



**T.C.**

**İZMİR DEMOKRASİ ÜNİVERSİTESİ**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BESLENME VE GASTROİNTESTİNAL MİKROBİYOTA İLİŞKİSİ:  
SİSTEMATİK DERLEME**

**Gizem ERTÜRK**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**İZMİR**

**Temmuz-2024**

**T.C.**  
**İZMİR DEMOKRASİ ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BESLENME VE GASTROİNTESTİNAL MİKROBİYOTA İLİŞKİSİ:**  
**SİSTEMATİK DERLEME**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**  
**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**Gizem ERTÜRK**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Zeynep Gülden Sönmez Tamer**

**İZMİR**  
**Temmuz-2024**

## TEZ ONAY FORMU



**İZMİR DEMOKRASİ ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
MÜDÜRLÜĞÜ'NE**

İzmir Demokrasi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kuralları doğrultusunda hazırlamış olduğum “Beslenme ve Gastrointestinal Mikrobiyota İlişkisi: Sistematik Derleme” başlıklı yüksek lisans tezinin tasarımı, hazırlanması, yürütülmesi, araştırılmalarının yapılması ve bulgularının analizlerinde bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle riayet edildiğini; bu çalışmanın doğrudan birincil ürünü olmayan bulguların, verilerin ve materyallerin bilimsel etiğe uygun olarak kaynak gösterildiğini ve alıntı yapılan çalışmalara atfedildiğini beyan ederim.

Adı Soyadı: Gizem ERTÜRK

İmza:

## TEŞEKKÜR

Bu tezi planlama, hazırlama, yazım sürecinde desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili danışman hocam Prof. Dr. Gülden Sönmez Tamer'e ve manevi desteği ile her zaman yanımda olan canım ailem ve sevgili arkadaşlarıma TEŞEKKÜR ederim.



## İÇİNDEKİLER

|                                                                                  |      |
|----------------------------------------------------------------------------------|------|
| İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....                                                          | vi   |
| TABLolar DİZİNİ .....                                                            | viii |
| TABLolar DİZİNİ .....                                                            | viii |
| ŞEKİLLER DİZİNİ .....                                                            | ix   |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....                                              | x    |
| ÖZET.....                                                                        | xi   |
| ABSTRACT .....                                                                   | xii  |
| 1.GİRİŞ.....                                                                     | 1    |
| 1.1.Amaç ve Hedefler.....                                                        | 2    |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                                          | 3    |
| 2.1. Mikrobiyota .....                                                           | 3    |
| 2.1.1. Tanım.....                                                                | 3    |
| 2.1.2. Tarihçe .....                                                             | 4    |
| 2.1.2.1. İnsan Genom Projesi .....                                               | 4    |
| 2.1.2.2. İnsan Mikrobiom Projesi (HMP) .....                                     | 5    |
| 2.1.3. Bağırsak Mikrobiyotasının Gelişimi .....                                  | 5    |
| 2.1.3.1. Doğum Şekli .....                                                       | 6    |
| 2.1.3.2. Anne Sütü .....                                                         | 7    |
| 2.1.3.3. Genler .....                                                            | 8    |
| 2.1.3.4. Mikrobiyota Oluşumunda Sanitasyon ve Hijyen Koşulları .....             | 9    |
| 2.1.3.5. Çevre Şartları .....                                                    | 9    |
| 2.1.3.6. Antibiyotik Kullanımının Etkisi .....                                   | 10   |
| 2.1.3.7. Bağırsak Mikrobiyotasının Yaşla Değişimi .....                          | 13   |
| 2.1.3.8. Diyet Çeşitliliğinin Mikrobiyotaya Etkisi .....                         | 14   |
| 2.1.4. Bağırsak Mikrobiyotasının İşlevleri.....                                  | 19   |
| 2.1.4.1. Bağırsak mikrobiyotası tarafından diyet bileşenlerinin metabolizması .. | 20   |
| 2.1.4.2. Diyet bileşenlerinin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkileri.....    | 21   |
| 2.1.4.3. Beslenme düzeninin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkileri.....      | 25   |
| 2.2. Beslenme ve Mikrobiyota Arasındaki İlişki Üzerine Yapılan Çalışmalar ....   | 28   |
| 2.3. Alerjik Hastalıklar ve İrritable Bağırsak Sendromu .....                    | 30   |

|                                   |           |
|-----------------------------------|-----------|
| <b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>   | <b>37</b> |
| 3.1. Literatür Taraması .....     | 37        |
| 3.2. Kabul Kriterleri .....       | 37        |
| 3.3. Dışlama Kriterleri .....     | 38        |
| <b>4. BULGULAR.....</b>           | <b>38</b> |
| <b>5. TARTIŞMA.....</b>           | <b>48</b> |
| <b>5. SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b> | <b>48</b> |
| <b>6. KAYNAKÇA.....</b>           | <b>51</b> |
| <b>7.ÖZGEÇMİŞ.....</b>            | <b>67</b> |



## TABLÖLAR DİZİNİ

**Tablo 1.** Diyetin Bağırsak Mikrobiyotasına Etkisi ..... 18

**Tablo 2.** Proteinden zengin diyetin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkisi..... 41



## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                                                                                                                        |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 1.</b> Bağırsak Mikrobiyotasını Etkileyen Faktörler .....                                                     | 6  |
| <b>Şekil 2.</b> Dört Günlük Antibiyotik Tedavisine Bağlı Olarak Bakteri Çeşitliliğindeki Değişimler .....              | 12 |
| <b>Şekil 3.</b> Diyetin Mikrobiyotaya Etkisi ve Obeziteye Yansımaları .....                                            | 16 |
| <b>Şekil 4.</b> Bağırsak Mikrobiyotası İnsülin Direnci Obezite İlişkisi.....                                           | 17 |
| <b>Şekil 5.</b> Besin bileşiklerinin bağırsak mikrobiyota kompozisyonu üzerindeki ana etkilerinin genel görünümü. .... | 22 |
| <b>Şekil 6.</b> Çalışmaları Belirleme ve Seçme Sürecini Detaylandıran Akış Şeması.....                                 | 40 |



## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

|             |                                            |
|-------------|--------------------------------------------|
| <b>BD</b>   | : Batı Diyeti                              |
| <b>FOS</b>  | : Oligofruktoz                             |
| <b>GOS</b>  | : Galaktooligosakkarit                     |
| <b>GPR</b>  | : G protein reseptörü                      |
| <b>HMP</b>  | : İnsan Genom Projesi                      |
| <b>KZYA</b> | : Kısa Zincirli Yağ Asitleri               |
| <b>LPS</b>  | : Lipopolisakkarit                         |
| <b>TLR2</b> | : Toll Benzeri Reseptör 2                  |
| <b>TMAO</b> | : Trimetilamin N-Oksit                     |
| <b>qPCR</b> | : Kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu   |
| <b>DGGE</b> | : Denatüre Edici Gradyan Jel Elektroforezi |

# BESLENME VE GASTROİNTESTİNAL MİKROBİYOTA İLİŞKİSİ: SİSTEMATİK DERLEME

Gizem ERTÜRK

İzmir Demokrasi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji  
Anabilim Dalı Tezli Yüksek Lisans Programı

## ÖZET

Bu çalışmada beslenme ve mikrobiyota arasında ilişki sistematik derleme şeklinde incelemek amacıyla gıda bileşenlerinin ve diyet uygulamalarının genetiği değiştirilmiş organizmalar üzerindeki etkisi ve bunların insan sağlığı üzerindeki dolaylı etkileri üzerine yapılan en son araştırmalar derlenmiştir. 2011'den 2023'e kadar olan literatürü toplamak amacıyla, PubMed, Scopus, Web of Science (çekirdek koleksiyon) ve Cochrane Controlled Trials Register (Central) gibi elektronik veri tabanları kullanılarak bir arama gerçekleştirilmiştir. Arama sırasında, konu başlıkları, serbest metin terimleri, eşanlamlılar ve bu incelemeyle ilgili anahtar kelimelerin bir kombinasyonu kullanılmıştır.

