-Diniz, R., de Weerd, H., Flannery, E., ... & O'Toole, P. W.** (2011). Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(supplement_1), 4586-4591.
- Claesson, M. J., Jeffery, I. B., Conde, S., Power, S. E., O'connor, E. M., Cusack, S., ... & O'toole, P. W.** (2012). Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*, 488(7410), 178-184.
- Clapp, M., Aurora, N., Herrera, L., Bhatia, M., Wilen, E., & Wakefield, S.** (2017). Gut microbiota's effect on mental health: The gut-brain axis. *Clinics and practice*, 7(4), 987.
- Clark, A., & Mach, N.** (2016). Exercise-induced stress behavior, gut-microbiota-brain axis and diet: a systematic review for athletes. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 13(1), 43.
- Columpsi, P., Sacchi, P., Zuccaro, V., Cima, S., Sarda, C., Mariani, M., ... & Bruno, R.** (2016). Beyond the gut bacterial microbiota: The gut virome. *Journal of medical virology*, 88(9), 1467-1472.
- Conlon, M. A., & Bird, A. R.** (2014). The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. *Nutrients*, 7(1), 17-44.
- Cresci, G. A., & Bawden, E.** (2015). Gut microbiome: what we do and don't know. *Nutrition in Clinical Practice*, 30(6), 734-746.
- Cui, H. X., Hu, Y. N., Li, J. W., Yuan, K., & Guo, Y.** (2018). Preparation and evaluation of antidiabetic agents of berberine organic acid salts for enhancing the bioavailability. *Molecules*, 24(1), 103.
- Cui, H., Cai, Y., Wang, L., Jia, B., Li, J., Zhao, S., ... & Zhuang, P.** (2018). Berberine regulates Treg/Th17 balance to treat ulcerative colitis through modulating the gut microbiota in the colon. *Frontiers in pharmacology*, 9, 571.
- Çoban, B.** (2020). Şekerleme üretiminde doğal renklendirici olarak karamuk (*Berberis crataegina*) ekstresinin kullanımı üzerine bir araştırma (Master's thesis, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi).
- David, L. A., Maurice, C. F., Carmody, R. N., Gootenberg, D. B., Button, J. E., Wolfe, B. E., ... & Turnbaugh, P. J.** (2014). Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, 505(7484), 559-563.
- De Filippo, C., Cavalieri, D., Di Paola, M., Ramazzotti, M., Poullet, J. B., Massart, S., ... & Lionetti, P.** (2010). Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a

- comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(33), 14691-14696.
- DeGruttola, A. K., Low, D., Mizoguchi, A., & Mizoguchi, E.** (2016). Current understanding of dysbiosis in disease in human and animal models. *Inflammatory bowel diseases*, 22(5), 1137-1150.
- Dehau, T., Cherlet, M., Croubels, S., Van Immerseel, F., & Goossens, E.** (2023). A High Dose of Dietary Berberine Improves Gut Wall Morphology, Despite an Expansion of Enterobacteriaceae and a Reduction in Beneficial Microbiota in Broiler Chickens. *Msystems*, 8(1), e01239-22.
- Deng, J., Zhao, L., Yuan, X., Li, Y., Shi, J., Zhang, H., ... & Zou, F.** (2022). Pre-administration of berberine exerts chemopreventive effects in AOM/DSS-induced colitis-associated carcinogenesis mice via modulating inflammation and intestinal microbiota. *Nutrients*, 14(4), 726
- Dev, S.** (2006). *Selection of prime ayurvedic plant drugs*. Anamaya Publishers.
- Dhiman, R. K.** (2013). Gut microbiota and hepatic encephalopathy. *Metabolic brain disease*, 28, 321-326.
- Di Domenico, M., Ballini, A., Boccellino, M., Scacco, S., Lovero, R., Charitos, I. A., & Santacroce, L.** (2022). The intestinal microbiota may be a potential theranostic tool for personalized medicine. *Journal of Personalized Medicine*, 12(4), 523.
- Ding, Y., Yanagi, K., Cheng, C., Alaniz, R. C., Lee, K., & Jayaraman, A.** (2019). Interactions between gut microbiota and non-alcoholic liver disease: The role of microbiota-derived metabolites. *Pharmacological research*, 141, 521-529.
- Dong, C., Yu, J., Yang, Y., Zhang, F., Su, W., Fan, Q., ... & Wu, S.** (2021). Berberine, a potential prebiotic to indirectly promote Akkermansia growth through stimulating gut mucin secretion. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 139, 111595.
- Dong, H., Wang, N., Zhao, L., & Lu, F.** (2012). Berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systemic review and meta-analysis. *Evidence-based complementary and alternative medicine*, 2012.
- Dong, H., Zhao, Y., Zhao, L., & Lu, F.** (2013). The effects of berberine on blood lipids: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Planta medica*, 79(06), 437-446.
- Dorelli, B., Gallè, F., De Vito, C., Duranti, G., Iachini, M., Zaccarin, M., ... & Cattaruzza, M. S.** (2021). Can physical activity influence human gut microbiota composition independently of diet? A systematic review. *Nutrients*, 13(6), 1890.
- Du, H. Z., Lv, X. Y., Du, G. W., Meng, Z. J., Chen, H., & Chen, L.** (2011). Absorption enhancement of sodium caprate on berberine in intestine of rats. *J Jilin Univ Med Ed*, 37, 35-40.
- Duncan, S. H., Lopley, G. E., Holtrop, G., Ince, J., Johnstone, A. M., Louis, P., & Flint, H. J.** (2008). Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *International journal of obesity*, 32(11), 1720-1724.
- DuPont, A. W., & DuPont, H. L.** (2011). The intestinal microbiota and chronic disorders of the gut. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 8(9), 523-531.
- Eckburg, P. B., Bik, E. M., Bernstein, C. N., Purdom, E., Dethlefsen, L., Sargent, M., ... & Relman, D. A.** (2005). Diversity of the human intestinal microbial flora. *science*, 308(5728), 1635-1638.
- El-Sayed, A., Aleya, L., & Kamel, M.** (2021). The link among microbiota, epigenetics, and disease development. *Environmental Science and Pollution Research*, 28, 28926-28964.
- Fallani, M., Young, D., Scott, J., Norin, E., Amarri, S., Adam, R., ... & INFABIO team.** (2010). Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic

- influence beyond delivery mode, breast-feeding, and antibiotics. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 51(1), 77-84.
- Fan, Y., & Pedersen, O.** (2021). Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nature Reviews Microbiology*, 19(1), 55-71.
- Fang, Y., Zhang, J., Zhu, S., He, M., Ma, S., Jia, Q., ... & Duan, L.** (2021). Berberine ameliorates ovariectomy-induced anxiety-like behaviors by enrichment in equol generating gut microbiota. *Pharmacological Research*, 165, 105439.
- Feng, R., Shou, J. W., Zhao, Z. X., He, C. Y., Ma, C., Huang, M., ... & Jiang, J. D.** (2015). Transforming berberine into its intestine-absorbable form by the gut microbiota. *Scientific Reports*, 5(1), 12155.
- Feng, X., Sureda, A., Jafari, S., Memariani, Z., Tewari, D., Annunziata, G., ... & Shen, A. Z.** (2019). Berberine in cardiovascular and metabolic diseases: from mechanisms to therapeutics. *Theranostics*, 9(7), 1923.
- Festi, D., Schiumerini, R., Eusebi, L. H., Marasco, G., Taddia, M., & Colecchia, A.** (2014). Gut microbiota and metabolic syndrome. *World journal of gastroenterology: WJG*, 20(43), 16079.
- Finucane, M. M., Stevens, G. A., Cowan, M. J., Danaei, G., Lin, J. K., Paciorek, C. J., ... & Ezzati, M.** (2011). National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9· 1 million participants. *The lancet*, 377(9765), 557-567.
- Forslund, K., Hildebrand, F., Nielsen, T., Falony, G., Le Chatelier, E., Sunagawa, S., ... & Pedersen, O.** (2015). Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature*, 528(7581), 262-266.
- Fratter, A.** (2015). New oral delivery system to improve absorption of berberine: likely interaction of cationized chitosan with PG-P pump. *International Journal of Drug Delivery Technology*, 5(1).
- Fricker, A. M., Podlesny, D., & Fricke, W. F.** (2019). What is new and relevant for sequencing-based microbiome research? A mini-review. *Journal of advanced research*, 19, 105-112.
- Gaba, S., Saini, A., Singh, G., & Monga, V.** (2021). An insight into the medicinal attributes of berberine derivatives: A review. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 38, 116143.
- Gawel, K., Kukula-Koch, W., Nieoczym, D., Stepnik, K., van der Ent, W., Banono, N. S., ... & Esguerra, C. V.** (2020). The influence of palmatine isolated from *Berberis sibirica* radix on pentylenetetrazole-induced seizures in zebrafish. *Cells*, 9(5), 1233.
- Godugu, C., Patel, A. R., Doddapaneni, R., Somagoni, J., & Singh, M.** (2014). Approaches to improve the oral bioavailability and effects of novel anticancer drugs berberine and betulinic acid. *PloS one*, 9(3), e89919.
- Gong, J., Hu, M., Huang, Z., Fang, K., Wang, D., Chen, Q., ... & Lu, F.** (2017). Berberine attenuates intestinal mucosal barrier dysfunction in type 2 diabetic rats. *Frontiers in Pharmacology*, 8, 42.
- Gonzalez, F. J., Jiang, C., & Patterson, A. D.** (2016). An intestinal microbiota–farnesoid X receptor axis modulates metabolic disease. *Gastroenterology*, 151(5), 845-859.
- Grice, E. A., & Segre, J. A.** (2012). The human microbiome: our second genome. *Annual review of genomics and human genetics*, 13, 151-170.
- Gu, L., Li, N., Gong, J., Li, Q., Zhu, W., & Li, J.** (2011). Berberine ameliorates intestinal epithelial tight-junction damage and down-regulates myosin light chain kinase pathways in a mouse model of endotoxemia. *Journal of Infectious Diseases*, 203(11), 1602-1612.

