



T.C.
ACIBADEM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SİMBİYOTİK KULLANIMININ BAĞIRSAK MİKROBİOTA
ÜZERİNE ETKİSİ**

REZZAN MERVE DAMAR
YÜKSEK LİSANS TEZİ

BESLENME VE DİYETETİK

DANIŞMAN
Prof. Dr. Murat BAŞ

İSTANBUL-2018



T.C.
REPUBLIC OF TURKEY
ACIBADEM MEHMET ALİ
AYDINLAR UNIVERSITY
INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

THE EFFECT OF SYMBIOTIC USE GUT MICROBIOTA

REZZAN MERVE DAMAR
MASTER THESIS

DEPARTMENT of NUTRITION and DIETETICS

SUPERVISOR
Prof. Dr. Murat BAŞ

İSTANBUL 2018

BEYAN

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

Rezzan Merve DAMAR

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez sürecinde bilgi, tecrübe ve emeğini esirgemeyip değerli görüşlerini benimle paylaşan, mesleki alanda ilerlememi sağlayan, içtenliğini ve desteğini her an yanımda hissettiğim değerli danışmanım sayın “Prof. Dr. Murat BAŞ”a,

Desteğini esirgemeyen Hitit Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü “Arş. Gör. Gamze ÇAĞATAY”a,

Hayatımın her evresinde varlıklarını her zaman yanımda hissettiren, sevgi ve özverileriyle bugünlere gelmemi sağlayan başta canım ANNEME ve en zor anlarımda beni yüreklendiren CANIM AİLEME,

SONSUZ TEŞEKKÜR EDERİM ...



İÇİNDEKİLER DİZİNİ

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	ii
KISALTMA VE SEMBOLLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
TABLOLAR DİZİNİ	vi
GRAFİKLER DİZİNİ	vii
ÖZET	viii
SUMMARY	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Probiyotikler	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Tarihçe.....	3
2.1.3. Probiyotiklerin Özellikleri.....	4
2.1.4. Probiyotiklerin Etki Mekanizması.....	5
2.1.5. Probiyotik Mikroorganizmaların Morfolojisi.....	6
2.1.6. Probiyotiklerin Biyolojik Etkileri.....	7
2.1.7. Probiyotiklerin Antibakteriyel Mekanizması	7
2.1.8. Probiyotiklerin Antioksidan Mekanizmaları	7
2.1.9. Probiyotiklerin Adhezyon Mekanizması	8
2.1.10. Probiyotiklerin Antiapoptotik Etkisi	8
2.1.11. Probiyotiklerin İmmünite Üzerine Etkileri.....	8
2.1.12. Probiyotik Olarak Kullanılan Mikroorganizmalar	10
2.1.2. Prebiyotikler	11
2.1.2.1. Tanım	11
2.1.2.2. Prebiyotiklerin Özellikleri.....	12
2.1.2.3. Prebiyotiklerin Sağlık Üzerine Etkileri.....	16
2.1.2.4. Deneysel Çalışmalarda Geçen Prebiyotikler.....	21
2.1.2.4.1. Laktuloz	21
2.1.2.4.2. Galaktooligosakkaritler.....	22
2.1.2.4.3. İsomaltooligosakkaritler (IMO).....	22
2.1.2.4.4. Ksilooligosakkaritler (XO)	23
2.1.2.4.5. Glikooligosakkaritler (GOS)	23
2.1.2.4.6. Soya Oligosakkaritleri	23
2.1.2.4.7. Fruktooligosakkaritler (FOS).....	24
2.1.2.4.8. İnülin.....	25
2.1.3. Simbiyotikler	27
2.2. Bağırsak Mikrobiotası	29
3. MATERYAL VE YÖNTEM	31
3.1. Etik Kurul Onayı.....	31
3.2. Örneklem Seçimi	31
3.3. Araştırmanın Protokolü	31
3.4. Verileri Toplama ve Değerlendirme	32
3.4.1. Kişisel Özellikler.....	32
3.4.2. 24 Saatlik Besin Tüketim Kaydı	32
3.4.3 Fiziksel Aktivite Kaydı	32

3.4.4 Antropometrik Ölçümler	32
3.4.5 Dışkı Parametreleri	33
3.5. Mikrobiota Analizleri	33
3.5.1. DNA İzolasyonu	34
3.5.2. DNA Miktar ve Saflık Tayini.....	34
3.5.3. Kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu (qPCR) Analizi	34
3.5.3.1. Primer Seçimi.....	34
3.5.3.2. Kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu.....	35
4. BULGULAR	37
4.1. Kişisel Bilgilere İlişkin Bulgular	37
4.2. Fiziksel Aktivite Alışkanlıklarına İlişkin Bulgular.....	38
4.3. Dışkılama Alışkanlığına İlişkin Bulgular	38
4.4. Antropometrik Ölçümlere İlişkin Bulgular	40
4.5. Bölümlendirilmiş Vücut Analiz Sonuçlarına İlişkin Bulgular	40
4.6. Besin Analiz Sonuçları	41
4.7. Dışkı Analiz Sonuçları.....	41
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	58
KAYNAKLAR	60
EKLER.....	71

KISALTMA VE SEMBOLLER

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
°C	Santigrat derece
CO ₂	Karbon dioksit
Ct	Treshold cycle, eşik döngü
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
G	Gram
g/L	litrede gram oluşturan birim
HDL	high density lipoprotein
IgA	İmmünglobulin A
kg/ m ²	Metre karede kilogramoluşturan birim
Kkal	Kilokalori
Kj/g	Kiloj
Kob	koloni oluşturan birim
KZYA	Kısa zincirli yağ asidi
L	Litre
LDL	Low Density Lipoprotein
mg	Miligram
µm	Mikrometre
mm	Milimetre
NF-Kb	Nuclear Factor-κB
Ng	Nanogram
µl	mikrolitre
O ₂	oksijen
pH	Hidrojen gücü
PPARγ	Peroxisome proliferator activated receptor

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Prebiyotiklerin metabolizmadaki davranışları	14
Şekil 2. Bağırsak mikroflorasının protein ve karbonhidrat fermantasyonu	18
Şekil 3. Oligosakkaritlerin bağırsak bakterileri tarafından fermantasyonu sonucu ortaya çıkan kısa zincirli yağ asitleri ve bunların sağlık üzerindeki olumlu etkileri	20
Şekil 4. Bağırsak florasını etkileyen faktörler	30
Şekil 5. Bristol Dışkı Ölçeği	33



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Probiyotik bakterilerin biyolojik etkileri .	9
Tablo 2. Probiyotik olarak kullanılan bakteriler	11
Tablo 3. Prebiyotik gıda bileşenleri	15
Tablo 4. Sindirilemeyen oligosakkaritlerin fizyolojik önemi ve sağlık üzerine etkileri .	17
Tablo 5. Katılımcıların demografik özelliklerinin dağılımı	37
Tablo 6. Katılımcıların düzenli spor yapıp yapmama durumlarına göre dağılımı	38
Tablo 7. Katılımcıların dışkı kıvamlarının Bristol Dışkı Skalasına göre dağılımı	39
Tablo 8. Katılımcıların 14 günlük bağırsak alışkanlıkları ortalaması	39
Tablo 9. Katılımcıların antropometrik ölçümlerine ilişkin ortalama değerleri	40
Tablo 10. Katılımcıların bölümlendirilmiş vücut analiz sonuçları	40
Tablo 11. Katılımcıların 14 günlük besin analiz sonuçları	41
Tablo 12. Katılımcıların dışkı analiz sonuçlarına göre bağırsak mikrobiota sonuçları	41
Tablo 13. Katılımcıların yaşı ile bağırsak mikrobiota düzeyleri arasındaki ilişki	42
Tablo 14. Katılımcıların vitamin veya mineral kullanıp kullanmama durumuna göre bağırsak mikrobiota düzeylerinin karşılaştırılması	43
Tablo 15. Katılımcıların düzenli spor yapıp yapmama durumuna göre bağırsak mikrobiota düzeylerinin karşılaştırılması	44
Tablo 16. Katılımcıların dışkı türleri ile bağırsak mikrobiota düzeyleri arasındaki ilişki	45
Tablo 17. Katılımcıların defekasyon sıklığı ile bağırsak mikrobiota düzeyleri arasındaki ilişki	46
Tablo 18. Katılımcıların şişkinlik şikayeti ile bağırsak mikrobiota düzeyleri arasındaki ilişki	46
Tablo 19. Katılımcıların karın ağrısı şikayeti ile bağırsak mikrobiota düzeyleri arasındaki ilişki	47
Tablo 20. Katılımcıların gaz oluşumu sıklığı ile bağırsak mikrobiota düzeyleri arasındaki ilişki	47
Tablo 21. Katılımcıların barsak hareket sesleri sıklığı ile bağırsak mikrobiota düzeyleri arasındaki ilişki	48
Tablo 22. Katılımcıların BKİ düzeyleri ile bağırsak mikrobiota düzeyleri arasındaki ilişki	48
Tablo 23. Katılımcıların bölümlendirilmiş vücut analiz ölçüleri ile bağırsak mikrobiota düzeyleri arasındaki ilişki	49
Tablo 24. Katılımcıların günlük aldıkları enerji, su, protein, yağ, karbonhidrat, lif, disakkarit, polisakkarit, oligosakkarit, kafein alımlarının ile bağırsak mikrobiota düzeyleri arasındaki ilişki	51

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Katılımcıların dışkı analiz sonuçlarına göre bağırsak mikrobiota sonuçları	42
Grafik 2. Katılımcıların vitamin veya mineral kullanıp kullanmama durumuna göre bağırsak mikrobiota düzeyleri.....	43
Grafik 3. Katılımcıların düzenli spor yapıp yapmama durumuna göre bağırsak mikrobiota düzeyleri	44



ÖZET

Sağlıklı yetişkinlerde simbiyotik kullanımının bağırsak mikrobiotası üzerindeki etkisinin belirlenmesi amacıyla yapılan çalışmaya Ocak 2017-Nisan 2017 tarihleri arasında Çorum Özel Hastanesi Diyet Polikliniği'ne başvuran toplam 19 birey dahil edilmiştir. Çalışmada veri toplama aracı olarak anket yöntemi kullanılmıştır. Anketler yüz yüze görüşme yönemiyle uygulanmıştır. Simbiyotik olarak bileşiminde canlı kurutulmuş dondurulmuş *Lactobacillus acidophilus* LA-5 ve *Bifidobacterium animalis lactis* BB-12, 2 milyar koloni oluşturan inülin (154,35 mg) ve oligofruktoz (17,15mg) içeriğiyle, sert selüloz kapsül (BAKSO), günde 2 kere kullanılmıştır. Bireylerden alınan dışkı örnekleri çalışmadan önce ve 14 gün sonra olmak üzere incelenmiştir. Tedavi öncesi ve tedavi süreleri boyunca gönüllülere bağırsak alışkanlıklarında yer alan, Bristol Dışkı Ölçeği, mide ve bağırsak şişkinliği, karın ağrısı, bağırsak sesleri ve gaz sıklığı ayrıntılı şekilde kaydedilmiştir. Çalışmadan elde edilen veriler SPSS 18.0 paket programı ile analiz edilmiştir. Yapılan analizler neticesinde karın ağrısı şikayeti sıklığı ile ikinci gaita numunelerinde saptanan *Bacterioides* türlerinin yoğunluğu arasında pozitif yönlü, orta düzeyde ($r=0.505$) ve anlamlı bir ilişki ($p=0.028$; $p<0.05$) olduğu tespit edilmiştir. Herhangi bir nedenden ötürü vitamin veya mineral takviyesi alan bireylerde birinci gaita örneklerinde *Bifidobacterium* türleri yoğunluğunun anlamlı şekilde yüksek olduğu ($p=0.021$; $p<0.05$), diğer gruplar arasında ise anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir. Ortalama döngü eşiği (CT) değerine göre yapılan karşılaştırma neticesinde hastalardan alınan ikinci gaita numunelerinde *Bacterioides*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* türlerinin ve toplam bakteri düzeyinin ilk gaita numunelerine göre daha yüksek olduğu ancak gruplar arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. Günlük alınan disakkarit alımıyla katılımcıların ikinci gaita numunelerinde tespit edilen *Lactobacillus* türleri düzeyi arasında pozitif yönlü, orta kuvvette ($r=0.536$) ve anlamlı bir ilişki ($p=0.018$; $p<0.05$) tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Simbiyotik, Mikrobiota, *Bacterioides*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*

SUMMARY

A total of 19 volunteers from Çorum Special Hospital Diet Polyclinic between January 2017 and April 2017 were included in the study to determine the effect of symbiotic use on healthy microbes in healthy adults. Survey method was used as data collection tool in the study. Questionnaires were administered face to face. Baked capsules were used twice daily, containing 2 billion colony-forming hard cellulose capsules inulin (154,35 mg) and oligofructose (17,15 mg), both simviyotically alive and frozen in *Lactobacillus acidophilus* LA-5 and *Bifidobacterium animalis lactis* BB-12. Stool specimens taken before and 14 days after starting volunteers were included in the study. Intestinal habits, stomach and intestinal bloating, abdominal pain, intestinal voices, and gas intolerance included in the Bristol Stool Scale were recorded in detail during pre-treatment and during treatment periods. Data obtained without study were analyzed with SPSS 18.0 package program. As a result of the analyzes made, it was determined that there was a positive (moderate) ($r=0.505$) and significant relationship ($p=0.028$; $p<0.05$) between the frequency of abdominal pain complaints and the intensity of *Bacterioides* species detected in second gaita samples. The level of total bacterial species detected in the second gaita samples was negatively, moderately ($r=-0.563$) and significant ($p<0.05$). *Lactobacillus* species detected in the second gaita samples of the ones who stated that they regularly play sports and total bacteria species of the same duration were found to be higher than those who do not regularly play sports. As a result of the comparison according to the average cycle threshold (CT) value, it was determined that the second gaita samples taken from the patients had higher *Bacterioides*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* species and total bacterial levels than the first gaita samples but the difference between the groups was not statistically significant. There was a positive, moderate ($r=0.536$) and significant relationship ($p=0.018$; $p<0.05$) between daily disaccharide ratio and *Lactobacillus* species levels detected in the second gaita samples of the participants.

Keywords: Symbiotics, Microbiota, *Bacterioides*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*

1. GİRİŞ

Sağlıklı bir insanda yararlı mikroorganizmalar daha baskın ve vücut hücreleri ile birlikte uyumlu bir şekilde çalışmaktadır (1). Günümüzde ise insanların diyetlerinde rafine edilmiş, işlenmiş gıdalar yer almaktadır. Ayrıca hareketsiz yaşam, stres, antibiyotik kullanımı, sigara ve alkol kullanımı gibi etkenler, sağlıklı bir yaşam için olumsuz etkiler oluşturmaktadır. Bu durumdan bağırsak florası da olumsuz etkilenmekte ve sayıları azalmaktadır. Bu nedenlerden dolayı bağırsak florasını uygun sayıda tutabilmek için ekstradan probiyotik takviyeleri yapma gereği doğmuştur (2).

Probiyotik mikroorganizmalar, bağırsak sisteminin mikrobiyal dengesini düzenleyerek yararlı etkiler göstermektedir. Probiyotiklerin bu yararlı etkileri, patojen mikroorganizmaların sayılarını azaltmak, mikrobiyal metabolizmayı (enzimatik aktiviteyi) değiştirmek, bağışıklık sistemini iyileştirmek mekanizmaları üzerinden gerçekleşmektedir (3).

Probiyotiklerin ihtiyaç duyduğu besin maddeleri olan prebiyotikler sindirilmeyen gıda bileşenidir. Kolon bakterilerinin çoğalmalarını sağlayan, aktivitelerini artıran, kolonize olmalarını kolaylaştıran ve fermente olabilen gıda katkılarıdır (3, 4).

Sinbiyotikler, probiyotiklerle birlikte prebiyotiklerin karıştırılarak hazırlanmasıyla oluşan besin ve destek amaçlı ürünlerdir. Probiyotiklerin besin maddesi olan prebiyotiklerle birlikte verilmesi ile onların daha uzun süre canlı kalabileceği düşünülmektedir. Böylece sinbiyotiklerin sağlığa olumlu etkileri, probiyotik ve prebiyotiklerin ayrı ayrı uygulanmalarına göre daha fazla olacağı ön görülmektedir (5).

Bu çalışmanın amacı, sağlıklı yetişkinlerde, simbiyotik kullanımının bağırsak mikrobiotası üzerindeki değişikliği üzerine etkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Probiyotikler

2.1.1. Tanım

Probiyotik kelimesi Yunanca “yaşam için” manasına gelen “pro biyo” sözcüklerinden gelmekte olup ilk kez Lilli ve Stillwell tarafından 1965 yılında “Bir mikroorganizmanın salgıladığı ve diğer canlının gelişmesine yardımcı olan metabolitler” olarak kullanılmıştır. Sperti tarafından 1971’de bu terim, mikrobiyal çoğalmaya yardımcı doku ekstraktları için kullanılmıştır (6, 7, 8).

Günümüze en yakın anlamında ise ilk olarak Parker tarafından 1974 yılında kullanılmış olup intestinal mikrobiyal dengeyi sağlayan mikroorganizmalar ve metabolitler olarak tanımlanmıştır. Parker tarafından yapılan probiyotik tanımındaki metabolitler ifadesi çıkarıldığında günümüzdeki anlamı tam olarak ortaya çıkmaktadır (8, 9).

Guarner’a (10) göre probiyotikler, gıdalar ile yeterli düzeyde alındıkları zaman beslenmenin yanı sıra sağlığa olumlu yönde etkide bulunan canlı mikroorganizmalardır.

Salminen (11) tarafından yapılan tanıma göre probiyotikler, insan sağlığını ve beslenmesini iyi yönde etkileyen canlı mikroorganizmalarla fermente edilmiş olan süt ürünleridir.

Yukarıdaki tanımlamalardan ve açıklamalardan da görüleceği üzere probiyotikler kısaca intestinal sistemde mikrobiyal floranın dengesini pozitif yönde artırıcı etkiye sahip olan tek canlı ya da karışım mikrobiyal gıda katkı maddeleridir (12).

Probiyotik bakteriler sağlıklı insanın vücut mukoz membranı ve intestinal sistemin epitel hücre yüzeyinde yaşayan, kolonize olan mikroorganizmalardır (13). Mikrobiyal flora dengesini sağlayıp, mukozal ve sistemik immüniteyi stimüle ederler.

İnsan sindirim sistemi mikroorganizma florasında yaşamakta olan yaklaşık 500 farklı türde patojen ve/veya yararlı (probiyotik) mikroorganizma bulunmaktadır. Patojen mikroorganizmalar, bilinçsiz antibiyotik kullanımıyla artar ve probiyotiklerle rekabet ederler (14, 15, 16).

Probiyotik bakteriler, barsak duvar epitel hücreleri olan mukozadan salgılanan mukoz salgısında çoğalabilmekte olup, bu salgıda bulunan müsin enerji kazanımında kullanılmaktadır. Gastrointestinal sisteme geçen probiyotiklerin canlılığını koruyabilmesi ve etkin olabilmesi için sindirim pH' ına, safra tuzuna karşı dirençli olmasına, barsak hücre duvarlarına tutunarak koloni oluşturmaya bağlıdır (16).

2.1.2. Tarihçe

Bazı bakterilerin insan sağlığında aktif rol oynadığı ilk kez 1908'de Rus bilim adamı "Eli Metchnikoff" tarafından, barsakta kolonize zararlı mikropların yararlılarla değiştirilebileceğini ileri sürülmüştür. "Metchnikoff", Bulgaristan ve Batı Rusya gibi fermente süt tüketiminin fazla olduğu Avrupa'nın çeşitli kesimlerinde ki yerel halkın florasını oluşturan bu bakteriye "*Lactobacillus bulgaricus*" adını vermiştir.

"Henry Tissier" tarafından 20. yy. başında Bifidobacteri ilk kez anne sütünde tespit edilmiştir. Anne sütü ile beslenen bebeklerin bağırsak florasında bu bakteriye bolca rastlanmış, yeni doğanları ishalden koruduğunu tespit etmiştir. Daha sonra çeşitli araştırmacılar probiyotiklerin çeşitli türlerini kullanarak değişik hastalıkların tedavisi ve önlenmesi ile ilgili çalışmalar yapmıştır. "*Lactobacillus acidophilus*" 1935'de keşfedilmiştir. İnsan sindirim sistemine verildiğinde çok aktif olduğu saptanmıştır. Probiyotik tanımı ilk kez 1953 yılında "Kollath" tarafından kullanılmıştır. "Fuller" tarafından 1980'li yıllarda probiyotikler "konağın bağırsak mikrobiyal dengesini iyileştirerek yararlı etkiler sağlayan canlı mikroorganizmalı besin desteği" olarak tanımlanmıştır. Probiyotikler günümüzde birçok hastalıkta ve patolojik durumda kullanılmaktadır (16, 17).

2.1.3. Probiyotiklerin Özellikleri

Probiyotik mikroorganizmaların başarılı olabilmeleri için bazı özellikler taşıyor olması gereklidir. Probiyotikler (18, 19, 20);

- Konakçı için güvenilir olmalı,
- İmmün sistemi düzenlemeli,
- Kullanılacağı konakçının türünden elde edilmiş olmalı,
- Tanımlama ve tiplendirmesinin iyi yapılmış olmalı,
- Patojen ve toksik özelliklerinin bulunmamalı (enterotoksin ve sitokin yapımı, enteroinvazivite, patojenik adhezyon, hemoliz, antibiyotik direnç geni taşıma dahil),
- Mide asidi ve safra pankreatik asitlerine dirençli olmalı,
- Antimikrobiyal maddeler salgılayabilmeli,
- Besin katkı maddelerine dirençli olmalı,
- İşleme koşullarına karşı dirençli olmalı,
- Barsak epiteline tutunabilmeli,
- Gastrointestinal sistemde geçici olarak kolonize olabilmeli,
- Konakçı sağlığı üzerinde gösterilmiş yararlı etkiler yapmalı,
- Patojen bakterilerin tutunmasını inhibe etmeli,
- Yüksek sayılarda canlı mikroorganizma içermeli,
- Bağırsaklarda canlı kalabilmeli, metabolik aktivitesini sürdürebilmeli,
- Saklama ve kullanım sırasında canlılığını sürdürebilmeli,

- Doğal flora ya adapte olabilmeli, onları dışlayıp yerlerine geçmemelidir.

Probiyotik mikroorganizmaların insan kaynaklı olma ve canlı olma özellikleri göreceli bir kriterdir. *Saccharomyces boulardii*, insan kaynaklı olmadığı halde insanlar için kullanılır. Bu nedenle “biyoterapötik ajan” ifadesinin kullanılması daha doğru bir ifade olacaktır (21).

2.1.4. Probiyotiklerin Etki Mekanizması

Probiyotik mikroorganizmalar, bağırsak sisteminin mikrobiyal dengesini düzenleyerek yararlı etki göstermektedir (13, 22). Probiyotiklerin bu yararlı etkileri 3 mekanizma üzerinden gerçekleşmektedir (23):

1. Patojen mikroorganizmaların sayılarını azaltmak;

- Antimikrobiyal bileşikler üretmeleri,
- Besin maddeleri için rekabet etmeleri,
- Kolonizasyon bölgeleri için rekabet etmeleri.

2. Mikrobiyal metabolizmayı (enzimatik aktiviteyi) değiştirmek;

- Sindirim sistemini düzenleyen enzimlerin üretimi,
- Amonyak, amin veya toksik enzimlerin üretiminin azalması,
- Barsak duvarının fonksiyonlarının iyileştirilmesi.

3. Bağışıklık sistemini iyileştirmek;

- Antikor düzeyinin artması,
- Makrofaj aktivitesinin artması.

2.1.5. Probiyotik Mikroorganizmaların Morfolojisi

Probiyotik bakteriler, gram (+), sporsuz ve çomak şeklindeki bakteriler olup bunlardan *Lactobacillus acidophilus* (*Lb.acidophilus*), gram (+), uçları yuvarlak, 0.6-0.9 ile 1.5-6.0 mm uzunluğunda, çubuk şekilli, anaerob veya fakültatif anaerob, hareketsiz, katalaz negatif bir bakteridir. Gelişebildikleri sıcaklık aralığı 35-38 °C, optimal pH aralığı 5.5-6.0 arasında olmaktadır (24, 25).

Bifidobakterilerin morfolojik ve fizyolojik özellikleri bir dereceye kadar farklılık arz etse de tamamı hareketsiz, spor oluşturmayan, katalaz (-), bazen bifid ama genellikle çubuk şeklinde, gram (+) bakterilerdir. Bifidobakteriler, glikoz metabolizmasının yıkım ürünleri olarak asetik asit ve laktik asidi üretmekte, ancak laktoz, galaktoz ve sükroz gibi çeşitli şeker tiplerini de kullanabilmektedirler. Glukozu, kendilerine has bir yolla asetat ve laktata fermente etmeleri yönünden bu bakteriler heterofermantatif özellik göstermektedirler. Bifidobakteriler, anaerobik olarak kabul edilmelerine rağmen, oksijene karşı toleransları açısından oldukça değişken olmakta ve bir kısmı obligat anaerob iken bir kısmı CO₂ varlığında oksijeni tolere edebilmektedir. Optimal gelişme sıcaklığı ve pH değerleri sırasıyla, 37-43°C ve 6.5-7.0 pH arasında olan Bifidobacterlerin, ortam pH'nın 4.5-5'den düşük ve 8-8.5'den yüksek olduğu durumlarda gelişmelerinin yavaşladığı bildirilmektedir (24, 25, 26).

Lactobacillus case, Streptobacterium grubu içinde yer alır. 1,5 µm'den daha küçük çaplı ve uçları uzun veya kısa çubuk şeklinde, zincir oluşturabilen, flagellasız ve hareketsizdir. Homofermantatif bir bakteridir. Bazı durumlarda pentozları kullanarak L (+) laktik asit ve asetik asit de oluşturabilir (26).

L.casei, proteolitik aktivitesinin yüksek olması nedeniyle bazı peynir çeşitlerinde saf kültür olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda *L.casei*'nin probiyotik özellikleri üzerinde yoğunlaşmaktadır. Probiyotik bakteriler, mide asitliğine diğer bakterilere göre daha dayanıklı, safra tuzuna ve lizozim enzimine daha dirençli olmaktadır. *Lactobacillus* türleri, ince bağırsakta fazla sayıda yer alırken, Bifidobacteriumlar kalın bağırsakta bulunmaktadır. Probiyotik bakteriler laktik asit, asetik asit, bakteriyosin gibi antimikrobiyal maddeler üreterek,

barsaklarda istenmeyen mikrofloranın çoğalma hızını kontrol etmekte ve mikrofloranın denge içinde bulunmasını sağlamaktadır (24, 26).

2.1.6. Probiyotiklerin Biyolojik Etkileri

Probiyotikler, konak canlıyı patojenlere karşı koruyarak ve immün sistemi güçlendirerek etki gösterirler. Etkileri Tablo 1’de gösterilmiştir (25, 27, 28).

2.1.7. Probiyotiklerin Antibakteriyel Mekanizması

Probiyotik suşlar, hidrojen peroksit, organik asit, bakteriosin gibi etken maddeler sayesinde antibakteriyel özellik gösterirler (29). Laktobasillusların çoğunun asetik asit ve laktik asit gibi metabolitlerinden ve pH’ı düşürmelerinden dolayı bakteriyel patojenlerin çoğalmasını engellediği in vitro olarak gösterilmiştir. Bazı laktobasiller (*Lactobacillus lactis*, *Lactobacillus casei* Shirota ya da *Lactobacillus acidophilus* YIT 0070 suşları), hidrojen peroksit üreterek, *Escherichia coli* 0157:H7 çoğalmasını sınırlandırmışlardır (30). *L.casei* subsp. *rhamnosus* Lcr35 suşunun süpernatantı insanda patojen olan bakterilerin (enterotoksijenik *E.coli* – ETEC-, enteropatojenik *E.coli* –EPEC-, *Klebsiella pneumoniae*, *Shigella flexneri*, *Salmonella typhimurium*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* ve *Clostridium difficile*) üremesini inhibe etmiştir (31). İnsan sindirim sisteminden izole edilen laktobasillus suşlarının gastrointestinal sistem enfeksiyonlarına neden olduğu bilinen dört patojenin (*Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli* ve *C. difficile*) üremesini sınırlandırdığı saptanmıştır (32, 33, 34). *L.casei* GG, in vitro olarak gram pozitif ve gram negatif bakterilerin çoğuna karşı ‘mikrosin’ adı verilen hücre dışı inhibitör madde üretir (35, 36).

2.1.8. Probiyotiklerin Antioksidan Mekanizmaları

Sıçanlarda probiyotiklerle yapılmış bir çalışmada probiyotiklerin karaciğerdeki iskemi-reperfüzyon hasarına karşı süperoksit dismutazı (SOD) artırarak, koruyucu etki gösterdiği saptanmıştır (37). Kefirle yapılmış bir çalışmada azoksimetan verilerek kolon kriptlerinde anormal formasyon oluşturulan sıçanlarda

kefirin Glutasyon (GSH) gibi antioksidanları arttırdığı ve kefirin antioksidan rol oynadığı belirtilmiştir (38, 39, 40).

2.1.9. Probiyotiklerin Adhezyon Mekanizması

Probiyotikler, bağırsak mukozasını örterek, patojen mikroorganizmaların epitelyum hücrelerine temasını azaltır (41). Toksin ve patojenlerin bağlanmasının engellenmesi, musin gibi konak faktörlerin uyarımı ya da reseptörlere kompetitif bağlanma hipotezinin öne sürülmesine karşın, inhibisyon mekanizması henüz tam olarak açıklık kazanmamıştır (42, 43).