Çeşitli elektronik veri tabanlarında yaptığımız aramalar sonucunda toplam 1.390 kayıt tespit edildi. Mükerrer 407 kayıt çıkarıldıktan sonra, uygunluk değerlendirmesi için 983 kayıt kalmıştır. Bunlardan 828'i seçim kriterlerimize göre hariç tutulmuştur. Sonuç olarak, 29 çalışma tüm kriterleri karşılamış ve bu sistematik incelemeye dahil edilmiştir. Bunlar 6 fare çalışması, 7 domuz çalışması, 15 sıçan çalışması ve 1 adet de in vitro çalışmadan oluşmaktadır.

Sonuç olarak diyet ile bağırsak mikrobiyotası arasında ilişki olduğu görülmüştür. Çalışma kapsamında incelenen araştırmalar, gıda teknolojisi uzmanları, beslenme uzmanları, mikrobiyologlar, genetikçiler, klinisyenler ve diğer çeşitli alanlardan gelen verilerin entegre edilmesini gerektiren çok disiplinli bir yaklaşım gerektirmektedir. Bu işbirlikçi çaba, özellikle metabolik hastalıklar bağlamında insan sağlığını daha iyi anlamak ve geliştirmek için umut vadeden bir yol sunmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Bağırsak Mikrobiyotası, Diyet, Beslenme

**Tez sayfa adedi:** 67

**Danışman:** Prof. Dr. Zeynep Gülden Sönmez Tamer

# **RELATIONSHIP BETWEEN NUTRITION AND GASTROINTESTINAL MICROBIOTA: SYSTEMATIC REVIEW**

**Gizem ERTÜRK**

**Izmir Democracy University Institute of Health Sciences Department of  
Medical Microbiology Master's Program with Thesis**

## **ABSTRACT**

In this study, the relationship between nutrition and microbiota was examined as a systematic review. This review compiles the most recent research on the impact of food ingredients and dietary practices on genetically modified organisms and their indirect effects on human health. In order to collect literature from 2011 to 2023, a search was performed using electronic databases such as PubMed, Scopus, Web of Science (core collection) and Cochrane Controlled Trials Register (Central). During the search, a combination of subject headings, free text terms, synonyms and keywords relevant to this review were used.

Our searches of various electronic databases yielded a total of 1,390 records. After removing 407 duplicates, 983 records remained for eligibility assessment. Of these, 828 were excluded according to our selection criteria. As a result, 29 studies fulfilled all criteria and were included in this systematic review. These included 6 mouse studies, 7 pig studies, 15 rat studies and 1 in vitro study.

In conclusion, there is a relationship between diet and gut microbiota. The research reviewed in this study will require a multidisciplinary approach, integrating data from food technologists, nutritionists, microbiologists, geneticists, clinicians and various other fields. This collaborative effort offers a promising avenue to better understand and improve human health, especially in the context of metabolic diseases.

**Key words:** Gut Microbiota, Diet, Nutrition

**Page number:** 67

**Advisor:** Prof. Dr. Zeynep Gülden Sönmez Tamer

## 1. GİRİŞ

İnsan organizması, sistemleri, döngüleri ve işlevleri de dahil olmak üzere tüm karmaşıklığı içinde, çeşitli bölgelerinde kolonize olan mikroorganizmalarla önemli bir simbiyotik ilişkiye sahiptir. Bağırsak mikrobiyomu, fizyolojik, metabolik ve immünolojik süreçlerin yanı sıra sağlık-hastalık sürecinin düzenlenmesini de içeren organik işlevlerin sürdürülmesi için gerekli görünmektedir (Vieira ve Fukumori, 2016).

Bağırsak mikrobiyotasının önemi, çok sayıda çalışmanın geliştirilmesine yol açmıştır. Konağın sağlık-hastalık sürecinde, gastrointestinal sistemde (GİS) *Enterobacteriaceae*, *Bacteroides* spp, *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Clostridiurim* spp., *Eubacterium* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp. ve *Ruminococcus* spp. gibi çok sayıda mikroorganizma bulunmaktadır (Vieira ve Fukumori, 2016; Calças vd., 2017). Bu mikroorganizmalar GİS bölgesine bağlı olarak değişebilir ve olası işlevlerini daha fazla analiz edebilecek biyomoleküler teknikler aracılığıyla tanımlanabilirler (Friaza vd., 2010; Belizario ve Napolitano, 2015).

GIS'te yaşayan farklı filumlar göz önünde bulundurulduğunda, bakteriyel kompozisyon değişikliklerinin disbiyozu yol açabileceğine dikkat etmek önemlidir (Tojo vd., 2014, Marchesi vd., 2016). Sonuç olarak, potansiyel olarak faydalı mikroorganizmaların azalması ve küresel çeşitliliğin tehlikeye girmesi söz konusu olabilir (Petersen ve Round, 2014; DeGruttola vd., 2016). Disbiyotik süreç ve bunun sonuçları tüm biyolojik sistemlerde gözlemlenmektedir. Böyle bir dengesizlik gastrointestinal, immünolojik, integumenter, genitoüriner, kemik, endokrin, dolaşım, solunum, kas ve sinir sistemlerini etkileyen çok sayıda hastalığa neden olabilir (Wang vd., 2017; Xu vd., 2017).

Bu bağlamda, farklı organ sistemlerinde hasara yol açan GIS disbiyozu durumu, probiyotikler, prebiyotikler ve simbiyotiklerin (prebiyotik ve prebiyotiklerin birlikteliği) kullanımını içeren beslenme müdahaleleri yoluyla önlenabilir ve/veya tersine çevrilebilir. Bu beslenme stratejileri aracılığıyla bağırsak mikrobiyotasının modülasyonu, çok çeşitli sistemleri etkileyen farklı hastalıkların önlenmesinde sayısız fayda sağlamıştır (O'Connor vd., 2014; Tang vd., 2017).