- Gui, S. Y., Wu, L., Peng, D. Y., Liu, Q. Y., Yin, B. P., & Shen, J. Z.** (2008). Preparation and evaluation of a microemulsion for oral delivery of berberine. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 63(7), 516-519.
- Guo, H. H., Shen, H. R., Wang, L. L., Luo, Z. G., Zhang, J. L., Zhang, H. J., ... & Jiang, J. D.** (2023). Berberine is a potential alternative for metformin with good regulatory effect on lipids in treating metabolic diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 163, 114754.
- Guo, W. L., Pan, Y. Y., Li, L., Li, T. T., Liu, B., & Lv, X. C.** (2018). Ethanol extract of *Ganoderma lucidum* ameliorates lipid metabolic disorders and modulates the gut microbiota composition in high-fat diet fed rats. *Food & Function*, 9(6), 3419-3431.
- Guo, Y., Zhang, Y., Huang, W., Selwyn, F. P., & Klaassen, C. D.** (2016). Dose-response effect of berberine on bile acid profile and gut microbiota in mice. *BMC complementary and alternative medicine*, 16(1), 1-12.
- Habtemariam, S.** (2013). The hidden treasure in Europe's garden plants: Case examples; *Berberis darwinni* and *Bergenia cordifolia*. *Medicinal & Aromatic Plants*, 2(4).
- Habtemariam, S.** (2016). Berberine and inflammatory bowel disease: a concise review. *Pharmacological research*, 113, 592-599.
- Habtemariam, S.** (2020). Berberine pharmacology and the gut microbiota: A hidden therapeutic link. *Pharmacological research*, 155, 104722.
- Hamilton, M. K., Boudry, G., Lemay, D. G., & Raybould, H. E.** (2015). Changes in intestinal barrier function and gut microbiota in high-fat diet-fed rats are dynamic and region dependent. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 308(10), G840-G851.
- Hamilton, M. K., Boudry, G., Lemay, D. G., & Raybould, H. E.** (2015). Changes in intestinal barrier function and gut microbiota in high-fat diet-fed rats are dynamic and region dependent. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 308(10), G840-G851.
- Han, J., Lin, H., & Huang, W.** (2011). Modulating gut microbiota as an anti-diabetic mechanism of berberine. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 17(7), RA164.
- Han, Y., Xiang, Y., Shi, Y., Tang, X., Pan, L., Gao, J., ... & Lai, X.** (2021). Pharmacokinetics and pharmacological activities of berberine in diabetes mellitus treatment. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021, 1-15.
- Hanefeld, M., Ganz, X., & Nolte, C.** (2014). Hypoglycemia and cardiac arrhythmia in patients with diabetes mellitus type 2. *Herz*, 39, 312-319.
- Hao, H., Zhu, L., & Faden, H. S.** (2019). The milk-based diet of infancy and the gut microbiome. *Gastroenterology Report*, 7(4), 246-249.
- Hasan, N., & Yang, H.** (2019). Factors affecting the composition of the gut microbiota, and its modulation. *PeerJ*, 7, e7502. doi: 10.7717/peerj.7502
- Heiman, M. L., & Greenway, F. L.** (2016). A healthy gastrointestinal microbiome is dependent on dietary diversity. *Molecular metabolism*, 5(5), 317-320.
- Hitch, T. C., Hall, L. J., Walsh, S. K., Leventhal, G. E., Slack, E., de Wouters, T., ... & Clavel, T.** (2022). Microbiome-based interventions to modulate gut ecology and the immune system. *Mucosal Immunology*, 15(6), 1095-1113.

- Holy, E. W., Akhmedov, A., Lüscher, T. F., & Tanner, F. C.** (2009). Berberine, a natural lipid-lowering drug, exerts prothrombotic effects on vascular cells. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 46(2), 234-240.
- Hong, B., & Jiang, J. D.** (2021). Treating chronic diseases by regulating the gut microbiota. *Engineering*.
- Hou, K., Wu, Z. X., Chen, X. Y., Wang, J. Q., Zhang, D., Xiao, C., ... & Chen, Z. S.** (2022). Microbiota in health and diseases. *Signal transduction and targeted therapy*, 7(1), 135.
- Hu, H., Xu, K., Wang, K., Zhang, F., & Bai, X.** (2022). Dissecting the effect of berberine on the intestinal microbiome in the weaned piglets by metagenomic sequencing. *Frontiers in Microbiology*, 13, 862882.
- Hu, S., Zhao, R., Liu, Y., Chen, J., Zheng, Z., & Wang, S.** (2019). Preventive and therapeutic roles of berberine in gastrointestinal cancers. *BioMed research international*, 2019.
- Hu, Y., & Davies, G. E.** (2010). Berberine inhibits adipogenesis in high-fat diet-induced obesity mice. *Fitoterapia*, 81(5), 358-366.
- Huang, M., He, Y., Tian, L., Yu, L., Cheng, Q., Li, Z., ... & Yu, C.** (2023). Gut microbiota-SCFAs-brain axis associated with the antidepressant activity of berberine in CUMS rats. *Journal of Affective Disorders*, 325, 141-150.
- Huang, T., Yan, X., Yan, X., Huang, F., Li, J., Xiao, J., & Li, Y.** (2017). Modulation of gut microbiota by berberine and decocted *Coptis chinensis* Franch. in a high-fat diet-induced metabolic syndrome rat model. *Journal of Traditional Chinese Medical Sciences*, 4(2), 149-157.
- Hur, K. Y., & Lee, M. S.** (2015). Gut microbiota and metabolic disorders. *Diabetes & metabolism journal*, 39(3), 198-203.
- Ilyas, Z., Perna, S., Al-Thawadi, S., Alalwan, T. A., Riva, A., Petrangolini, G., ... & Rondanelli, M.** (2020). The effect of Berberine on weight loss in order to prevent obesity: A systematic review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 127, 110137.
- Imenshahidi, M., & Hosseinzadeh, H.** (2016). *Berberis vulgaris* and berberine: an update review. *Phytotherapy research*, 30(11), 1745-1764.
- Imenshahidi, M., & Hosseinzadeh, H.** (2019). Berberine and barberry (*Berberis vulgaris*): a clinical review. *Phytotherapy Research*, 33(3), 504-523.
- Jeffery, I. B., & O'Toole, P. W.** (2013). Diet-microbiota interactions and their implications for healthy living. *Nutrients*, 5(1), 234-252.
- Jiang, S., Du, P., An, L., Yuan, G., & Sun, Z.** (2013). Anti-diabetic effect of *Coptis Chinensis* polysaccharide in high-fat diet with STZ-induced diabetic mice. *International Journal of Biological Macromolecules*, 55, 118-122.
- Johnson, K. V. A.** (2020). Gut microbiome composition and diversity are related to human personality traits. *Human Microbiome Journal*, 15, 100069.
- Karakan, T., Gundogdu, A., Alagözlü, H., Ekmen, N., Ozgul, S., Tunalı, V., ... & Nalbantoglu, O. U.** (2022). Artificial intelligence-based personalized diet: A pilot clinical study for irritable bowel syndrome. *Gut Microbes*, 14(1), 2138672.
- Karlsson, F. H., Tremaroli, V., Nookaew, I., Bergström, G., Behre, C. J., Fagerberg, B., ... & Bäckhed, F.** (2013). Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature*, 498(7452), 99-103.
- Khashayar, A., Bahari, Z., Elliyeh, M., & Ghasemi, M.** (2021). Therapeutic effects of berberine in metabolic diseases and diabetes mellitus. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 31(3), 272-281.