2.1.10. Probiyotiklerin Antiapoptotik Etkisi

Deneyssel olarak sıçanlarda oluşturulan radyasyon kolitinde yoğun probiyotik içeriği olan kefirin proflaktik olarak verilmesinin apoptozis ve Cas3 aktivasyonunu önemli oranda azalttığı gösterilmiştir (44). Bu etki, en belirgin kriptlerde kök hücrelerinin olduğu bölgede izlenmiştir. Kefirin anti-apoptotik etkisi, Cas3 aktivasyonunun inhibe olmasına bağlanmıştır. Diğer taraftan melanoma hücrelerinde ultraviole ile indüklenen apoptozise karşı kefirin koruyucu bir etkisi olduğu bildirilmiştir (45). Fermente süt ürünlerinin, pelvik malignansilerde radyasyon tedavisinden sonra ortaya çıkan kronik bağırsak rahatsızlıklarını azalttığı da bilinmektedir (46, 47).

2.1.11. Probiyotiklerin İmmünite Üzerine Etkileri

İnvivo ve in vitro çalışmalar neticesinde probiyotiklerin immün yanıtı düzenleyebileceği gösterilmiş ancak altta yatan mekanizma tam bilinmemektedir (48). Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar, bakterilerin immün sistemi endojen konak savunma mekanizmalarını harekete geçirmek suretiyle modüle ettiğini düşündürür (49).

Probiyotikler, natural killer (NK) hücre aktivitesini artırmak suretiyle non-spesifik konakçı yanıtlarını modüle eder (50). Sıçanlarda yaşlanmaya bağlı olarak ortaya çıkan sitokin üretimindeki azalmayı probiyotikler tersine çevirmiştir (51).

Probiyotiklerle ilişkili olarak immün sistemde meydana gelen değişiklikler; mukus üretiminin indüksiyonu, laktobasillerin sinyalizasyonu yoluyla makrofaj aktivasyonu, sekretuar IgA ve nötrofillerde artma, inflamatuvar sitokin salınımının inhibisyonu, periferel Ig düzeylerinin artışıdır (52).

Probiyotikler, dendritik hücrelerde yüzey fenotipini değiştirerek sitokin salınımına neden olur (53). Bununla beraber bu etkilerin lokalize mi sistemik mi olduğu net değildir. Bu etkilerin hastalarla sağlıklı insanlar arasında farklı olup olmadığı ya da tüm probiyotiklerin aynı etkiye sahip olma durumu halen bilinmemektedir. Sağlıklı bireylerde probiyotiklerin immün sistem üzerine gösterdiği regülatör etki, hastalarda görülmeyebilir. Örneğin sağlıklı bireyde probiyotikler fagositoz üzerinde stimulator etki göstermesine rağmen, alerjisi olan bireylerde fagositozda down-regülasyona neden olur (54, 55). Probiyotiklerin immün sistem üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılması için bu konuda daha fazla in vitro ve in vivo çalışmanın yapılması gerekmektedir.

Tablo 1. Probiyotik bakterilerin biyolojik etkileri (25, 27, 28).

Konak immün cevabının modülasyonu

- Antikor üretimini artırır
- NK hücre aktivitesini artırır
- Dendritik hücrelerin fenotip ve fonksiyonlarını düzenler
- NF- κ B ve AP-I yolağını düzenler
- Sitokin salınımını etkiler
- Regülatör T hücrelerini indükler
- Peroxisome proliferator-activated receptor gammayı indükler
- Apoptozisi düzenler
- Proteozom aktivitesini inhibe eder.

Epitelyal bariyer fonksiyonunun artırılması

- Tight junction protein fosforilasyonunu artırır
- Mukus üretimini artırır
- Epitelyal hücrelerde glikolizasyonu artırır
- sIgA üretimini artırır

Antimikrobiyal etkileri

- Luminal pH'ı düşürür
- Defensin sekresyonunu stimüle eder
- Antimikrobiyal peptidlerin sekresyonunu artırır
- Patojenik bakterilerin invazyonunu önler
- Epitel hücrelerine bakterilerin yapışmasını engeller
- NO salınımını sağlar

NF- κ B: Nuclear Faktor κ B, AP-I: Activator Protein I, sIgA: Selektif IgA, NO: Nitrik Oksit

2.1.12. Probiyotik Olarak Kullanılan Mikroorganizmalar

Probiyotik bakteriler genellikle laktik asit bakteri grubunda yer almaktadırlar. Probiyotik bakteriler gram (+), sporsuz, çubuk, O₂ toleransına göre anaerop veya fakültatif anaerob olarak iki ana grupta değerlendirilebilir. Laktobasil gibi probiyotik bakteriler intestinal kanalda redoks potansiyelini düşürdüğü rapor edilmiştir. Bu tür bakteriler, substrat transfer ederek karbonhidrat ve proteinleri metabolize edebilmektedirler. Oksijensiz ortam fosforilasyonunda elektron alıcı olarak rol oynayan metabolitler üretebilmektedirler. Anaerob fermentasyon sonucunda laktik asit, süksinat, asetat, propiyonat, bütirat, kısa zincirli uçucu yağ asitleri, hidrojen, karbondioksit, metan gibi mikrobiyal metabolit son ürünler üretilir (56). Yoğurt üretiminde kullanılan bakteriler (*Lactobacillus bulgaricus* ve *Streptococcus thermophilus*) haricindeki diğer laktik asit bakterisi olan probiyotikler barsak mikroflorasında yaşayabilir ve çok sayıda bulunur (14, 26). Probiyotik olarak adlandırılan bazı bakteri türleri, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus lactis*, *Lactobacillus brevis*, *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus paraplantarum*'dur (9, 13, 26).

Tablo 2. Probiyotik olarak kullanılan bakteriler (13, 14, 25)

Laktobasil türleri	<i>Lactobacillus delbrueckii</i> , <i>Lactobacillus lactis</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus reuteri</i> , <i>Lactobacillus brevis</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus curvatus</i> , <i>Lactobacillus fermentum</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus paraplantarum</i> , <i>Lactobacillus johnsonii</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus helveticus</i> , <i>Lactobacillus salivarius</i> , <i>Lactobacillus gasseri</i>
Bifidobakteri türleri	<i>Bifidobacterium adolescentis</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium thermophilum</i>
Bacillus türleri	<i>Bacillus subtilis</i> , <i>Bacillus pumilis</i> , <i>Bacillus lentus</i> , <i>Bacillus licheniformis</i> , <i>Bacillus coagulans</i>
Streptococcus türleri	<i>Pediococcus acidilactici</i> , <i>Pediococcus pentoseceus</i> , <i>Pediococcus cerevisiae</i>
Bacteriodes türleri	<i>Streptococcus cremoris</i> , <i>Streptococcus intermedius</i> , <i>Streptococcus lactis</i> , <i>Streptococcus diacetylactis</i>
Propionibacterium türleri	<i>Bacteriodes capillus</i> , <i>Bacteriodes juis</i> , <i>Bacteriodes ruminicola</i> , <i>Bacteriodes amylophilus</i>
Leuconostoc türleri	<i>Propionibacterium shermanii</i> , <i>Propionibacterium freudenreichii</i>
Enterococcus türleri	<i>Leuconostoc mesenteroides ssp. Mesenteroides</i>
Küfler	<i>Enterococcus faecium</i> , <i>Enterococcus faecalis</i>
Mayalar	<i>Aspergillus niger</i> , <i>Aspergillus oryzae</i>
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> , <i>Candida torulopsis</i>

2.1.2. Prebiyotikler

2.1.2.1. Tanım

Prebiyotikler, kalın barsaklarda (kolon) sınırlı sayıdaki bakterilerin gelişim ve aktivitelerini teşvik ederek insan sağlığını yararlı yönde etkileyen ve sindirilemeyen gıda ingradiyenleridir.

Bir başka tanımda prebiyotikler, probiyotik mikroorganizmaların gelişimini ve/veya aktivitesini seçici olarak uyararak konağı olumlu yönde etkileyen, sağlığını iyileştiren gıda bileşenleri olarak ifade edilmektedir (57).

Prebiyotik tanımı ilk kez Gibson ve Roberfroid tarafından 1995'te yapılmıştır. Probiyotikler insan ince barsağında enzimlerce sindirilmeksizin doğrudan kalın bağırsağa geçen ve bağırsak florasındaki yararlı bakterilerin seçimli bir şekilde

çoğalmasını (58) ve/veya aktivitelerini artırmak suretiyle bu mikroorganizmalarından en iyi şekilde yararlanmasını sağlayan fermente besin bileşenleridir (59, 60, 61, 62).

Dirençli kısa zincirli karbonhidratlar şeklinde de adlandırılmakta olan prebiyotikler, insan metabolizmasında bulunan sindirim enzimlerince sindirilemez (62, 63). Prebiyotikler, bağırsak mikrobiotasındaki mikroorganizmalar olmadan da immünomodülatör olarak görev yapabilen bileşenlerdir (64). Prebiyotik tüketimi, barsak enfeksiyonuna bağlı ishalin önlenmesi, kalsiyum alımının artırılması sonucu osteoporozun önlenmesi, tip 2 diyabet ve obezite riskinin azaltılması, toksik ürünlerin nötrleştirilmesi sonucunda kolon kanser riskinin azaltılması, immün sistemin regülasyonu ve ürogenital sistemin korunmasında üzerine etkiye sahiptir (62, 65).

2.1.2.2. Prebiyotiklerin Özellikleri

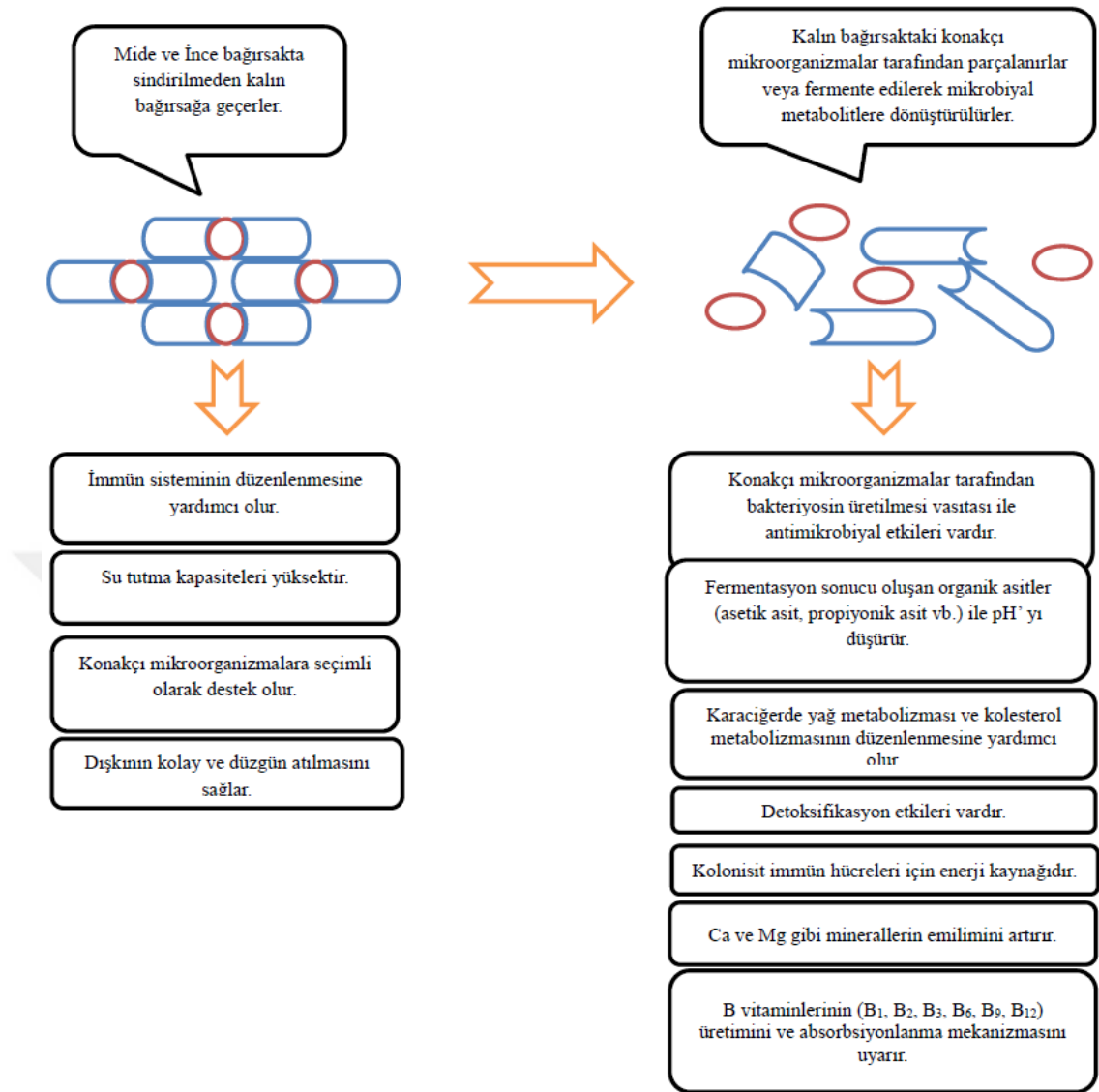
Prebiyotikler kimyasal yapılarından dolayı, sindirim enzimlerine dayanıklı olduğundan kalın barsağa geçmekte, daha sonra özellikle *Bifidobakterium genusu* üyelerini içeren mikroorganizmalar tarafından fermente edilmektedirler. Sindirime uğramadan kalın barsağa ulaşan herhangi bir gıda maddesi potansiyel bir prebiyotik olarak kabul edilmekte, sindirilmeyen karbonhidratlar, bazı peptidler ve lipidler prebiyotikler arasında sayılmaktadır (62, 66, 67, 68) (Tablo 3).

Bir ingrediенти ya da prebiyotik bir gıdayı tanımlayabilmek için, gıdaların aşağıda ifade edilen özelliklere sahip olmaları gerektiğini belirtmektedirler (Şekil 1). Bu özellikler aşağıdaki gibi sıralanabilir (62):

- Üst gastrointestinal bölgede hidrolize ve absorbe olmamalı,
- Bağırsağa ulaştığı zaman probiyotikler tarafından seçici olarak metabolize olmalı,
- Bağırsak mikrobiotasının gelişimine katkıda bulunmalı, aktivitelerini artırmalıdır,

Bir prebiyotik kolona ulaştıktan sonra metabolizmada;

- Bağırsak mikrobiotasını desteklemeli ve barsak geçiş mekanizmasını uyarmalı,
- Normal dışkı kavramı, ishal ve kabızlık durumunun önlenmesi için kolonik mikroflorayı değiştirmeli,
- Glukoz ve kolesterol gibi maddelerin miktarını dengelemeli, sadece gerek duyulan maddelerin absorpsiyonunu desteklemeli,
- Bifidobakteriler ve laktobasillerin çoğalmasını desteklemeli,
- B vitaminlerinin (B1, B2, B3, B6, B9, B12) üretimini ve absorpsiyon mekanizmasını desteklemeli,
- İmmün sistemi desteklemeli,
- Obezite kontrolüne katkıda bulunmalı,
- Osteoporoz riskini azaltmalıdır.



Şekil 1. Prebiyotiklerin metabolizmadaki davranışları (62).

Tablo 3’de görüldüğü gibi önemli prebiyotik grubunda yer alan oligosakkaritler, sağlık açısından faydalı gıda bileşenleri olmalarının yanı sıra, pek çok üründe kullanılmalarına olanak sağlayan fizikokimyasal karakteristiklere de sahiptirler. Örneğin; asidik koşullarda ve yüksek sıcaklıklarda stabil olmaları proses sırasında degradasyona uğramalarını engellemektedir (69).

Oligosakkaritler de yalnızca bağırsakta değil, ürünün raf ömrü boyunca bifidobakterlerin sayılarının artmasında etkili olan önemli prebiyotiklerdendir. Shin ve ark. (70) tarafından yapılan bir çalışmada, *Bifidobacterium* Bf-1 ve Bf- 6’nın

canlılıklarının korunumunun en fazla fruktooligosakkarit, daha sonra galaktooligosakkarit ve inülin varlığında olduğunu ortaya konmuştur.

Tablo 3. Prebiyotik gıda bileşenleri (69,71)

İnülin
Frukto-oligosakkaritler
Gluko-oligosakkaritler
Galakto-oligosakkaritler
Transgalaktooligosakkaritler
İzomalto-oligosakkaritler
Ksilo-oligosakkaritler
Soya fasülyesi oligosakkaritleri
Gentiooligosakkaritler
Dirençli nişasta
Laktuloz
Laktosukroz
Palatinoz
Polidekstroz
Pirodekstrin
Raftilin
Raffinoz

Günümüzde oligosakkaritler, gıdaların zenginleştirilmesi amacıyla fermente süt ürünlerinde, ekmek, reçel, içecek, şekerlemelerde kullanılırken, tatlandırıcı olarak da ürüne ilave edilebilmektedirler. Fermente süt ürünleri, oligosakkaritlerin kullanımı için oldukça uygun olmakta ve probiyotik mikroorganizmaları içeren fermente süt ürünlerine oligosakkaritler ilave edildiğinde olumlu alınmaktadır (57). Oligofruktoz ve inülin, gastrointestinal bölgenin ve bağırsakların mikrobiyal kompozisyonunu etkileyen önemli prebiyotik ajanlardandır. Glikozla karşılaştırıldığında Bifidobakterilerin gelişmesinde daha etkili birer substrat oldukları gibi; süt ürünlerinde, dondurulmuş tatlılarda, meyveli yoğurt üretiminde ve düşük kalorili meyveli ürünlerde meyve aromasını güçlendirmek amacıyla da kullanılmaktadırlar. Bunlardan başka ürün eldesinde probiyotik bakterilerin gelişmesini stümüle eden çok sayıda madde bulunmaktadır. Örneğin, kazein hidrolizati, fruktoz, peyniraltı suyu protein konsantratları, domates suyu, papaya pulpu, sistein aminoasidi, maya ekstraktı, bu amaç için en çok kullanılan maddelerdir (72, 73).

Hindiba (*Cichorium intybus*) ve enginar prebiyotik açıdan zengin gıdalardır ve hindiba'da %15-20 inülin ve %5-10 oligofruktoz bulunmaktadır. Gıdaların çoğunda bulunan inülin, hindiba kaynaklı ya da sukrozdan sentez edilmekte, Oligofruktoz ise inülinin kısmen hidrolize edilmiş şekli olarak bilinmektedir. Buğday, arpa, çavdar, soğan, sarımsak, muz, kuşkonmaz ve pırasa da diğer prebiyotik kaynaklarıdır (4, 67, 74). Anne sütünde 130'dan fazla çeşit oligosakkarit bulunmakta ve kolostrumdaki oligosakkarit konsantrasyonu 15-23 g/L, geçiş sütü ve matür sütte ise 8-12 g/L arasında yer almaktadır. Anne sütü oligosakkaritlerinin %75-85'i nötral, %15-25'i asidik oligosakkaritlerdendir (75).

2.1.2.3. Prebiyotiklerin Sağlık Üzerine Etkileri

Prebiyotiklerin sağlık üzerindeki etkileri konusunda yapılan çalışmalarda söz konusu ingredientlerin yararları Tablo 4'de görülmektedir. Prebiyotikler kalın barsakta sıvı hacmini arttırarak, dışkı kütlesinde ve ağırlığında artış meydana getirmektedir. Her bir gram oligofruktoz, dışkı ağırlığında 1.3g, her bir gr inülin is 2 g artışa neden olmaktadır. Kolon kanseri ile dışkı ağırlığı arasındaki ilişkinin belirlendiği çalışmalarda kolon kanseri olma riskinin dışkı ağırlığı ile ters bir ilişki içerisinde olduğu tespit edilmiştir (25, 71).

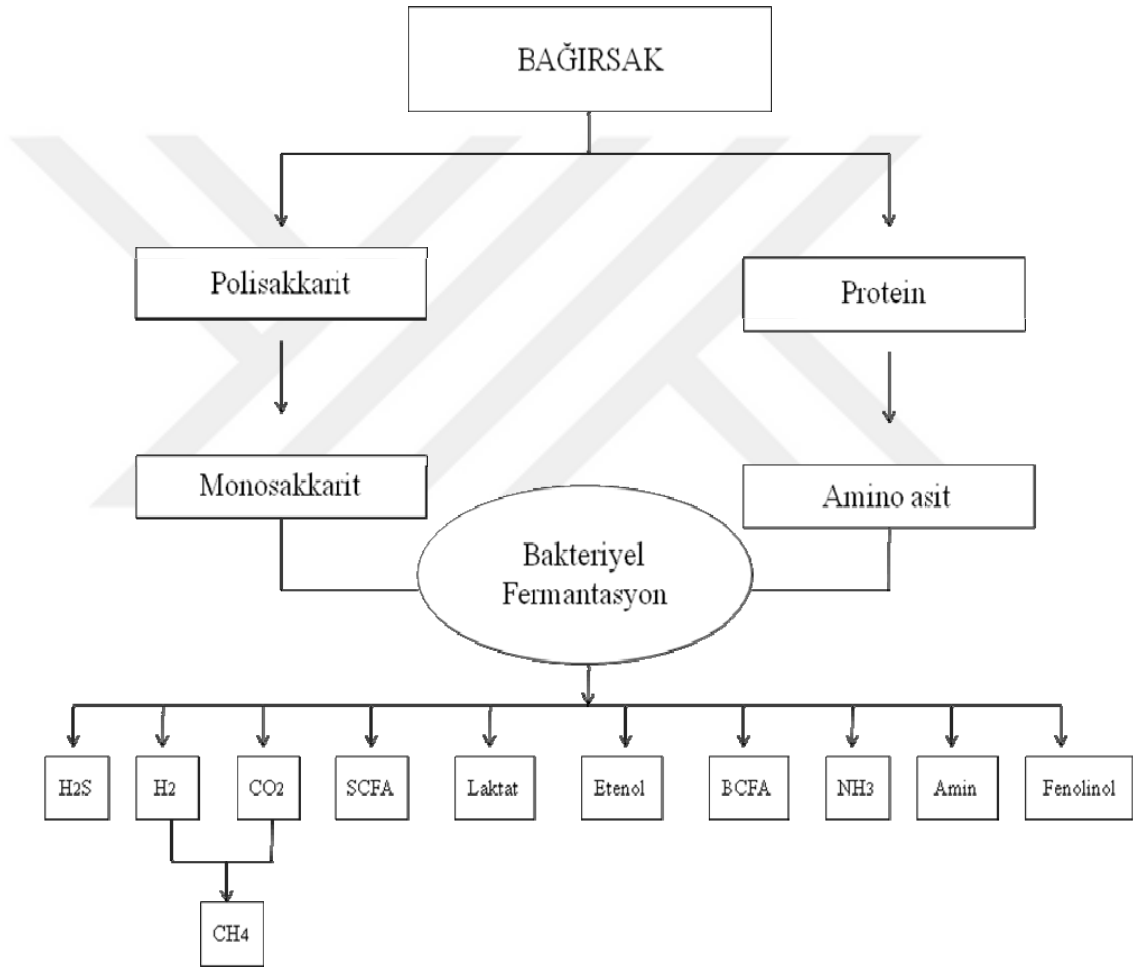
Tablo 4. Sindirilemeyen oligosakkaritlerin fizyolojik önemi ve sağlık üzerine etkileri (76).

Fizyolojik Etki	Sağlık Üzerine Etkisi
-Kolon bakterilerinin karbonhidrat mekanizmasını düzenleyerek bakteri sayısında, kısa zincirli yağ asitlerinde artışa neden olurlar.	-Kısa zincirli yağ asitleri bağırsak epitelinin enerji kaynağı olurken farklılaşmada kontrol altında alınır.
-Kalın bağırsakta Bifidobakterlerin ve laktik asit bakterilerinin selektif üremesini sağlarlar.	-Bifidobakterlerin ve laktik asit bakterilerinin gelişmesine teşvik etmesiyle patojen bakterilerin tutunmasını engellenir.
-Ağız florası tarafından hidrolize edilmezler.	-Diş çürümelerini önlerler.
-Glisemik değildirler.	-Diyabetik hastalarda rahatlıkla kullanılabilirler.
-İmmun fonksiyonları spesifik olmayan yolla arttırırlar.	-Enfeksiyonlara karşı direnç gelişmesine yardımcı olurlar.
-Karsinojen mekanizmayı bozarlar.	-Antikarsinojenik etki gösterirler.
-Karaciğerden çok düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolleri ve serum trigliseritlerinin sentezini azaltırlar.	-Kroner kalp hastalarına karşı etkili olurlar.
-Mg ve Ca emilimini arttırırlar.	-Osteoporozu önlemesine yardımcı olurlar.

Prebiyotiklerin sağlık üzerine etkileri özellikle kalın bağırsak florası üzerine olmakta ve bu etkiler şu şekilde sıralanabilmektedir (4, 68, 71, 77):

- Kabızlığı rahatlatma,
- Barsak pH'sını düşürme,
- Barsak bakteriyel dengesini yenileme,
- Kan kolesterol seviyesini etkileme,
- Kolon kanseri riskini azaltma,
- Bağışıklık sistemi üstüne etkileri,
- Bebeklerde daha iyi bir barsak mikroflorası,
- Mineral biyoyarlılığını arttırma,

Kalın barsağa değişikliğe uğramadan ulaşan prebiyotikler, özellikle bifidobakteriler tarafından hidrolize edilmektedir. Bu hidrolizasyon işlemi, betafruktofuranozidaz enzimi ile yapılmakta ve genellikle karbonhidrat fermantasyonu zararsız ve hatta faydalı son ürünlere sentezlenirken, protein fermantasyonu potansiyel zararlı ürünlerin oluşması ile sonuçlanmaktadır (77). Şekil 2’de görüldüğü gibi fermentasyon işlemi sonunda kısa zincirli yağ asitleri, organik asitler ve kısa zincirli karboksil asitler ortaya çıkmaktadır (68, 74).



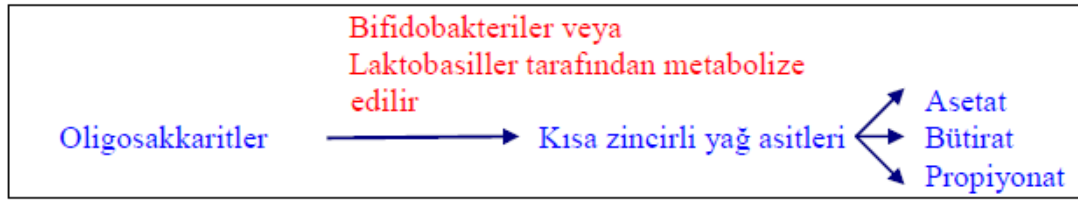
Şekil 2. Bağırsak mikroflorasının protein ve karbonhidrat fermantasyonu (78)
SCFA, Kısa Zincirli Yağ Asitleri, BCFA, Dallanmış Zincirli Yağ Asitleri, H2S: hidrojen sülfür

Şekil 2’den de görüleceği gibi protein ve karbonhidrat fermantasyonu sonucunda oluşan metabolitler sağlık üzerinde son derece etkilidirler. Bu metabolitlerden hidrojen sülfür gazı, son derece reaktiftir ve barsaklar üzerinde negatif etki göstermektedir. Hidrojen (H₂), CO₂ ve metan (CH₄) gibi diğer gazların

gaz yapma ve abdominal distansiyon hariç herhangi bir olumsuz etkisi bulunmamaktadır. Kısa zincirli yağ asitleri ve laktat ise bağırsak mikroflorasında pH'ı düşürerek, bağırsak ortamına daha asidik bir özellik kazandırmakta, özellikle bu ortamda mineral (kalsiyum) emilimi daha iyi gerçekleşmektedir. Bununla birlikte asit ortamda yararlı mikroorganizmalar çoğalabilirken, patojen mikroorganizmalar çoğalamamaktadır. Bağırsak epitel hücreleri enerji ihtiyaçları için kısa zincirli yağ asitlerine gereksinim duymakta ve bu nedenle kısa zincirli yağ asitleri kalın bağırsak için yararlı etki göstermektedir. Etanol, bağırsak bakterileri tarafından hızlı bir şekilde metabolize edilmekte ve insan vücudu üzerinde herhangi bir etkisi bulunmamaktadır. Dallanmış zincirli yağ asitleri, amonyak (NH₃), aminler, fenoller ve indoller bağırsak hücreleri için tahriş edici ve mutajenik etkiye sahip olmakta ve yüksek konsantrasyonlarda bağışıklık sistemi üzerinde olumsuz etki göstermektedir. Bu sebeplerden ötürü, bağırsaklarda karbonhidrat fermantasyonunu arttırmak, protein fermantasyonunu engellemek, yararlı olmakta ve prebiyotiklerde bu etkileri ile ya yararlı bakterilerin sayısını ya da karbonhidrat metabolizmasını arttırmaktadırlar (62, 68, 74).

Kalın bağırsak protein ve karbonhidrat fermantasyonu sonunda yağ asitlerinin emildiği ve diğer periferik doku ve kaslar tarafından asetat (kısmen), karaciğer tarafından asetat (kısmen), L-asetat ve propionat, barsak epiteli tarafından da bütirat şeklinde kullandığı bildirilmektedir (25). Oligosakkaritlerin bağırsak bakterileri tarafından fermentasyonu sonucu ortaya çıkan kısa zincirli yağ asitleri ve bunların sağlık üzerindeki olumlu etkileri Şekil 3'de görülmektedir (79).