### **1.1. Amaç ve Hedefler**

Bu çalışmada amaç beslenme ile mikrobiyota arasındaki ilişkinin ortaya konmasıdır. Bunun için de beslenme ile mikrobiyota arasındaki ilişki üzerine olan geçmiş çalışmalar gözden geçirilerek bir literatür taraması yapılacaktır. Literatür taraması sonucunda beslenme ile mikrobiyota arasındaki ilişki ortaya konulacaktır. Bunun yanı sıra bu çalışma, biyolojik sistemlerin hastalıklardan korunmasında bağırsak homeostazının önemini vurgulayan bir literatür taraması sunmaktadır. Ayrıca, biyolojik sistemlerde bağırsak disbiyozuna bağlı olarak olumsuz klinik durumlara yol açabilecek bazı mekanizmalar üzerinde durulacaktır. Bu nedenle, bağırsak mikrobiyotası ile sağlık-hastalık süreci arasındaki belirleyici ilişkiyi göstererek bağırsak mikrobiyotasının karmaşık bağlantıları açıklanmaya çalışılacaktır. Ayrıca bu derleme, bağırsak mikrobiyotasının miktar ve çeşitliliğinin modülasyonuna katkıda bulunan faktörlerden biri olarak diyet farklılıklarını da irdelleyecektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Mikrobiyota

#### 2.1.1. Tanım

İnsan gastrointestinal sistemi, konak, çevresel değişkenler ve vücuttaki antijenler arasındaki en geniş ara yüzlerden (250-400 m<sup>2</sup>) biridir. Ortalama bir yaşam süresinde, 60 tondan fazla gıda, çevreden gelen ve bağırsak bütünlüğü için önemli bir tehlike oluşturan çok sayıda bakteri ile birlikte insan gastrointestinal sisteminden geçer (Bengmark, 1998). Gastrointestinal sistemi kolonize eden bakteri, arkea ve ökarya topluluğu 'bağırsak mikrobiyotası' olarak bilinir ve binlerce yıl boyunca konak ile karmaşık ve karşılıklı fayda sağlayan bir bağlantı oluşturmak üzere gelişmiştir (Backhed vd., 2005; Neish, 2009). Gastrointestinal sistemdeki bakteri sayısının 10<sup>14</sup>'ten fazla olduğuna inanılmaktadır. Bu, insan hücrelerinden yaklaşık on kat daha fazla bakteri hücrelerine ve insan genomunun yüz katından daha fazla genetik içeriğe (mikrobiyom) sahip olduğu anlamına gelir. Bununla birlikte, son güncellemeler insan ve bakteri hücrelerinin oranının 1:1'e daha yakın olduğunu göstermektedir. Bu durum Backhed ve arkadaşları (2005), Gill ve arkadaşları (2006) ve Sender ve arkadaşları (2016) tarafından rapor edilmiştir. Vücuttaki çok sayıda bakteri hücresi nedeniyle, konak ve içinde yaşayan mikroorganizmalar genellikle 'süperorganizma' olarak adlandırılır (Luckey, 1972; Gill vd., 2006).

Mikrobiyota, bağırsak bütünlüğünü güçlendirmek ve bağırsak epitelini şekillendirmek (Natividad ve Verdu, 2013), enerji toplamak (Den Besten vd., 2013), patojenlere karşı koruma sağlamak (Bäumler ve Sperandio, 2016) ve konak bağışıklığını düzenlemek (Gensollen vd., 2016) gibi çeşitli yollarla konağa fayda sağlar. Bununla birlikte, disbiyoz veya değişen mikrobiyal yapı, bu yolları bozma potansiyeline sahiptir. Karmaşık ekosistemlerin profilini çıkarmak ve karakterize etmek için giderek daha sofistike yöntemlerin geliştirilmesiyle, mikrobiyotanın çok sayıda bağırsak ve bağırsak dışı hastalıktaki rolü giderek daha belirgin hale gelmiştir (Chang ve Lin, 2016; Schroeder ve Bäckhed, 2016).

### 2.1.2. Tarihçe

"Mikrobiyota" kelimesi 1900'lerin başında ortaya çıkmıştır. Bakteriler, mayalar ve virüsler de dahil olmak üzere çok çeşitli mikroorganizmaların insan vücudunun farklı bölgelerinde (bağırsak, deri, akciğer, ağız boşluğu) birlikte yaşadığı keşfedilmiştir (Ursell vd., 2014). Dahası, insan mikrobiyotası ya da "gizli organ", toplam insan genomundan 150 kat daha fazla genetik bilgiye katkıda bulunmaktadır (Grice ve Segre, 2012). "Mikrobiyota" ve "mikrobiyom" sıklıkla birbirinin yerine kullanılsa da iki terminoloji arasında bazı ayrımlar vardır. Mikrobiyota, ağız ve bağırsak gibi belirlenmiş bir ortamdaki canlı mikroorganizmaları tanımlar. Mikrobiyom ise bu ortamdaki tüm mikroorganizmaların genomlarının toplamını ifade eder ve sadece mikroorganizma topluluğunu değil, aynı zamanda mikrobiyal yapısal bileşenleri, metabolitleri ve çevresel koşulları da içerir (Berg vd., 2020).

Hastalıkların tümünün bağırsakta başladığı ve bağırsakların hasta olduğunda vücudun geri kalanının da etkilendiği sözü, Hipokrat'a 2.000 yıldan daha uzun bir süre önce atfedilmiştir. 19. yüzyılda Louis Pasteur ve Robert Koch, mikrobiyoloji alanında ilk altın çağı yaşatmışlardır. Modern immünolojinin öncüsü olarak kabul edilen Elie Metchnikoff, zararlı bakterilerin bağırsaklarda çoğalmasını engellemek için fermente süt ürünlerinin tüketilmesini önermiştir (Özden, 2010). İnsanlar uzun yıllardır kefir gibi fermente süt ürünlerini tüketmişlerdir. Kefir, ilk olarak 5000 yıl önce Orta Asya'da göçebe olarak yaşayan Türkler tarafından keçi sütünün mayalanmasıyla keşfedilmiştir (Kwak vd., 1996).

#### 2.1.2.1. İnsan Genom Projesi

İnsan Genom Projesi, bireyin sağlık ve hastalık durumunun genetik yapısıyla yakından bağlantılı olduğu fikrini ele almaktadır. Bu çaba DNA'nın nükleotid dizilimini tanımlamış ve 19.000'den fazla gen hakkında veri üretmiştir. Proje 2003 yılında tamamlanmıştır (Brown, 2006). Omics terimi, bu çalışmanın oluşturduğu yeni alanı ifade etmektedir. Patojenik organizmalar DNA dizileme araştırmaları kullanılarak tespit edilmektedir. Biyoinformatik, biyoloji, tıp, bilgi bilimi ve veri bilimini birleştiren ve hızla büyüyen bir alandır. Modern bilgisayarlar bu sektörde son derece önemli araçlar olarak hizmet vermektedir.

Beslenme genomu, diyetisyenler için omik bilimler içinde büyük öneme sahip olan bir araştırma alanıdır. Bu alan, beslenme ile DNA'nın nasıl etkileşime geçtiğini araştırır (Mahan ve Raymond, 2019).