- Kheir, M. M., Wang, Y., Hua, L., Hu, J., Li, L., Lei, F., & Du, L.** (2010). Acute toxicity of berberine and its correlation with the blood concentration in mice. *Food and Chemical Toxicology*, 48(4), 1105-1110.
- Khoshandam, A., Imenshahidi, M., & Hosseinzadeh, H.** (2022). Pharmacokinetic of berberine, the main constituent of *Berberis vulgaris* L.: A comprehensive review. *Phytotherapy Research*, 36(11), 4063-4079.
- Khosroukhavar, R., Ahmadiani, A., & Shamsa, F.** (2010). Antihistaminic and anticholinergic activity of methanolic extract of barberry fruit (*Berberis vulgaris*) in the guinea-pig ileum.
- Koenig, J. E., Spor, A., Scalfone, N., Fricker, A. D., Stombaugh, J., Knight, R., ... & Ley, R. E.** (2011). Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(supplement_1), 4578-4585.
- Kong, W. J., Wei, J., Zuo, Z. Y., Wang, Y. M., Song, D. Q., You, X. F., ... & Jiang, J. D.** (2008). Combination of simvastatin with berberine improves the lipid-lowering efficacy. *Metabolism*, 57(8), 1029-1037.
- Kong, W. J., Zhang, H., Song, D. Q., Xue, R., Zhao, W., Wei, J., ... & Jiang, J. D.** (2009). Berberine reduces insulin resistance through protein kinase C-dependent up-regulation of insulin receptor expression. *Metabolism*, 58(1), 109-119.
- Kong, W., Wei, J., Abidi, P., Lin, M., Inaba, S., Li, C., ... & Jiang, J. D.** (2004). Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins. *Nature medicine*, 10(12), 1344-1351.
- Kumar, A., Chopra, K., Mukherjee, M., Pottabathini, R., & Dhull, D. K.** (2015). Current knowledge and pharmacological profile of berberine: an update. *European journal of pharmacology*, 761, 288-297.
- Lan, J., Zhao, Y., Dong, F., Yan, Z., Zheng, W., Fan, J., & Sun, G.** (2015). Meta-analysis of the effect and safety of berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus, hyperlipemia and hypertension. *Journal of ethnopharmacology*, 161, 69-81.
- Lao-Ong, T., Chatuphonprasert, W., & Jarukamjorn, K.** (2013). Berberine Disturbs the Expression of Sex-hormone Regulated Genes in [beta]-naphthoflavone-induced Mice. *Journal of Biological Sciences*, 13(4), 271.
- Lay, C., Rigottier-Gois, L., Holmström, K., Rajilic, M., Vaughan, E. E., de Vos, W. M., ... & Doré, J.** (2005). Colonic microbiota signatures across five northern European countries. *Applied and environmental microbiology*, 71(7), 4153-4155.
- Lee, H. W., Suh, J. H., Kim, H. N., Kim, A. Y., Park, S. Y., Shin, C. S., ... & Kim, J. B.** (2008). Berberine promotes osteoblast differentiation by Runx2 activation with p38 MAPK. *Journal of Bone and Mineral Research*, 23(8), 1227-1237.
- Lee, S., Lim, H. J., Park, J. H., Lee, K. S., Jang, Y., & Park, H. Y.** (2007). Berberine-induced LDLR up-regulation involves JNK pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 362(4), 853-857.
- Lee, Y. S., Kim, W. S., Kim, K. H., Yoon, M. J., Cho, H. J., Shen, Y., ... & Kim, J. B.** (2006). Berberine, a natural plant product, activates AMP-activated protein kinase with beneficial metabolic effects in diabetic and insulin-resistant states. *Diabetes*, 55(8), 2256-2264.
- Ley, R. E., Turnbaugh, P. J., Klein, S., & Gordon, J. I.** (2006). Human gut microbes associated with obesity. *nature*, 444(7122), 1022-1023.
- Leyva-Peralta, M. A., Robles-Zepeda, R. E., Razo-Hernández, R. S., Berber, L. P., Lara, K. O., Ruiz-Bustos, E., & Gálvez-Ruíz, J. C.** (2019). Berberine as source of antiproliferative hybrid compounds: In vitro antiproliferative activity and quantitative

- structure-activity relationship. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, 19(15), 1820-1834.
- Li J, Meng P, Zhang J, He M.** Effect of berberine hydrochloride on the diversity of intestinal flora in Parkinson's disease patients. *Contrast Media Mol Imaging*. 2022;2022:8381870.
- Li, J. W., Yuan, K., Shang, S. C., & Guo, Y.** (2017). A safer hypoglycemic agent for type 2 diabetes—Berberine organic acid salt. *Journal of functional foods*, 38, 399-408.
- Li, M., Wang, B., Zhang, M., Rantalainen, M., Wang, S., Zhou, H., ... & Zhao, L.** (2008). Symbiotic gut microbes modulate human metabolic phenotypes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(6), 2117-2122.
- Li, N., Gu, L., Qu, L., Gong, J., Li, Q., Zhu, W., & Li, J.** (2010). Berberine attenuates pro-inflammatory cytokine-induced tight junction disruption in an in vitro model of intestinal epithelial cells. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 40(1), 1-8.
- Li, Q., & Zhou, J. M.** (2016). The microbiota–gut–brain axis and its potential therapeutic role in autism spectrum disorder. *Neuroscience*, 324, 131-139.
- Li, S., Wang, N., Tan, H. Y., Chueng, F., Zhang, Z. J., Yuen, M. F., & Feng, Y.** (2020). Modulation of gut microbiota mediates berberine-induced expansion of immuno-suppressive cells to against alcoholic liver disease. *Clinical and Translational Medicine*, 10(4), e112.
- Li, T., Wang, P., Guo, W., Huang, X., Tian, X., Wu, G., ... & Lei, H.** (2019). Natural berberine-based Chinese herb medicine assembled nanostructures with modified antibacterial application. *Acs Nano*, 13(6), 6770-6781.
- Li, X. X., Li, C. B., Xiao, J., Gao, H. Q., Wang, H. W., Zhang, X. Y., ... & Ji, X. P.** (2015). Berberine attenuates vascular remodeling and inflammation in a rat model of metabolic syndrome. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 38(6), 862-868.
- Li, Z., Jiang, J. D., & Kong, W. J.** (2014). Berberine up-regulates hepatic low-density lipoprotein receptor through Ras-independent but AMP-activated protein kinase-dependent Raf-1 activation. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 37(11), 1766-1775.
- Linn, Y. C., Lu, J., Lim, L. C., Sun, H., Sun, J., Zhou, Y., & Ng, H. S.** (2012). Berberine-induced haemolysis revisited: safety of *Rhizoma coptidis* and *cortex phellodendri* in chronic haematological diseases. *Phytotherapy Research*, 26(5), 682-686.
- Liu, Y. F., Wen, C. Y. Z., Chen, Z., Wang, Y., Huang, Y., & Tu, S. H.** (2016). Effects of berberine on NLRP3 and IL-1 β expressions in monocytic THP-1 cells with monosodium urate crystals-induced inflammation. *BioMed research international*, 2016.
- Liu, Y. T., Hao, H. P., Xie, H. G., Lai, L., Wang, Q., Liu, C. X., & Wang, G. J.** (2010). Extensive intestinal first-pass elimination and predominant hepatic distribution of berberine explain its low plasma levels in rats. *Drug metabolism and disposition*, 38(10), 1779-1784.
- Liu, Y., Hao, H., Xie, H., Lv, H. U. A., Liu, C., & Wang, G.** (2009). Oxidative demethylation and subsequent glucuronidation are the major metabolic pathways of berberine in rats. *Journal of pharmaceutical sciences*, 98(11), 4391-4401.
- Liu, Y., Wang, J., & Wu, C.** (2022). Modulation of gut microbiota and immune system by probiotics, pre-biotics, and post-biotics. *Frontiers in nutrition*, 8, 634897.
- Liu, Y., Zhang, L., Song, H., & Ji, G.** (2013). Update on berberine in nonalcoholic fatty liver disease. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013.