Fruktooligosakkarit (FOS) ve inülin gibi yüksek fermente olabilen karbonhidratların, KZYA'nin üretiminde kullanılan demir, magnezyum ve kalsiyum gibi iyonların metabolik emilimlerini de iyileştirilebildiği belirlenmiştir (80). Konu ile ilgili olarak yapılan bir çalışmada, FOS kombinasyonunun uygulanması neticesinde yukarıda adı geçen iyonların emiliminin, %60-%65 oranında artış gösterdiği tespit edilmiş ve ayrıca, inülinin gıdanın fermantasyonunda etkili olduğu bildirilmiştir (62, 81).



Prebiyotiklerin fermantasyonu sonucu ortaya çıkan bütirat ve diğer kısa zincirli yağ asitleri



Şekil 3. Oligosakkaritlerin bağırsak bakterileri tarafından fermantasyonu sonucu ortaya çıkan kısa zincirli yağ asitleri ve bunların sağlık üzerindeki olumlu etkileri (78)

Şekil 3’den de görüleceği üzere, propiyonat, asetat ve bütirat gibi kısa zincirli yağ asitlerinin her birinin metabolizmada ayrı ayrı işlevleri bulunmakta ve propiyonik asidin, hepatik yağ asidi sentezini inhibe ederek serum LDL düzeylerini düşürdüğü; asetatın kuvvetli bir asit olması nedeni ile bağırsak pH’sını indirdiği; bütiratin ise kolon hücrelerinin yakıtı olduğu ve kanserli hücrelerin çoğalmasını baskılayarak kolon karsinogenezi etkilediği bildirilmektedir (67, 68, 82).

Diyabetik hastalarda gerçekleştirilen bir çalışmada serum LDL kolestrol düzeyi düşük olan bu hastaların kanlarında düşük miktarda bulunan açlık kan şekerinin, 14 gün boyunca günde 8 g oligofruktoz ile beslenen hastalarda istenen düzeye ulaştığı tespit edilmiştir. Ancak hastalarda gözlenen HDL değeri ve trigliseridlerin kandaki seviyeleri için bu çalışmada yeterli sonuç alınamamıştır (25, 83, 84).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, fruktooligosakkaritlerin günlük olarak düzenli kullanımları sonucunda, diyabetik lipidlerin ve karbonhidrat metabolizması bozukluklarının iyileştirilmesinde rol oynadığı ortaya konulmuştur.

Fruktooligosakkaritler yağların ve karbonhidratların emilimini azaltma eğilimine sahiptir. Bunun neticesinde de kan yağlarının ve açlık kan şekerinin normal düzeyde olması sağlanmaktadır (62, 85).

Belçika, Louvain Katolik Üniversitesi'nde fruktooligosakkaritlerin üremi azalmasında ve azot ekstraksiyonunun çoğalmasında fermente olabilen diğer karbonhidratlar gibi etkileri olduğu belirlenmiştir (74).

2.1.2.4. Deneysel Çalışmalarda Geçen Prebiyotikler

2.1.2.4.1. Laktuloz

Laktuloz, ince barsakta hem absorbe edilemeyen hem de metabolize olmayan, bu yüzden de kalın bağırsaklarda fermente olabilen bir laktoz türevidir. Petuely (1957), laktulozun bifidobakterler üzerine olan etkilerinin belirlenmesi ile ilgili olarak yaptığı bir araştırmada, bu disakkaritin bifidogenik bir faktör olduğunu ilk olarak tespit eden bilim adamıdır. Ancak, laktulozun bifidogenik özelliği üzerinde yapılan ayrıntılı çalışmalarda söz konusu laktoz türevinin, diğer mikroorganizmalar tarafından da metabolize edilebildiği belirlenmiş ve bu bakteriler Laktik asit bakterilerinden; *Lactococcus lactis*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus acidophilus* ile *Lactobacillus casei*, patojen bakterilerden; *Clostridium spp.* türleri *E.coli*, *Lactococcus faecalis* ile *Bacteroidlerin* bazıları olarak sıralanmıştır. Ayrıca laktulozun bifidogenik özelliği üzerinde yapılan ayrıntılı çalışmalar neticesinde, bifidobakterlerin *Clostridiumlar* ile birlikte aynı kültürde bulundukları takdirde, laktuloz metabolizmasının bir problem teşkil ettiği tespit edilmiştir (86).

Laktuloz, laktozun izomerizasyonu neticesinde oluşan bir disakkarit olup, oldukça değerli fonksiyonel maddelerden birisidir. Teknolojik açıdan öneminin yanı sıra pek çok fonksiyonel özelliği de söz konusudur. İnce bağırsak mukozasında herhangi bir değişime uğramaksızın kalın bağırsağa geçerek, öncelikli olarak bifidobakterler gibi metabolizma açısından faydalı olan probiyotik bakterilerce kullanılmakta ve bunların gelişimini teşvik etmektedir. Aynı zamanda patojen

bakterilere karşı probiyotik etkisinin laktuloz katkısıyla önemli oranda desteklendiği bildirilmektedir (87).

Bir prebiyotik olarak değerlendirilen laktulozun insan sağlığı üzerindeki etkilerinin belirlenmesi ile ilgili olarak yapılan araştırmalarda ensafhalopatinin (PSE) tedavisinde etkili olduğu, ayrıca kabızlık görülen insanlarda müshil etkisi göstererek, değişik bağırsak hastalıklarının tedavisinde kullanılabildikleri tespit edilmiştir (88).

2.1.2.4.2. Galaktooligosakkaritler

Galaktooligosakkaritler, ilk olarak starter kültürlerde yer alan bakterilerde β -galaktosidazın varlığı ile fermente olan süt ürünlerinde tespit edilmiştir. Oligosakkaritler, 6 karbonlu disakkaritlerin bünyesinde bulunan laktozun β -galaktosidaz enzimi ile sentezlenmesine ve aktarılmasına ait reaksiyonlara bağlı olarak oluşmaktadır (89).

Oligosakkaritler, önceleri süt endüstrisinde düşük erime ve sindirilmelerindeki zorluk nedeni ile istenmeyen ürünler olarak tanımlanmış, ancak zaman içerisinde süt ürünlerinin insan beslenmesinde avantaj sağladığı belirlendikten sonra önemleri artmıştır. Oligosakkaritlerin insan beslenmesinde sunduğu avantajların başında; oligosakkaritlerin bifidobakter, laktobasil ve toplam anaerobik bakteriler gibi mikroorganizmaların konsantrasyonlarında artış sağlarken, Enterobacterlerin sayılarında önemli düzeyde azalma meydana getirmeleridir (89).

2.1.2.4.3. İsomaltooligosakkaritler (IMO)

Enzimatik olarak nişastadan türeyen isomaltooligosakkaritler (IMO), α -1-6-glikosidazların bir karışımı olarak bilinmektedir. IMO'lere verilebilecek en iyi örnekler; isomaltoz, isomaltotetraoz ve isomaltotrioz'dur. Nişastadan türeyen bu IMO'lerin günümüzde gıdalarda katkı maddesi olarak kullanıldıkları görülmekte ve bu ürünlerin diş çürüklerinin önlenmesinde ve intestinal mikrofloranın düzenlenmesinde etkin roller üstlendikleri belirtilmektedir. İsomaltooligosakkaritlerin intestinal florada kısmen sindirilebildiği ve sindirilmeyen kısımlarının bağırsağın alt kısımlarında bulunan bakteriler tarafından kullanıldığı tespit edilmiştir (89, 90).

2.1.2.4.4. Ksilooligosakkaritler (XO)

Ksilooligosakkaritler (XO), tarım tohumlarının ve yeşil bitkilerin yapısal komponentleri olan D-xylans polimerler olarak bilinmekte ve en fazla tanınan XO'lar; xylobiose, xylotriose ve xylohepatose olarak sıralanmaktadır. İnsan sağlığı üzerindeki etkilerinin belirlenmesi ile ilgili olarak yapılan araştırmalarda, bu komponentlerin özellikle kronik böbrek rahatsızlıklarının tedavisinde yararlandıkları, ancak bifidogenik özellikleri hakkında çok az çalışma sonucu bulunduğu ifade edilmektedir (89) .

2.1.2.4.5. Glikooligosakkaritler (GOS)

Glikooligosakkaritler (GOS), karbonhidratların yeni bir tipi olarak tanımlanmakta ve *Leuconostoc mesenteroides* tarafından salgılanan glucosyl-transferaz enziminin kullanılması ile sentezlendiği bildirilmektedir. Glikooligosakkaritler ile ilgili olarak yapılan araştırmalarda bu ürünlerin, glikoz birimlerinin α -1-6 bağlantısına ilave olarak, α -1,2 glikosidik bağları ile 1'den 6'ya kadar olan sakkarozlardan ibaret olan bir forma sahip oldukları tespit edilmiştir. Valette ve ark. (91), galaktooligosakkaritlerin metabolizma üzerindeki etkilerinin belirlenmesi amacıyla fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada, GOS'ların yalnızca % 20'sinin (diyetle 20-40 gram arası) intestinal enzimler tarafından sindirilebildiği ve sindirilmeyen kısımların dışkıda bulunduğu tespit edilmiştir. Bu çalışma sonucunda araştırmacılar, GOS'ların intestinal florada bifidobakterler tarafından kullanıldıklarını da ifade etmişlerdir (62).

2.1.2.4.6. Soya Oligosakkaritleri

Yüksek proteinli soya sütünün ucuza mal olması nedeniyle sindirilmeyen oligosakkaritler, stakiyoz ve rafinozun kullanımı sınırlandırılmıştır. Soya oligosakkaritlerinin metabolizmadaki sindirimi ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda, bu oligosakkaritin sindirilmesinde etkili olan enzimlerin (β -galaktosidaz), insan bağırsağında bulunmadığı ve bu şekerlerin gaz üretimi sonucunda kalın bağırsakta fermente olduğu tespit edilmiştir (89).

2.1.2.4.7. Fruktooligosakkaritler (FOS)

Fruktooligosakkaritler (FOS), fruktoz içeriğinde olan doğal oligomerler olarak tanımlanmakta ve bunların daha çok soğan, hindiba tozu, muz, arpa, kuşkonmaz, enginar ve sarımsak gibi bitki çeşitlerinde yer aldığı ifade edilmektedir. Kimyada FOS'ların, kısa β -D fruktanaz zincirleri ile ya da molekül içersindeki D-glukoz (1-2) bağları ve β ozidik bağları ile bağlanmış, Furasil bağlarının birleşmesinden meydana geldiği tespit edilmiştir. FOS'ların polimerizasyon çapı (DP), 2 ile 60 arasında değişebilmektedir. Oligofruktoz fraksiyonları da, bu açıdan yaklaşıldığında FOS'lar olarak tanımlanmakta ve polimerizasyon çapları yaklaşık olarak 205 olmaktadır. FOS'lar ve inülin genel olarak, 20 ve 60 arasındaki polimerizasyon çapları ile tanımlanmaktadır (62, 89).

FOS ve inülin, maltaz, sakkaraz ve alfa amilaz enzimleri tarafından parçalanmayan, eriyebilir özellikteki, doğal yapıda bulunan karbonhidratlardır. Bu sebeple, FOS ve inülin, barsakta absorbe olmadan ince bağırsağın son kısmına kadar hiçbir etkiye maruz kalmadan ilerleyebilmektedirler. FOS ve inülin kalorik bir değere sahip oldukları halde, insan organizması tarafından salgılanan sindirim enzimleri ile metabolize olamamaktadırlar (83).

Yapılan araştırmalarda, inülin' in intestinal mikroflorada, FOS'un da yalnızca karbon oksit ve organik asitler ile (örneğin, kısa zincirli amino asitler ile) metabolize olabildikleri ve bu metabolizma sonucunda, söz konusu maddelerin absorbe oldukları bildirilmektedir. FOS ve inülin'in kalorik değerleri, 4.2 kJ/g ile 6.3 kJ/g (1.0 kcal/g ile 1.5 kcal/g) arasında olmakta ve bu enerji miktarı 4 kcal/g enerji veren sukrozunkine eşdeğer olduğu görülmektedir (62, 89).

FOS'lar, sakkaroz benzeyen bir tat profiline sahiplerdir. Arıtma işleminden sonra, fruktooligosakkaritlerin tatlılığı, sakkarozun tatlılığının yaklaşık % 30'u kadar olmaktadır. FOS'lar indirgen olmayan şekerler olduklarından dolayı Maillard reaksiyonu meydana gelmemekte, ayrıca bu maddeler 140°C'ye kadar olan sıcaklıklarda ve pH >3'e kadar stabil olarak bozulmadan kalabilmektedirler (89).

2.1.2.4.8. İnülin

Fruktoz birimlerinden oluşmuş polisakkaritlerden olan inülin, özellikle bileşikgiller familyasından, yıldızçiçeği (*Dahlia*), kuşkonmaz, soğan, enginar, karahindiba ve yerelması gibi bitkilerin köklerinde ve yumrularında bulunmaktadır. İnülin, söz konusu bitkilerin kök ve yumrularında, yedek polisakkarit olarak tek başına nişastanın yerine, ya da bazı bitkilerde nişasta ile birlikte bulunmakta, Hindiba köklerinde ve yerelmasında, %40 ile %45 arasında inülin bulunduğu bildirilmektedir (89).

İnülin, beyaz, tatsız, kokusuz bir toz olup, suda kolloidal olarak çözünmekte, ancak ısıtmakla inülin çözeltisinin jelatinleşmediği görülmektedir. Alkol ve eterde çözünmeyen, iyotla sarıya boyanan inülinin, çok az indirgeme gücü olduğu bilinmekte, Fehling' i indirgemediği, nişasta ve glikojen gibi alkalilere karşı dayanıklı olduğu, değişik asitler ile D-fruktoza hidrolize olabildiği ve bununla birlikte amilaz enzimine karşı dayanıklı olduğu tespit edilmiştir (92).

Teknolojide, yerelması inülininden, fruktoz elde edildiği bilinmektedir. İnülinin, insan beslenmesinde önemli, ancak dolaylı etkilerinin olduğu tespit edilmiş, sadece mide asidi ile kısmen fruktoza hidrolize olabildiği ve ısıtmakla karamelleştiği tespit edilmiştir. İnsan beslenmesinde önemli bir etkisi olmamasına rağmen konu ile ilgili olarak yapılan araştırmalarda, bu polisakkaritin intestinal florada koruyucu özellik gösterdiği tespit edilmiştir. İnülinin söz konusu özelliğini, insan sağlığı üzerinde olumlu yönde fonksiyonları olan bifidobakterler ile laktobasillerin aktivitesini arttırarak gösterdiği belirlenmiştir. İnülin'in gerek bifidobakterlerin, gerekse laktobasillerin aktivitelerini arttırması ile intestinal florada bulunan ve birer patojen olan, *Clostridiumlar*, *fusobakteriler* ile bakteroidlerin ve buna benzer diğer patojenlerin aktivitelerinin azaldığı ve inülin'in bu anlamda dolaylı bir etkisinin söz konusu olduğu tespit edilmiştir. Deneysel ve çevresel olarak bifidobakterler ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda, inülin gibi prebiyotiklerin varlığı neticesinde bifidobakterlerin intestinal floradaki sayısal artışı söz konusu olmakta ve bunun neticesinde; biyojen aminler, amonyak ve fenol gibi tehlikeli bileşiklerin üretiminden

sorumlu olan, *Enterobacterler*, *Clostridiumlar*, *Bacteroidler*, *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, *Shigella*, *Salmonella* ve *Campylobacter jejuni* gibi patojen mikroorganizmaların popülasyonlarında azalmalar meydana geldiği bildirilmektedir. Bifidobakterlerin söz konusu patojenler üzerine olan bu etkisi, intestinal floradaki pH'nın, laktat ve asetik asit üretimi ile azalması ve bu azalmanın patojenler üzerine olan negatif etkisi ile açıklanmaktadır (89).

İnülinin, bifidobakterler üzerine dolaylı etkisinin olduğu günümüzde bilinen bir gerçektir. Organizmada gıdalara bağlı olarak ortaya çıkan kanser, kolesterol ve tansiyon genel olarak interik ve toksik özellikte olan *C.perfringens* ile *E.coli* gibi patojen bakteriler nedeniyle oluşmaktadır. Bu bakteriler laktik ve asetik asit üretmekte, bunun sonucunda, aminlerin ve amonyağın absorpsiyonu azalmakta ve bunun sonucunda da kanser, tansiyon, kolesterolün nitrozamin değerleri artmaktadır. Buradan da görüleceği gibi, prebiyotik ürünlerden olan inülin'in bifidobakterlerin gelişimine olan etkisinin son derece önemli olduğu görülmektedir (Anonymous, 1998a).İnülin bu özelliği sayesinde insan beslenmesinde bir gıda ingredientı olarak tanımlanmaktadır. Araştırmacılar bu tanımdan hareketle inülini insan beslenmesinde fonksiyonel özelliklerinden dolayı prebiyotikler sınıfına dahil etmektedirler. Bu açıdan bakıldığında, inülinin beslenme sistemlerinde çok önemli fonksiyonel özellikler sunduğu belirtilmekte, ayrıca organizmada (intestinal florada) özellikle bifidobakterler gibi sağlığı düzenleyici bakterilerin intestinal florada görevlerini yerine getirirken bu ingredientı fermente edebildiği ifade edilmektedir (93).

Araştırmalarda intestinal floradaki inülin değerinin artışı ile bifidobakterlerin sayısal artışı arasında doğrusal, buna karşılık olarak patojen bakterilerin sayısal artışı arasında ters bir ilişki olduğu görülmektedir. Bifidobakterlerin sayısal olarak ortamda artışı ile organizmada çok sayıda olumlu etkiler ortaya çıkmaktadır. Bilindiği gibi insan organizması içersinde hayati önemi bulunan floralarından biri intestinal floradır. Söz konusu florada, doğumla birlikte yararlı ve patojen bakteriler birlikte bulunmakta, gelişmekte, ancak yaşın ilerlemesi, farklı diyet uygulanması ve modern yaşamın getirdiği olumsuzluklar nedeniyle patojen mikroorganizmaların sayısal artışı yararlı bakterilerin sayısal artışından fazla olmaktadır. Zararlı floranın barsak içersindeki sayısal artışı sonucunda, bu yararlı flora ya çok azalmakta, ya da

tamamen yok olma tehlikesi ile karşı karşıya kalmaktadır. Bunun sonucunda organizmada, kanser oluşumları, kolesterol artışı, tansiyon ve daha sık olarak da barsaklarında gazdan, kabızlıktan ya da diyareden şikayetçi hasta sayısı artmaktadır. İnülinin etkisi bu noktada olmakta ve neredeyse yok olma tehlikesi ile karşı karşıya kalan yararlı mikroorganizma popülasyonu bu prebiyotiğin kullanımı ile sayısal olarak tekrar üstün konuma getirilmektedir (89).

Günümüzde probiyotik bakteriler olarak bilinen yararlı mikroorganizmaların (*bifidobakterler*, *L.acidophilus*, *L.bulgaricus*, *S.thermophilus*, *L.rhamnosus* v.b. gibi) gelişimine olanak tanıyan inülin daha önce belirtildiği gibi, değişik bitkilerin tohumlarında bulunmaktadır. Günümüzde insan beslenmesindeki dolaylı etkilerinin ortaya çıkması neticesinde, birçok sanayii dalında da bir ingredient gibi kullanılmaya başlanmıştır. Bu sanayi dallarından birkaçını şu şekilde sıralamak mümkündür: şekerlik sanayii, çikolata sanayii, cila sanayii, peynircilik sanayii (özellikle az yağlı peynir üretiminde) ve salata sosu olarak üretim sanayiinde. Ancak son yıllarda inülinin kullanım alanının genişletilmesi ile ilgili olarak yapılan araştırmalarda, bu prebiyotik özellikteki ingredientin margarin sanayinde, margarinin yağ içeriğinin düzenlenmesi amacıyla da kullanıldığı görülmektedir. Margarin sanayinde kullanılan inülinin, yağ içeriğindeki su emülsiyonunu ya da su içersindeki yağ emülsiyonunu dengelediği belirtilmektedir (25, 89).

2.1.3. Simbiyotikler

Barsak mikrobiotasının yönetiminde diğer bir yaklaşım da probiyotik ve prebiyotiklerin birlikte kullanıldığı sinbiyotik kullanımıdır. Simbiyotik kavramı probiyotiklerin in vitro ve in vivo deneylerde canlı kalabilme özelliklerinin geliştirilmesi ve hayvan modellerindeki mikrobiyal popülasyonların modüle edilmesi için yoğun olarak incelenmiştir. Hali hazırda sinerjistik etkiyi destekler nitelikte bilimsel kanıtlar olmamakla beraber başlangıç aşamadaki çalışmalardan elde edilen sonuçlar umut vaat edicidir (25).

Probiyotik ve prebiyotiklerin kombinasyonuna simbiyotik denilmektedir. Sinbiyotikler üzerine yapılan çalışmalarda bu kombinasyonun sağlık üzerinde birçok olumlu etkisinin olduğu belirlenmiştir (74). Ratların bağırsağında yapay olarak

meydana getirilen kanser kök hücrelerinin gelişiminin durdurulması üzerinde yapılan bir çalışmada; hayvanların beslenmelerinde oligofruktoz ve inülin ile *Bifidobacterium longum* ilave edilmiş besinler kullanılmış ve deneklerin bağırsaklarındaki kanser gelişiminin önemli düzeyde azaldığı ve baskılandığı belirlenmiştir. Yapılan çalışmalarda özellikle kolon kanserine karşı sinbiyotik etkinin önemli olduğu vurgulanmaktadır (25, 94).

Gallaher ve Khil (95), gerçekleştirdikleri bir çalışmada; insanların diyetlerine günde %2 oranında oligofruktoz ve 108 kob düzeyinde *Bifidobacterium* ilave edilmesiyle birçok yayarlı etkinin meydana gelebileceği bildirilmiştir. Probiyotik ve prebiyotiklerin beraber kullanılması ile sinbiyotik olarak adlandırılan ürünler üretilmekte ve bu ürünler aracılığı ile probiyotiklerin insan sağlığına faydalı etkileri prebiyotikler tarafından desteklenmektedir. Günümüzde süt ürünleri prebiyotik ve probiyotiklerin insan vücuduna alımında taşıyıcı olarak kullanıma uygun ürünlerden olmakta ve ülkemiz ile birçok Dünya ülkesinde de probiyotik ürünlerin üretiminin yaygınlık kazandığı görülmektedir. Ancak, sinbiyotik ürünler daha çok Japonya, Avustralya, ABD ve Avrupa ülkelerinde üretildiği literatürlerde yer almaktadır (35).

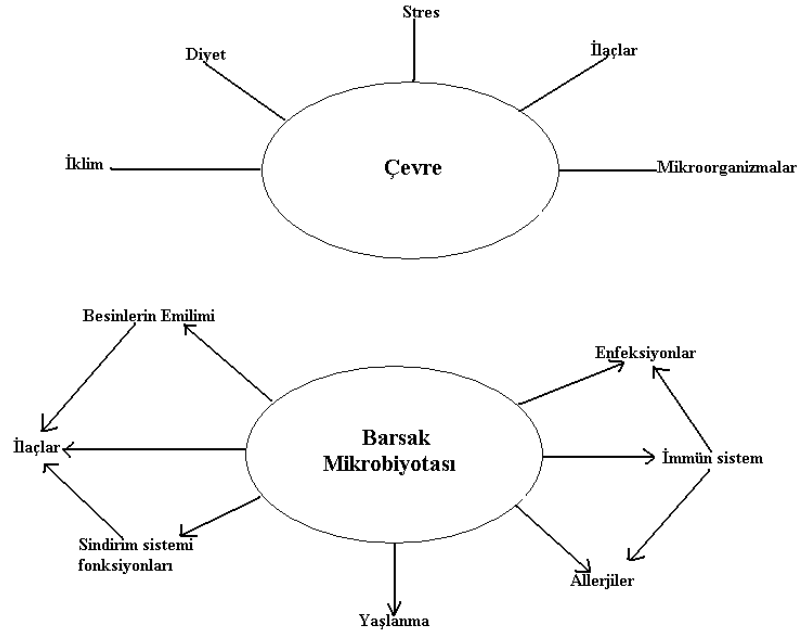
Simbiyotik, prebiyotik ve probiyotiklerin beraber kullanıldığı ürünleri tanımlamak için kullanılan bir terim olarak tanımlanırken, bu tip ürünlerde prebiyotik kullanımı, sadece probiyotik özellikte olan bakteriler tarafından yaşama ve gelişme için kullanılabilen ve diğer rekabetçi organizmaların sindiremediği bir besin sağlanması anlamını taşımaktadır. Bu şekilde hem kalın bağırsakta doğal olarak bulunan sağlığa faydalı bakterilerin, hem de dışarıdan takviye edilen probiyotiklerin gelişimi teşvik edilebilir. Özellikle kalın bağırsak mikroflorasının dengesi bozulmuş hasta, yaşlı, antibiyotik veya ilaç kullanan kişiler için prebiyotik kullanımı tek başına yeterli olmazken (96), bu kişiler için probiyotik ve prebiyotiğin beraber kullanımı tercih edilmektedir. Hayvanlarda ve insanlarda yapılan çalışmalarda, prebiyotiklerin probiyotiklerin gelişimini veya aktivitelerini seçici olarak destekledikleri saptanmıştır (25, 97, 98).

2.2. Bağırsak Mikrobiotası

İnsanla simbiyotik ilişki içinde olan ve bu konakçıda canlılıklarını devam ettiren çok sayıda mikroorganizma vardır. Bu tür organizmaların yokluklarında gastrointestinal sistem hastalıkları ve bunu yanında çeşitli enfeksiyon hastalıkların oluşması kaçınılmazdır. İnsan vücudu ve bağırsak sistemi hücre sayısının 10-20 katı kadar mikroorganizma barındırmaktadır (99, 100).

Gastrointestinal sistem (GIS) enfeksiyonlara neden olabilecek patojen mikroorganizmaların en önemli giriş yollarından biri olmasına rağmen bu sistemin anatomik, kimyasal ve biyolojik bariyerleri enfeksiyon oluşumunu inhibe eden en önemli savunma mekanizmalarıdır. Bu mekanizmalar doğrudan ve dolaylı yollarla enfeksiyonun gelişimini engellerler. Sindirim sistemi mikrobiyotası doğumda sterilidir. Ancak doğum esnasında annenin vajinal ve fekal florasında bulunan laktobasil suşları, az miktarda *Escherichia coli* ve *Streptococcus* bebek sindirim mikrobiotasına geçmektedir. Bebek anne sütü ile beslenmeye başladığında bifidobakteri türleri artmaya başlar ve anne sütü almaya devam ettiği süre boyunca Bifidobakteri türleri florada baskın koloni oluştururlar. Sindirim sistemine yerleşen bu probiyotik etkili bakteriler yeni doğan bebekte hastalıklara karşı bir bağışıklığın oluşmasına katkı sağlarlar. Sağlıklı bebeklerde iki yaşından sonra erişkin bir bireyin bağırsak florasının benzeri flora oluşur. Bağırsak mikrobiyotasında çevresel faktörlerin (iklim, diyet, stres, antibiyotik kullanımı, mikroorganizmalar vb.) yanında hastalık ve yaşlılık gibi nedenlerle patojen bakterilerin kolonizasyon riski artmaktadır (101, 102).

Sağlıklı bir insan mikrobiyotasında probiyotiklerin patojenlere karşı baskın koloni oluşturması sonucu patojen kolonizasyonuna karşı bir bariyer fonksiyonu oluşturduğu ve böylece immün sistemin geliştirilerek enfeksiyon ve alerji gibi hastalıkların azaldığı görülmüştür (12).



Şekil 4. Bağırsak florasını etkileyen faktörler (103)

Probiyotik bakterilerin bağırsaklarda sellülozu parçalamasıyla oluşan düşük pH, hidrojen sülfür ve kısa zincirli yağ asitleri patojen mikroorganizmaların oluşumunu engellemektedir.

Aslında intestinal mikroflora ve konakçı arasında oluşan denge karmaşık bir ekosistemdir. Son yıllarda insan gastrointestinal sistemindeki karmaşık mikrobiyal ekosistemine ilgi artmış ve bunun nedeni mikrobiyal ekosistemin koloni yapısının insana zararlı veya sağlıklı olmasıyla ilişkilendirilmesidir.

İnsanlarda bağırsak ekosisteminin mikroflorası genellikle fakultatif anaerob ve zorunlu anaeroblardan oluşmuş ve %95'i *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* ve *Bacteroides* türlerinin içinde bulunduğu zorunlu anaerob, %1-10'ununda ise Laktobasil, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* ve *Bacillus* türlerinin olduğu fakultatif anaeroblar bulunmaktadır (104).

3. MATERİYAL VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

Çalışmaya ait etik kurul onayı Acıbadem Üniversitesi ve Acıbadem Sağlık Kuruluşları Tıbbi Araştırma Etik Kurulu tarafından alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen kişiler gönüllü olarak çalışmaya katılmayı kabul etmişlerdir. Çorum Özel Hastanesi Diyet Polikliniğe başvuran gönüllülere çalışma hakkında bilgi verilmiş ve kendi imzaları ile onamları alınmıştır (Ek-1).

3.2. Örneklem Seçimi

Çalışmaya, Ocak 2017-Nisan 2017 tarihleri arası Çorum Özel Hastanesi Diyet Polikliniği'ne başvurmuş, sağlıklı 19 gönüllü dahil edildi.