#### 2.1.2.2. İnsan Mikrobiom Projesi (HMP)

2007 yılında başlatılan İnsan Mikrobiyom Projesi, Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün bir girişimidir. Bu çalışmanın amacı, insan vücudunda bulunan geniş mikrop popülasyonunun birçok bileşenini tam olarak tanımlamak ve bunların hem sağlık hem de hastalıkla nasıl ilişkili olduğunu göstermektir.

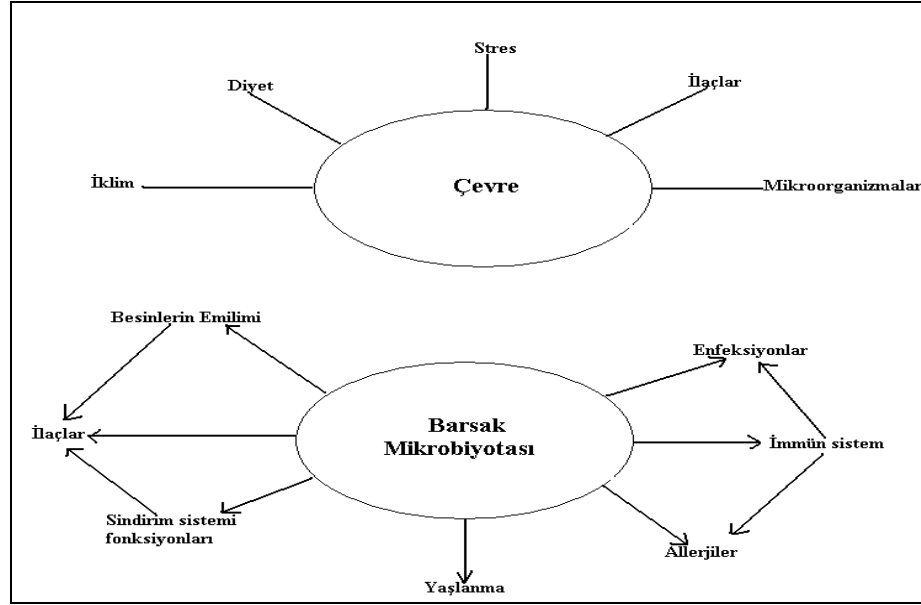
Her insanın kendine özgü bir genomu olduğu gibi, her bireyin de kendine özgü bir mikrobiyotası vardır. Bu çalışma, mikropların insanların genetik ve metabolik ortamındaki rolünü ve normal fizyoloji ile hastalıklara yatkınlığın bunlardan nasıl etkilendiğini anlamaya yönelik bir girişimdir. Dünyanın dört bir yanındaki araştırmacılar, elde ettikleri bilgileri insan sağlığını anlamak ve geliştirmek için kullanmaktadır (Turnbaugh, 2007).

#### 2.1.3. Bağırsak Mikrobiyotasının Gelişimi

Doğumdan itibaren insan vücudunda yer alan mikroorganizmalar, çoğunluğunu bakterilerin oluşturduğu mantarlar, virüsler ve protozoonları içeren dinamik bir topluluktur ve insan hücre sayısının 10 katına kadar varabilir.

İnsan mikrobiyom projesi, sağlıklı bireylerde bulunması gereken bakteri türlerini belirlemek için bağırsak florası sekanslaması gerçekleştirmiştir. Bu türlerin sayısı ve çeşidi, PCR ve 16SrRNA sekanslama yöntemleriyle belirlenir. Dışkı testleri, gelişmiş moleküler genetik analizlerle desteklenir. Araştırmalar, insan bağırsak mikrobiyotasının aerob ve anaerob enterotiplerini tanımlamıştır (Bauer vd., 2009).

Teknolojideki ilerlemeler, konak-mikrop ilişkisinin karmaşıklığını daha iyi anlamamıza olanak sağlamıştır. Yapılan çalışmalar, mikrobiyota kompozisyonunun antibiyotik kullanımı, probiyotik ve prebiyotik tüketimi, beslenme alışkanlıkları, yaşam tarzı, coğrafi faktörler gibi zaman ve çevresel etmenlerden etkilendiğini göstermiştir (Şekil 1).



**Şekil 1.** Bağırsak Mikrobiyotasını Etkileyen Faktörler (Mandal vd., 2015)

#### 2.1.3.1. Doğum Şekli

Doğum mekanizması, mikrobiyotayı etkileyen en önemli faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir. Doğum şekli (vajinal veya sezaryen), annenin vajinal ve kolonik florası, doğum sonrası beslenme (anne sütü, mama) ve çevrenin florası, bireye özgü bir kolonik floranın oluşmasına katkıda bulunur. Doğum şeklinin etkisini belirlerken annenin hamilelik öncesi ve hamilelik boyunca vajinal mikrobiyotasındaki *Lactobacillus* türleri, yaşı (olgunlaşma genellikle 18 yaşından sonra gerçekleşir) ve hamilelik veya doğum sırasında antibiyotik alıp almadığı göz önünde bulundurulmalıdır. Kolonizasyon bebek doğar doğmaz başlar. Yenidoğan mekonyumu da bakteri içerir. Mikrobiyota, 34. gebelik haftasında mekonyum üretimi aşamasında gelişir. Anneler bunu çocuklarına aktarır (Kolodziejczyk vd., 2019). *Provetella*, *Sneathia* ve *Lactobacillus* türleri vajinal yolla doğan yenidoğanlarda yaygın olarak bulunur. Normal doğum, bebeğin ilk bağışıklanması olarak da görülmektedir (Amenyogbe vd., 2017). Sezaryen (C/S) ile doğan yenidoğanlarda flora gelişimi gecikir. *Staphylococcus* ve *Cornebacterium* gibi çevresel bakteriler içerir. Bu durum, sezaryenle doğan bebeklerde alerji ve astım oranlarının neden arttığını da açıklamaktadır.

### 2.1.3.2. Anne Sütü

Anne sütü, bağışıklık sistemi gelişimi için gerekli olan sağlıklı bağırsak mikrobiyotasını destekler (Güney ve Çınar, 2017). Anne sütü 130'dan fazla farklı türde oligosakkarit, protein, yağ (Çoklu Doymamış Yağ Asitleri veya esansiyel yağ asitleri), vitamin, su ve mineral içerir ve bunların hepsi bebeğin büyümesi ve gelişmesi için gereklidir. Bununla birlikte, bebeğin sağlığı için gerekli olan bazı biyoaktif bileşenler de içerir. Vurgulanması gereken biyoaktif unsurlardan biri, anne sütünde bulunan ve çeşitli bakteriler tarafından üretilen mikrobiyotadır (Carlos vd., 2016).