- Lkhagva, E., Chung, H. J., Ahn, J. S., & Hong, S. T.** (2021). Host factors affect the gut microbiome more significantly than diet shift. *Microorganisms*, 9(12), 2520.
- Lopetuso, L. R., Scaldaferri, F., Bruno, G., Petito, V., Franceschi, F., & Gasbarrini, A.** (2015). The therapeutic management of gut barrier leaking: the emerging role for mucosal barrier protectors. *European review for medical and pharmacological sciences*, 9(6), 1068-1076.
- Lotti, S., Dinu, M., Colombini, B., Amedei, A., & Sofi, F.** (2023). Circadian rhythms, gut microbiota, and diet: possible implications for health. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*.
- Lourenço, C., Kelly, D., Cantillon, J., Cauchi, M., Yon, M. A., Bentley, L., ... & Turner, C.** (2019). Monitoring type 2 diabetes from volatile faecal metabolome in Cushing's syndrome and single Afmid mouse models via a longitudinal study. *Scientific reports*, 9(1), 18779.
- Lv, X. Y., Li, J., Zhang, M., Wang, C. M., Fan, Z., Wang, C. Y., & Chen, L.** (2010). Enhancement of sodium caprate on intestine absorption and antidiabetic action of berberine. *Aaps Pharmscitech*, 11, 372-382.
- Lyu, Y., Li, D., Yuan, X., Li, Z., Zhang, J., Ming, X., ... & Zuo, Z.** (2022). Effects of combination treatment with metformin and berberine on hypoglycemic activity and gut microbiota modulation in db/db mice. *Phytomedicine*, 101, 154099.
- Mahmoudi, M., Zamani Taghizadeh Rabe, S., Balali-Mood, M., Karimi, G., Memar, B., Rahnema, M., ... & Riahi-Zanjani, B.** (2016). Immunotoxicity induced in mice by subacute exposure to berberine. *Journal of Immunotoxicology*, 13(2), 255-262.
- Manichanh, C., Borruel, N., Casellas, F., & Guarner, F.** (2012). The gut microbiota in IBD. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 9(10), 599-608.
- Manor, O., Dai, C. L., Kornilov, S. A., Smith, B., Price, N. D., Lovejoy, J. C., ... & Magis, A. T.** (2020). Health and disease markers correlate with gut microbiome composition across thousands of people. *Nature communications*, 11(1), 5206.
- Matsuki, T., Yahagi, K., Mori, H., Matsumoto, H., Hara, T., Tajima, S., ... & Kurokawa, K.** (2016). A key genetic factor for fucosyllactose utilization affects infant gut microbiota development. *Nature communications*, 7(1), 11939.
- Matsuoka, K., & Kanai, T.** (2015, January). The gut microbiota and inflammatory bowel disease. In *Seminars in immunopathology* (Vol. 37, pp. 47-55). Springer Berlin Heidelberg.
- Maukonen, J., & Saarela, M.** (2015). Human gut microbiota: does diet matter?. *Proceedings of the Nutrition Society*, 74(1), 23-36.
- Maukonen, J., Mättö, J., Kajander, K., Mattila-Sandholm, T., & Saarela, M.** (2008). Diversity and temporal stability of fecal bacterial populations in elderly subjects consuming galacto-oligosaccharide containing probiotic yoghurt. *International Dairy Journal*, 18(4), 386-395.
- McCubrey, J. A., Abrams, S. L., Steelman, L. S., Cocco, L., Ratti, S., Martelli, A. M., ... & Duda, P.** (2022). APR-246—The Mutant TP53 Reactivator—Increases the Effectiveness of Berberine and Modified Berberines to Inhibit the Proliferation of Pancreatic Cancer Cells. *Biomolecules*, 12(2), 276.
- Meng, L., Jia, X., Mei, Z., Huan, W., & Yufeng, Z.** (2014). UPLC-Q-TOFMS/MS analysis of berberine and gut microbiota transformed metabolites. *Journal of Xinyang Normal University (Natural Science Edition)*, 27(4), 510-514.
- Milani, C., Duranti, S., Bottacini, F., Casey, E., Turroni, F., Mahony, J., ... & Ventura, M.** (2017). The first microbial colonizers of the human gut: composition, activities,

and health implications of the infant gut microbiota. *Microbiology and molecular biology reviews*, 81(4), 10-1128.

- Ming, J., Yu, X., Xu, X., Wang, L., Ding, C., Wang, Z., ... & Ji, Q.** (2021). Effectiveness and safety of Bifidobacterium and berberine in human hyperglycemia and their regulatory effect on the gut microbiota: a multi-center, double-blind, randomized, parallel-controlled study. *Genome Medicine*, 13(1), 1-14.
- Mohammadzadeh, N., Mehri, S., & Hosseinzadeh, H.** (2017). Berberis vulgaris and its constituent berberine as antidotes and protective agents against natural or chemical toxicities. *Iranian journal of basic medical sciences*, 20(5), 538.
- Mu, Q., Kirby, J., Reilly, C. M., & Luo, X. M.** (2017). Leaky gut as a danger signal for autoimmune diseases. *Frontiers in immunology*, 8, 598.
- Mueller, S., Saunier, K., Hanisch, C., Norin, E., Alm, L., Midtvedt, T., ... & Blaut, M.** (2006). Differences in fecal microbiota in different European study populations in relation to age, gender, and country: a cross-sectional study. *Applied and environmental microbiology*, 72(2), 1027-1033.
- Muniesa, M., & Jofre, J.** (2014). Identifying and analyzing bacteriophages in human fecal samples: what could we discover?. *Future Microbiology*, 9(7), 879-886.
- Neag, M. A., Mocan, A., Echeverría, J., Pop, R. M., Bocsan, C. I., Crişan, G., & Buzoianu, A. D.** (2018). Berberine: Botanical occurrence, traditional uses, extraction methods, and relevance in cardiovascular, metabolic, hepatic, and renal disorders. *Frontiers in pharmacology*, 9, 557.
- Ng, M., Fleming, T., Robinson, M., Thomson, B., Graetz, N., Margono, C., ... & Gakidou, E.** (2014). Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The lancet*, 384(9945), 766-781.
- Och, A., Och, M., Nowak, R., Podgórska, D., & Podgórski, R.** (2022). Berberine, a herbal metabolite in the metabolic syndrome: The risk factors, course, and consequences of the disease. *Molecules*, 27(4), 1351.
- Odamaki, T., Kato, K., Sugahara, H., Hashikura, N., Takahashi, S., Xiao, J. Z., ... & Osawa, R.** (2016). Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study. *BMC microbiology*, 16(1), 1-12.
- Pan, J. F., Yu, C., Zhu, D. Y., Zhang, H., Zeng, J. F., Jiang, S. H., & Ren, J. Y.** (2002). Identification of three sulfate-conjugated metabolites of berberine chloride in healthy volunteers' urine after oral administration. *Acta Pharmacologica Sinica*, 23(1), 77-82.
- Pandozzi, C., Giannetta, E., & Tarsitano, M. G.** (2022). Phytotherapeutic approach in menopause: light and darkness. *Minerva endocrinology*.
- Pang, B., Zhao, L. H., Zhou, Q., Zhao, T. Y., Wang, H., Gu, C. J., & Tong, X. L.** (2015). Application of berberine on treating type 2 diabetes mellitus. *International journal of endocrinology*, 2015.
- Patangia, D. V., Anthony Ryan, C., Dempsey, E., Paul Ross, R., & Stanton, C.** (2022). Impact of antibiotics on the human microbiome and consequences for host health. *MicrobiologyOpen*, 11(1), e1260. doi: 10.1002/mbo3.1260
- Patil, S., Dash, R. P., Anandjiwala, S., & Nivsarkar, M.** (2013). Pharmacokinetic study of berberine from rasont and implication of lysergol for its bioavailability enhancement. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 36(3), 336-348.
- Pérez-Rubio, K. G., González-Ortiz, M., Martínez-Abundis, E., Robles-Cervantes, J. A., & Espinel-Bermúdez, M. C.** (2013). Effect of berberine administration on metabolic syndrome, insulin sensitivity, and insulin secretion. *Metabolic syndrome and related disorders*, 11(5), 366-369.