Çalışmaya, 18-50 yaş arası, beden kitle indeksi (BKİ) 18,5-30 kg/m² arasında olan, sağlıklı erkek ve kadın bireyler dahil edildi. Kronik hastalığı, kronik gastrointestinal şikayetleri olan veya bir hastalık sebebiyle uzun süre ilaç tedavisi alan gönüllüler çalışmaya dahil edilmedi. Son 6 ay içerisinde doğum yapmış veya emziren kadınlar, sigara, alkol veya ilaç kullananlar, son 6 ay içerisinde antibiyotik kullanan, son 3 ay içerisinde probiyotik, prebiyotik ya da laksatif kullanan gönüllüler çalışmaya dahil edilmedi.

3.3. Araştırmanın Protokolü

Araştırmaya katılan gönüllülerin (n=19) çalışmaya başlamadan önce gaita örneği alındı. Gönüllüler, 14 gün simbiyotik kullandı. 14 günün sonunda tekrardan gaita örneği alındı.

Simbiyotik olarak bileşiminde canlı kurutulmuş 2 milyar koloni oluşturan sert selüloz Bakso kapsül *Lactobacillus acidophilus* LA-5 ve *Bifidobacterium animalis lactis* BB-12, inülin (154,35 mg) ve oligofruktoz (17,15mg) içeriğiyle, günde 2 kere kullanılması belirlendi.

3.4. Verileri Toplama ve Değerlendirme

3.4.1. Kişisel Özellikler

Çalışmaya katılan gönüllüler, anket yöntemiyle değerlendirildi. Çalışmanın başlangıcında katılımcıların demografik özelliklerini tespit etmek amacıyla yüz yüze görüşme yöntemi kullanılarak anket uygulandı (Ek-2).

3.4.2. 24 Saatlik Besin Tüketim Kaydı

Çalışmaya katılan gönüllülerin beslenme alışkanlıklarını saptamak amacıyla, 14 gün 24 saatlik besin tüketim kaydı alındı. Türkiye için geliştirilen ‘Bilgisayar Destekli Beslenme Programı, Beslenme Bilgisayar Paket Programı (BEBİS)’ kullanılarak analiz edildi. Hesaplanan enerji ve besin ögeleri verileri yaş ve cinsiyete göre önerilen ‘Diyetle Referans Alımı Düzeyi’ (Dietary Reference Intake =DRI)’ ne göre değerlendirildi.

3.4.3 Fiziksel Aktivite Kaydı

Çalışmanın başlangıcında gönüllülere fiziksel aktivite alışkanlıklarını tespit etmek amacıyla düzenli fiziksel aktiviteleri yapıp yapmama durmu, aktivite türü, süresi ve sıklığı anket formunda değerlendirildi (Ek-2).

3.4.4 Antropometrik Ölçümler

Gönüllülere ait beden kitle indeksi (BKİ), kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle hesaplandı.

$$BKİ = [\text{Vücut ağırlığı (kg)} / \text{boy (m)}^2]$$

Ayrıca gönüllülerin, yağsız vücut kütlesi, vücut yağ kütlesi ve su oranı Tanita Body Composition BC-418 marka biyoelektiriksel impedans analiz cihazı ile ölçüldü.

3.4.5 Dışkı Parametreleri

Tedavi öncesi ve tedavi süreleri boyunca gönüllülere bağırsak alışkanlıklarında yer alan, Bristol Dışkı Ölçeği’i, mide ve bağırsak şişkinlikleri, karın ağrısı, bağırsak sesleri ve gaz sıklığı ayrıntılı şekilde kaydedildi (Ek-1).

	Tip 1: Keçi pisliği tarzında, topak topak ve parça parça sert dışkı
	Tip 2: Daha büyük ve birleşik topaklanma
	Tip 3: Daha az kalın, daha yumuşak kıvamlı, yüzeyinde derin olmayan çatlakların olduğu dışkı
	Tip 4: Yılan veya sosis gibi pürüzsüz, kaygan yüzeyli ve yumuşak kıvamlı dışkı
	Tip 5: Kenar verecek kıvamda parça parça dışkı
	Tip 6: Yumuşak kıvamlı, su içeriği daha fazla, parça parça dışkı
	Tip 7: Sert ya da yumuşak, katı dışkı içeriği hiç olmayan sulu dışkı

Şekil 5. Bristol Dışkı Ölçeği (105).

Bristol Dışkı Ölçeği aynı zamanda kolonik geçiş zamanı hakkında da hemşireye yol göstericidir. Düşük puanlar (Tip I ve Tip II) yavaş kolonik geçişi, yüksek puanlar (Tip 5 ve Tip 7) hızlı geçişi ve bozulmuş rektal hassasiyeti göstermektedir.

3.5. Mikrobiota Analizleri

Fekal numuneler plastik steril kaplar içerisinde toplanıp, -20°C’de dondurularak saklandı ve sonrasında çalışacağı zaman strile distile su içerisinde çözdürülerek kullanıldı.

Bakterilerin alt türlerine bakılmaksızın, bakteriye özgü spesifik besiyeri kullanılarak klasik ekim yöntemleri uygulandı. Laktik asit bakterileri için mrs agar ve mayalar için sabaroud dextrose agar, içindeki toplam canlı için plate count agar, laktokoklar için m17 agar kullanılmış olup, yayma yöntemiyle diluye edildi, örnekler bu besiyerlerine ekildi. Çalışmanın güvenilirliği açısından her bir örneğin plakası üçerli olarak tekrar dildi. Üç plakanın sayımı gerçekleştirdikten sonra, ortalaması alındı. Sadece koloni oluşturanlar sayıldı. Sayım sonucunda koloni oluşturan birim (colony forming unit, cfu) kullanılarak, bakteri yoğunluğu cfu/ml olarak belirlendi.

3.5.1. DNA İzolasyonu

DNA izolasyonunda kullanılan D6010 katalog numaralı Quick-DNA Fecal/Soil Microbial Mini Kit Zymo Research'ten (ABD) temin edilmiş ve kite ait uygulama protokolüne göre, spin kolon yöntemi ile yapıldı.

Alınan gaita örneklerinden 150 mg (Numunenin yeterli olmadığı durumlarda tamamı alınmıştır.) alınarak sırasıyla fiziksel ve kimyasal lizis, DNA'nın kolona bağlanması, yıkama ve son izolasyon basamaklarından oluştu.

3.5.2. DNA Miktar ve Saflık Tayini

DNA miktar ve saflık tayini için gerekli ölçümler Yıldız Teknik Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Uygulama Ve Araştırma Merkezi'nde yapıldı.

Ölçümler için numunelerin A230, A260 ve A280 dalga boylarında absorbans ölçümleri yapıldı, A260/A280 oranı hesaplanarak DNA'nın saflığı belirlendi. DNA konsantrasyonunun hesaplanması için ölçüm sonucu elde edilen (seyreltme katsayısı) ile çarpıldı.

3.5.3. Kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu (qPCR) Analizi

3.5.3.1. Primer Seçimi

Çalışmada kullanılan primerler optimizasyonu yapılarak literatürde benzer amaçlarla kullanılan primerlerden seçildi ve gerektiğinde modifikasyonu yapıldı.

Hedef grup	Primer Bağlanma	Primer Adı	Primer Dizisi	Amplikon Boyu
Total bacteria	İleri	Eub338	5'-ACTCCTACGGGAGGCAGCAG -3'	200
	Geri	Eub518	5'-ATTACCGCGGCTGCTGG -3'	
Bacteroidetes spp.	İleri	Cfb319	5'-GTACTGAGACACGGACCA -3'	220
	Geri	Eub518	5'-ATTACCGCGGCTGCTGG -3'	
Bifidobacter spp.	İleri	Eub338	5'-ACTCCTACGGGAGGCAGCAG -3'	367
	Geri	g-Bifid-R	5'-GGTGTTCCTTCCCGATATCTACA-3'	
Lactobacillus spp.	İleri	Lb1	5'-AGAGTTTGATCATGGCTCAGGATG-3'	194
	Geri	Lb2	5'-CTATGCGGTATTAGCATCTGTTTCC-3'	

3.5.3.2. Kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Polimeraz zincir reaksiyonunda kullanılan (PCR) SensiFAST™ SYBR No-ROX Kit Bioline'dan (İngiltere) temin edildi.

Saflaştırılan DNA'lar ul'de 10ng olacak şekilde seyreltilerek qPCR için kullanılacak kalıp DNA hazırlandı. PCR koşulları ve bileşenler aşağıda verildi.

PCR Bileşenleri		PCR Koşulları			
Kalıp DNA	1 ul	Ön Denatürasyon	95 °C	3'	1
İleri Primer	0,8 ul	Denatürasyon	95 °C	5"	40
Geri Primer	0,8 ul	Bağlanma	60 °C	10"	
PCR Mix(SYBER dahil)	10 ul	Uzama	72 °C	20"	
dH2O	7,4 ul				
Toplam	20 ul				

Moleküler analiz sonuçları Ek-3'de verilmiştir.

3.6. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmadan elde edilen veriler SPSS 18.0 paket programı ile analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama, standart sapma ($\pm$) ve yüzde dağılımlar verildi. İkili değişkenlere ilişkin karşılaştırmalarda Mann Whitney U test kullanılmış

olup sayısal değişkenler arasındaki ilişkiyi tespit etmek için Pearson Korelasyon analizi kullanıldı. Elde edilen sonuçlar %95 anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.



4. BULGULAR

4.1. Kişisel Bilgilere İlişkin Bulgular

Çalışmaya katılan gönüllüler, 18-47 yaşları arasında değişmekte olup ortalama yaş ise 34.36 ± 8.32 yıl olarak hesaplandı. Çalışmaya dahil edilenlerde 14'ü (%73.7) kadın ve 5'i (%26.3) ise erkek idi. Çalışmaya dahil edilenlerden 12'si (%63.2) evli ve 7'si (%36.8) ise bekardı. Çalışmaya katılanlardan 8'i (%42.1) üniversite mezunu iken 5'i (%26.3) lise, 3'ü (%15.8) ilkokul, 2'si (%10.5) lisansüstü, 1'i de (%5.3) ortaokul mezunu olduğunu ifade etti (Tablo5).

Tablo 5. Katılımcıların demografik özelliklerinin dağılımı

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Kadın	14	73.7
Erkek	5	26.3
Medeni Durum		
Evli	12	63.2
Bekar	7	36.8
Eğitim Düzeyi		
İlkokul	3	15.8
Ortaokul	1	5.3
Lise	5	26.3
Üniversitesi	8	42.1
Lisansüstü	2	10.5
Toplam	19	100.0

Çalışmaya dahil edilenlerden 4'ü (%21.1) ev hanımı, 3'ü (%15.8) doktor, 2'si (%10.5) eczacı teknisyeni, 2'si (%10.5) tıbbi sekreter iken 1'i (%5.3) asistan, 1'i (%5.3) diş hekimi, 1'i (%5.3) klinik destek elemanı, 1'i (%5.3) organizatör, 1'i (%5.3) öğrenci, 1'i (%5.3) öğretmen, 1'i (%5.3) temizlik görevlisi, 1'i (%5.3) de ziraat mühendis olduğunu ifade etti.

Çalışmaya dahil edilenlerden 4'ü (%21.1) herhangi bir sebepten ötürü vitamin ya da mineral kullandığını ifade etmiş olup bunlardan biri D vitamini, 1'i Supradyn, 3 'ü de vitamin kullandığını bildirmiştir.

4.2. Fiziksel Aktivite Alışkanlıklarına İlişkin Bulgular

Çalışmaya katılan gönüllülerin yalnızca 4'ü (%21.1) düzenli spor yaptığını ifade etti (Tablo 6).

Tablo 6. Katılımcıların düzenli spor yapıp yapmama durumlarına göre dağılımı

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Düzenli Spor	Evet	4	21.1
	Hayır	15	78.9
	Toplam	19	100.0

Düzenli spor yaptığını ifade eden katılımcılardan 1'i (%25) boks, 1'i (%25) Fitness, 1'i (%25) plates, 1'i (%25) de yürüyüş yaptığını belirtti.

Düzenli boks ve fitness yaptığını ifade eden katılımcılar 1'er saat, plates yaptığını ifaden eden katılımcı 2 saat, yürüyüş yaptığını ifade eden katılımcı da 45 dakika yürüyüş yaptıklarını bildirdi. Boks, plates ve yürüyüş yaptığını ifade eden katılımcılar bu fiziksel aktivitelerini haftada 2 gün, Fitness yaptığını ifade eden katılımcı ise haftada 3 gün yaptığını bildirdi.

4.3. Dışkılama Alışkanlığına İlişkin Bulgular

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların 14 günlük dışkılama davranışları takip edilmiş olup yapılan takip neticesinde 7'sinin (%36.8) dışkısının Tip 3, 5'inin (%26.3) Tip 6, 3'ünün (%15.8) Tip 5, 2'sinin (%10.5) Tip 4, 1'inin (%5.3) Tip 1, 1'inin de (%5.3) Tip 2 olduğu görüldü (Tablo 7).

Tablo 7. Katılımcıların dışkı kıvamlarının Bristol Dışkı Skalasına göre dağılımı

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Tip 1	1	5.3
Tip 2	1	5.3
Tip 3	7	36.8
Tip 4	2	10.5
Tip 5	3	15.8
Tip 6	5	26.3
Tip7	0	0.0
Bristol Toplam	19	100.0

Bristol scale: Tip 1, Fındık gibi küçük parçalar halinde; Tip 2, Bitişik parçalı, sosis görünümünde; Tip 3, Yüzeyinde çatlaklar bulunan sosis gibi; Tip 4, Düzgün, yumuşak, yılan gibi; Tip 5, Yumuşak küçük parçalar halinde; Tip6, Tüy gibi, parça parça, ezme gibi bir dışkı; Tip 7, İçinde katı parçacıklar olmayan sulu dışkı

Çalışmaya katılan gönüllülerin 14 günlük defekasyon sıklığı takip edilip 14 günlük ortalama defekasyon sayısının $1.27 \pm .49$ olduğu tespit edildi (Tablo 8).

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların 14 günlük şişkinlik şikayet durumları takip edilip 14 günlük ortalama şişkinlik şikayeti ortalamasının 1.50 ± 1.61 olduğu tespit edildi.

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların 14 günlük karın ağrısı şikayet durumları takip edilip 14 günlük ortalama karın ağrısı şikayeti ortalamasının $0.76 \pm .67$ olduğu tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen katılımcıların 14 günlük gaz oluşumu durumları takip edilip 14 günlük ortalama gaz oluşumu ortalamasının $2.07 \pm .97$ olduğu tespit edildi.

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların 14 günlük barsak hareket sesleri durumları takip edilmiş olup yapılan takip neticesinde 14 günlük ortalama bağırsak hareket sesleri ortalamasının 1.54 ± 1.10 olduğu tespit edildi (Tablo 8).

Tablo 8. Katılımcıların 14 günlük bağırsak alışkanlıkları ortalaması

	Sayı (n)	Ortalama ($\bar{x}$)	SD ($\pm$)
Defekasyon sıklığı	19	1.27	.49
Şişkinlik Şikayeti	19	1.50	1.61
Karın Ağrısı Şikayeti	19	.76	.67
Gaz Oluşumu	19	2.07	.97
Barsak Hareket Sesleri	19	1.54	1.10

4.4. Antropometrik Ölçümlere İlişkin Bulgular

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların boy uzunluğu ortalaması 167.52 ± 8.46 cm, vücut ağırlığı 70.15 ± 15.62 kg, BKİ'leri 24.76 ± 3.83 kg/m², vücut yağ oranları da 27.60 ± 5.03 olarak tespit edildi (Tablo 9).

Tablo 9. Katılımcıların antropometrik ölçümlerine ilişkin ortalama değerleri

	Sayı (n)	Ortalama ($\bar{x}$)	SD ($\pm$)
Boy uzunluğu (cm)	19	167.52	8.46
Vücut ağırlığı (kg)	19	70.15	15.62
BKİ (kg/m ²)	19	24.76	3.83
VücutYağ (%)	19	27.60	5.03

4.5. Bölümlendirilmiş Vücut Analiz Sonuçlarına İlişkin Bulgular

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların bölümlendirilmiş vücut analiz sonuçları ilk ölçülen ortalama vücut ağırlığı (70.20 ± 15.41), kas kütlesi (48.61 ± 11.78), sıvı ağırlığı (37.38 ± 8.99), yağ dışı kilonun (51.06 ± 12.27) son ölçülen değerlerden daha yüksek olduğu, buna karşın ilk ölçülen ortalama yağ miktarının (kg) ve yağ oranının (%) son ölçülenden daha düşük olduğu görüldü. Yapılan Paired Samples t test neticesinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo 10. Katılımcıların bölümlendirilmiş vücut analiz sonuçları

		Sayı (n)	Ortalama ($\bar{x}$)	SD ($\pm$)	P
Vücut Ağırlığı (kg)	İlk Ölçüm	19	70.20	15.41	.853
	İkinci Ölçüm	19	70.15	15.62	
Yağ Kütlesi (kg)	İlk Ölçüm	19	19.15	5.36	.294
	İkinci Ölçüm	19	19.34	5.37	
Kas Kütlesi (kg)	İlk Ölçüm	19	48.61	11.78	.264
	İkinci Ölçüm	19	48.36	11.84	
Sıvı Ağırlığı (kg)	İlk Ölçüm	19	37.38	8.99	.484
	İkinci Ölçüm	19	37.26	9.01	
Yağ Dışı Ağırlığı (kg)	İlk Ölçüm	19	51.06	12.27	.305
	İkinci Ölçüm	19	50.82	12.33	
Yağ oranı (%)	İlk Ölçüm	19	27.29	5.17	.204
	İkinci Ölçüm	19	27.60	5.03	

4.6. Besin Analiz Sonuçları

Çalışmaya katılanların günlük ortalama 1796.10 ± 458.01 kcal enerji, 1052.34 ± 306.94 ml su, 73.03 ± 22.31 g protein, 84.77 ± 19.08 g yağ, 182.87 ± 65.05 g karbonhidrat, 20.25 ± 7.27 g lif, 29.67 ± 9.68 g, $1.44 \pm .83$ g emilebilen oligosakkarit, $0.72 \pm .45$ g emilemeyen oligosakkarit, 123.33 ± 55.54 g polisakarit, 4.05 ± 1.46 g selüloz, 6.30 ± 2.45 g suda çözülebilen lif, alımı 12.50 ± 4.50 g suda çözilemeyen lif, $0.89 \pm .34$ g lignin ve 33.73 ± 28.25 mg kafein alımı tespit edildi (Tablo 11).

Tablo 11. Katılımcıların 14 günlük besin analiz sonuçları

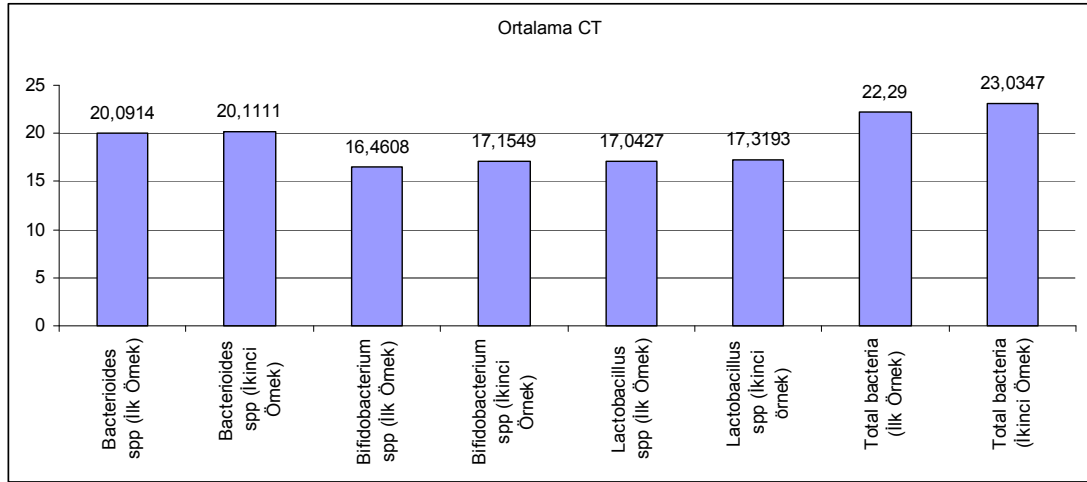
	N	En Düşük	En Yüksek	Ort. ($\bar{x}$)	SD ($\pm$)
Günlük enerji (kcal)	19	1355.96	3335.61	1796.10	458.01
Günlük su (g)	19	690.10	1954.71	1052.34	306.94
Günlük protein (g)	19	49.64	125.71	73.03	22.31
Günlük yağ (g)	19	57.49	118.31	84.77	19.08
Günlük karbonhidrat (g)	19	130.81	430.08	182.87	65.05
Günlük lif (g)	19	12.58	46.13	20.25	7.27

4.7. Dışkı Analiz Sonuçları

Ortalama döngü eşiği (CT) değerine göre yapılan karşılaştırma neticesinde hastalardan alınan ikinci gaita numunelerinde Bacterioides, Bifidobacterium, Lactobacillus türlerinin ve aynı zamanda toplam bakteri düzeyinin ilk gaita numunelerine göre daha yüksek olduğu ancak gruplar arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edildi ($p > 0.05$) (Tablo 12).

Tablo 12. Katılımcıların dışkı analiz sonuçlarına göre bağırsak mikrobiota sonuçları

		Ortalama Döngü Eşiği (CT)	SD ($\pm$)	P
Pair 1	Bacterioides spp (İlk Örnek)	20.0914	4.47404	.990
	Bacterioides spp (İkinci Örnek)	20.1111	5.28983	
Pair 2	Bifidobacterium spp (İlk Örnek)	16.4608	2.71762	.405
	Bifidobacterium spp (İkinci Örnek)	17.1549	4.08177	
Pair 3	Lactobacillus spp (İlk Örnek)	17.0427	3.84686	.749
	Lactobacillus spp (İkinci örnek)	17.3193	3.82777	
Pair 4	Total bacteria (İlk Örnek)	22.2900	4.85611	.428
	Total bacteria (İkinci Örnek)	23.0347	4.66783	



Grafik 1. Katılımcıların dışkı analiz sonuçlarına göre bağırsak mikrobiota sonuçları

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların yaşları ile bağırsak Bacterioides, Bifidobacterium, Lactobacillus ve toplam bakteri düzeyleri arasındaki ilişkiyi tespit etmek için yapılan Pearson korelasyon analizi neticesinde yaş ile belirtilen gruplar arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür ($p>0.05$) (Tablo 13).

Tablo 13. Katılımcıların yaşı ile bağırsak mikrobiota düzeyleri arasındaki ilişki

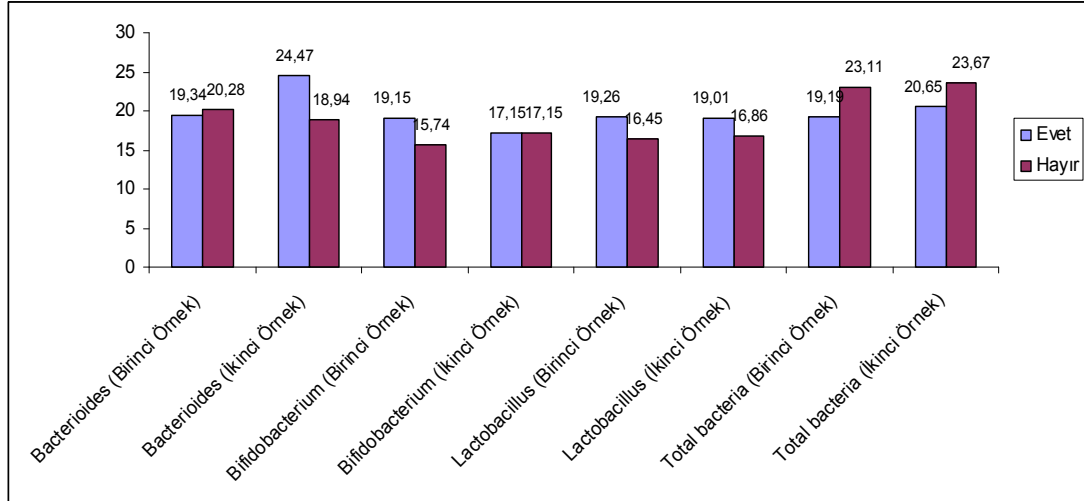
		Bacterioides (Birinci Örnek)	Bacterioides (İkinci Örnek)	Bifidobacterium (Birinci Örnek)	Bifidobacterium (İkinci Örnek)	Lactobacillus (Birinci Örnek)	Lactobacillus (İkinci Örnek)	Total bacteria (Birinci Örnek)	Total bacteria (İkinci Örnek)
Yaş	r	-.111	.145	.147	.018	-.229	-.084	-.075	-.393
	p	.650	.554	.548	.943	.346	.731	.762	.096
	n	19	19	19	19	19	19	19	19

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların vitamin veya mineral kullanıp kullanmama durumlarına göre bağırsak mikrobiota düzeyleri arasında farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan Mann Whitney U test neticesinde herhangi bir nedenden ötürü ilaç, vitamin veya mineral kullananların ikinci gaita numunelerindeki Bacterioides ve Lactobacillus türlerinin daha fazla olduğu, bununla birlikte birinci

gaita örneklerinde Bifidobacterium türleri yoğunluğunun vitamin veya mineral kullananlarda anlamlı şekilde yüksek olduğu ($p = .021$; $p < 0.05$), diğer gruplar arasında ise anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi ($p > 0.05$) (Tablo 14; Grafik 2).

Tablo 14. Katılımcıların vitamin veya mineral kullanıp kullanmama durumuna göre bağırsak mikrobiota düzeylerinin karşılaştırılması

	Vitamin, Mineral Kullanımı	n	Ortalama Döngü Eşiği (CT)	SD (±)	U	P
Bacterioides (Birinci Örnek)	Evet	4	19.34	1.15	19.000	.271
	Hayır	15	20.28	5.02		
Bacterioides (İkinci Örnek)	Evet	4	24.47	7.58	14.000	.110
	Hayır	15	18.94	4.09		
Bifidobacterium (Birinci Örnek)	Evet	4	19.15	3.61	7.000	.021*
	Hayır	15	15.74	2.01		
Bifidobacterium (İkinci Örnek)	Evet	4	17.15	.97	14.000	.110
	Hayır	15	17.15	4.60		
Lactobacillus (Birinci Örnek)	Evet	4	19.26	5.61	21.000	.368
	Hayır	15	16.45	3.23		
Lactobacillus (İkinci Örnek)	Evet	4	19.01	6.10	26.000	.689
	Hayır	15	16.86	3.13		
Total bacteria (Birinci Örnek)	Evet	4	19.19	4.22	17.000	.194
	Hayır	15	23.11	4.79		
Total bacteria (İkinci Örnek)	Evet	4	20.65	2.57	20.000	.317
	Hayır	15	23.67	4.95		



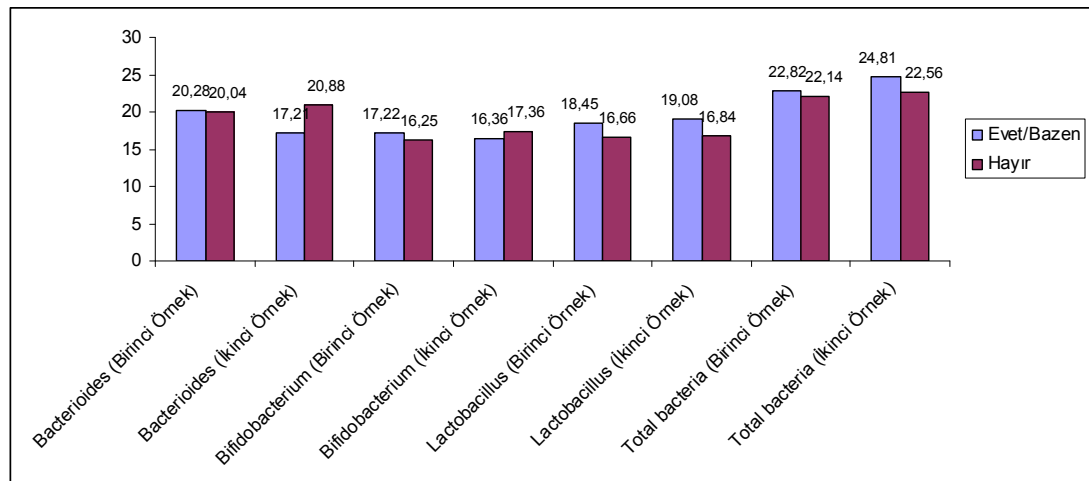
Grafik 2. Katılımcıların vitamin veya mineral kullanıp kullanmama durumuna göre bağırsak mikrobiota düzeyleri

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların düzenli spor yapıp yapmama durumlarına göre barsak mikrobiota düzeyleri arasında farklılık olup olmadığını

tespit etmek için yapılan Mann Whitney U test neticesinde düzenli spor yaptığını ifade edenlerin ikinci gaita numunelerinde tespit edilen Lactobacillus türleri ve aynı zamanta toplam bakteri türleri yoğunluğu düzenli spor yapmayanlardan daha yüksek bulundu. Bununla birlikte düzenli spor yaptığını ifade edenlerin birinci gaita numunelerinde tespit edilen Bacterioides, Bifidobacterium, Lactobacillus ve toplam bakteri türleri yoğunluğu da yine fazla bulunmuş olup gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p>0.05$) (Tablo 15, Grafik 3).