Güncel araştırmalara göre, anne sütü yaklaşık 200 bakteri filotipi içermektedir (Hunt vd. 2011; Murphy vd. 2017). LaTuga ve arkadaşlarına (2014) göre, anne sütünde en yaygın bulunan bakteriler *Actinomyces*, *Pseudomonas*, *Sphingomonas*, *Serratia*, *Escherichia*, *Enterobacter*, *Veillonella*, *Gemella*, *Enterococcus*, *Clostridia*, *Bifidobacteri*, *Lactobacilli*, *Propionibacteri*, *Corynebacterium*, *Actinomyces*, *Pseudomonas*, *Sphingomonas* ve *Prevotella* bakterileridir. Araştırmalara göre, anne sütüyle beslenen yenidoğanlar immünolojik, metabolik ve biyosentetik süreçler için genler taşımaktadır. Anne sütü bebeğe sadece mikropları tanıtmakla kalmaz, aynı zamanda bakterilerin bağırsak mikrobiyotasına dönüşmesi için gerekli besinleri de sunar. Anne sütünün oligosakkaritleri bebeğin sindirim sisteminde bakteri büyümesini teşvik eder (Güney ve Çınar, 2017). Mama ile beslenen bebeklerde anne sütü ile beslenen bebeklere kıyasla daha az *Actinobacteria* ve *Bifidobacterium* bulunmaktadır (Kuzu, 2017). Anne sütündeki bifidobakteriler alerjik reaksiyonlara karşı da koruma sağlar. Anne sütünde streptokoklar ve stafilokoklar da bildirilmiştir. Anne sütündeki mikrobiyotanın bileşimini etkileyen en önemli değişkenler yaşam ortamı, annenin sağlık durumu, besinler, obezite, atopi, doğum şekli, immünolojik durum, gebelik yaşı, antibiyotik kullanımı ve laktasyon süresidir. Anne sütü probiyotiktir çünkü içindeki mikroorganizmalar bebek için faydalıdır. Alerji, egzama ve astım dahil olmak üzere birçok hastalığın önlenmesine yardımcı olur. Amenyoğbe ve arkadaşlarına (2017) göre emzirme, obezite ile ilişkilendirilen leptin seviyelerini artırmaktadır. Başka bir çalışmada, anne sütünden elde edilen bir izolat olan *Lactobacillus Gasseri* BNR17'nin kilo alımını azaltma kapasitesi araştırılmıştır. Sıçanlara 12 hafta boyunca günde iki kez yüksek karbonhidratlı diyet ve BNR17 verilmiştir. Bulgular, BNR17'nin diyet kaynaklı

aşırı kiloyu önleyebileceğini ve obezite ve kilo bozukluklarının tedavisinde yeni bir yol açabileceğini ima etmektedir (Kang vd., 2010).

Sadece anne sütüyle beslenen bebeklerin bağırsaklarında, mamayla beslenen bebeklere kıyasla daha düşük Lactococcus seviyeleri olduğu gösterilmiştir (Özdemir ve Demirel, 2017). Üç yaşına geldiklerinde, bebeklerin bağırsak mikrobiyotası emzirme sonrası yetişkinlerinkiyle karşılaştırılabilir durumdadır (Güney ve Çınar, 2017).

#### 2.1.3.3. Genler

Genler mikrobiyotanın bileşiminde önemli bir role sahiptir, ancak diğer çevresel faktörler de mikrobiyota profilini etkiler (Tumbaugh vd., 2009). Çalışmalar, belirli bakteri soylarında varyasyon olmasına rağmen, ikiz çiftler arasında karşılaştırılabilir düzeyde eş varyasyonu olduğunu ortaya koymuştur ve bu da bunu açıklamaya yardımcı olmaktadır. Gençken özellikleri benzer olsa da yetişkin olduklarında ikizlerin profilleri farklılaşmaktadır. Buna ışık tutmak amacıyla, bebeklikten olgunluğa uzanan zaman serisi araştırması, aile üyelerinin ortak bir insan mikrobiyomunu paylaştığını ve obezitenin bir organizma soyundan ziyade gen ifadesinin "çekirdek mikrobiyomu" ile bağlantılı olduğunu ortaya koymuştur. Japonların bağırsak mikrobiyota profili üzerine yapılan araştırmalar, diğer etnik gruplara kıyasla Aktinobakterilerin, özellikle de Bifidobacterium türüne ait olanların daha sık tespit edildiğini göstermiştir. Mikroorganizmaların rollerinde de farklılıklar kaydedilmiştir. Japon halkı, çok çeşitli geleneksel gıdalar tüketmek, düşük vücut kitle indeksine sahip olmak ve uzun yaşamak gibi bir dizi özelliğiyle tanınmaktadır. Japonya'da yapılan araştırmalar, bağırsak mikrobiyomunun asetogenez genlerinin diğer uluslardan gelen popülasyonlara göre daha bol olduğunu ve bu farklılıkların bağırsağın hidrojen metabolizmasını etkilediğini göstermiştir. Sonuç olarak, Japon bağırsak mikrobiyomunun hem benzersiz genetik yapılarından hem de onları diğer popülasyonlardan ayıran diyetlerinden etkilendiği sonucuna varılabilir (Nishijima vd., 2016).

İnsanlar ve hayvanlar üzerinde yapılan son araştırmalar, obezitenin patofizyolojisinde rol oynayan hipoksi indüklenabilir faktör 3 alfa (HIF3A) adlı önemli bir genin tanımlanmasına yol açmıştır. Obezite ile bağlantılı genlerin ve promotörlerin epigenetik modifikasyonları arasında önemli korelasyonlar bulunmuştur (Koban vd., 2017). Mikrobiyomun kısmen genetik tarafından şekillendirildiği bir gerçektir, bu da

büyüleyici ve önemli olabilir. Genom Çapında İlişki Çalışmaları (GWAS) olarak da bilinen genom çalışmaları, hedef grubun çeşitli genetik özelliklerini ortaya çıkarmak için çoklu örnek gruplarını (hedef- kontrol) karşılaştırır (Peter vd., 2012).

#### *2.1.3.4. Mikrobiyota Oluşumunda Sanitasyon ve Hijyen Koşulları*

Yaşamın ilk 1000 günündeki uygun sanitasyon ve hijyen koşullarının mikrobiyotanın gelişimi için çok önemli olduğu bilinmektedir. Hijyen hipotezine göre florayı etkileyen faktörler arasında, çocukların aşırı hijyenik ortamlarda yaşamasının mikrobiyotanın gelişimini engellemesi ve küçük yaşlarda uygulanan katı hijyen düzenlemelerinin yaşamın erken dönemlerinde çeşitli mikroorganizmalara maruz kalmayı önleyerek mukozal bağışıklık sisteminin olgunlaşmasını ve bağışıklık toleransının sağlanmasını ve şekillenmesini engellemesi yer almaktadır (Özdemir ve Demirel, 2017). Aksine, bazı enfeksiyonların oluşması, bağırsaklardaki floranın kötüleşmesini ve astım da dahil olmak üzere bir dizi alerji hastalığını durdurmaktadır (Okada vd., 2010).