- Pirillo, A., & Catapano, A. L.** (2015). Berberine, a plant alkaloid with lipid-and glucose-lowering properties: from in vitro evidence to clinical studies. *Atherosclerosis*, 243(2), 449-461.
- Potdar, D., Hirwani, R. R., & Dhulap, S.** (2012). Phyto-chemical and pharmacological applications of *Berberis aristata*. *Fitoterapia*, 83(5), 817-830.
- Pozza, C., & Isidori, A. M.** (2018). What's behind the obesity epidemic. *Imaging in bariatric surgery*, 1-8.
- Prince, B. T., Mandel, M. J., Nadeau, K., & Singh, A. M.** (2015). Gut microbiome and the development of food allergy and allergic disease. *Pediatric Clinics*, 62(6), 1479-1492.
- Purchiaroni, F., Tortora, A., Gabrielli, M., Bertucci, F., Gigante, G., Ianiro, G., ... & Gasbarrini, A.** (2013). The role of intestinal microbiota and the immune system. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*, 17(3).
- Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K. S., Manichanh, C., ... & Wang, J.** (2010). A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *nature*, 464(7285), 59-65.
- Qiu, F., Zhu, Z., Kang, N., Piao, S., Qin, G., & Yao, X.** (2008). Isolation and identification of urinary metabolites of berberine in rats and humans. *Drug Metabolism and Disposition*, 36(11), 2159-2165.
- Rajasekaran, A., Pokhriyal, R., & Singh, Y. P.** (2009). Quantitative estimation of berberine in roots of different provenances of *Berberis aristata* DC by HPLC and study of their antifungal properties. *Pharmacognosy Magazine*, 5(20), 355-358.
- Rajilić-Stojanović, M.** (2013). Function of the microbiota. *Best practice & research Clinical gastroenterology*, 27(1), 5-16.
- Rajilić-Stojanović, M., Heilig, H. G., Molenaar, D., Kajander, K., Surakka, A., Smidt, H., & De Vos, W. M.** (2009). Development and application of the human intestinal tract chip, a phylogenetic microarray: analysis of universally conserved phylotypes in the abundant microbiota of young and elderly adults. *Environmental microbiology*, 11(7), 1736-1751.
- Rajilić-Stojanović, M., Smidt, H., & De Vos, W. M.** (2007). Diversity of the human gastrointestinal tract microbiota revisited. *Environmental microbiology*, 9(9), 2125-2136.
- Ramkumar, S., Raghunath, A., & Raghunath, S.** (2016). Statin therapy: review of safety and potential side effects. *Acta cardiologica sinica*, 32(6), 631.
- Ren, S., Ma, X., Wang, R., Liu, H., Wei, Y., Wei, S., ... & Zhao, Y.** (2021). Preclinical evidence of berberine on non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis of animal studies. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 742465.
- Rinninella, E., Tohumcu, E., Raoul, P., Fiorani, M., Cintoni, M., Mele, M. C., ... & Ianiro, G.** (2023). The role of diet in shaping human gut microbiota. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 62, 101828.
- Ruiz, L., Delgado, S., Ruas-Madiedo, P., Margolles, A., & Sánchez, B.** (2016). Proteinaceous molecules mediating *Bifidobacterium*-host interactions. *Frontiers in Microbiology*, 7, 1193.
- Ryuk, J. A., Zheng, M. S., Lee, M. Y., Seo, C. S., Li, Y., Lee, S. H., ... & Ko, B. S.** (2012). Discrimination of *Phellodendron amurense* and *P. chinense* based on DNA analysis and the simultaneous analysis of alkaloids. *Archives of pharmacal research*, 35, 1045-1054.
- Samson, S. L., & Garber, A. J.** (2014). Metabolic syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 43(1), 1-23.

- Santacroce, L., Man, A., Charitos, I. A., Haxhirexha, K., & Topi, S.** (2021). Current knowledge about the connection between health status and gut microbiota from birth to elderly. A narrative review. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, 26(6), 135-148.
- Sarna, L. K., Wu, N., Hwang, S. Y., Siow, Y. L., & O, K.** (2010). Berberine inhibits NADPH oxidase mediated superoxide anion production in macrophages. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 88(3), 369-378.
- Sayin, S.** Çorum ili Alaca ilçesinden toplanan karamuk (*Berberis vulgaris* L.) tiplerinde meyve ve çekirdeklerin biyokimyasal içeriklerinin belirlenmesi (Master's thesis, Fen Bilimleri Enstitüsü).
- Scarpellini, E., Ianiro, G., Attili, F., Bassanelli, C., De Santis, A., & Gasbarrini, A.** (2015). The human gut microbiota and virome: Potential therapeutic implications. *Digestive and Liver Disease*, 47(12), 1007-1012.
- Schmidt, J., Rotter, M., Weiser, T., Wittmann, S., Weizel, L., Kaiser, A., ... & Merk, D.** (2017). A dual modulator of farnesoid X receptor and soluble epoxide hydrolase to counter nonalcoholic steatohepatitis. *Journal of medicinal chemistry*, 60(18), 7703-7724.
- Scholtens, P. A., Oozeer, R., Martin, R., Amor, K. B., & Knol, J.** (2012). The early settlers: intestinal microbiology in early life. *Annual review of food science and technology*, 3, 425-447.
- Schwenger, K. J., Clermont-Dejean, N., & Allard, J. P.** (2019). The role of the gut microbiome in chronic liver disease: the clinical evidence revised. *JHEP Reports*, 1(3), 214-226.
- Scott, K. P., Gratz, S. W., Sheridan, P. O., Flint, H. J., & Duncan, S. H.** (2013). The influence of diet on the gut microbiota. *Pharmacological research*, 69(1), 52-60.
- Sekirov, I., Russell, S. L., Antunes, L. C. M., & Finlay, B. B.** (2010). Gut microbiota in health and disease. *Physiological reviews*.
- Seksik, P., Rigottier-Gois, L., Gramet, G., Sutren, M., Pochart, P., Marteau, P., ... & Dore, J.** (2003). Alterations of the dominant faecal bacterial groups in patients with Crohn's disease of the colon. *Gut*, 52(2), 237.
- Sender, R., Fuchs, S., & Milo, R.** (2016). Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS biology*, 14(8), e1002533.
- Sesti, G., Sciacqua, A., Fiorentino, T. V., Perticone, M., Succurro, E., & Perticone, F.** (2014). Association between noninvasive fibrosis markers and cardio-vascular organ damage among adults with hepatic steatosis. *PloS one*, 9(8), e104941.
- Shabalala, S. C., Dlodla, P. V., Mabasa, L., Kappo, A. P., Basson, A. K., Pfeiffer, C., & Johnson, R.** (2020). The effect of adiponectin in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and the potential role of polyphenols in the modulation of adiponectin signaling. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 131, 110785.
- Shan, Y. Q., Ren, G., Wang, Y. X., Pang, J., Zhao, Z. Y., Yao, J., ... & Jiang, J. D.** (2013). Berberine analogue IMB-Y53 improves glucose-lowering efficacy by averting cellular efflux especially P-glycoprotein efflux. *Metabolism*, 62(3), 446-456.
- Shan, Y., Lee, M., & Chang, E. B.** (2022). The gut microbiome and inflammatory bowel diseases. *Annual review of medicine*, 73, 455-468.
- Shi, Y., Hu, J., Geng, J., Hu, T., Wang, B., Yan, W., ... & Liu, S.** (2018). Berberine treatment reduces atherosclerosis by mediating gut microbiota in apoE^{-/-} mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 107, 1556-1563.
- Shou, J. W., Li, X. X., Tang, Y. S., Kong, B. L. H., Wu, H. Y., Xiao, M. J., ... & Shaw, P. C.** (2022). Novel mechanistic insight on the neuroprotective effect of berberine: The role of PPAR δ for antioxidant action. *Free Radical Biology and Medicine*, 181, 62-71.