Tablo 15. Katılımcıların düzenli spor yapıp yapmama durumuna göre bağırsak mikrobiota düzeylerinin karşılaştırılması

	Düzenli Spor	N	Ortalama Döngü Eşiği (CT)	Ss (±)	U	P
Bacterioides (Birinci Örnek)	Evet/Bazen	4	20.28	5.71	25.000	.617
	Hayır	15	20.04	4.32		
Bacterioides (İkinci Örnek)	Evet/Bazen	4	17.21	1.37	18.000	.230
	Hayır	15	20.88	5.70		
Bifidobacterium (Birinci Örnek)	Evet/Bazen	4	17.22	5.07	27.000	.764
	Hayır	15	16.25	1.94		
Bifidobacterium (İkinci Örnek)	Evet/Bazen	4	16.36	1.62	28.000	.841
	Hayır	15	17.36	4.54		
Lactobacillus (Birinci Örnek)	Evet/Bazen	4	18.45	6.06	29.000	.920
	Hayır	15	16.66	3.23		
Lactobacillus (İkinci Örnek)	Evet/Bazen	4	19.08	6.23	28.000	.841
	Hayır	15	16.84	3.06		
Total bacteria (Birinci Örnek)	Evet/Bazen	4	22.82	6.35	29.000	.920
	Hayır	15	22.14	4.64		
Total bacteria (İkinci Örnek)	Evet/Bazen	4	24.81	5.35	25.000	.617
	Hayır	15	22.56	4.55		



Grafik 3. Katılımcıların düzenli spor yapıp yapmama durumuna göre bağırsak mikrobiota düzeyleri

Çalışmaya dahil edilenlerin Bristol Dışkılama Skalası kullanılarak tespit edilen dışkı türleri ile bağırsak mikrobiota düzeyleri arasındaki ilişkiyi tespit etmek için yapılan Pearson korelasyon analizi neticesinde ikinci gaita numunelerinde tespit edilen toplam bakteri türleri düzeyi ile negatif yönlü, orta düzeyde ($r = -.563$) ve anlamlı bir ilişki olduğu ($p < 0.05$) görülmüştür (Tablo 16). Dışkı normal hale geldikçe toplam bakteri miktarı azalmaktadır.

Tablo 16. Katılımcıların dışkı türleri ile bağırsak mikrobiota düzeyleri arasındaki ilişki

		Bacterioides (Birinci Örnek)	Bacterioides (İkinci Örnek)	Bifidobacterium (Birinci Örnek)	Bifidobacterium (İkinci Örnek)	Lactobacillus (Birinci Örnek)	Lactobacillus (İkinci Örnek)	Total bacteria (Birinci Örnek)	Total bacteria (İkinci Örnek)
Bristol	r	-.386	.320	.234	-.180	.061	.032	-.438	-.563*
	p	.103	.181	.335	.461	.803	.896	.061	.012
	n	19	19	19	19	19	19	19	19

Çalışmaya dahil edilenlerin Defekasyon sıklığı ile bağırsak mikrobiotası arasındaki ilişkiyi tespit etmek için yapılan Pearson korelasyon analizi neticesinde gruplar arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 17).

Tablo 17. Katılımcıların Defekasyon sıklığı ile bağırsak mikrobiota düzeyleri arasındaki ilişki

		Bacterioides (Birinci Örnek)	Bacterioides (İkinci Örnek)	Bifidobacterium (Birinci Örnek)	Bifidobacterium (İkinci Örnek)	Lactobacillus (Birinci Örnek)	Lactobacillus (İkinci Örnek)	Total bacteria (Birinci Örnek)	Total bacteria (İkinci Örnek)
Defekasyon Sıklığı	r	-.266	.065	-.012	-.349	.066	.341	.167	-.065
	p	.270	.791	.962	.143	.788	.153	.493	.792
	n	19	19	19	19	19	19	19	19

Çalışmaya dahil edilenlerin şişkinlik şikayeti ile bağırsak mikrobiotası arasındaki ilişkiyi tespit etmek için yapılan Pearson korelasyon analizi neticesinde gruplar arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 18).

Tablo 18. Katılımcıların şişkinlik şikayeti ile bağırsak mikrobiota düzeyleri arasındaki ilişki

		Bacterioides (Birinci Örnek)	Bacterioides (İkinci Örnek)	Bifidobacterium (Birinci Örnek)	Bifidobacterium (İkinci Örnek)	Lactobacillus (Birinci Örnek)	Lactobacillus (İkinci Örnek)	Total bacteria (Birinci Örnek)	Total bacteria (İkinci Örnek)
Şişkinlik Şikayeti	r	-.081	.233	-.200	-.381	-.055	.127	-.349	-.289
	p	.742	.337	.412	.107	.823	.604	.143	.231
	n	19	19	19	19	19	19	19	19

Çalışmaya dahil edilenlerin karın ağrısı şikayeti ile bağırsak mikrobiotası arasındaki ilişkiyi tespit etmek için yapılan Pearson korelasyon analizi neticesinde karın ağrısı şikayeti sıklığı ile ikinci gaita numunelerinde saptanan Bacterioides

türlerinin yoğunluğu arasında pozitif yönlü, orta düzeyde ($r = .505$) ve anlamlı bir ilişki ($p = .028$; $p < 0.05$) olduğu tespit edildi (Tablo 19).

Tablo 19. Katılımcıların karın ağrısı şikayeti ile bağırsak mikrobiota düzeyleri arasındaki ilişki

		Bacterioides (Birinci Örnek)	Bacterioides (İkinci Örnek)	Bifidobacterium (Birinci Örnek)	Bifidobacterium (İkinci Örnek)	Lactobacillus (Birinci Örnek)	Lactobacillus (İkinci Örnek)	Total bacteria (Birinci Örnek)	Total bacteria (İkinci Örnek)
Karın Ağrısı Şikayeti	R	.361	.505*	-.069	-.350	.039	.253	-.043	-.260
	P	.129	.028	.780	.141	.873	.295	.861	.283
	N	19	19	19	19	19	19	19	19

Çalışmaya dahil edilenlerin gaz oluşumu düzeyleri ile bağırsak mikrobiota düzeyleri arasındaki ilişkiyi tespit etmek için yapılan Pearson korelasyon analizi neticesinde gruplar arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 20).

Tablo 20. Katılımcıların gaz oluşumu sıklığı ile bağırsak mikrobiota düzeyleri arasındaki ilişki

		Bacterioides (Birinci Örnek)	Bacterioides (İkinci Örnek)	Bifidobacterium (Birinci Örnek)	Bifidobacterium (İkinci Örnek)	Lactobacillus (Birinci Örnek)	Lactobacillus (İkinci Örnek)	Total bacteria (Birinci Örnek)	Total bacteria (İkinci Örnek)
		r	r	r	r	r	r	r	r
Gaz Oluşumu	r	-.044	.314	-.407	-.434	-.371	-.061	-.058	-.189
	p	.858	.191	.083	.064	.118	.805	.813	.439
	n	19	19	19	19	19	19	19	19

Çalışmaya dahil edilenlerin bağırsak hareket sesleri sıklığı ile bağırsak mikrobiota düzeyleri arasındaki ilişkiyi tespit etmek için yapılan Pearson korelasyon analizi neticesinde gruplar arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 21).

Tablo 21. Katılımcıların barsak hareket sesleri sıklığı ile bağırsak mikrobiota düzeyleri arasındaki ilişki

	Bacterioides (Birinci Örnek)	Bacterioides (İkinci Örnek)	Bifidobacterium (Birinci Örnek)	Bifidobacterium (İkinci Örnek)	Lactobacillus (Birinci Örnek)	Lactobacillus (İkinci Örnek)	Total bacteria (Birinci Örnek)	Total bacteria (İkinci Örnek)
Barsak Hareket Sesleri	r -.026	.298	-.321	-.218	-.245	.032	-.214	-.389
	p .915	.215	.180	.369	.312	.896	.380	.100
	n 19	19	19	19	19	19	19	19

Çalışmaya dahil edilenlerin BKİ düzeyleri ile bağırsak mikrobiota düzeyleri arasındaki ilişkiyi tespit etmek için yapılan korelasyon analizi neticesinde gruplar arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 22).

Tablo 22. Katılımcıların BKİ düzeyleri ile bağırsak mikrobiota düzeyleri arasındaki ilişki

	Bacterioides (Birinci Örnek)	Bacterioides (İkinci Örnek)	Bifidobacterium (Birinci Örnek)	Bifidobacterium (İkinci Örnek)	Lactobacillus (Birinci Örnek)	Lactobacillus (İkinci Örnek)	Total bacteria (Birinci Örnek)	Total bacteria (İkinci Örnek)
BKİ	R -.369	.097	.310	-.289	.347	.102	-.380	-.164
	P .120	.692	.197	.229	.145	.678	.109	.502
	N 19	19	19	19	19	19	19	19

Bölümlendirilmiş vücut analiz ölçüleri ile bağırsak mikrobiota düzeyleri arasındaki ilişkiyi tespit etmek için yapılan korelasyon analizi neticesinde gruplar arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 23).

Tablo 23. Katılımcıların bölümlendirilmiş vücut analiz ölçüleri ile bağırsak mikrobiota düzeyleri arasındaki ilişki

		Vücut ağırlığı (kg)(İlk)	Vücut ağırlığı (kg)(Son)	Yağ Kütlesi (kg)(İlk)	Yağ Kütlesi (kg)(Son)	Kas Kütlesi (kg)(İlk)	Kas Kütlesi (kg)(Son)	Sıvı Ağırlığı (kg)(İlk)	Sıvı Ağırlığı (kg)(Son)	Yağ dışı kütle(kg)(İlk)	Yağ dışı kütle (kg)(Son)	Yağ yüzdesi (%)(İlk)	Yağ yüzdesi (%)(Son)
Bacterioides (Birinci Örnek)	r	-.364	-.356	-.266	-.271	-.342	-.334	-.341	-.322	-.341	-.333	.033	.021
	p	.125	.134	.271	.261	.152	.162	.153	.178	.153	.164	.894	.931
	n	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
Bacterioides (İkinci Örnek)	r	.057	.048	.162	.106	.003	.013	-.001	.025	.001	.014	.132	.080
	p	.816	.845	.508	.666	.989	.956	.997	.921	.997	.955	.589	.744
	n	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
Bifidobacterium (Birinci Örnek)	r	.325	.352	.227	.260	.311	.333	.310	.329	.310	.332	-.029	-.033
	p	.175	.139	.349	.281	.195	.163	.197	.169	.197	.165	.907	.892
	n	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
Bifidobacterium (İkinci Örnek)	r	-.232	-.231	-.223	-.237	-.191	-.188	-.193	-.193	-.194	-.190	-.103	-.135
	p	.339	.342	.358	.329	.433	.441	.428	.428	.427	.437	.675	.582
	n	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
Lactobacillus (Birinci Örnek)	r	.264	.295	.311	.331	.196	.230	.196	.230	.196	.229	.174	.152
	p	.275	.219	.196	.167	.422	.344	.421	.344	.421	.345	.477	.535
	n	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
Lactobacillus (İkinci Örnek)	r	.164	.157	.124	.119	.152	.147	.153	.163	.153	.146	-.006	-.025
	p	.502	.521	.612	.628	.535	.548	.533	.504	.533	.551	.980	.920
	n	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
Total bacteria (Birinci Örnek)	r	-.285	-.298	-.262	-.308	-.245	-.242	-.246	-.236	-.246	-.244	-.043	-.095
	p	.237	.215	.278	.200	.312	.318	.310	.331	.311	.315	.862	.698
	n	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
Total bacteria (İkinci Örnek)	r	-.039	-.063	-.168	-.234	.024	.024	.022	.030	.022	.022	-.126	-.221
	p	.874	.796	.492	.335	.923	.923	.929	.904	.929	.929	.607	.363
	n	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19

Çalışmaya dahil edilenlerin günlük aldıkları enerji miktarı ile bağırsak mikrobiota düzeyleri arasındaki ilişkiyi tespit etmek için yapılan Pearson Korelasyon analizi neticesinde gruplar arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 24).

Çalışmaya dahil edilenlerin günlük aldıkları su miktarı ile bağırsak mikrobiota düzeyleri arasındaki ilişkiyi tespit etmek için yapılan Pearson Korelasyon analizi neticesinde gruplar arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 24).

Çalışmaya dahil edilenlerin günlük aldıkları protein miktarı ile bağırsak mikrobiota düzeyleri arasındaki ilişkiyi tespit etmek için yapılan Pearson Korelasyon analizi neticesinde gruplar arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 24).

Çalışmaya dahil edilenlerin günlük aldıkları yağ miktarı ile bağırsak mikrobiota düzeyleri arasındaki ilişkiyi tespit etmek için yapılan Pearson Korelasyon analizi neticesinde gruplar arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 24).

Çalışmaya dahil edilenlerin günlük aldıkları karbonhidrat miktarı ile bağırsak mikrobiota düzeyleri arasındaki ilişkiyi tespit etmek için yapılan Pearson Korelasyon analizi neticesinde gruplar arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 24).

Çalışmaya dahil edilenlerin günlük aldıkları lif miktarı ile bağırsak mikrobiota düzeyleri arasındaki ilişkiyi tespit etmek için yapılan Pearson Korelasyon analizi neticesinde gruplar arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 24).

Çalışmaya dahil edilenlerin günlük aldıkları disakkarit miktarı ile bağırsak mikrobiota düzeyleri arasındaki ilişkiyi tespit etmek için yapılan Pearson Korelasyon analizi neticesinde ikinci alınan numunede tespit edilen laktobasillis miktarı ile günlük alınan disakkarit miktarı arasında pozitif yönlü, orta kuvvette ($r = 0.536$) ve anlamlı bir ilişki ($p < 0.05$) saptanmış olup diğer gruplar arasında anlamlı bir ilişki saptadı ($p>0.05$) (Tablo 24).

Çalışmaya dahil edilenlerin günlük aldıkları emilebilen oligosakkarit miktarı ile bağırsak mikrobiota düzeyleri arasındaki ilişkiyi tespit etmek için yapılan Pearson Korelasyon analizi neticesinde gruplar arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 24).

Çalışmaya dahil edilenlerin günlük aldıkları emilemeyen oligosakkarit miktarı ile bağırsak mikrobiota düzeyleri arasındaki ilişkiyi tespit etmek için yapılan Pearson Korelasyon analizi neticesinde gruplar arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 24).

Çalışmaya dahil edilenlerin günlük aldıkları polisakkarit miktarı ile bağırsak mikrobiota düzeyleri arasındaki ilişkiyi tespit etmek için yapılan Pearson Korelasyon analizi neticesinde gruplar arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. ($p>0.05$) (Tablo 24).

Çalışmaya dahil edilenlerin günlük aldıkları kafein miktarı ile bağırsak mikrobiota düzeyleri arasındaki ilişkiyi tespit etmek için yapılan Pearson Korelasyon analizi neticesinde gruplar arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 24).

Tablo 24. Katılımcıların günlük aldıkları enerji, su, protein, yağ, karbonhidrat, lif, disakkarit, polisakkarit, oligosakkarit, kafein alımlarının ile bağırsak mikrobiota düzeyleri arasındaki ilişki

		Bacterioides (Birinci örnek)	Bacterioides (İkinci örnek)	Bifidobacterium (Birinci örnek)	Bifidobacterium (İkinci örnek)	Lactobacillus (Birinci örnek)	Lactobacillus (İkinci örnek)	Total bacteria (Birinci örnek)	Total bacteria (İkinci örnek)
Günlük enerji (kcal)	r	-.112	-.050	.196	-.101	-.016	.110	-.130	-.093
	P	.649	.840	.422	.680	.948	.655	.595	.706
	n	19	19	19	19	19	19	19	19
Günlük su (g)	r	-.136	.121	-.108	-.078	-.144	.083	.364	.268
	P	.580	.622	.661	.751	.557	.737	.125	.267
	n	19	19	19	19	19	19	19	19
Günlük protein (g)	r	-.189	-.084	.248	-.088	.037	.072	-.418	-.056
	P	.438	.732	.305	.721	.880	.768	.075	.820
	n	19	19	19	19	19	19	19	19
Günlük yağ (g)	r	.001	-.038	.127	-.180	.052	.259	-.096	.080
	P	.998	.877	.604	.461	.832	.285	.696	.745
	n	19	19	19	19	19	19	19	19
Günlük karbonhidrat (g)	r	-.118	-.037	.166	-.033	-.088	-.006	-.045	-.220
	P	.631	.879	.497	.892	.720	.980	.855	.366
	n	19	19	19	19	19	19	19	19
Günlük lif (g)	r	-.102	-.094	.119	.000	.119	-.031	-.019	-.046
	P	.679	.700	.628	.999	.628	.900	.938	.853
	n	19	19	19	19	19	19	19	19
Günlük disakkarit (g)	r	.220	-.138	.291	.119	.297	.536*	-.055	.386
	P	.366	.572	.227	.626	.217	.018	.823	.103
	n	19	19	19	19	19	19	19	19
Günlük polisakkarit (g)	r	-.309	-.003	.125	-.060	-.159	-.062	-.162	-.230
	P	.197	.992	.611	.807	.514	.802	.508	.344
	n	19	19	19	19	19	19	19	19
Günlük Emilemeyen oligosakkarit (g)	r	-.174	.152	.160	.034	.176	-.042	.146	.019
	P	.475	.534	.513	.892	.470	.865	.551	.938
	n	19	19	19	19	19	19	19	19
Günlük Emilebilen oligosakkarit (g)	r	-.224	.036	.386	.285	.527*	.055	-.038	.069
	P	.356	.884	.103	.237	.021	.823	.876	.778
	n	19	19	19	19	19	19	19	19
Günlük kafein (mg)	r	-.156	.268	-.029	-.108	-.015	.212	.393	-.040
	P	.522	.267	.905	.659	.952	.385	.096	.871
	n	19	19	19	19	19	19	19	19

5. TARTIŞMA

Probiyotik ve prebiyotikler insan beslenmesinde benzersiz bir rol oynamaktadır. Önemli oranda popülasyonların manipülasyonu ya da vücudumuzu kolonize eden bakterilerin faaliyetleri üzerinde etkilidirler. Probiyotiklerin ya da prebiyotiklerin düzenli bir şekilde tüketilmesinin faydaları arasında bağışıklık sistemin güçlenmesi, kolonik bütünlüğün iyileşmesi, barsak enfeksiyonlarının süresinin azalması, alerjik yanıtlarda iyileşme, iyileşmiş sindirim gibi önemli hususlar yer almaktadır (106). Probiyotikler ve prebiyotikler belirtilen bu faydaları tek başına kullanıldıklarında sağlayabildikleri gibi birlikte kullanılmaları durumunda ise daha etkili olmaktadır. Diğer bir ifadeyle bağırsak mikrobiotasının yönetiminde kullanılmakta olan yaklaşımlardan birisi de probiyotik ve prebiyotiklerin birlikte kullanıldığı simbiyotiklerin kullanılmasıdır. Sinbiyotik kavramı probiyotiklerin in-vitro ve in-vivo deneylerde canlı kalabilme özelliklerinin geliştirilmesi ve hayvan modellerindeki mikrobiyal popülasyonların modüle edilmesi için yoğun bir şekilde araştırılmıştır (107, 108, 109).

Fonksiyonel gıda ingredientleri olarak değerlendirilmekte olan prebiyotik ve probiyotiklerin insan barsak sağlığı bakımından önemli etkileri söz konusudur. Probiyotikler ile bağırsak enfeksiyonlarının tedavi edilmesi ve önlenmesiyle ilgili pek çok çalışma gerçekleştirilmiş olmasına karşın bu çalışmalardan elde edilen sonuçların birbiriyle karşılaştırılması, kullanılan probiyotik mikroorganizma türü, kullanılan insan popülasyonları ya da çalışmanın in-vitro veya in-vivo olması, hastalık durumu gibi pek çok faktörden ötürü çok mümkün olmamaktadır (110).

Probiyotikler patojen ve toksik olmama, insan kaynaklı olma, mide asidi ve safraya karşı dirençli olma, barsak hücre epiteline tutunabilme, gastrointestinal sistemde geçiri olarak kolonize olabilme, doğal flora ile uyum sağlayabilme, antimikrobiyal salgı yapabilme ve konakçı sağlığını olumlu yönde etkileyebilme özelliklerine sahiptirler (111). Probiyotikler patojen mikroorganizmaları inhibe edebilmekte ya da ortadan kaldırılmasını sağlayabilmektedir. Probiyotiklerin büyük

kısmı patojen olmayan mikroorganizmalar olup *Lactobasillus*, *Bifidobacterium* ve *Enterococcus* gibi insan sindirim sisteminde doğal olarak bulunurlar (112).

Prebiyotikler ise kolondaki bir ya da daha fazla bakterinin üremesini ve/veya aktivitesini teşvik etmek suretiyle konakçıya yararlı olan, sindirilmeyen gıda içerikleridir (112). Bunlar *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* gibi kolondaki faydalı mikroflora tarafından selektif olarak kullanılmakta iken toksin üreten *Clostridium*'lar, proteolitik *Bacteriodes*'ler ve toksijenik *Escherichia coli* gibi potansiyel patojenlerin çoğalmasını inhibe etmektedirler (113).

Prebiyotik oligosakkaritler ve probiyotikler ile sinbiyotik kombinasyonlar alanında gerçekleştirilen araştırmalar fonksiyonel gıda bileşenlerinin daha hedefli bir gelişmesine doğru ilerlemektedir. Bağırsak mikrobiotasının analizi için geliştirilmiş olan moleküler yöntemler, yeni üretim biyoteknolojileri ve probiyotikler atarafından oligosakkaritlerin metabolizmasının daha iyi anlaşılması gelişimi kolaylaştırmıştır. Bu tarz gelişmeleri bizi belirli fonksiyonel özelliklerle ve sağlık sonuçları için rasyonel olarak prebiyotikler ve sinbiyotikler geliştirebileceğimiz zamana götürmektedir (114).

Probiyotikler ve prebiyotikler ile ilgili temel ve uygulamalı araştırmanın gıda ve beslenme uzmanları için yararlı araçlara dönüştürülmesi gerekmektedir. Probiyotik türler hakkında bilgi, belirli suşlar, dozajlar ve formlar, güvenlik ve raf ömrü için uygulamalar, çoğu gıda ve beslenme uzmanları tarafından pratik ve tutarlı tavsiyelerin yapılmasına imkan vermek için yeterince özetlenmemektedir (106).

Sağlıklı yetişkinlerde sinbiyotik kullanımının bağırsak mikrobiotası üzerindeki etkilerinin belirlenmesi amacıyla gerçekleştirdiğimiz çalışmaya yaşları 18-50 arasında değişen, herhangi bir kronik hastalığı, kronik gastrointestinal şikayeti olmayan ya da herhangi bir hastalık nedeniyle uzun süre ilaç tedavisi almayan 14'ü (%73.7) kadın, 5'i (%26.3) erkek olmak üzere toplam 19 kişi dahil edilmiştir. Fekal numuneler plastik steril kaplar içerisinde toplanıp, -20°C'de dondurularak saklandı ve sonrasında çalışacağı zaman strile distile su içerisinde çözdürülerek kullanıldı. Bakterilerin alt türlerine bakılmaksızın bakteriye özgü spesifik besiyeri kullanılarak klasik ekim yöntemleri uygulandı. Laktik asit bakterileri için MRS agar ve mayalar için Sabaroud Dextrose Agar, içindeki toplam

canlı için Plate Count Agar, laktokoklar için m17 agar kullanılmış olup yayma yöntemiyle dilüe edilmiş ve örnekler bu besiyerlerine ekilmiştir. Çalışmanın güvenilirliği bakımından her bir örnek plakası üçerli olarak tekrar edilmiştir. Üç plakanın sayımından sonra ortalaması alınmış ve yalnızca koloni oluşturanlar sayılmıştır. Sayım sonucunda koloni oluşturan birim (CFU) kullanılarak bakteri yoğunluğu CFU/ml olarak belirlenmiştir.

Yapmış olduğumuz çalışmadan elde edilen verilerin analizi neticesinde ortalama döngü eşiğine (CT) göre alınan ikinci gaita numunelerinde Bacterioides, Bifidobacterium, Lactobacillus türlerinin ve ayrıca toplam bakteri düzeyinin ilk gaita numunelerine göre daha fazla olduğu, fakat gruplar arasındaki farkın anlamlı olmadığı saptanmıştır. Erişkin dönemde bağırsak mikrobiota son şeklini alır. Bu dönemde bağırsak mikrobiotasının yaklaşık %95'ini Firmicutes ve Bacterioides'ler oluşturmaktadır (115, 116). Bağırsak mikrobiotası üzerine diyetin son derece önemli bir rolü bulunmaktadır. Diyetle alınan besinler enzimler tarafından parçalanır ve bağırsaktan emilir. Fakat bağırsak mikrobiotasının diyet içeriğindeki enzimler tarafından parçalanamayan liflerin metabolizmasında önemli rolü bulunmaktadır (117). Yapılan araştırmalarda sinbiyotik kullanımına bağlı olarak zaman içerisinde bağırsak mikrobiotasında Bacterioides, Lactobacillus ve Bifidobacterium sayısında artış olduğu bildirilmiştir. Likotrafiti ve ark. (118) tarafından yaşlılar üzerinde gerçekleştirilen in-vitro çalışmada probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotiklerin fekal mikrobiota üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Yapılan araştırmada yaşlıların fekal mikrobiyotasında zaman içerisinde Bacterioides, Lactobacillus ve Bifidobacterium düzeyinde artış olduğu bildirilmiştir. Bertelsen ve ark. (119) tarafından yenidoğanlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmada da probiyotik ve prebiyotik kullanımının yenidoğanların bağırsak mikrobiotasında Bacterioides, Bifidobacterium ve Lactobacillus düzeyinde artış sağladığı bildirilmiştir.

Yapmış olduğumuz çalışmaya dahil edilen bireylerin yaşları ile bağırsak mikrobiotası arasında bir ilişki olup olmadığını tespit etmek için yapılan analiz neticesinde yaş ile Bacterioides, Bifidobacterium, Lactobacillus ve toplam bakteri düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Fizyolojik fonksiyonlar yaşa bağlı olarak farklılık arz etmekte olup bu da sonuç olarak bağırsak mikrobiotasında yaşa

bağlı olarak değişiklik olacağı anlamına gelir. Fizyolojideki yaş aracılığı değişiklik ve varsakların fonksiyonu bazı ilaçların ve probiyotik, probiyotik ve sinbiyotiklerin farmakokinetiğini yeniden şekillendirmektedir. Genel itibariyle yaştaki artışa bağlı olarak bağırsak mikrobiotasındaki türlerin düzeyinde bir azalma olduğu bildirilmektedir (120, 121). Son dönemlerde pek çok araştırma neticesinde mikrobiotanın konak fizyolojisi ve konakta gelişen patolojik olgular ile sıkı ilişki içerisinde olduğu görülmüş olup bu araştırmalar konak fizyolojisi ve patolojik olguların yalnızca konak hücrelerine ve genetik kodlarına bağlı olmadığını, başta barsak olmak üzere mikrobiotanın önemli rolü olduğunu göstermiştir (122-124).

Yapmış olduğumuz çalışma sonucunda herhangi bir nedenden ötürü vitamin ya da mineral kullananların ikinci gaita numunelerinde *Bacterioides* ve *Lactobacillus* türlerinin daha fazla olduğu, bununla birlikte *Bifidobacterium* türlerinin ise birinci gaita numunelerinde anlamlı şekilde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızdan, multivitamin ve D vitamini takviyesi alınmıştır. Multivitaminlerin içeriğinde D vitamini bulunduğu için bu sonuç D vitamini takviyesinin etkileyebileceği düşünülmektedir. Luthold ve ark. (125) tarafından 150 sağlıklı bireyde yapılan çalışmada, bağışıklık homeostazının korunmasında vitamin D 'nin rolü, kısmen bağırsak mikrobiyota ile etkileşerek ortaya çıkmaktadır. Bakteriyel cinslerin iltihaplı belirteçlerle birleşmesinin zayıflaması, enflamasyonun, bağırsak mikrobiyota ve D vitamini konsantrasyonu arasındaki ilişkiye kısmen katkıda bulunduğunu düşündürmektedir.

Düzenli spor yapıp yapmama durumuna göre katılımcıların bağırsak mikrobiotasındaki *Bacterioides*, *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* düzeylerinin farklılık arz edip etmediğini tespit etmek için yapmış olduğumuz istatistiksel analiz neticesinde düzenli spor yapanların ikinci gaita numunelerinde *Lactobacillus* düzeyinin daha fazla olduğu ancak farklılığın anlamlı olmadığı görülmüştür. Yapılan araştırmalarda düzenli spor yapanlarda *Lactobacillus*, *Bacterioides*, *Bifidobacterium* türlerinin barsak mikrobiotasındaki düzeyinde artış olduğu bildirilmiştir. Gleeson ve ark. (126) tarafından sporcular üzerinde gerçekleştirilen çalışmada bağırsak mikrobiotasındaki *Lactobacillus casei* düzeyinin yüksek olduğu bildirilmiştir.