Gebe kalındığı andan itibaren yaşamın ikinci yılının sonuna kadar, bir insanın varoluşunda 1000 gün vardır. Çocukluktan olgunluğa kadar yaşamın ilk 1000 günü boyunca mikrobiyotayı etkileyen değişkenlerin çoğundan annenin sorumlu olduğu gösterilmiştir. Emzirme (anne sütü) ve beslenmeyle ilgili diğer faktörlerin yanı sıra annenin doğum şekli ve hamilelik süresinin de mikrobiyota bileşiminde geçici veya kalıcı değişikliklere neden olabileceği bildirilmiştir (Amenyogogbe, 2017). Hayatınızın geri kalanında size fayda sağlayacak olan bu dönemi sağlıklı bir yaşam tarzı sürerek en iyi şekilde değerlendirmek çok önemlidir (Cunha vd., 2015).

#### *2.1.3.5. Çevre Şartları*

Mikrobiyota ile çevresel koşullar arasındaki ilişkiyi daha iyi anlamak için en iyi örneklerden biri göçlerdir. Örneğin, ABD'ye göç eden bireyler, ABD mikrobiyotasını edinirler ve bu süreç genellikle altı ay içinde tamamlanır. Batılı olmayan kabileler genellikle çiğ ve doğal gıdalar tüketirken ve düşük VKİ'ye sahipken, Batı toplumunda ise işlenmiş ve paketlenmiş ürünler tüketilir ve bu durum mikrobiyal çeşitliliği arttırabilir (Kolodziejczyk vd., 2019).

Çevresel faktörlerin mevcut genotipi nasıl etkilediğini anlamak için, zayıflık ve obezite açısından uyumlu yetişkin kadın monozigotik ve dizigotik ikiz çiftlerinin ve annelerinin dışkı mikrobiyal toplulukları analiz edilmiştir. Tumbaugh ve arkadaşlarının (2009) çalışmasına göre, insan mikrobiyomu aile üyeleri arasında paylaşılmasına rağmen, her bireyin bağırsak mikrobiyal topluluğunun, belirli bakteri türlerindeki varyasyonlarla birlikte yetişkin ikiz çiftleri arasında benzerlik gösterebileceği öne sürülmektedir.

#### 2.1.3.6. Antibiyotik Kullanımının Etkisi

Son yıllarda yapılan bilimsel çalışmalar, insan bağırsak mikrobiyotasının sağlık ve hastalık üzerindeki rolünün daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunmuştur (Ananthakrishnan vd., 2019). Öncesinde, gastrointestinal sistemde bulunan patojenik olmayan mikroorganizmalar hakkında çok az araştırma mevcuttu (Guarner, 2012). Bu mikroorganizmaların çoğu besiyerlerinde üretilmediği için, moleküler teknikler gelişmeden önce genellikle bilinmiyorlardı. Günümüzde ise yapılan deneysel ve klinik çalışmalar, bağırsak mikroorganizmalarının insan vücudunun optimal işleyişi için hayati öneme sahip olduğunu göstermektedir (Guarner, 2015).

1885 yılında Louis Pasteur, steril koşullarda yetiştirilen hayvanların hayatta kalamayacağı hipotezini ortaya atmıştır (Briggs, 2012). Bernard S. Wostmann ve ekibi, hayvanları mikropsuz koşullarda yetiştirmek için yöntemler geliştirdiklerinde Pasteur'ün hipotezinin yanlış olduğunu kanıtladılar. Bununla birlikte, mikropsuz hayvanların büyük miktarlarda besin açısından zengin gıdaya ihtiyaç duyduklarını, ancak normal hayvanlara kıyasla bodur büyüme ve gelişmeye sahip olmaya devam ettiklerini keşfettiler. Mikropsuz hayvanlarda daha küçük kalpler, akciğerler ve karaciğerler, daha düşük kalp debisi, daha ince bağırsak duvarları, azalmış gastrointestinal hareketlilik, daha düşük serum gama globulin seviyeleri ve atrofik lenf düğümleri vardı (Wostmann, 1981). Bu eksikliklerin çoğu, normal koşullar altında yetiştirilen hayvanlardan bağırsak mikrobiyotası eklenerek giderilebilir. Bu nedenle, mikrobiyal kolonizasyon yaşam için gerekli olmasa da sağlık için kritik öneme sahiptir (Guarner ve Malagelada, 2003; O'Hara ve Shanahan, 2006).

Mikropsuz hayvan modellerinden elde edilen bilgiler şu anda kommensal mikroorganizmalara yönelik araştırmalar yoluyla insan fizyolojisi ve tıbbına

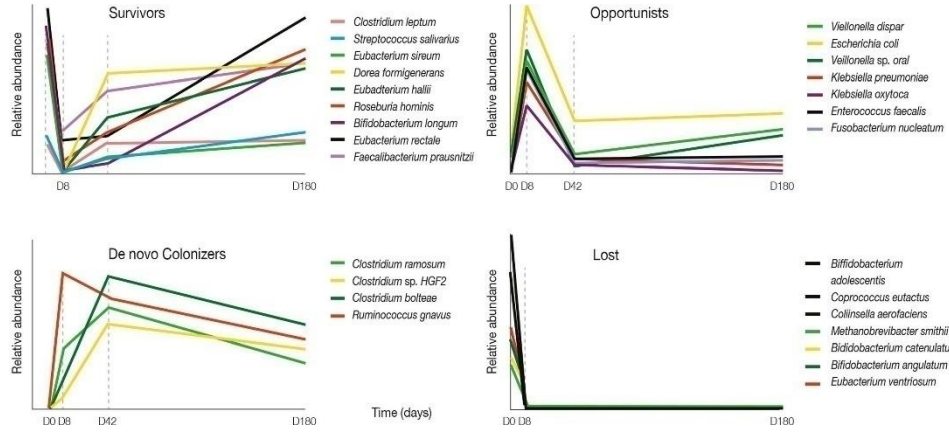
aktarılmaktadır (Gilbert vd., 2018). Ağızdan anüse kadar gastrointestinal sistem boyunca yer alan ekolojik nişler, genomik ve kültür temelli yaklaşımların bir kombinasyonu kullanılarak dışkı örneklerinde araştırılabilen yaklaşık  $3,9 \times 10^{13}$  bakteri hücresinden oluşan insan vücudunda bulunan en büyük mikrobiyal toplulukları içerir (Browne vd., 2016; Sender vd., 2016). Manyetik rezonans görüntüleme kalın bağırsakta birkaç yüz gram mikrop yaşadığını göstermektedir ki bu şaşırtıcı değildir çünkü mikrobiyal çoğalma için sabit sıcaklık, anaerobik ortam gibi en uygun koşullara sahiptir (Bendezú García vd., 2016).

Antibiyotik çeşitliliği, 20. yüzyılın en büyük tıbbi gelişmelerinden biri olarak kabul edilmektedir (Bud, 2007). Dünya çapında antibiyotik kullanımı 2000-2015 yılları arasında %65 oranında artmıştır (Klein vd., 2018). Çoğu antibiyotik tedavisinin belirgin bir yan etkisi olmamasına rağmen, antibiyotikler bağırsak mikrobiyotasında hem kısa hem de uzun vadeli sağlık sonuçları olan önemli değişikliklere neden olmaktadır (Dethlefsen ve Relman, 2011). Erken antibiyotik maruziyeti ile çocukluk çağı astımı, alerjileri ve hava yolu hastalıkları arasında bir ilişki olduğundan uzun süredir şüphelenilmektedir (Foliaki vd., 2009). Gözlemsel çalışmalar ayrıca gastrointestinal enfeksiyonlar, kilo alımı ve obezite, inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBH) ve kolorektal kanser dahil olmak üzere giderek yaygınlaşan diğer durumların patogeneğinde antibiyotik kullanımına işaret etmektedir (Lange vd., 2016). Antibiyotik kullanımının bir diğer ciddi sonucu da bakteriyel antibiyotik direncinin gelişmesidir (Giedraitiene vd., 2011).