- Shreiner, A. B., Kao, J. Y., & Young, V. B.** (2015). The gut microbiome in health and in disease. *Current opinion in gastroenterology*, 31(1), 69.
- Shu, X., Li, M., Cao, Y., Li, C., Zhou, W., Ji, G., & Zhang, L.** (2021). Berberine alleviates non-alcoholic steatohepatitis through modulating gut microbiota mediated intestinal FXR activation. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 750826.
- Silva, Y. P., Bernardi, A., & Frozza, R. L.** (2020). The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication. *Frontiers in endocrinology*, 11, 25.
- Simrén, M., Barbara, G., Flint, H. J., Spiegel, B. M., Spiller, R. C., Vanner, S., ... & Zoetendal, E. G.** (2012). Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut*, gutjnl-2012.
- Singh, A., Bajpai, V., Srivastava, M., Arya, K. R., & Kumar, B.** (2015). Rapid screening and distribution of bioactive compounds in different parts of *Berberis petiolaris* using direct analysis in real time mass spectrometry. *Journal of pharmaceutical analysis*, 5(5), 332-335.
- Singh, A., Zapata, R. C., Pezeshki, A., Reidelberger, R. D., & Chelikani, P. K.** (2018). Inulin fiber dose-dependently modulates energy balance, glucose tolerance, gut microbiota, hormones and diet preference in high-fat-fed male rats. *The Journal of nutritional biochemistry*, 59, 142-152.
- Singh, B., & Katare, A. K.** (2020). Botanical sources, chemistry aspects and biological functions of berberine: an updated critical review. *Botanical Leads for Drug Discovery*, 421-462.
- Singh, I. P., & Mahajan, S.** (2013). Berberine and its derivatives: a patent review (2009–2012). *Expert opinion on therapeutic patents*, 23(2), 215-231.
- Singh, J. A., & Gaffo, A.** (2020, June). Gout epidemiology and comorbidities. In *Seminars in arthritis and rheumatism* (Vol. 50, No. 3, pp. S11-S16). WB Saunders.
- Singh, R. K., Chang, H. W., Yan, D. I., Lee, K. M., Ucmak, D., Wong, K., ... & Liao, W.** (2017). Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *Journal of translational medicine*, 15(1), 1-17.
- Sola, R., Valls, R. M., Puzo, J., Calabuig, J. R., Brea, A., Pedret, A., ... & Anguera, A.** (2014). Effects of poly-bioactive compounds on lipid profile and body weight in a moderately hypercholesterolemic population with low cardiovascular disease risk: a multicenter randomized trial. *PLoS One*, 9(8), e101978.
- Srivastava, S. K., Singh Rawat, A. K., & Mehrotra, S.** (2004). Pharmacognostic evaluation of the root of *Berberis asiatica*. *Pharmaceutical biology*, 42(6), 467.
- Su, Q., & Liu, Q.** (2021). Factors affecting gut microbiome in daily diet. *Frontiers in Nutrition*, 218.
- Suau, A., Bonnet, R., Sutren, M., Godon, J. J., Gibson, G. R., Collins, M. D., & Doré, J.** (1999). Direct analysis of genes encoding 16S rRNA from complex communities reveals many novel molecular species within the human gut. *Applied and environmental microbiology*, 65(11), 4799-4807.
- Suau, R., Rico, R., López-Romero, J. M., Nájera, F., & Cuevas, A.** (1998). Isoquinoline alkaloids from *Berberis vulgaris* subsp. *australis*. *Phytochemistry*, 49(8), 2545-2549.
- Sudheer, S., Gangwar, P., Usmani, Z., Sharma, M., Sharma, V. K., Sana, S. S., ... & Nabavi, S. M.** (2022). Shaping the gut microbiota by bioactive phytochemicals: An emerging approach for the prevention and treatment of human diseases. *Biochimie*, 193, 38-63.

- Sun, H., Wang, N., Cang, Z., Zhu, C., Zhao, L., Nie, X., ... & Lu, Y. (2017). Modulation of microbiota-gut-brain axis by berberine resulting in improved metabolic status in high-fat diet-fed rats. *Obesity facts*, 9(6), 365-378.
- Tabeshpour, J., Imenshahidi, M., & Hosseinzadeh, H. (2017). A review of the effects of *Berberis vulgaris* and its major component, berberine, in metabolic syndrome. *Iranian journal of basic medical sciences*, 20(5), 557.
- Talha, J., Priyanka, M., & Akanksha, A. (2011). Hypertension and herbal plants. *Int Res J Pharm*, 2(8), 26-30.
- Tan, X. S., Ma, J. Y., Feng, R., Ma, C., Chen, W. J., Sun, Y. P., ... & Jiang, J. D. (2013). Tissue distribution of berberine and its metabolites after oral administration in rats. *PloS one*, 8(10), e77969.
- Tang, L. Q., Wei, W., Chen, L. M., & Liu, S. (2006). Effects of berberine on diabetes induced by alloxan and a high-fat/high-cholesterol diet in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 108(1), 109-115.
- Tap, J., Mondot, S., Levenez, F., Pelletier, E., Caron, C., Furet, J. P., ... & Leclerc, M. (2009). Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core. *Environmental microbiology*, 11(10), 2574-2584.
- The, H. C., & Le, S. N. H. (2022). Dynamic of the human gut microbiome under infectious diarrhea. *Current Opinion in Microbiology*, 66, 79-85.
- Thomas, A., Kamble, S., Deshkar, S., Kothapalli, L., & Chitlange, S. (2021). Bioavailability of berberine: Challenges and solutions. *Istanbul Journal of Pharmacy*, 51(1), 141-153.
- Tian, Y., Tang, G., Gao, Y., Chen, X., Zhou, Z., Li, Y., ... & Cao, Y. (2022). Carrier-free small molecular self-assembly based on berberine and curcumin incorporated in submicron particles for improving antimicrobial activity. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 14(8), 10055-10067.
- Tillhon, M., Ortiz, L. M. G., Lombardi, P., & Scovassi, A. I. (2012). Berberine: new perspectives for old remedies. *Biochemical pharmacology*, 84(10), 1260-1267.
- Tremlett, H., Bauer, K. C., Appel-Cresswell, S., Finlay, B. B., & Waubant, E. (2017). The gut microbiome in human neurological disease: a review. *Annals of neurology*, 81(3), 369-382.
- Turnbaugh, P. J., Hamady, M., Yatsuneneko, T., Cantarel, B. L., Duncan, A., Ley, R. E., ... & Gordon, J. I. (2009). A core gut microbiome in obese and lean twins. *nature*, 457(7228), 480-484.
- Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Hamady, M., Fraser-Liggett, C. M., Knight, R., & Gordon, J. I. (2007). The human microbiome project. *Nature*, 449(7164), 804-810.
- Valle, G. D., Fernández, J., Solá, E., Montoya-Castilla, I., Morillas, C., & Bañuls, C. (2023). Association between gut microbiota and psychiatric disorders: a systematic review. *Frontiers in Psychology*, 14, 1215674.
- Vallianou, N. G., Stratigou, T., & Tsagarakis, S. (2018). Microbiome and diabetes: where are we now?. *Diabetes research and clinical practice*, 146, 111-118.
- Vanhoutte, T., Huys, G., De Brandt, E., & Swings, J. (2004). Temporal stability analysis of the microbiota in human feces by denaturing gradient gel electrophoresis using universal and group-specific 16S rRNA gene primers. *FEMS microbiology ecology*, 48(3), 437-446.

- Viggiano, D., Ianiro, G., Vanella, G., Bibbò, S., Bruno, G., Simeone, G., & Mele, G.** (2015). Gut barrier in health and disease: focus on childhood. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*, 19(6).
- Vijay, A., & Valdes, A. M.** (2022). Role of the gut microbiome in chronic diseases: a narrative review. *European journal of clinical nutrition*, 76(4), 489-501.
- Wan, Y., Wang, F., Yuan, J., Li, J., Jiang, D., Zhang, J., Li H., Wang R., Tang J... & Li, D.** (2019). Effects of dietary fat on gut microbiota and faecal metabolites, and their relationship with cardiometabolic risk factors: a 6-month randomised controlled-feeding trial. *Gut*, 68(8), 1417-1429.
- Wang, G. S., & Hoyte, C.** (2019). Review of biguanide (metformin) toxicity. *Journal of intensive care medicine*, 34(11-12), 863-876.
- Wang, H., Zhang, H., Gao, Z., Zhang, Q., & Gu, C.** (2022). The mechanism of berberine alleviating metabolic disorder based on gut microbiome. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 12, 854885.
- Wang, H., Zhu, C., Ying, Y., Luo, L., Huang, D., & Luo, Z.** (2018). Metformin and berberine, two versatile drugs in treatment of common metabolic diseases. *Oncotarget*, 9(11), 10135.
- Wang, K., Feng, X., Chai, L., Cao, S., & Qiu, F.** (2017). The metabolism of berberine and its contribution to the pharmacological effects. *Drug metabolism reviews*, 49(2), 139-157.
- Wang, L., Ye, X., Hua, Y., & Song, Y.** (2018). Berberine alleviates adipose tissue fibrosis by inducing AMP-activated kinase signaling in high-fat diet-induced obese mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 105, 121-129.
- Wang, S., Ren, H., Zhong, H., Zhao, X., Li, C., Ma, J., ... & Wang, W.** (2022). Combined berberine and probiotic treatment as an effective regimen for improving postprandial hyperlipidemia in type 2 diabetes patients: a double blinded placebo controlled randomized study. *Gut Microbes*, 14(1), 2003176.
- Wang, T., Wang, N., Song, H., Xi, X., Wang, J., Hao, A., & Li, T.** (2011). Preparation of an anhydrous reverse micelle delivery system to enhance oral bioavailability and anti-diabetic efficacy of berberine. *European journal of pharmaceutical sciences*, 44(1-2), 127-135.
- Wang, X., Wang, S., Ma, J., Ye, T., Lu, M., Fan, M., ... & Gao, Z.** (2015). Pharmacokinetics in rats and tissue distribution in mouse of berberrubine by UPLC-MS/MS. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 115, 368-374.
- Wang, Y., Cui, S., Zheng, J., Li, Y., Li, P., & Hou, H.** (2020). Berberine ameliorates intestinal mucosal barrier dysfunction in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) rats. *Journal of King Saud University-Science*, 32(5), 2534-2539.
- Wang, Y., Shou, J. W., Li, X. Y., Zhao, Z. X., Fu, J., He, C. Y., ... & Jiang, J. D.** (2017). Berberine-induced bioactive metabolites of the gut microbiota improve energy metabolism. *Metabolism*, 70, 72-84.
- Wang, Y., Tong, Q., Ma, S. R., Zhao, Z. X., Pan, L. B., Cong, L., ... & Jiang, J. D.** (2021). Oral berberine improves brain dopa/dopamine levels to ameliorate Parkinson's disease by regulating gut microbiota. *Signal transduction and targeted therapy*, 6(1), 77.
- Wang, Y., Yang, R., Shan, L., & Yuan, J.** (2018). Efficacy and safety of berberine combined with benzbromarone in the treatment of hyperuricemia with gout. *Chin J Mod Drug Appl*, 12(7), 3-6.
- Wang, Y., Zheng, J., Hou, H., Zhang, J., Qi, S., Li, Y., ... & Bukhari, S. N. A.** (2020). Effects of berberine on intestinal flora of non-alcoholic fatty liver induced by high-fat diet through 16S rRNA gene segmentation. *Journal of King Saud University-Science*, 32(5), 2603-2609.