Dışkı türleri ile bağırsak mikrobiota arasındaki ilişkiyi tespit etmek için yapılan istatistiksel analiz neticesinde katılımcıların ikinci gaita numunelerinde tespit edilen toplam bakteri düzeyi ile negatif yönlü, orta düzeyde ve anlamlı bir ilişki olduğu, dışkı normal hale geldikçe toplam bakteri miktarının azaldığı görülmüştür. . Aoe ve ark. (127) tarafından probiyotiklerle beraber prebiyotik tüketiminin fekal mikrobiyota ve dışkı parametreleri üzerindeki etkilerinin belirlenmesi amacıyla genç Japon sağlıklı kadınlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmada dışkı parametrelerinin deney grupları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamış olmakla beraber arasında sinbiyotik tüketiminin olduğu grupta *Bacteroides* türlerinin yoğunluğu ile dışkı miktarı arasında anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilenlerin gaz oluşumu düzeyleri ile bağırsak mikrobiota düzeyleri arasındaki ilişkiyi tespit etmek için yapılan Pearson korelasyon analizi neticesinde gruplar arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Yapmış olduğumuz çalışmada karın ağrısı şikayeti sıklığı ile ikinci gaita numunelerinde saptanan *Bacterioides* türlerinin yoğunluğu arasında pozitif yönlü, orta düzeyde ve anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Probiyotikler yeterli düzeyde uygulandığı zaman sağlıkta iyileşme sağladığı düşünülen mikroorganizmalar olup mide asidi ve safra salgısı da dahil olmak üzere gastrointestinal sistemin zorlu koşullarına dayanabilmelerini sağlayan özelliklere sahiptirler. Çalışmalarda, probiyotik gıdaların tüketilmesiyle, vücut hücrelerinin yenilediği, sindirim sistemindeki rahatsızlıkların iyileştiği ve bağışıklık sisteminin güçlendiği bildirilmektedir (128). Probiyotiklerin klinik açıdan etkinliği, restoratif ileal poşitte turist ishali, antibiyotik ilişkili diyare, nekrotizan enterokolit ve kese bulgusu da dahil bazı gastrointestinal inflamasyonla ilişkili bozuklukları tedavisinde ya da önlenmesinde yararlı olduğu bildirilmiştir (129, 130).

Yapmış olduğumuz çalışmada günlük alınan enerji, su, protein, yağ, karbonhidrat, lif, disakkarit, emilebilen oligosakkarit, emilemeyen oligosakkarit, nişasta, polisakkarit, selüloz, lignin, çözülebilen ve çözilemeyen lif ve kafein miktarı bağırsak mikrobiota düzeyi üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olmadığı görülmüştür. Buna karşın günlük alınan disakkarit tüketimine bağlı olarak *Bifobacterium* miktarında anlamlı düzeyde artış olduğu tespit edilmiştir. Ito ve ark. (131) tarafından transgalaktozlanmış disakkarit alımının insan bağırsak mikroflorası üzerindeki

etkilerinin belirlenmesi amacıyla 12 Japon erkek üzerinde yapılan çalışmada transgalaktozlanmış disakkaritlerin bir kısmının bağırsak mikroflora bileşimindeki değişiklikleri hızlandırdığı bildirilmiştir. Bağırsakta bulunan temel bakteriler Firmicutes, Bacterioides, Proteobacteria, Verrucomicrobia ve Actinobacteria olup bunların bağırsaktaki düzeyleri günlük alınan enerji, su, protein, yağ, karbonhidrat, lif gibi pek çok faktörlere bağlıdır (132-135). Besin alımı ile bağırsak mikrobiota arasında karşılıklı ve kuvvetli bir ilişki olduğu kabul edilen bir gerçektir. Bağırsaktaki mikroorganizmaların bazı vitaminlerin sentezini veya bazı besin bileşenlerinin bozulmasına neden olabildiği, diğer bir ifadeyle beslenme üzerindeki etkileri oldukça uzun süredir bilinen bir durumdur (136). Yapılan araştırmalarda farklı besin bileşenlerinin (karbonhidrat, protein, yağ, posa, fitokimyasallar, vitaminler) farklı bakterilerce kullanıldığı, bunların kolonileşmesini sağladığı, böylece dominant bakteri türlerinin beslenmeyle ilişkili olarak şekillenebildiği bildirilmiştir (137, 138). Sonnerburg ve ark. (139) yapmış oldukları çalışmada diyetle yetersiz posa alınmasının mikrobiyal çeşitliliği azalttığını, mikrobiota kompozisyonunda önemli değişikliklere yol açtığını bildirmişlerdir. Diyet posasına ilaveten bazı durumlarda besinlerdeki sindirilebilir karbonhidratların bir bölümü de sindirilmeden kaçarak fermente edilebilen substrat sağlayabilmektedir (140). Diyet proteinlerinin metabolizmasında bağırsak mikrobiotasının proteolitik etkiye sahip olduğu bilinmekte olup proteinlerin proteolitik fermantasyonundan temel olarak Bacterioides ve Propionibacterium türleri sorumlu olmakla beraber Clostridia, Streptococci, Staphylococci ve Bacillus türlerinin de protelizde görev alabileceği bildirilmiştir (141). Farklı coğrafyalarda yaşayanlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarda yüksek protein içerikli diyetlerin Bacterioides enterotipiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (142-145). Diyetteki protein içeriğinin mikrobiota üzerine olan etkilerinin araştırıldığı çalışmalardan birinde kırmızı et tüketimin fazla olduğu dönemde *Bifidobacterium adolescentis* sayısında düşüş olduğu, buna karşın *Bacterioides* ve *Clostridia* sayısında ise artış olduğu bildirilmiştir (146). Russel ve ark. (147) yapmış oldukları çalışmada yüksek protein ve düşük karbonhidrat içeriğine sahip diyetin *Roseburia* ve *Eubacterium rectale* düzeylerinde düşüşe neden olduğunu bildirmişlerdir. Yağların bağırsak mikrobiotası üzerine etkilerinin incelendiği araştırmalarda yüksek yağ içeriğine sahip diyetin mikrobiyal çeşitlilikte

azalmaya neden olduğu, *Bacterioides*, *Alistipe* ve *Bilophila* sayılarında ise artışa neden olduğu bildirilmiştir. Yüksek yağ içeriğine sahip diyetlerin fekal kısa zincirli yağ asidi konsantrasyonunu ve *Bifodibacterium* sayısında önemli düşüşe neden olduğu tespit edilmiştir (148, 149). Fava ve ark. (149) yapmış oldukları çalışmada düşük yağlı diyetle beslenme durumunda *Bifidobacterium* sayısında artış olduğunu bildirmişlerdir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç

En yoğun ve kompleks bakteri grubu insanların kalın bağırsaklarında yaşamaktadır. Türler arasında karşılıklı simbiyotik ilişkilerin olduğu bir ekosistem söz konusudur. Mikrobiota olarak adlandırılan bu topluluk yapmış olduğumuz çalışmadan elde edilen sonuçlar ve daha önce konuyla ilgili yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda hemostaz ve konakçı sağlığı açısından büyük öneme sahip olduğu söylenebilir.

Öneriler

- Çalışmadan elde edilen sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda probiyotik ve prebiyotiklerin bağırsak mikrobiotası üzerinde olumlu etkiye sahip olduğu, dolayısıyla bağırsak fonksiyonunun düzenlenmesinde kullanılmasının faydalı olacağı söylenebilir.
- Fonksiyonel gıda ingredienti olarak değerlendirilen probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotiklerin bağırsak mikrobiotası üzerindeki etkileri göz önünde bulundurulduğunda bu konuyla ilgili daha kapsamlı ve daha fazla sayıda kişiyi içeren çalışmaların yapılmasının yararlı olacağı kanaatindeyiz.
- Probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotiklerin sağlık üzerindeki etkilerinin netleştirilebilmesi için daha fazla kontrolü çalışmanın yapılmasının yararlı olacağı kanaatindeyiz.

- Probiyotik ve prebiyotikler preparat olarak alınacaksa eğer kullanılacak preparatların güvenilir olup, olmadığından emin olunmalıdır.



KAYNAKLAR

1. Klaenhammer TR, and Kullen MJ. Selection and design of probiotics. *International journal of food microbiology*, 1999;50(1-2), 45-57.
2. Parracho H, McCartney AL, and Gibson GR. Probiotics and prebiotics in infant nutrition. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2007;66(3), 405-411.
3. Langlands SJ, Hopkins MJ, Coleman N, and Cummings JH. Prebiotic carbohydrates modify the mucosa associated microflora of the human large bowel. *Gut*, 2004;53(11), 1610-1616.
4. Gibson GR, Probert HM, Van Loo J, Rastall RA, and Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutrition research reviews*, 2004;17(2), 259-275.
5. Hord NG. Eukaryotic-microbiota crosstalk: potential mechanisms for health benefits of prebiotics and probiotics. *Annu. Rev. Nutr.*, 2008;28, 215-231.
6. Yiğit T. *Süt ve Süt Ürünlerinden Probiyotik Bakterilerinin İzolasyonu ve Tanımlanması*, Yüksek Lisans Tezi, Anadolu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, 2009.
7. Ebner S, Smug LN, Kneifel W, Salminen SJ, and Sanders ME. Probiotics in dietary guidelines and clinical recommendations outside the European Union. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 2014;20(43): 16095.
8. Dirican LK. *Probiyotik yoğurdun fizyokimyasal, mikrobiyolojik ve duyuşal özellikleri üzerine çam balının etkisi*, Yüksek Lisans Tezi, Namık Kemal Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hatay, 2017.
9. Lee YK, and Salminen S. *Handbook of probiotics and prebiotics*. John Wiley & Sons, 2009.
10. Guarner F, and Schaafsma, G.J. Probiotics. *International journal of food microbiology*, 1998;39(3): 237-238
11. Salminen S. Probiotics: scientific support for use. *Food Technology*, 1999;53(11):66-77.
12. Fuller R. *History and development of probiotics*. In *Probiotics (pp. 1-8)*. Springer Netherlands, 1992.
13. Omak G, Özcan T, ve Ersan LY. Biyolojik Detoksifikasyon ve Probiyotikler. *Journal of Agricultural Faculty*, 2016;30(1):157-168.
14. Timmerman HM, Koning CJM, Mulder L, Rombouts FM, Beynen AC. Monostrain, multistain and multispecies probiotics-A comparison of functionality and efficacy. *International Journal of Food Microbiology*, 2004;96(3): 219– 233

15. Fijan S. Microorganisms with claimed probiotic properties: an overview of recent literature. *International journal of environmental research and public health*, 2014;11(5):4745-4767
16. Kızıltaç U. Kronik Spontan Ürtikerli Hastalarda Standart Birinci Basamak Tedavi ile Birlikte Probiyotik Kullanılmasının Ürtiker Aktivite Skorları Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, 2017
17. Ohashi Y, ve Ushida K. Health-beneficial effects of probiotics: Its mode of action. *Anim Sci J*, 2009;80: 361-71.
18. Salminen SJ, Gueimonde M, Isolauri E. Probiotics that modify disease risk. *J Nutr*, 2005;135: 1294-1298.
19. Williams NT. Probiotics. *Am J Health Syst Pharm*, 2010; 67: 449-458
20. Coşkun T. Probiyotikler İçinde: Teoriden Kliniğe Prebiyotikler, Probiyotikler. Eds: Kara A, Coşkun T, Akademi Yayınevi, İstanbul, 2014, s:56-71
21. Sleator RD, Hill C. New frontiers in probiotic research. *Lett Appl Microbial*, 2008; 46:143-147
22. Akkol S, Doğan MC, Esenkar D, Doğan H, Karamahmutoğlu T, and Onat F. Effects of Probiotic Consumption on Absence Seizures. *Epilepsi*. 2017;23(2): 51-56
23. Gültekin M. Probiyotikler. *ANKEM Derg*, 2004;18:287-9
24. Özbaş Y. Bifidobakteriler ve Laktobasillus acidophilus: özellikleri, kullanımları yararlı etkileri ve ürün uygulamaları, *Gıda Tekn. Dergisi*, 1995;18:247-51
25. Taşdemir A. Probiyotikler, Prebiyotikler, Sinbiyotikler. *Kastamonu Sağlık Akademisi* 2017;2(1):71-88
26. Yaşar B, and Kurdaş OÖ. Probiyotikler ve Gastrointestinal Sistem (Probiyotik Teriminin Tarihçesi Ve Tanımı), *Güncel gastroenteroloji* 2009;13:1-24
27. Penner R, Fedorak RN, Madsen KL. Probiotics and nutraceuticals: non-medicinal treatments of gastrointestinal diseases. *Curr Opin Pharmacol*. 2005;5(6):596-603
28. Pedersen AE, Petersen AM, Cortes D, Carlsen EM, Krogfelt KA, Nilas L, and Halldórsson TI. Effects of probiotics (Vivomixx®) in obese pregnant women and their newborn: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 2016;17(1): 491
29. Ouwehand AC, Kirjavainen PV, Shortt C, Seppo Salminen. Probiotics: mechanisms and established effects. *International Dairy Journal*, 1999;9:43-52.
30. Ogawa M, Shimizu K, Nomoto K, Tanaka R, Hamabata T, Yamasaki S ve ark. Inhibition of in vitro growth of Shiga toxin-producing Escherichia coli O157:H7 by

probiotic lactobacillus strains due to production of lactic acid. *International Journal of Food Microbiology*, 2001;68:135-140

31. Forestier C, De Champs C, Vatoux C, Joly B. Probiotic activities of *Lactobacillus casei rhamnosus*: in vitro adherence to intestinal cells and antimicrobial properties. *Research in Microbiology*, 2001;152:167-173
32. Strus M, Pakosz K, Gościński H, Przondo-Mordarska A, Rozynek E, Pituch H ve ark. Antagonistic activity of *Lactobacillus* bacteria strains against anaerobic gastrointestinal tract pathogens (*Helicobacter pylori*, *Campylobacter coli*, *Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile*). *Medycyna Doswiadczalna Mikrobiologia*, 2001;53:133-142
33. Mishra R, Tandon S, Rathore M, and Banerjee M. Antimicrobial Efficacy of Probiotic and Herbal Oral Rinses against *Candida albicans* in Children: A Randomized Clinical Trial. *International journal of clinical pediatric dentistry*, 2016;9(1): 25
34. Kawai T, Ohshima T, Shin R, Ikawa S, and Maeda N. Determination of the Antibacterial Constituents Produced by *Lactobacilli* against a Periodontal Pathogen: Sodium Lactate and a Low Molecular Weight Substance. *J Prob Health*, 2016;4(1359): 1-7
35. Shah U, Walker WA. Adverse host responses to bacterial toxins in human infants. *J Nutr*; 2000;130(suppl): 420-425
36. Akkoç N, Şanlıbaba P, ve Akçelik M. Bakteriyosinler: Alternatif Gıda Koruyucuları. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2016;25(1-2)
37. Xing HC, Li LJ, Xu KJ, Shen T, Chen YB, Sheng JF, and Yan D. Protective role of supplement with foreign *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* in experimental hepatic ischemia-reperfusion injury. *J Gastroenterol Hepatol.*; 2006;21(4): 647-656
38. Cenesiz S, Devrim AK, Kamber U, Sozmen M. The effect of kefir on glutathione (GSH), malondialdehyde (MDA) and nitric oxide (NO) levels in mice with colonic abnormal crypt formation (ACF) induced by azoxymethane (AOM). *Dtsch Tierarztl Wochenschr*, 2008;115(1):15-19
39. Akın M, ve Fadhil ZHF. Probiyotik Bakteri İle Fermente Edilen Sebze Suları. *Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Fen Dergisi*, 2016;42(1):1-9
40. Erginel B, Aydın FA, Erginel T, Tanik C, Abbasoglu SD, Soysal FG, and Salman T. Antioxidant effects of probiotics in experimentally induced peritonitis. *Surgical infections*, 2016;17(1):114-118
41. Servin AL, Coconnier MH. Adhesion of probiotic strains to the intestinal mucosa and interaction with pathogens. *Best practice & Research Clinical Gastroenterology*, 2003;17(5):741-754
42. Rastall RA, Gibson GR, Gill HS, Guarner F, Klaenhammer TR, Pot B ve ark. Modulation of the microbial ecology of the human colon by probiotics, prebiotics

and synbiotics to enhance human health: An overview of enabling science and potential applications. *FEMS Microbiology Ecology*, 2005;52:145-152

43. Bakan K, Boz B, Ertürk G, Nomikos G, and Ayca IB. Probiyotik Süt Ürünü Olarak Kefirin Sporcu Beslenmesinde Kullanımı. *TURAN: Stratejik Araştırmalar Merkezi*, 2016;8(30):169
44. Matsuu, M., Shichijo, K., Okaichi, K., Wen, C. Y., Fukuda, E., Nakashima, M., and Sekine, I. The protective effect of fermented milk kefir on radiation-induced apoptosis in colonic crypt cells of rats. *J Radiat Res (Tokyo)*, 2003;44:111-115
45. Nagira T, Narisawa J, Teruya K. Suppression of apoptosis in UV-damaged human melanoma cells kefir was mediated through the inhibition of caspase-3 activation. by a fermented milk, Kefir. In: *Animal Cell Technology: Products from Cells, Cells as Products*, Eds. A. Bernard et al. Kluwer Academic Publishers. The Netherlands. 1999;437-439
46. Henriksson R, Franzén L, Sandström K, Nordin A, Arevärn M, Grahn E. Effects of active addition of bacterial cultures in fermented milk to patients with chronic bowel discomfort following irradiation. *Support Care Cancer*, 1995;3:81-83
47. Saber, A., Alipour, B., Faghfoori, Z., and Khosroushahi, A. Y. Secretion metabolites of probiotic yeast, *Pichia kudriavzevii* AS-12, induces apoptosis pathways in human colorectal cancer cell lines. *Nutrition Research*. 2017;41:36-46
48. Reid, G., Jass, J., Sebuly, M. T., & McCormick, J. K. Potential uses of probiotics in clinical practice. *Clinical microbiology reviews*, 2003;16(4):658-672
49. Matsuzaki, T., and Chin, J. Modulating immune responses with probiotic bacteria. *Immunology and cell biology*, 2000;78(1):67-73
50. Holzapfel, W. H., Haberger, P., Geisen, R., Björkroth, J., and Schillinger, U. Taxonomy and important features of probiotic microorganisms in food and nutrition. *The American journal of clinical nutrition*, 2001;73(2): 365-373
51. Muscettola, M., Massai, L., Tanganelli, C., and Grasso, G. Effects of lactobacilli on interferon production in young and aged mice. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1994;717(1):226-232
52. Fukushima, Y., Kawata, Y., Hara, H., Terada, A., and Mitsuoka, T. Effect of a probiotic formula on intestinal immunoglobulin A production in healthy children. *International journal of food microbiology*, 1998;42(1):39-44
53. Drakes, M., Blanchard, T., and Czinn, S. Bacterial probiotic modulation of dendritic cells. *Infection and immunity*, 2004;72(6):3299-3309
54. Peltö, L., Isolauri, E., Lilius, E. M., Nuutila, J., and Salminen, S. Probiotic bacteria down-regulate the milk-induced inflammatory response in milk-hypersensitive subjects but have an immunostimulatory effect in healthy subjects. *Clinical and Experimental Allergy*, 1998;28(12):1474-1479

55. Gao, Q., Xiao, C., Min, M., Zhang, C., Peng, S., and Shi, Z. Effects of probiotics dietary supplementation on growth performance, innate immunity and digestive enzymes of silver pomfret, *Pampus argenteus*. *Indian Journal of Animal Research*, 2016;50(6):936-941
56. Dhanasekaran, D., Saha, S., Thajuddin, N., Panneerselvam, A. Probiotics effect of lactobacillus isolates against bacterial pathogens in clarias orientalis. *Facta Universitatis Medicine and Biology*, 2008;15(3):97-102
57. Rosemary, L. and Walzem, R.D. Health Enhancing Properties of Whey Proteins and Whey Fractions, Applications Monograph-Nutritional and U.S. Dairy Export Council, USA, 1998
58. Rolim, P. M. Development of prebiotic food products and health benefits. *Food Science and Technology (Campinas)*, 2015;35(1):3-10
59. Roberfroid, M. Prebiotics: the concept revisited. *The Journal of Nutrition*, 2007;137(3):830-837
60. Al-Sheraji, S. H., Ismail, A., Manap, M. Y., Mustafa, S., Yusof, R. M., and Hassan, F.A. Prebiotics as functional foods: A review. *Journal of Functional Foods*, 2013;5(4):1542-1553
61. Bindels, L. B., Delzenne, N. M., Cani, P. D., and Walter, J. Towards a more comprehensive concept for prebiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2015;12(5):303-310
62. Demirci, M., Sağdıç, O., Çavuş, M., Pehlivanoglu, H., Yılmaz, M. T., ve Çağlar, M.Y. Prebiyotik Oligosakkaritlerin Kaynakları, Üretimleri ve Gıda Uygulamaları. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 2017;6(10):20-31
63. Wang, Y. Prebiotics: Present and future in food science and technology. *Food Research International*, 2009;42(1):8-12
64. Kunová, G., Rada, V., Lisova, I., Ročková, S., and Vlková, E. In vitro fermentability of prebiotic oligosaccharides by lactobacilli. *Czech J Food Sci*, 2011;29(1):49-54
65. Oliveira, R.P.Z., Perego, P., Oliveira, M.N., Converti, A. Effect of inulin as prebiotic and synbiotic interactions between probiotics to improve fermented milk firmness. *Journal of Food Engineering*, 2011;107(1):36-40
66. Rastall, R.A. and Maitin, V. Prebiotics and synbiotics: towards the next generation, *Curr. Opin Biotechnol.*, 2002;13:490-496
67. Brannon, C. Prebiotics: feeding friendly bacteria, *Today's Dietitian*. 2003;7(9): 1-12
68. Tokunaga, T. Novel physiological function of fructooligosaccharides, *BioFactors*, 2004;21:89-94

69. Gibson, G.R., Ottoway, P.B. and Rastall, R.A. *Prebiotics – New Developments in Functional Foods*. Chandos Publishing, Oxford, 2000
70. Lourens-Hattingh, A. and Viljoen, B.C. Yogurt as probiotic carrier food, *Int. Dairy J.*, 2001;11(1-2): 1-17
71. Manning, T.S. and Gibson, G.R. Prebiotics, *Best Pract Res. Clin.Gastroenterol*, 2004;18:287-298
72. Roberfroid, M. Fructooligosaccharides. *Crit Rev. Food Sci. Nutr.*, 1999;39(3):267-274
73. Moshfegh, A., Friday, J., Goldman, J. and Ahuja, J. Presence of inulin and oligofructose in the diets of Americans, *J. Nutr.*, 1999;129(supplement):1407-1411.
74. Gibson, G.R. and Roberfroid, M.B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics, *J. Nutr.*, 1995;125:1401-1412
75. Fanaro, S., Jelinek, J., Stahl, B., Boehm, G., Kock, R. and Vigii V. Acidic oligosaccharides from pectin hydrolysate as new component for infant formulae: effect on intestinal flora, stool characteristics, and pH, *J. Pediatr. Gastroenterol Nutr.*, 2005;41:186-190
76. Klaenhammer, T.R. Probiotic Bacteria: today and tomorrow, *J.Nutr.*, 2000;130: 415-416
77. Sakin, Y. S., ve Tanoglu, A. Prebiotics and Their Effects on Human Health. *Medicine ScienceInternational Medical Journal*, 2016;5(3):210-23
78. Coşkun, T. Pro-, pre-ve sinbiyotikler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2006;49:128-148
79. Schumann, W. C., Magnusson, I., Chandramouli, V., Kumaran, K., Wahren, J., and Landau, B. R. Metabolism of (2-14C) acetate and its use in assessing hepatic Krebs cycle activity gluconeogenesis, *J.Biol.Chem.*, 1991;266:6985-6990
80. Schulz, AG.M., Van Alelsvort, J.M.M. and Beynen, A.C. Dietary native resistant starch but not retrograded resistant starch raises magnesium and calcium absorption in rats, *J.Nutr.*, 1993;123:1724 -1731
81. Roberfroid, M., Bornet, F., Bouley, C., and Cummings, JH. Colonic microflora: nutrition and health, *Nutr. Rev.*, 1995;53:127-130
82. Gültekin, F. Tatlandırıcılar, Glikoz İntoleransı ve Mikrobiyota. *Journal of Biotechnology And Strategic Health Research*, 2017;1:34-38.
83. Rumessen, J.J., Bode, S., Hamberg, O. and Hoyer, E.G. Fructans of Jerusalem artichokes: intestinal transport, absorption, fermentation and influence on blood glucose, insulin and C-peptide responses in healthy subjects, *Am. J. Clin. Nutr.*, 1990;52:675-681

84. Tekce, E., ve Gül, M. Esansiyel Yağların Broiler Beslemedeki Kullanım Alanları. *Gümüşhane Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2016;6(2):74-88
85. Spiegel, J. E., Rose, R., Karabell, P., Frankos, V. H., & Schmitt, D. F. Safety and benefits of fructooligosaccharides as food ingredients. *Food Technology*. 1994;85-89
86. Bartram, H.P., Scheppach, W., Gerlach, S., Ruckdeschel, G., Kelber, E. and Kasper, H. Does yogurt enriched with *Bifidobacterium longum* affect colonic microbiology and fecal metabolites in healthy subjects ? *Am.J.Clin.Nutr.*, 1994;59:428-432
87. Aloğlu, H. Ş., ve Uran, H. Laktuloz Eldesi Ve Tespit Edilmesinde Kullanılan Yöntemler. *Journal of Food and Health Science Şanlıdere Aloğlu and Uran*, 2017;3(1):36-41
88. Harju, M. Production and properties of lactulose, lactitol, and lactobionic acid, *Bull. Int. Dairy Fed.*, 1993;289:27-30
89. Özyurt, V. H., ve Ötleş, S. Prebiyotikler: metabolizma için önemli bir gıda bileşeni. *Academic Food Journal*, 2014;12(1): 115-123
90. Kaneko, T., Kohmoto, T., Kikuchi, H., Shiota, M., Lino, H. and Mitsuoka, T. Effects of isomaltooligosaccharides with different degrees of polymerization on human Fecal bifidobacteria, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 1994;58:2288-2290
91. Valette, P., Pelenc, V., Djouzi, Z., Andrieux, C., Paul, F., Monsan, P. and Szylit, O. Bioavailability of new synthesised glucooligosaccharides in the intestinal tract of gnotobiotic rats. *J. Sci. Food Agric.*, 1993;62: 121-127
92. Li, D., Kim, J.M., Jin, Z., Zhou, J. Prebiotic effectiveness of inulin extracted from edible burdock. *Anaerobe* 2008;14: 29-34
93. Pompei, A., Cordisco, L., Raimondi, S., Amaretti, A., Pagnoni, U.M., Matteuzzi, D., Rossi, M. In vitro comparison of the prebiotic effects of two inulin-type fructans. *Anaerobe* 2008;14:280-286
94. Reddy, B.S., Mahid, R. And Rao, C.V. Effect of dietary oligofructose and inulin on colonic preneoplastic aberrant crypt foci, *Carcinogenesis*, 1997;18:1371-1374
95. Gallaher, D.D. and Khil, J. The effect of synbiotics on colon carcinogenesis in rats, *Journal of Nutrition*, 1999;129:1483-1487
96. Macfarlane, G.T., Steed, H. and Macfarlane, S. Bacterial metabolism and health-related effects of galacto-oligosaccharides and other prebiotics, *Journal of Applied Microbiology*, 2008;104:305-344
97. Su, P., Henriksson, A. and Mitchell, H. Prebiotics enhance survival and prolong the retention period of specific probiotic inocula in an in vivo murine model, *Journal of Applied Microbiology*, 2007;103:2392-2400
98. Panigrahi, P., Parida, S., Pradhan, L., Mohapatra, S.S., Misra, P.R., Johnson, J.A., Chaudhry, R., Taylor, S., Hansen, N.I. and Gewolb, I.H. Long-term

- colonization of a *Lactobacillus plantarum* symbiotic preparation in the neonatal gut, *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2008;47:45-53
99. Donaldson, G. P., Lee, S. M., and Mazmanian, S. K. Gut biogeography of the bacterial microbiota. *Nature Reviews Microbiology*, 2014;14(1):20-32
100. Alkan, Ş. Ş. İmmün Sistem ve Barsak Mikrobiyotası. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, 2017;1:7-16
101. Isolauri, E., Salminen, S., and Ouwehand, A.C. Probiotics. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 2004;18(2): 299-313
102. Yüksel Altuntaş, D., ve Batman, A. Mikrobiyota ve metabolik sendrom. *Türk Kardiyol Dern Ars*, 2017;45(3):286-296
103. Çakır, İ. *Laktobasillus ve bifidobakterlerde bazı probiyotik özelliklerin belirlenmesi*. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2003
104. Delgado, S., Suárez, A., Otero, L., and Mayo, B. Variation of microbiological and biochemical parameters in the faeces of two healthy people over a 15 day period. *European journal of nutrition*, 2004;43(6):375-380
105. Özgürsoy B.N. İrritabl Barsak Sendromu Yaşam Kalitesi Ölçeğinin Geçerlik Güvenirlik Çalışması. Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir, 2010.
106. Douglas LC, and Sanders ME. Probiotics and prebiotics in dietetics practice. *Journal of the American dietetic association*, 2008;108(3), 510-521.
107. Fuller, R., & Gibson, G. R. (1997). Modification of the intestinal microflora using probiotics and prebiotics. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 32(sup222), 28-31.
108. Gülmez M, ve Güven A. Probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotikler. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 2002;8(1), 83-89.
109. Liong MT, and Shah NP. Optimization of cholesterol removal by probiotics in the presence prebiotics by using a response surface method. *Applied and Environmental Microbiology*. 2005;71(4): 1745-1753.
110. Taşdemir A. Probiyotikler, Prebiyotikler Ve Sinbiyotikler. *Kastamonu Sağlık Akademisi*, 2017;2(1): 71-88.
111. Coşkun T. Fonksiyonel Besinlerin Sağlığımız Üzerine Etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2005;48: 69-84
112. Harman M, and Knol J. Quantitative real-time pcr analysis of fecal lactobacillus species in infants receiving a prebiotic infant formula. *Applied and Environmental Microbiology*. 2006;72(4): 2359-2365
113. Yılmaz M. Prebiyotik ve Probiyotikler. *Güncel Pediatri*. 2004;2:142-145

114. Rastall AR, Maitin Y. Prebiotics and synbiotics: towards the next generation. *Current Opinion Biotechnol.*, 12002;3:490-496.
115. Mariat D, Firmesse O, Levenez F, Guimarães VD, Sokol H, Doré J, and Furet JP. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC microbiology*, 2009;9(1): 123.
116. Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, Greene-Diniz R, de Weerd H, Flannery E, and Stanton C. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2011;108(Supplement 1), 4586-4591.
117. Ley RE, Hamady M, Lozupone C, Turnbaugh PJ, Ramey RR, Bircher JS, and Gordon JI. Evolution of mammals and their gut microbes. *Science*, 2008;320(5883), 1647-1651.
118. Likotrafiti E, Tuohy KM, Gibson GR, and Rastall RA. An in vitro study of the effect of probiotics, prebiotics and synbiotics on the elderly faecal microbiota. *Anaerobe*, 2014;27:50-55.
119. Bertelsen RJ, Jensen ET, and Ringel-Kulka T. Use of probiotics and prebiotics in infant feeding. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 2016;30(1), 39-48
120. Merchant HA, Liu F, Gul MO, and Basit AW. Age-mediated changes in the gastrointestinal tract. *International journal of pharmaceutics*, 2016;512(2), 382-395.
121. Kook SY, Kim Y, Kang B, Choe YH, Kim YH, and Kim S. Characterization of the fecal microbiota differs between age groups in Koreans. *Intestinal research*, 2018;16(2), 246-254.
122. Sommer F, and Bäckhed F. The gut microbiota—masters of host development and physiology. *Nature Reviews Microbiology*, 2013;11(4), 227.
123. Kelly CJ, Zheng L, Campbell EL, Saeedi B, Scholz CC, Bayless AJ, and Weir TL. Crosstalk between microbiota-derived short-chain fatty acids and intestinal epithelial HIF augments tissue barrier function. *Cell host & microbe*, 2015;17(5), 662-671.
124. Kılıç Ü, and Altındış M. Antibiotic Use and Microbiota. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, 2017;1: 39-43.
125. Luthold RV, Fernandes GR, Franco-de-Moraes AC, Folchetti LG, Ferreira SR, Gut microbiota interaction with the immunomodulatory role of vitamin D in normal individuals. *Metabolism*. 2017;1, 499-512
126. Gleeson M, Bishop NC, Oliveira M, and Tauler P. Daily probiotic's (*Lactobacillus casei* Shirota) reduction of infection incidence in athletes. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, 2011;21(1), 55-64.