Antibiyotik tedavisi, bazı önemli taksonların kaybı da dahil olmak üzere bağırsak mikrobiyota türlerinin genel çeşitliliğini azaltır, bu da metabolik değişimlere neden olur, bağırsakların kolonizasyona duyarlılığını artırır ve bakteriyel antibiyotik direncinin gelişimini uyarır (Lange vd., 2016).

**Azaltılmış Çeşitlilik:** Antibiyotik kullanımı mikrobiyota çeşitliliğinin azalmasıyla ilişkilidir. Çocuklarda, antibiyotik tedavisini takiben mikrobiyal çeşitliliğin eski haline dönmesinin yaklaşık 1 ay sürdüğü bildirilmiştir (Yassour vd., 2016). Yetişkinlerde meropenem, gentamisin ve vankomisin kombinasyonunun uygulanması Enterobacteriaceae ve diğer patobiontların prevalansında artışa, Bifidobacterium ve bütirik asit üreten türlerde ise azalmaya neden olmuştur (Palleja vd., 2018) (Şekil 2). Bağırsak mikrobiyotasının temel bileşimi 1,5 ay içinde büyük ölçüde eski haline

dönerken, bazı yaygın türler gözlem süresinin geri kalanında (180 gün) tespit edilememiştir (Palleja vd., 2018).



**Şekil 2.** Dört Günlük Antibiyotik Tedavisine Bağlı Olarak Bakteri Çeşitliliğindeki Değişimler (Guarner, 2020)

Antibiyotikler ayrıca bağırsak mikrobiyotasının çeşitli türleri arasında normalde var olan dengeyi de bozabilir. Örneğin, antibiyotikler tür çeşitliliğinde azalmaya neden olarak toksijenik *C. difficile* gibi patobiontların aşırı çoğalmasına yol açabilir (Ianiro vd., 2020).

Çeşitliliğin azalmasının, genel olarak bakteri sayısının azalması anlamına gelmediği unutulmamalıdır. Antibiyotiğe duyarlı bakteriler ortadan kaldırıldıkça, antibiyotiğe dirençli bakteriler çoğalır ve onların yerini alır. Aslında, tür çeşitliliği azalsa da antibiyotik tedavisinden sonra toplam mikrobiyal yük artabilir. Geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavi edilen hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, 7 gün boyunca  $\beta$ -laktamlarla tedavi, dışkı örneklerindeki mikrobiyal yükü iki kat artırmıştır (Panda vd., 2014). Aynı çalışmada, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı Bakterideslerin Firmikütlere oranını da artırdığı bildirilmiştir (Panda vd., 2014).

**Değişen Metabolom:** Biyolojik bir sistemde bulunan küçük moleküllerin (<1500 Da) tamamı, o sistemin metabolomu olarak adlandırılır (Lamichhane vd., 2018). Antibiyotiklerin bağırsak metabolomu üzerindeki etkileri, bağırsak mikrobiyal çeşitliliği üzerindeki etkilerinden daha az çalışılmıştır. Bu bağlantıyla ilgili araştırmaları daha karmaşık hale getiren bir faktör de metabolomik fazlalıktır. Bu zorluklara rağmen, antibiyotiklerin farelerde bağırsak metabolomu üzerindeki bazı etkileri tanımlanmıştır (Cho vd., 2012; Choo vd., 2017). Genç farelerde yapılan bir çalışmada, düşük doz antibiyotikler yağlanmanın artmasına ve karbonhidrat, lipid ve kolesterol

metabolizmasıyla ilişkili hormonların yükselmesine neden olmuştur (Cho vd., 2012). Başka bir çalışmada, vankomisin-imipenem uygulaması dışkıda arabinitol ve şeker (örn. sukroz) seviyelerinde artışa neden olmuştur (Choo vd., 2017). Bu bileşiklerin yüksek seviyeleri, potansiyel olarak bir büyüme substratı olarak hizmet ederek *Clostridium difficile* enfeksiyonlarına karşı artan bir duyarlılıkla ilişkilendirilmiştir. Vankomisin/imipenem ayrıca normalde arabinitolü pentoz şekerlere dönüştüren Lachnospiraceae ve Ruminococcaceae bakterilerinin nispi bolluğunu da azaltmıştır. Vankomisin/imipenemin kesilmesinden hemen sonra, arginin seviyesinde *Escherichia* ve *Shigella* türlerinin artan prevalansı, Ruminococcaceae ve *Bacteroides*'in azalan prevalansı ile korelasyon gösteren küçük ama önemli bir azalma gözlenmiştir. Vankomisin tedavisinin bitiminden dokuz gün sonra arginin seviyesinde bir artış gözlenmiştir.

Antibiyotik maruziyeti, bağırsak metabolizmasında mikrobiyomdaki değişikliklerle ilişkili olaylara yol açabilir. Metabolik sendromlu hastalarda, oral vankomisin uygulaması fekal sekonder safra asitlerini azaltmış ve plazmadaki primer safra asitlerinde eş zamanlı postprandiyal bir artışa neden olmuştur. Buna paralel olarak vankomisin, periferik insülin duyarlılığını azaltarak konak fizyolojisini etkilemiştir (Vrieze vd., 2014). Safra asidi metabolizmasında antibiyotik kaynaklı değişiklikler konak fizyolojisini ve enfeksiyona duyarlılığı etkileyebilir.

#### 2.1.3.7. Bağırsak Mikrobiyotasının Yaşla Değişimi

Atrofik gastrit ve hipoasidite gibi sindirim sistemindeki değişiklikler nedeniyle, yaşam boyunca sürekli değişen mikrobiyota yaşlandıkça bakterilerin hem sayısında hem de çeşitliliğinde azalmalar olur (Özden, 2010). Çünkü tehlikeli mikroorganizmalar asidik bir ortamda kolona giremez. Bu savunma mekanizması mide asidinin düşmesiyle tehlikeye girer ve bu da disbiyozu yol açar. *Bacteroidetes* filumundaki bakterilerin sayısı gençlerde daha yüksektir ve insanlar yaşlandıkça önemli ölçüde azalır. Buna karşılık, *Firmicutes* filumuna ait bakteriler çoğalır (Conlon ve Bird, 2014). Bununla birlikte, yaşlanmayla birlikte mikrobiyotada meydana gelen değişiklikler, beslenme alışkanlıkları, ilaç kullanımı, yaşam ortamı ve yaşlıları etkileyen diğer sistemik bozukluklarla yakından ilişkilidir.