- Wang, Z., Wu, F., Zhou, Q., Qiu, Y., Zhang, J., Tu, Q., ... & Tao, J. (2022). Berberine improves vascular dysfunction by inhibiting trimethylamine-N-oxide via regulating the gut microbiota in angiotensin II-induced hypertensive mice. *Frontiers in Microbiology*, 13, 814855.
- Wei, W., Zhao, H., Wang, A., Sui, M., Liang, K., Deng, H., ... & Guan, Y. (2012). A clinical study on the short-term effect of berberine in comparison to metformin on the metabolic characteristics of women with polycystic ovary syndrome. *European journal of endocrinology*, 166(1), 99-105.
- Wei, X., Wang, C., Hao, S., Song, H., & Yang, L. (2016). The therapeutic effect of berberine in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016.
- Woodmansey, E. J., McMurdo, M. E., Macfarlane, G. T., & Macfarlane, S. (2004). Comparison of compositions and metabolic activities of fecal microbiotas in young adults and in antibiotic-treated and non-antibiotic-treated elderly subjects. *Applied and environmental microbiology*, 70(10), 6113-6122.
- Wu, C., Zhao, Y., Zhang, Y., Yang, Y., Su, W., Yang, Y., ... & Wu, S. (2022). Gut microbiota specifically mediates the anti-hypercholesterolemic effect of berberine (BBR) and facilitates to predict BBR's cholesterol-decreasing efficacy in patients. *Journal of Advanced Research*, 37, 197-208.
- Wu, G. D., Chen, J., Hoffmann, C., Bittinger, K., Chen, Y. Y., Keilbaugh, S. A., ... & Lewis, J. D. (2011). Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*, 334(6052), 105-108.
- Wu, L. G., Chen, M., & Wu, Y. (2010). Effect of berberine on hyperuricemia. *Chin J Integr Tradit West Med*, 30(6), 659-662.
- Wu, L., Xia, M., Duan, Y., Zhang, L., Jiang, H., Hu, X., ... & Li, J. (2019). Berberine promotes the recruitment and activation of brown adipose tissue in mice and humans. *Cell death & disease*, 10(6), 468.
- Wu, M., Yang, S., Wang, S., Cao, Y., Zhao, R., Li, X., ... & Liu, L. (2020). Effect of berberine on atherosclerosis and gut microbiota modulation and their correlation in high-fat diet-fed ApoE^{-/-} mice. *Frontiers in pharmacology*, 11, 223.
- Xia, X., Yan, J., Shen, Y., Tang, K., Yin, J., Zhang, Y., ... & Weng, J. (2011). Berberine improves glucose metabolism in diabetic rats by inhibition of hepatic gluconeogenesis. *PLoS one*, 6(2), e16556.
- Xie, W., Su, F., Wang, G., Peng, Z., Xu, Y., Zhang, Y., ... & Chen, R. (2022). Glucose-lowering effect of berberine on type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 4734.
- Xie, Z., Liu, X., Huang, X., Liu, Q., Yang, M., Huang, D., ... & Hou, J. (2021). Remodelling of gut microbiota by Berberine attenuates trimethylamine N-oxide-induced platelet hyperreaction and thrombus formation. *European Journal of Pharmacology*, 911, 174526.
- Xiong, P., Niu, L., Talaei, S., Kord-Varkaneh, H., Clark, C. C., Găman, M. A., ... & Zhang, J. (2020). The effect of berberine supplementation on obesity indices: A dose-response meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Complementary therapies in clinical practice*, 39, 101113.
- Xiong, R. G., Li, J., Cheng, J., Zhou, D. D., Wu, S. X., Huang, S. Y., ... & Li, H. B. (2023). The role of gut microbiota in anxiety, depression, and other mental disorders as well as the protective effects of dietary components. *Nutrients*, 15(14), 3258.
- Xu, J. H., Liu, X. Z., Pan, W., & Zou, D. J. (2017). Berberine protects against diet-induced obesity through regulating metabolic endotoxemia and gut hormone levels. *Molecular Medicine Reports*, 15(5), 2765-2787.

- Xu, P., Lv, T., Dong, S., Cui, Z., Luo, X., Jia, B., ... & Zhang, J.** (2022). Association between intestinal microbiome and inflammatory bowel disease: Insights from bibliometric analysis. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 20, 1716-1725.
- Xu, X., Yi, H., Wu, J., Kuang, T., Zhang, J., Li, Q., ... & Fan, G.** (2021). Therapeutic effect of berberine on metabolic diseases: Both pharmacological data and clinical evidence. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 133, 110984.
- Yan, F., Wang, L., Shi, Y., Cao, H., Liu, L., Washington, M. K., ... & Polk, D. B.** (2012). Berberine promotes recovery of colitis and inhibits inflammatory responses in colonic macrophages and epithelial cells in DSS-treated mice. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 302(5), G504-G514.
- Yan, H. M., Xia, M. F., Wang, Y., Chang, X. X., Yao, X. Z., Rao, S. X., ... & Gao, X.** (2015). Efficacy of berberine in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *PloS one*, 10(8), e0134172.
- Yang, F., Gao, R., Luo, X., Liu, R., & Xiong, D.** (2023). Berberine influences multiple diseases by modifying gut microbiota. *Frontiers in Nutrition*, 10.
- Yang, Y. N., Wang, Q. C., Xu, W., Yu, J., Zhang, H., & Wu, C.** (2022). The berberine-enriched gut commensal *Blautia producta* ameliorates high-fat diet (HFD)-induced hyperlipidemia and stimulates liver LDLR expression. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 155, 113749.
- Yao, Y., Chen, H., Yan, L., Wang, W., & Wang, D.** (2020). Berberine alleviates type 2 diabetic symptoms by altering gut microbiota and reducing aromatic amino acids. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 131, 110669.
- Yatsunenkov, T., Rey, F. E., Manary, M. J., Trehan, I., Dominguez-Bello, M. G., Contreras, M., ... & Gordon, J. I.** (2012). Human gut microbiome viewed across age and geography. *nature*, 486(7402), 222-227.
- Ye, M., Fu, S., Pi, R., & He, F.** (2009). Neuropharmacological and pharmacokinetic properties of berberine: a review of recent research. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 61(7), 831-837.
- Yin, J., Gao, Z., Liu, D., Liu, Z., & Ye, J.** (2008). Berberine improves glucose metabolism through induction of glycolysis. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*.
- Yin, J., Zhang, H., & Ye, J.** (2008). Traditional Chinese medicine in treatment of metabolic syndrome. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)*, 8(2), 99-111.
- Yoo, J. Y., Groer, M., Dutra, S. V. O., Sarkar, A., & McSkimming, D. I.** (2020). Gut microbiota and immune system interactions. *Microorganisms*, 8(10), 1587. doi: 10.3390/microorganisms8101587
- Yu, C., Zhang, H., & Pan, J. F.** (2000). Determination and preliminary studies of metabolism of berberine in human urine after oral administration. *Chinese Journal of Clinical Pharmacology*, 16(1), 36-39.
- Yue, S. J., Liu, J., Wang, W. X., Wang, A. T., Yang, X. Y., Guan, H. S., ... & Yan, D.** (2019). Berberine treatment-emergent mild diarrhea associated with gut microbiota dysbiosis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 116, 109002.
- Zhang, C., Zhao, R., Yan, W., Wang, H., Jia, M., Zhu, N., ... & Lei, H.** (2016). Compositions, formation mechanism, and neuroprotective effect of compound precipitation from the traditional Chinese prescription Huang-Lian-Jie-Du-Tang. *Molecules*, 21(8), 1094.
- Zhang, J. D., Liu, J., Zhu, S. W., Fang, Y., Wang, B., Jia, Q., ... & Duan, L. P.** (2021). Berberine alleviates visceral hypersensitivity in rats by altering gut microbiome and