127. Aoe S, Nakazawa Y, and Ohmisya S. Combined effect of a probiotic (Bifidobacterium) and a prebiotic (polydextrose) on the fecal microbiota and stool parameters of healthy young women. *Integr Mol Med*, 2017;4(5):1-5
128. Koçak H, Kalkan S. Üniversite Öğrencilerinin Probiyotik Gıda Tüketim Alışkanlıklarının Belirlenmesi–Bahçe Meslek Yüksek Okulu Örneği. *DBHAD Uluslararası Beslenme Araştırmaları Dergisi*, 2014;1(1), 27-37
129. Rowland, I., Gibson, G., Heinken, A., Scott, K., Swann, J., Thiele, I., and Tuohy, K. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *European journal of nutrition*, 2017;1-24.
130. Mohamadzadeh M, Pfeiler EA, Brown JB, Zadeh M, Gramarossa M, Managlia E, and Ansari MJ. Regulation of induced colonic inflammation by Lactobacillus acidophilus deficient in lipoteichoic acid. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2011;108(Supplement 1), 4623-4630.
131. Ito M, Kimura M, Deguchi Y, Miyamori-Watabe A, Yajima T, and Kan T. Effects of Transgalactosylated Disaccharides on the Human Intestinal Microflora and Their Metabolism. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 1993;39(3), 279-288
132. Morgan XC, Segata N, Huttenhower C. Biodiversity and functional genomics in the human microbiome. *Trends in genetics*. 2013;29(1):51-8.
133. Ursell LK, Clemente JC, Rideout JR, Gevers D, Caporaso JG, Knight R. The interpersonal and intrapersonal diversity of human-associated microbiota in key body sites. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;129(5):1204-8.
134. Tilg H, Kaser A. Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction. *The Journal of clinical investigation*. 2011;121(6):2126-32.
135. Gill SR, Pop M, DeBoy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, and Nelson KE. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*. 2006;312(5778):1355-9
136. Peterson J, Garges S, Giovanni M, McInnes P, Wang L, Schloss JA, et al. The NIH human microbiome project. *Genome research*. 2009;19(12):2317-23.
137. Zivkovic AM, German JB, Lebrilla CB, and Mills DA. Human milk glycobiome and its impact on the infant gastrointestinal microbiota. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2011;108(Supplement 1), 4653-4658.
138. Özdemir A, and Demirel ZB. Beslenme ve Mikrobiyota İlişkisi. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, 2017;1, 25-33.
139. Sonnenburg ED, Smits SA, Tikhonov M, Higginbottom SK, Wingreen NS, Sonnenburg JL. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature*. 2016;529(7585):212-5
140. Cummings JH, Branch WJ. Fermentation and the production of short-chain fatty acids in the human large intestine. *Dietary fiber*: Springer; 1986. p. 131-49

141. Macfarlane G, Cummings J, Allison C. Protein degradation by human intestinal bacteria. *Microbiology*. 1986;132(6):1647-56
142. Ballard O, Morrow AL. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatric clinics of North America*. 2013;60(1):49-74.
143. Madan JC, Hoen AG, Lundgren SN, Farzan SF, Cottingham KL, Morrison HG, and Karagas MR. Association of cesarean delivery and formula supplementation with the intestinal microbiome of 6-week-old infants. *JAMA pediatrics*, 2016;170(3), 212-219.
144. Laursen MF, Bahl MI, Michaelsen KF, Licht TR. First Foods and Gut Microbes. *Frontiers in microbiology*. 2017;8:356.
145. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, and Heath AC. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*, 2012;486(7402), 222.
146. Hentges DJ, Maier BR, Burton GC, Flynn MA, Tsutakawa RK. Effect of a high-beef diet on the fecal bacterial flora of humans. *Cancer research*. 1977;37(2):568-71.
147. Russell WR, Gratz SW, Duncan SH, Holtrop G, Ince J, Scobbie L, and Duthie GG. High-protein, reduced-carbohydrate weight-loss diets promote metabolite profiles likely to be detrimental to colonic health—. *The American journal of clinical nutrition*, 2011;93(5), 1062-1072.
148. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, and Sinha R. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*, 2011;334(6052),105-108.
149. Fava F, Gitau R, Griffin B, Gibson G, Tuohy K, Lovegrove J. The type and quantity of dietary fat and carbohydrate alter faecal microbiome and short-chain fatty acid excretion in a metabolic syndrome-at-risk population. *International journal of obesity*. 2013;37(2):216

EKLER

Ek-1



SAYI: ATADEK-2017/11
KONU: Etik Kurul Kararı

Sayın Rezzan Merve Damar

Sorumluğunu yürüttüğünüz **“Simbiyotik Kullanımının Bağırsak Mikrobiyotası Üzerine Etkisi”** başlıklı proje 22.06.2017 tarih 2017/11 Sayılı Atadek Kurul Toplantısında görüşülmüş olup 2017-11/12 karar numarası ile tıbbi etik yönden uygun bulunmuştur.

A handwritten signature in blue ink, likely belonging to Prof. Dr. İsmail Hakkı ULUS.

Prof.Dr. İsmail Hakkı ULUS
ATADEK Kurul Başkanı

ACIBADEM ÜNİVERSİTESİ
TIBBİ ARAŞTIRMALAR DEĞERLENDİRME KURULU (ATADEK)

Etik onay istenen tıbbi araştırmanın başlığı:

Simbiyotik Kullanımının Bağırsak Mikrobiyotası Üzerine Etkisi

Etik onay istenen tıbbi araştırmanın yürütücüsü (sorumlusu):

Rezzan Merve Damar

Karar:

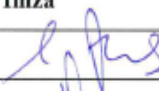
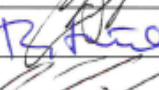
Kabul (Etik olarak uygun) (X)

Revizyon ()*

Etik olarak uygun değil ()**

Toplantı Tarihi:22/06/2017

Karar Numarası: 2017-11/12

		Karara	Karara
Kurul Üyesi-Unvan Ad-Soyad	İmza	Katılıyorum	Katılmıyorum***
Prof. Dr. İsmail Hakkı Ulus (Başkan)		(X)	()
Prof. Dr. Güldal Süyen (Başkan Yrd)		(X)	()
Prof.Dr. Mert Ülgen		(X)	()
Doç.Dr. Ükke Karabacak		()	()
Doç.Dr. A.Elif Eroğlu Büyükköner		()	()
Doç.Dr. Berrin Karadağ		()	()
Yrd.Doç.Dr. Fatih Artvinli		(X)	()
Yrd.Doç.Dr. Günseli Bozdoğan		(X)	()

Ek-2

Simbiyotik Kullanımının Bağırsak Mikrobiota Üzerine Etkisi Araştırması Anket Formu

Bu çalışma Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Öğrencisi Rezzan Merve Damar 'ın yüksek lisans tez çalışması olarak yürütülmektedir. Anket formundaki soruları doldurmanızı rica ediyoruz. Veriler yalnızca bilimsel amaçlı olarak değerlendirilecek ve etik kurallara özen gösterilecektir. Katılımınız için teşekkür ederiz.

Anket No:
Ad-Soyad:
Telefon No:

A.KİŞİSEL BİLGİLER

- 1.Yaşınız:.....
- 2.Cinsiyetiniz
 - 1) Kadın
 - 2) Erkek
- 3.Medeni Durmunuz
 - 1)Evli
 - 2)Bekar
 - 3)Dul-Boşanmış
- 3.Mesleğiniz:.....
- 4.Eğitim Durumunuz nedir ?
 - 1) İlkokul Mezunu
 - 2)Ortaokul Mezunu
 - 3)Lise Mezunu
 - 4)Üniversite Mezunu
 - 5) Yüksek Lisans / Doktora
- 5.Tanısı koyulmuş herhangi rahatsızlığınız var mı ?
 - 1) Evet (belirtiniz.)
 - 2) Hayır
6. Sigara kullanıyormusunuz?
 - 1)Evet.....(günlük/ adet)
 - 2)Hayır
- 7.Son 6 ay içerisinde antibiyotik kullanımınız oldu mu ?
 - 1)Evet.....(belirtiniz)
 - 2)Hayır
- 8.Herhangi bir nedenden dolayı ilaç veya vitamin- mineral kullanıyor musunuz ?
 - 1) Evet.....(belirtiniz)
 - 2)Hayır
- 9.Son 3 ay içerisinde probiyotik, prebiyotik veya laksatif kullandınız mı ?
 - 1)Evet.....(belirtiniz)
 - 2)Hayır

B.FİZİKSEL AKTİVİTE ALIŞKANLIKLARI

- 10.Düzenli olarak spor yapıyor musunuz?
 - 1) Evet /bazen (aktivite türü.....süresi.....sıklığı.....)
 - 2) Hayır

NOT:SİMBİYOTİK KULLANMAYA BAŞLADIĞINIZ GÜNDEN İTİBAREN SİMBİYOTİK KULLANDIĞINIZ SÜRE BOYUNCA AŞAĞIDAKİ DURUMUNUZU SADECE TEK BİR RAKAMA KARŞILIK GELİCEK ŞEKİLDE SORUNUN ALTINDAKİ TABLOYA BELİRTİNİZ.

C.DIŞKILAMA ALIŞKANLIĞI

	Tip 1: Keçi pisiği tarzında, topak topak ve parça parça sert dışkı
	Tip 2: Daha büyük ve birleşik topaklanma
	Tip 3: Daha az kalın, daha yumuşak kıvamlı, yüzeyinde derin olmayan çatlakların olduğu dışkı
	Tip 4: Yılan veya sosis gibi pürüzsüz, kaygan yüzeyli ve yumuşak kıvamlı dışkı
	Tip 5: Kenar verecek kıvamda parça parça dışkı
	Tip 6: Yumuşak kıvamlı, su içeriği daha fazla, parça parça dışkı
	Tip 7: Sert ya da yumuşak, katı dışkı içeriği hiç olmayan sulu dışkı

ŞEKİL 1: Bristol Dışkı Ölçeği

11.Yukarıdaki şekildeki günlük dışkılama tipinizi aşağıdaki tabloya belirtiniz.

1. GÜN	2. GÜN	3. GÜN	4. GÜN	5. GÜN	6. GÜN	7. GÜN	8. GÜN	9. GÜN	10. GÜN	11. GÜN	12. GÜN	13. GÜN	14. GÜN

12. Defekasyon (büyük abdest çıkış) sıklığı belirtiniz.

1. GÜN	2. GÜN	3. GÜN	4. GÜN	5. GÜN	6. GÜN	7. GÜN	8. GÜN	9. GÜN	10. GÜN	11. GÜN	12. GÜN	13. GÜN	14. GÜN

13.Aşağıdaki özellikler açısından 0-7'arasında (0. semptom yok , 7. çok şiddetli semptomlar) olacak şekilde değerlendirilip, lütfen her bir özellik için 1 ile 7 arasında tek bir rakam belirleyip aşağıdaki tabloya belirtiniz.

ŞİŞKİNLİK ŞİKAYETİ

1	2	3	4	5	6	7								
1. GÜN	2. GÜN	3. GÜN	4. GÜN	5. GÜN	6. GÜN	7. GÜN	8. GÜN	9. GÜN	10. GÜN	11. GÜN	12. GÜN	13. GÜN	14. GÜN	

KARIN AĞIRSI

A number line is shown with tick marks at each integer from 1 to 7. Below the number line is a table with 14 columns, numbered 1 to 14.

1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.
----	----	----	----	----	----	----	----	----	-----	-----	-----	-----	-----

GÜN	GÜN	GÜN	GÜN	GÜN	GÜN	GÜN	GÜN	GÜN	GÜN	GÜN	GÜN	GÜN	GÜN

GAZ OLUŞUMU

1		2		3		4		5		6		7	
1. GÜN	2. GÜN	3. GÜN	4. GÜN	5. GÜN	6. GÜN	7. GÜN	8. GÜN	9. GÜN	10. GÜN	11. GÜN	12. GÜN	13. GÜN	14. GÜN

BAĞIRSAK HAREKET SESLERİ

1	2	3	4	5	6	7							
1. GÜN	2. GÜN	3. GÜN	4. GÜN	5. GÜN	6. GÜN	7. GÜN	8. GÜN	9. GÜN	10. GÜN	11. GÜN	12. GÜN	13. GÜN	14. GÜN

D.ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER

Vücut ağırlığı (kg)	
Boy uzunluğu (cm)	
BKİ (kg/m ²)	
Bel Çevresi(cm)	
Kalça Çevresi (cm)	
Bel/Kalça	
Bel/Boy	

E. BESLENME ALIŞKANLIKLARI

GÜNLÜK BESİN TÜKETİM KAYDI	TARİH:...../...../2017
GÜN.....	
Sabah Saat:	
Kuşluk Saat:	

Öğle Saat:
İkindi Saat:
Akşam Saat:
Gece Saat:
Günlük su tüketim miktarınız bardak

Notlar

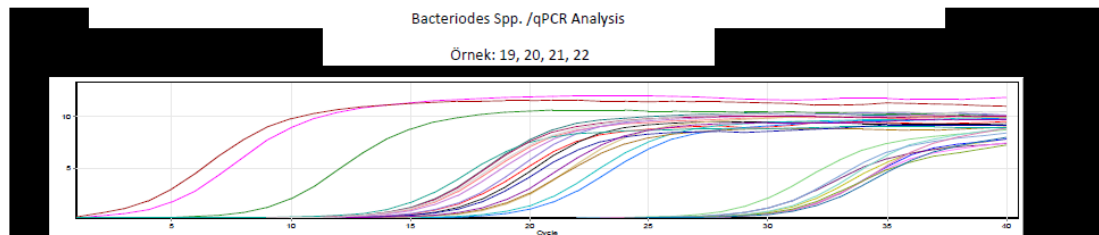
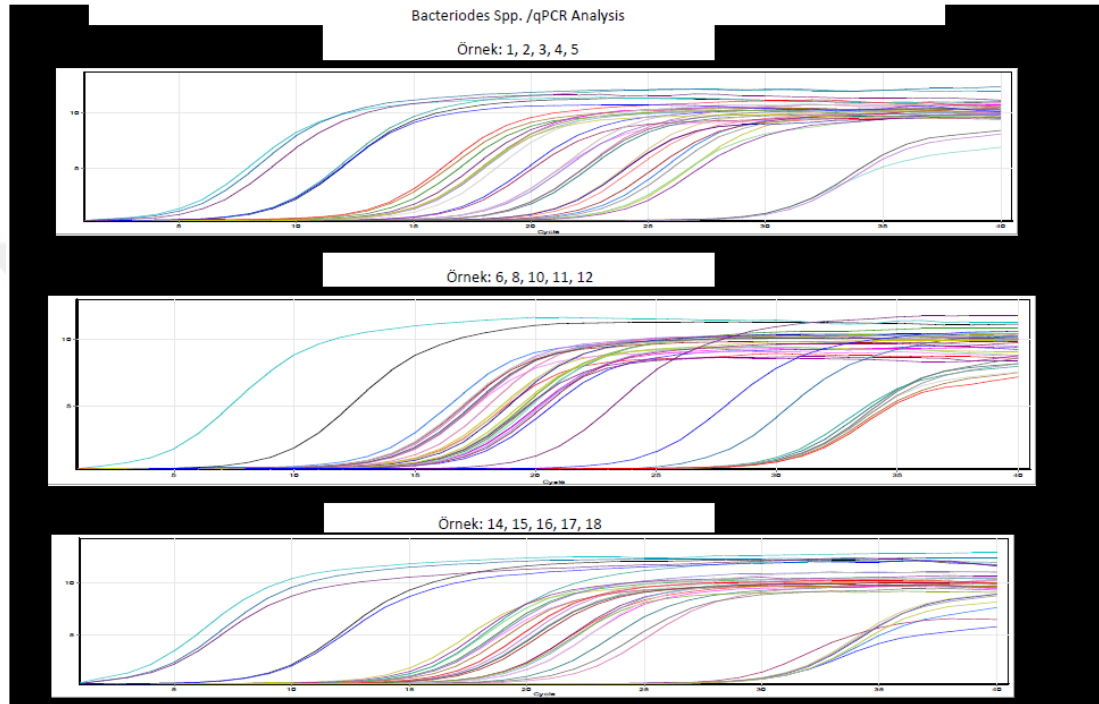
- 1.Besin tüketim kaydı doldururken yemek adlarını açık olarak yazınız
- 2.Yazılan besinlerin karşısına ölçülerini yazınız.Ölçü olarak; ince bir dilim(İD) . su bardağı(SB). çay bardağı (küçük.büyük)(ÇB) .yemek kaşığı (YK).tatlı kaşığı (TK).çay kaşığı (ÇK).kase. kibrit kutusu(KK) .adet gibi birimleri kullanabilirsiniz.
- 3.Meyve ve sebzeler için ölçü olarak;küçük boy.orta boy ve büyük boy gibi birimleri kullanabilirsiniz.

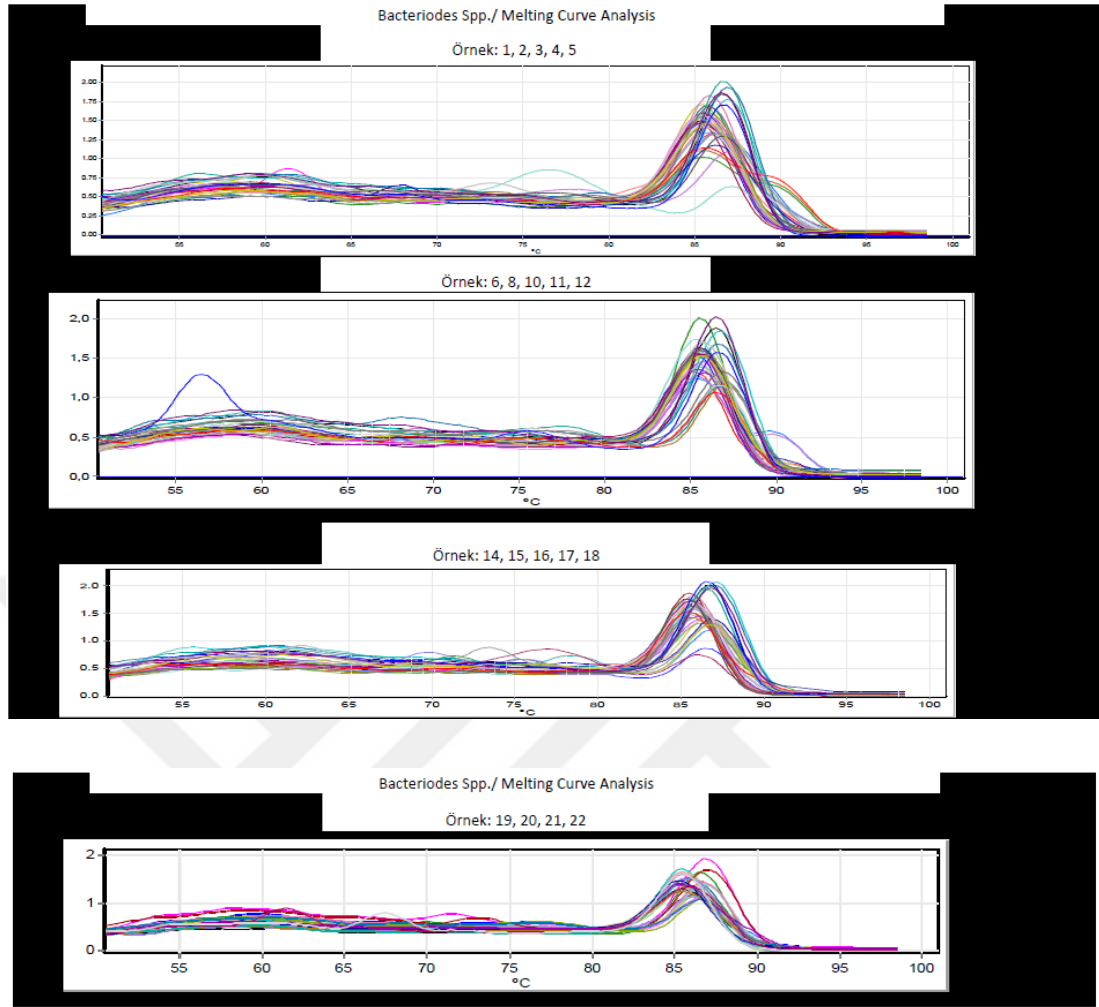
Ek-3

Bacterioides spp

Bacterioides spp/Relative Quantitation Analysis											
Örnek: 1, 2, 3, 4, 5											
Birinci Örnek						İkinci Örnek					
Name	Ct			Mean Ct	SD	Ct			Mean Ct	SD	Fold
Standart 0.2	13,94	13,93	13,93	13,92333333	0,020817	13,94	13,93	13,93	13,92333	0,020817	1
1	18,39	18,29	18,31	18,3	0,01	19,93		20,28	20,105	0,247487	0,28618104
2	21,04	20,84	21,32	21,06666666	0,241109	17,76	17,68	17,64	17,69333	0,061101	10,36273802
3	16,64	16,71	28,11	20,48666666	6,602093	18,72	19,49		19,105	0,544472	2,605692186
4	15,85	16,02	16,22	16,03	0,185203	15,64	15,48	15,42	15,51333	0,113725	1,430645932
5	17,15	17,25	17,19	17,19666666	0,050332	16,04	15,99	15,98	16,00333	0,032146	2,286804974
Örnek: 6, 8, 10, 11, 12											
Birinci Örnek						İkinci Örnek					
Name	Ct			Mean Ct	SD	Ct			Mean Ct	SD	Fold
Standart 0.2	30,48	24,68		27,54	4,044651	30,48	24,68		27,54	4,044651	1
6	18,53	18,37	18,42	18,44	0,081854	18,13	18,08		18,105	0,035355	1,261377409
8	18,41	18,61	18,71	18,57333333	0,158219	30,67		30,89	30,78	0,155563	0,000211557
10	19,19	18,69	18,92	18,90333333	0,205508	18,12	18,13	18,13	18,12333	0,005774	1,717130873
11	18,86	18,85		18,855	0,007071		31,27	31,37	31,285	0,120208	0,000181216
12	18,22	18,11	18,08	18,13666666	0,073711	18,85	18,62	18,57	18,68	0,149332	0,686183655
Örnek: 14, 15, 16, 17, 18											
Birinci Örnek						İkinci Örnek					
Name	Ct			Mean Ct	SD	Ct			Mean Ct	SD	Fold
Standart 0.2	14,03	16,09	14,06	14,72666666	1,180777	14,03	16,09	14,06	14,72666	1,180777	1
14		28,29	28,47	28,38	0,127279	28,79		28,42	28,605	0,26163	0,855595026
15	15,82	16,11	15,98	15,97	0,145258	17,95	19,51	18,89	18,78333	0,785451	0,142266379
16	28,87		27,26	28,065	1,138442	16,84	16,93	16,85	16,87333	0,049329	2338,984631
17	17,49	17,63	16,99	17,37	0,336452	16,26	16,44	16,65	16,45	0,195192	1,892115293
18	16,28	16,29	16,62	16,39666666	0,193477	17,87	17,6		17,735	0,190919	0,395477265
Örnek: 19, 20, 21, 22											
Birinci Örnek						İkinci Örnek					
Name	Ct			Mean Ct	SD	Ct			Mean Ct	SD	Fold
Standart 0.2	13,97	28,84	14,06	18,95666666	8,559336	13,97	28,84	14,06	18,95666	8,559336	1
19	16,5	16,7	17,3	16,89	0,38935	28,7	28,0		28,42	0,50911	1,03262E-

	9	5	3		8	8	6			7	05
20	28,2 9		28,6 4	28,465	0,24748 7	17,6 9		17,1 8	17,435	0,36062 4	63,8522993
21		17,3 9	15,8 2	16,605	1,11015 8	16,0 7	16,5 4	16,0 7	16,2266 7	0,27135 5	0,03969221 8
22	27,5	26,2	29,1 2	27,6066666 7	1,46291 9	16,1 7	16,2 9	16,1 1	16,19	0,09165 2	83,4785324 6





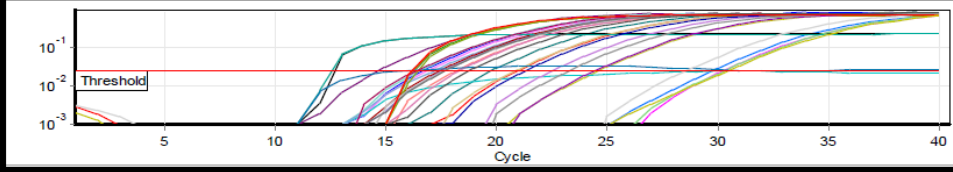
Bifidobacterium spp

Bifidobacterium/Relative Quantitation Analysis											
Örnek: 1, 2, 3, 4, 5											
Birinci Örnek						İkinci Örnek					
Name	Ct			Mean Ct	SD	Ct			Mean Ct	SD	Fold
Standart 0.2	12,31	12,25		12,28	0,042426	12,31	12,25		12,28	0,042426	1
1	20,93	20,8	21,3	21,01	0,259422	29,74	22,51	23,26	25,17	3,975462	0,055939067
2	24,63		24,47	24,55	0,113137	19,76	18,29	17,63	18,56	1,090367	63,55791971
3	16,69	16,46	16,37	16,506667	0,165025	18,15	17,4	18,77	18,10667	0,686027	0,329876978
4	14,66	17,15		15,905	1,760696	16,18	16,1	16,1	16,12667	0,046188	0,857574155
5	16,88	17,5	17,64	17,34	0,404475	30,22		30,46	30,34	0,169706	0,00012207
Örnek: 6, 8, 10, 11, 12											
Birinci Örnek						İkinci Örnek					
Name	Ct			Mean Ct	SD	Ct			Mean Ct	SD	Fold
Standart 0.2	12,69	12,94		12,815	0,176777	12,69	12,94		12,815	0,176777	1
6	17,32	17,86	17,91	17,696667	0,327159	16,82	17,11	17	16,97667	0,146401	1,647182035