- suppressing spinal microglial activation. *Acta Pharmacologica Sinica*, 42(11), 1821-1833.
- Zhang, L., Han, L., Ma, J., Wu, T., Wei, Y., Zhao, L., & Tong, X.** (2022). Exploring the synergistic and complementary effects of berberine and paeoniflorin in the treatment of type 2 diabetes mellitus by network pharmacology. *European Journal of Pharmacology*, 919, 174769.
- Zhang, L., Wu, X., Yang, R., Chen, F., Liao, Y., Zhu, Z., ... & Wang, L.** (2021). Effects of berberine on the gastrointestinal microbiota. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 10, 588517.
- Zhang, Q., Qian, Z., Pan, L., Li, H., & Zhu, H.** (2012). Hypoxia-inducible factor 1 mediates the anti-apoptosis of berberine in neurons during hypoxia/ischemia. *Acta Physiologica Hungarica*, 99(3), 311-323.
- Zhang, Q., Xiao, X., Feng, K., Wang, T., Li, W., Yuan, T., ... & Wang, H.** (2010). Berberine moderates glucose and lipid metabolism through multipathway mechanism. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011.
- Zhang, Q., Xiao, X., Li, M., Li, W., Yu, M., Zhang, H., ... & Zheng, J.** (2014). Berberine moderates glucose metabolism through the GnRH-GLP-1 and MAPK pathways in the intestine. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 14, 1-10.
- Zhang, S., Li, T., Xie, J., Zhang, D., Pi, C., Zhou, L., & Yang, W.** (2021). Gold standard for nutrition: a review of human milk oligosaccharide and its effects on infant gut microbiota. *Microbial cell factories*, 20(1), 1-16.
- Zhang, W., Xu, J. H., Yu, T., & Chen, Q. K.** (2019). Effects of berberine and metformin on intestinal inflammation and gut microbiome composition in db/db mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 118, 109131.
- Zhang, X., Han, Y., Huang, W., Jin, M., & Gao, Z.** (2021). The influence of the gut microbiota on the bioavailability of oral drugs. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 11(7), 1789-1812.
- Zhang, X., Zhao, Y., Xu, J., Xue, Z., Zhang, M., Pang, X., ... & Zhao, L.** (2015). Modulation of gut microbiota by berberine and metformin during the treatment of high-fat diet-induced obesity in rats. *Scientific reports*, 5(1), 14405.
- Zhang, X., Zhao, Y., Zhang, M., Pang, X., Xu, J., Kang, C., ... & Zhao, L.** (2012). Structural changes of gut microbiota during berberine-mediated prevention of obesity and insulin resistance in high-fat diet-fed rats.
- Zhang, Y., & Zhang, H.** (2013). Microbiota associated with type 2 diabetes and its related complications. *Food Science and Human Wellness*, 2(3-4), 167-172.
- Zhang, Y., Cui, Y. L., Gao, L. N., & Jiang, H. L.** (2013). Effects of β -cyclodextrin on the intestinal absorption of berberine hydrochloride, a P-glycoprotein substrate. *International journal of biological macromolecules*, 59, 363-371.
- Zhang, Y., Gu, Y., Ren, H., Wang, S., Zhong, H., Zhao, X., ... & Wang, W.** (2020). Gut microbiome-related effects of berberine and probiotics on type 2 diabetes (the PREMOT study). *Nature communications*, 11(1), 5015.
- Zhang, Y., Li, X., Zou, D., Liu, W., Yang, J., Zhu, N., ... & Ning, G.** (2008). Treatment of type 2 diabetes and dyslipidemia with the natural plant alkaloid berberine. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(7), 2559-2565.
- Zhang, Y., Wang, X., Sha, S., Liang, S., Zhao, L., Liu, L., ... & Wu, K.** (2012). Berberine increases the expression of NHE3 and AQP4 in sennosideA-induced diarrhoea model. *Fitoterapia*, 83(6), 1014-1022.
- Zhao, J. D., Li, Y., Sun, M., Yu, C. J., Li, J. Y., Wang, S. H., ... & Fang, Z. H.** (2021). Effect of berberine on hyperglycaemia and gut microbiota composition in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. *World Journal of Gastroenterology*, 27(8), 708.

- Zhao, J. V., Yeung, W. F., Chan, Y. H., Vackova, D., Leung, J. Y., Ip, D. K., ... & Schooling, C. M.** (2021). Effect of berberine on cardiovascular disease risk factors: a mechanistic randomized controlled trial. *Nutrients*, 13(8), 2550.
- Zhao, J. V., Yeung, W. F., Chan, Y. H., Vackova, D., Leung, J. Y., Ip, D. K., ... & Schooling, C. M.** (2021). Effect of berberine on cardiovascular disease risk factors: a mechanistic randomized controlled trial. *Nutrients*, 13(8), 2550.
- Zhao, Y., Roy, S., Wang, C., & Goel, A.** (2022). A combined treatment with Berberine and Andrographis exhibits enhanced anti-cancer activity through suppression of DNA replication in colorectal cancer. *Pharmaceuticals*, 15(3), 262.
- Zhao, Y., Yan, D., Wang, J., Zhang, P., & Xiao, X.** (2010). Anti-fungal effect of berberine on *Candida albicans* by microcalorimetry with correspondence analysis. *Journal of thermal analysis and calorimetry*, 102, 49-55.
- Zhao, Y., Yang, Y. Y., Yang, B. L., Du, Y. W., Ren, D. W., Zhou, H. M., ... & Wu, S. X.** (2021). Efficacy and safety of berberine for dyslipidemia: study protocol for a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Trials*, 22, 1-8.
- Zheng, D., Liwinski, T., & Elinav, E.** (2020). Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell research*, 30(6), 492-506.
- Zhu, L., Zhang, D., Zhu, H., Zhu, J., Weng, S., Dong, L., ... & Shen, X.** (2018). Berberine treatment increases *Akkermansia* in the gut and improves high-fat diet-induced atherosclerosis in *Apoe*^{-/-} mice. *Atherosclerosis*, 268, 117-126.
- Zhu, Q., Gao, R., Wu, W., & Qin, H.** (2013). The role of gut microbiota in the pathogenesis of colorectal cancer. *Tumor Biology*, 34, 1285-1300.
- Zhu, X., Bian, H., & Gao, X.** (2016). The potential mechanisms of berberine in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Molecules*, 21(10), 1336.
- Zoetendal, E. G., Akkermans, A. D., & De Vos, W. M.** (1998). Temperature gradient gel electrophoresis analysis of 16S rRNA from human fecal samples reveals stable and host-specific communities of active bacteria. *Applied and environmental microbiology*, 64(10), 3854-3859.
- Zoetendal, E. G., Akkermans, A. D., Akkermans-van Vliet, W. M., de Visser, J. A. G., & de Vos, W. M.** (2001). The host genotype affects the bacterial community in the human gastrointestinal tract. *Microbial ecology in health and disease*, 13(3), 129-134.
- Zuo, F., Nakamura, N., Akao, T., & Hattori, M.** (2006). Pharmacokinetics of berberine and its main metabolites in conventional and pseudo germ-free rats determined by liquid chromatography/ion trap mass spectrometry. *Drug Metabolism and Disposition*, 34(12), 2064-2072.

ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad : Damla Beyazgül

ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans:** 2019, Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik
- **Yüksek Lisans:** 2024, Haliç Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Beslenme ve Diyetetik Tezli Yüksek Lisans Programı

MESLEKİ DENEYİM:

Kurum	Unvan	Süre
Enbiosis Biyoteknoloji A.Ş.	Baş Diyetisyen	2019-2022
Farmatek İç Ve Dış Ticaret A.Ş.	Diyetisyen	2022-HALEN