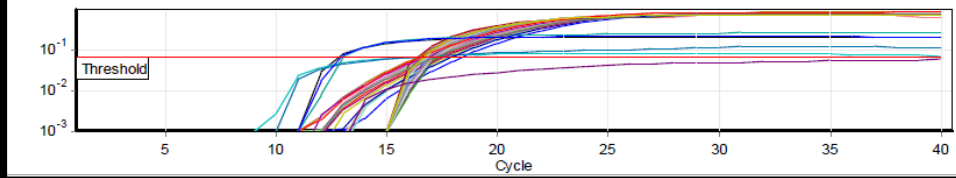
8	17,65	16,93	16,67	17,083333	0,507674	16,93	16,81	17,21	16,98333	0,205264	1,071773463
10	18,38	17,82	17,52	17,906667	0,436501	16,3	16,27	16,48	16,35	0,113578	2,941733728
11	17,21	16,96	17,09	17,086667	0,125033	17,27	16,34	16,53	16,71333	0,491359	1,295342252
12	16,48	16,55	16,66	16,563333	0,090738	16,61	16,52	16,52	16,55	0,051962	1,009284801
			Örnek: 14, 15, 16, 17, 18								
	Birinci Örnek					İkinci Örnek					
Name	Ct			Mean Ct	SD	Ct			Mean Ct	SD	Fold
Standart 0.2	11,43	11,85	11,94	11,74	0,272213	11,43	11,85	11,94	11,74	0,272213	1
14	13,83	14,15	14,17	14,05	0,190788	13,81	13,97	14,78	14,18667	0,520032	0,909618394
15	15,65	15,59	15,53	15,59	0,06	16,43	16,22	15,75	16,13333	0,348186	0,686183655
16	13,17	13,12	12,28	12,856667	0,500033	14,62	13,66	15,65	14,64333	0,995205	0,289840948
17	14,88	14,6	14,82	14,766667	0,147422	15,42	15,47	15,71	15,53333	0,155027	0,587773953
18	15,03	14,02	14,13	14,393333	0,554106	15,13		13,97	14,55	0,820244	0,897095409
			Örnek: 19, 20, 21, 22								
	Birinci Örnek					İkinci Örnek					
Name	Ct			Mean Ct	SD	Ct			Mean Ct	SD	Fold
Standart 0.2	12,12	12,11		12,115	0,007071	12,12	12,11		12,115	0,007071	1
19	14,75	15,56	15,71	15,34	0,51643	13,27	15,4	15,44	14,70333	1,241464	1,554732811
20	11,71	24,85	11,84	16,133333	7,549135	15,68	15,52	15,55	15,58333	0,085049	1,464085696
21	15,64	11,66	12,52	13,273333	2,094214	12,5	12,42	12,57	12,49667	0,075056	1,713168038
22	12,64	15,74	15,73	14,703333	1,786906	17,85	15,46	15,4	16,23667	1,39751	0,34547822

Bifidobacterium spp. /qPCR Analysis

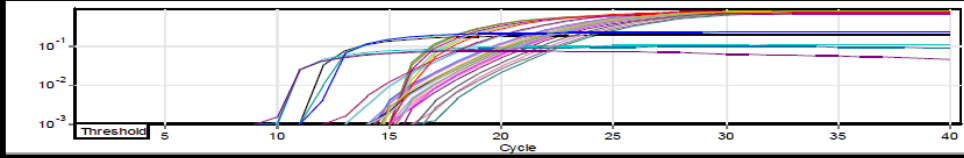
Örnek: 1, 2, 3, 4, 5



Örnek: 6, 8, 10, 11, 12

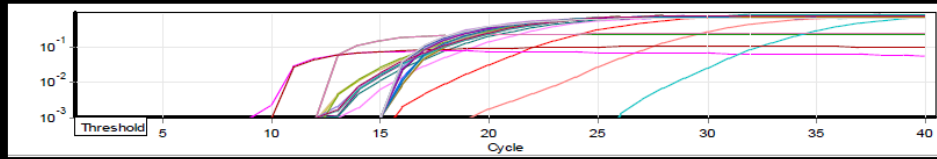


Örnek: 14, 15, 16, 17, 18



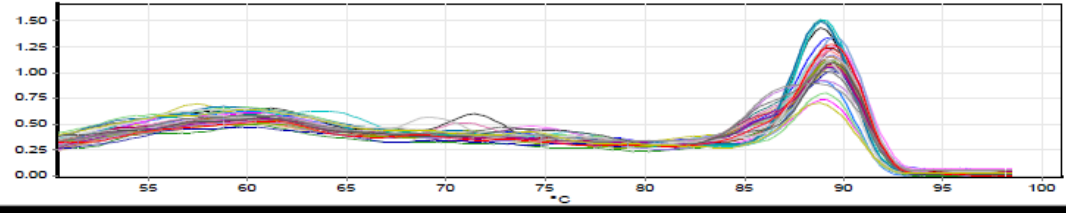
Bifidobacterium Spp. /qPCR Analysis

Örnek: 19, 20, 21, 22

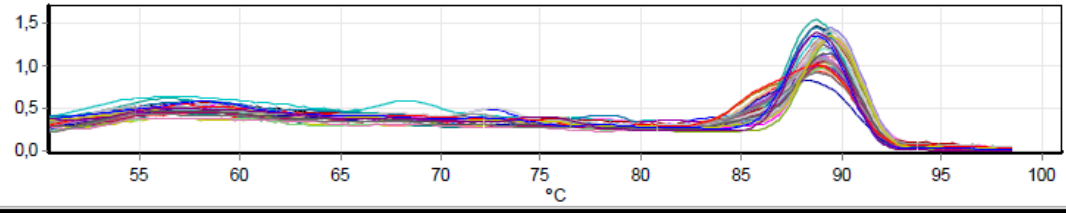


Bifidobacterium spp./ Melting Curve Analysis

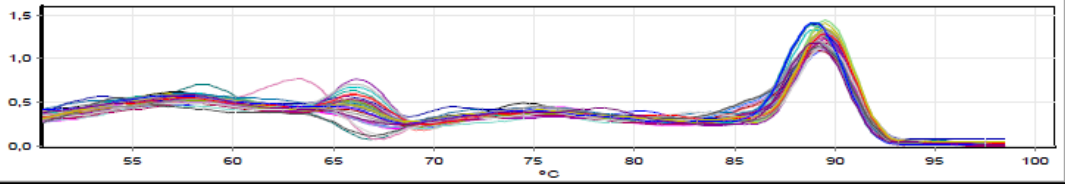
Örnek: 1, 2, 3, 4, 5



Örnek: 6, 8, 10, 11, 12

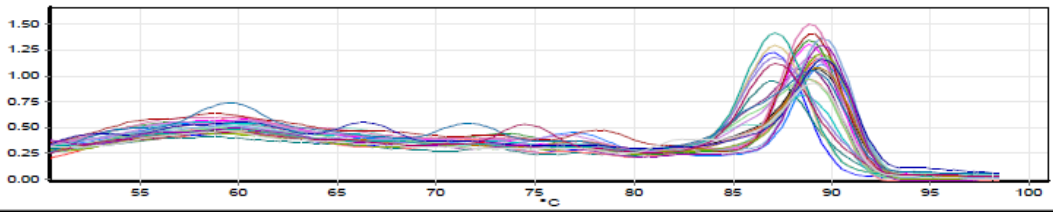


Örnek: 14, 15, 16, 17, 18



Bifidobacterium Spp./ Melting Curve Analysis

Örnek: 19, 20, 21, 22

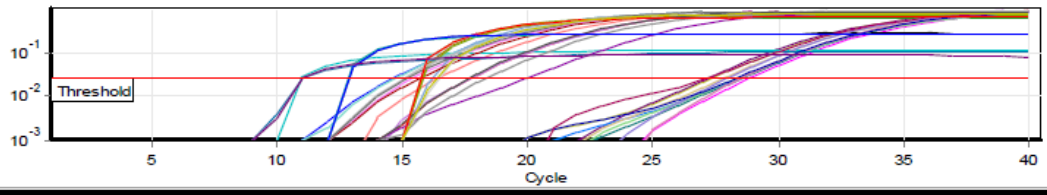


Lactobacillus spp

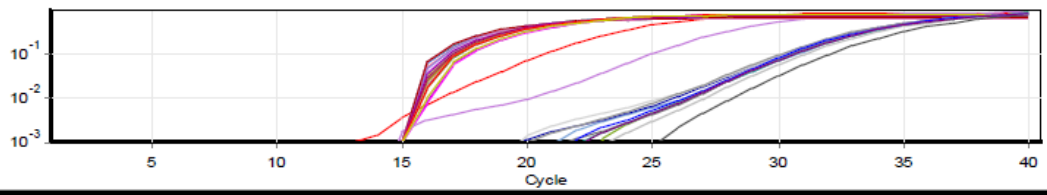
	Lactobacillus spp/Relative Quantitation Analysis											
	Örnek: 1, 2, 3, 4, 5											
	Birinci Örnek					İkinci Örnek						
Name	Ct			Mean Ct	SD	Ct			Mean Ct	SD		Fold
Standart 0.2	12,66	12,54	12,63	12,61	0,06245	12,66	12,54	12,63	12,61	0,06245		1
1		27,41	27,85	27,63	0,311127		17,33	17,95	17,64	0,438406		1016,927
2	26,96	27,95		27,455	0,700036	28,09	28,16		28,125	0,049497		0,628507
3	14,27	14,36		14,315	0,06364	16,05	15,31	17,27	16,21	0,989747		0,268874
4		16,02	16,2	16,11	0,127279	15,41	15,57	15,42	15,46667	0,089629		1,561934
5	15,05		14,71	14,88	0,240416		15,69	16,13	15,91	0,311127		0,48971
	Örnek: 6, 8, 10, 11, 12											
	Birinci Örnek					İkinci Örnek						
Name	Ct			Mean Ct	SD	Ct			Mean Ct	SD		Fold
Standart 0.2	21,19	21,07		21,13	0,084853	21,19	21,07		21,13	0,084853		1
6	13,38	15,65	18,73	15,92	2,6852	15,28	14,18	18,98	16,14667	2,514624		0,854607
8	15,57	15,6	15,53	15,56667	0,035119	15,23	15,22	20,29	16,91333	2,924283		0,393199
10	15,68	15,62	15,59	15,63	0,045826	15,42	15,3		15,36	0,084853		1,205808
11	15,8	20,44	18,98	18,40667	2,372537	15,7	15,62	15,69	15,67	0,043589		6,665285
12	15,49	15,45	22	17,64667	3,77015	15,81	22,25	15,77	17,94333	3,729736		0,814131
	Örnek: 14, 15, 16, 17, 18											
	Birinci Örnek					İkinci Örnek						
Name	Ct			Mean Ct	SD	Ct			Mean Ct	SD		Fold
Standart 0.2	27,64	27,19		27,415	0,318198	27,64	27,19		27,415	0,318198		1
14		15,86	16,55	16,205	0,487904	26,99	28,61	26,86	27,48667	0,975004		0,000402
15	16,01	15,9		15,955	0,077782	18,42	17,93	18,32	18,22333	0,258908		0,20757
16	14,05	14,15	14,64	14,28	0,315753		14,56	14,46	14,51	0,070711		0,852635
17		15,56	15,66	15,61	0,070711		15,93	15,83	15,88	0,070711		0,82932
18	14,22	14,09	14,47	14,26	0,193132		14,82	14,88	14,85	0,042426		0,664343
	Örnek: 19, 20, 21, 22											
	Birinci Örnek					İkinci Örnek						
Name	Ct			Mean Ct	SD	Ct			Mean Ct	SD		Fold
Standart 0.2	12,46	12,48		12,47	0,014142	12,46	12,48		12,47	0,014142		1
19		17,4	15,19	16,295	1,562706	15,52	15,54	17,92	16,32667	1,379903		0,978289
20	18,2	15,56	15,67	16,47667	1,493464	15,72	15,7	15,74	15,72	0,02		1,689582
21	15,19	15,16	14,54	14,96333	0,366924		15,68	15,49	15,585	0,13435		0,64992
22	17,38	15,68	15,56	16,20667	1,017906		15,37	14,83	15,1	0,381838		2,153475

Lactobacillus spp./qPCR Analysis

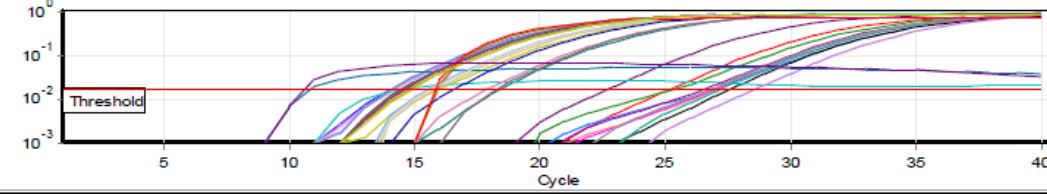
Örnek: 1, 2, 3, 4, 5



Örnek: 6, 8, 10, 11, 12

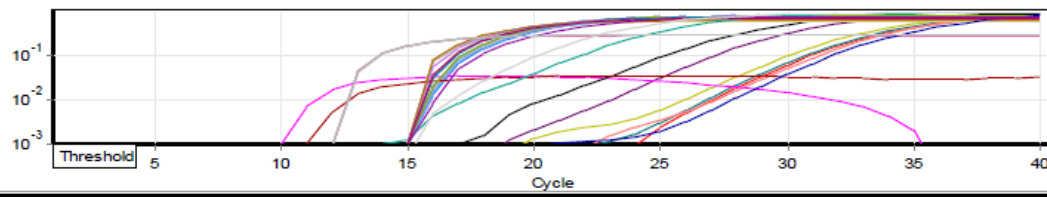


Örnek: 14, 15, 16, 17, 18



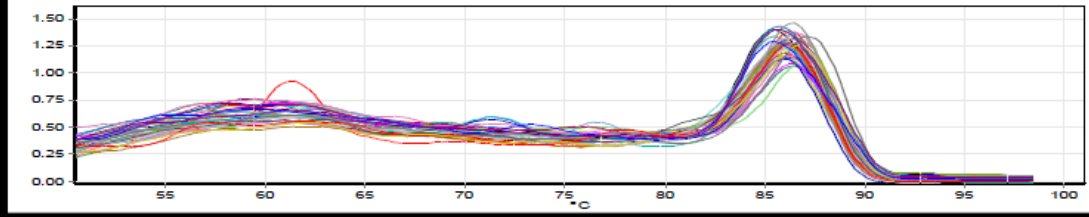
Lactobacillus spp. /qPCR Analysis

Örnek: 19, 20, 21, 22

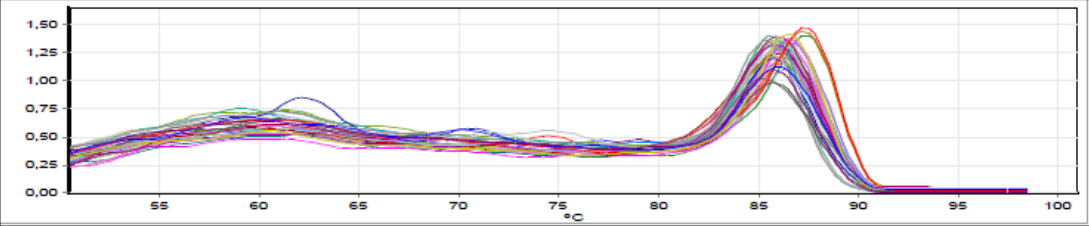


Lactobacillus spp./ Melting Curve Analysis

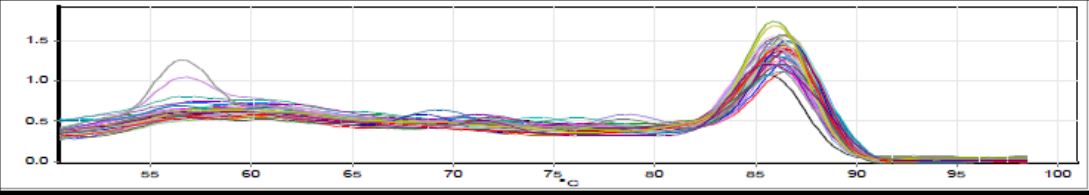
Örnek: 1, 2, 3, 4, 5



Örnek: 6, 8, 10, 11, 12

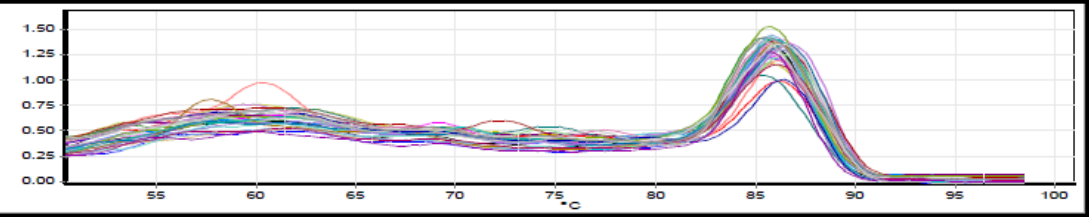


Örnek: 14, 15, 16, 17, 18



Lactobacillus spp./ Melting Curve Analysis

Örnek: 19, 20, 21, 22

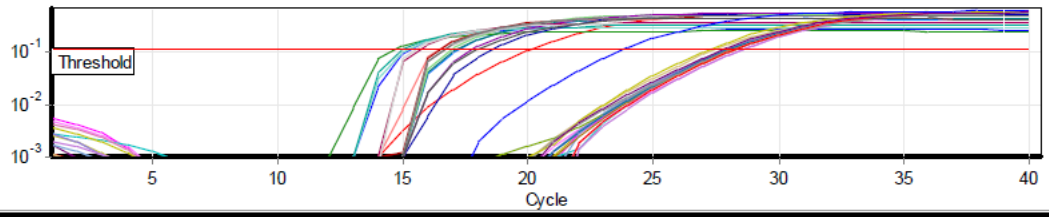


Total Bacteria

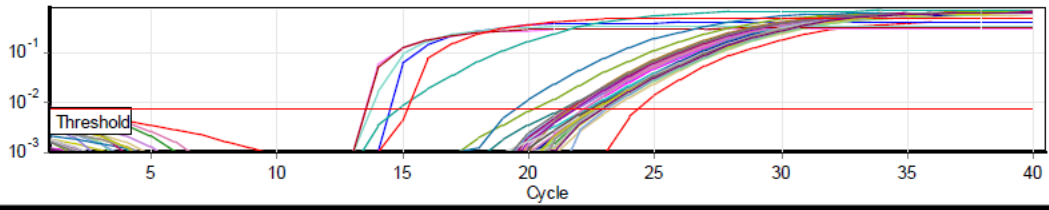
	Total Bacteria/Relative Quantitation Analysis											
			Örnek: 1, 2, 3, 4, 5									
	Birinci Örnek					İkinci Örnek						
Name	Ct			Mean Ct	SD	Ct			Mean Ct	SD	Fold	
Standart 20	28,15	28,03	27,79	27,99	0,183303	28,15	28,03	27,79	27,99	0,183303	1	
1	20,08		18,54	19,31	1,088944		28,54	28,19	28,365	0,247487	0,00188	
2		16,9	17,71	17,305	0,572756	17,07		16,57	16,82	0,353553	1,399586	
3	15,27	15,14	15,59	15,33333	0,231589	16,36	16,45	17,93	16,91333	0,881608	0,334482	
4	28,02	27,91		27,965	0,077782		28,12	28,26	28,19	0,098995	0,855595	
5	28,55	27,89		28,22	0,46669	28,21	28,23	27,22	27,88667	0,577437	1,259921	
			Örnek: 6, 8, 10, 11, 12									
			Örnek: 6, 8, 10, 11, 12									
	Birinci Örnek					İkinci Örnek						
Name	Ct			Mean Ct	SD	Ct			Mean Ct	SD	Fold	
Standart 20	22,35	19,5	22,88	21,57667	1,817865	22,35	19,5	22,88	21,57667	1,817865	1	
6	24,31	23,31	22,66	23,42667	0,831164	21,88	21,83	22,69	22,13333	0,482735	2,450937	
8	22,96	22,95	21,79	22,56667	0,672632	21,43		21,46	21,445	0,021213	2,175982	
10	14,36	13,9		14,13	0,325269	21,87		22,54	22,205	0,473762	0,003708	
11	22,54	23,09	22,76	22,79667	0,276827	22,64	21,64		22,14	0,707107	1,576436	
12		21,93	22,76	22,345	0,586899	22,22	20,28	22,66	21,72	1,266333	1,542211	
			Örnek: 14, 15, 16, 17, 18									
			Örnek: 14, 15, 16, 17, 18									
	Birinci Örnek					İkinci Örnek						
Name	Ct			Mean Ct	SD	Ct			Mean Ct	SD	Fold	
Standart 0.2	27,91	27,23		27,57	0,480833	27,91	27,23		27,57	0,480833	1	
14	28,64	29,09	28,42	28,71667	0,341516	28,36	28,3	28,18	28,28	0,091652	1,353474	
15	17,13	17,56		17,345	0,304056	24,44	28,41	28,02	26,95667	2,188203	0,001278	
16	28,79		28,56	28,675	0,162635	24,83	28,58	28,47	27,29333	2,134018	2,605692	
17	26,82	28,65	28,88	28,11667	1,128819	27,15	27,8	24,8	26,58333	1,578237	2,894538	
18	29,15	28,23	27,97	28,45	0,62	28,4	28,46	28,16	28,34	0,158745	1,079228	
	Total Bacteria /Relative Quantitation Analysis											
			Örnek: 19, 20, 21, 22									
			Örnek: 19, 20, 21, 22									
	İlk Örnek					İkinci Örnek						
Name	Ct			Mean Ct	SD	Ct			Mean Ct	SD	Fold	
Standart 20	20,54		20,89	20,715	0,247487	20,54		20,89	20,715	0,247487	1	
19		20,3	20,27	20,285	0,021213	13,46		13,59	13,525	0,091924	108,3834	
20	18,87	17,48	21,02	19,12333	1,783545	20,43	21,85	18,82	20,36667	1,515993	0,422396	
21	20,53	15,48	21,1	19,03667	3,093321	14,1	20,25	19,71	18,02	3,40554	2,023239	
22	20,51	20,47	20,11	20,36333	0,220303	21,02	20,43	19,98	20,47667	0,521568	0,92445	

Total Bacteria /qPCR Analysis

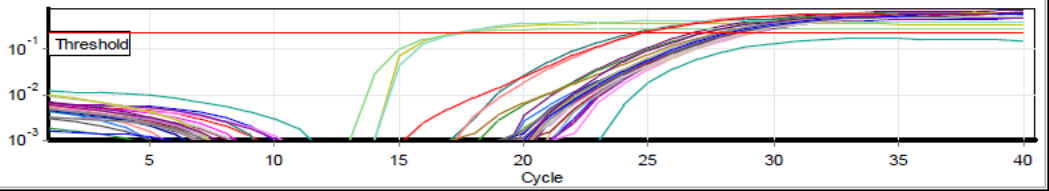
Örnek: 1, 2, 3, 4, 5



Örnek: 6, 8, 10, 11, 12

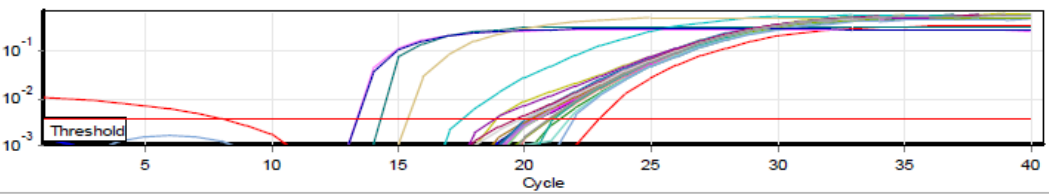


Örnek: 14, 15, 16, 17, 18



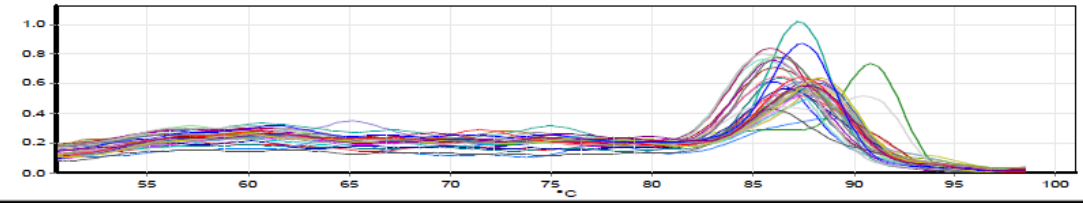
Total Bacteria /qPCR Analysis

Örnek: 19, 20, 21, 22

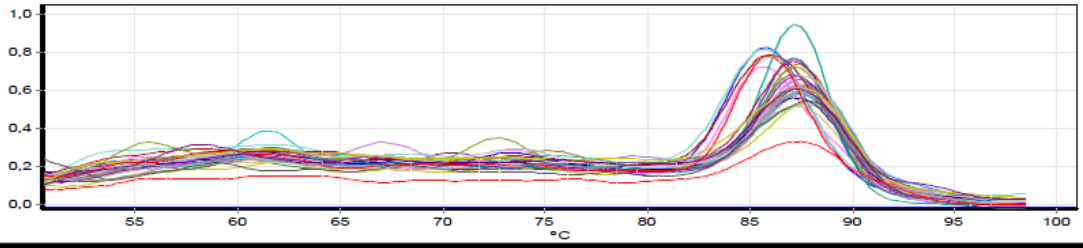


Total Bacteria/ Melting Curve Analysis

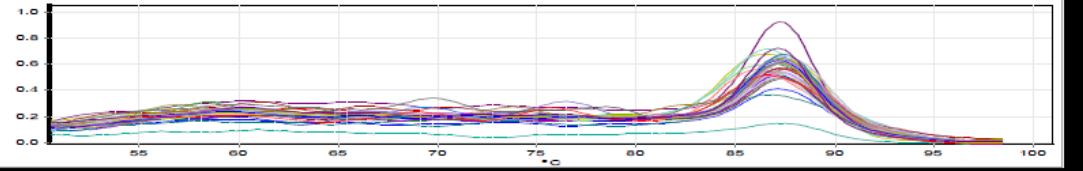
Örnek: 1, 2, 3, 4, 5



Örnek: 6, 8, 10, 11, 12

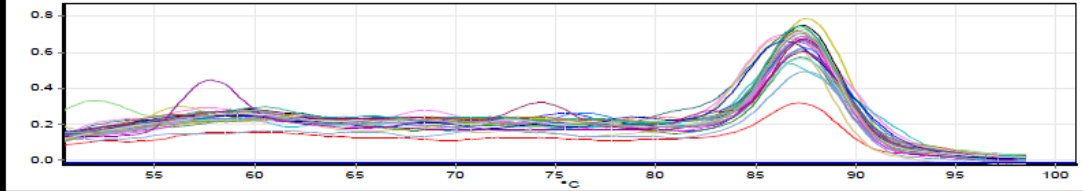


Örnek: 14, 15, 16, 17, 18



Total Bacteria/ Melting Curve Analysis

Örnek: 19, 20, 21, 22



EK-4: ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Rezzan Merve	Soyadı	Damar
Doğum Yeri	Çorum	Doğum Tarihi	24.09.1991
Uyruğu	TC	Telefon	05321527972
E-mail	dzt.mervedamar@gmail.com		

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans	Acıbadem Üniversitesi	2018
Lisans	Başkent Üniversitesi	2014
Lise	Özel Pınar Koleji	2009

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.Beslenme ve Diyet Uzmanı	Çorum Özel Hastanesi	2015-2018- 3 yıl
2.Beslenme ve Diyet Uzmanı	M-M Park Yemekçilik	2014- 5 ay

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama	Konuşma	Yazma
İngilizce	İyi	Orta	Orta

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
BEBİS	İyi
Windows	İyi
Ms Office Programları	İyi

Sertifika / Kurs / Eğitimler

- 2017 5.Fetal Hayattan Çocukluğa “ilk 1000 gün” Gebe ve Çocuk Beslenmesi Kongresi – TC Sağlık Bakanlığı - Ankara
- 2015 4.Ulusal Sağlıklı Yaşam Sempozyumu /Anoreksiyadan Obeziteye Yeme Bozuklukları - Acıbadem Üniversitesi - İstanbul
- 2015 Yeme Bozukluğu Diyetisyeni Kursu - Acıbadem Üniversitesi - İstanbul
- 2014 Emzirme Danışmanlığı ve Bebek Dostu Hastane Eğitici Eğitimi - Başkent Üniversitesi – Ankara
- 2014 9. Uluslararası Beslenme ve Diyetetik Kongresi - Hacettepe Üniversitesi - Ankara
- 2014 Spor Diyetisyenliği Kursu -Acıbadem Üniversitesi - İstanbul
- 2014 Acıbadem Sağlıklı Yaşam Günleri - Acıbadem Üniversitesi - İstanbul
- 2014 3.Ulusal Sağlıklı Yaşam Sempozyumu - Başkent Üniversitesi - Ankara
- 2014 İş Yaşamında Başarılı İletişim Modeli - Education Congress and European Business Development Programs - Ankara
- 2014 İş yaşamında İlişki Yönetimi - Education Congress and European Business Development Programs - Ankara
- 2013 2. Obezite Diyetisyenliği Kursu - Gazi Üniversitesi - Ankara
- 2013 3. Ulusal Sağlıklı Yaşam Sempozyumu, Kardiyoloji Diyetisyenliği Kursu - Başkent Üniversitesi - Ankara
- 2013 İletişim Becerileri - Başkent Üniversite - Ankara
- 2012 Onkoloji Diyetisyenliği Kursu - Başkent Üniversitesi - Ankara
- 2012 Hastalıklarda Diyet Tedavisinin Klinik Uygulamalara Yansıması- Türkiye Diyetisyenler Derneği - Ankara
- 2012 2.Ulusal Sağlıklı Yaşam Sempozyumu - Başkent Üniversitesi
- 2011 1. Uluslararası Fiziksel Aktivite, Beslenme ve Sağlık Kongresi - Başkent Üniversitesi – Antalya

Yaptığım Stajlar

- Yıldız Yemek / Catering / Ankara (Nisan 2014-Haziran 2014)-Pozisyon : Kurum Diyetisyeni
- Gülhane Askeri Tıp Akademisi / Ankara (Şubat 2014-Nisan 2014)-Pozisyon : Klinik Diyetisyeni
- Başkent Üniversitesi Hastanesi / Ankara (Kasım 2013-Şubat 2014) -Pozisyon : Klinik Diyetisyeni
- Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Ankara (Ekim 2013-Kasım 2013) - Pozisyon : Poliklinik Diyetisyeni
- Dışkapı Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Ankara (Eylül 2013- Ekim 2013)- Pozisyon : Klinik/Poliklinik Diyetisyeni