Yaşları 65'in üzerinde olan 161 birey üzerinde yapılan bir çalışma, bu bireylerin çekirdek mikrobiyotasında daha az Bifidobacterium (faydalı bakteriler) ve daha fazla Bacteroides spp. ve Clostridium gruplaması olduğunu ortaya koymuştur. Araştırmalara göre, destekli yaşam tesislerinde yaşayan yaşlı vatandaşlara sağlanan diyetler, mikrobiyotada diyet kaynaklı değişikliklerin sağlık durumu ve mikrobiyota arasındaki bağlantıda rol oynadığı fikrini desteklemektedir (Claesson vd., 2011).

Uzun süreli bakım tesislerinde yaşayan yaşlıların bireysel mikrobiyotası, 178 yaşlı yetişkini kapsayan bir çalışmaya göre, toplum içinde, evlerinde aileleriyle birlikte yaşayan yaşlılarınkinden önemli ölçüde daha az çeşitlilik göstermektedir (Claesson vd., 2012).

Nöroinflamasyon, yaşa bağlı hastalıkları mikrobiyotaya bağlayan birincil yollardan biridir. Sinir sisteminin dejeneratif hastalıkları yaşla birlikte ortaya çıkar. Bilişsel ve immünolojik süreçler, gastrointestinal sistemdeki fizyolojik değişiklikler ve bağırsak mikrobiyotasındaki modifikasyonlar nedeniyle yaşlanma ilerledikçe değişmektedir (Salazar vd., 2017). Probiyotikler bağırsak florasındaki bozulmuş dengeyi yeniden sağlar ve nörotransmitter seviyelerinde azalma, kronik inflamasyon ve oksidatif stres gibi yaşlanmanın çeşitli zararlı etkilerini önler (Özden, 2010).

#### *2.1.3.8. Diyet Çeşitliliğinin Mikrobiyotaya Etkisi*

Besin bileşimindeki farklılık mikrobiyotadaki değişim eşlik eder. Araştırmalara göre, kişiye özel diyet, konak-mikrobiyota etkileşimlerini değiştirme potansiyeline sahiptir ve hastalıkların önlenmesi ve kontrolü için yeni bir terapötik yaklaşımdır (Kolodziejczyk vd., 2019). Raporlara göre, diyet değişiklikleri bağırsak mikrobiyotasının yapısındaki varyasyonun %57'sini oluştururken, genetik farklılıklar sadece %12'sini oluşturmaktadır (Demirel ve Karabudak, 2019).

Bacteroidetes protein oranı yüksek diyetlerde daha yaygındır. Wu ve arkadaşları (2011) göre, hayvansal proteinlerin ve lipidlerin sindirimi için Bacteroides enterotipinde artış gerekirken, karbonhidratların ve bitkisel proteinlerin sindirimi için Prevotella enterotipinde artış gerekmektedir. Proteinin etkisi üzerine yapılan ilk çalışmalardan birine göre, yüksek kırmızı et tüketimi döneminde, et tüketilmeyen döneme kıyasla Bifidobacterium adolescentis miktarı azalmış ve Bacteroides ve Clostridia sayısı artmıştır. Daha sonra yapılan çok sayıda çalışmaya göre, yüksek proteinli diyetler

kolonik fermantasyonun artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Disbiyoz, fermantasyon sırasında oluşan metabolitlerin neden olduğu tehlikeli bir bağırsak ortamıdır (Sheflin vd., 2014). Bu nedenle, sağlıklı bağırsak mikrobiyotası için diyetle alınan hayvansal protein miktarı gereksinim kadar olmalıdır.

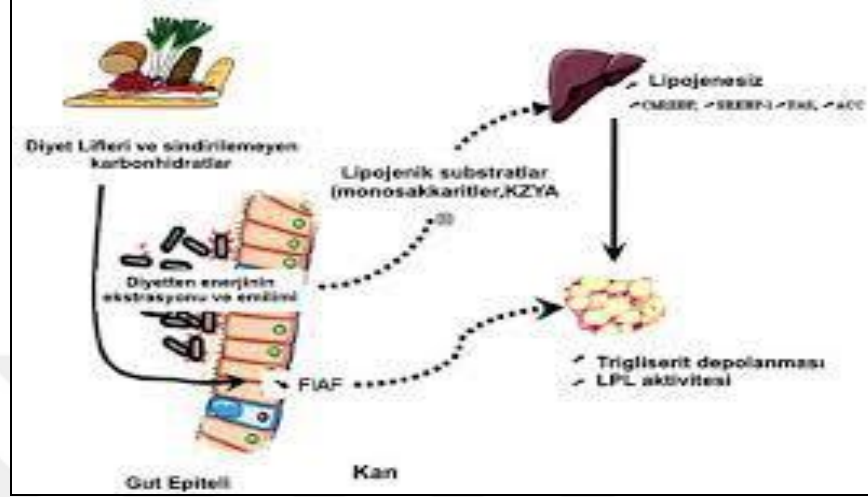
Artan lipopolisakkaritler (LPS) ve CD14/TLR4 reseptör kompleksi yüksek diyet yağının sonucudur. Gram negatif bakterilerin çoğu, hücre duvarındaki LPS içeriği ile endotoksin nitelikleri nedeniyle zararlıdır. Araştırmalar, LPS seviyelerinde yüksek yağlı diyetin neden olduğu artışın insülin direncine, enflamasyona ve obezite dahil çeşitli hastalıkların başlamasına ve ilerlemesine katkıda bulunduğunu göstermektedir (Maruvada vd., 2017).

LPS, inflamatuvar reseptör TLR-5 aracılığıyla yeme alışkanlıklarını kontrol ederek insülin sinyal yolunu tetikler. Bu da TNF-alfa sinyali, insülin üretiminde azalma ve insülin direnci ile sonuçlanır (Demirel ve Karabudak, 2019). Diyetteki yağın miktarı kadar türünün de önemli olduğu söylenmiştir. Disbiyoz doymuş yağ ile artmaktadır. Balık yağı da dahil olmak üzere çoklu doymamış yağların laktik asit bakterilerinin konsantrasyonunu artırdığı gösterilmiştir (Ceasar vd., 2015).

Diyet lifleri mikrobiyotanın erişebildiği karbonhidratları (MAC'ler) mikrobiyal ekolojiyi kontrol etmek için gereklidir. Sonnenburg ve arkadaşları tarafından fareler üzerinde yapılan bir çalışmaya göre, düşük diyet posası mikrobiyal çeşitliliği büyük ölçüde azaltmış ve mikrobiyotanın bileşiminde kayda değer değişiklikler meydana getirmiştir (Sonnenburg vd., 2016). Posa kullanıldığında Prevotella cinsi büyür. Avrupalı çocuklarla karşılaştırıldığında, bitki bazlı posa verilen Afrikalı çocukların mikrobiyotasının Prevotella ve Xylanibacter bakımından daha zengin ve Firmicutes bakımından daha düşük olduğu gösterilmiştir. Araştırmalar Afrikalı çocukların bağırsak mikrobiyotasının düşük Enterobacteriaceae ve yüksek kafeik asit seviyelerine sahip olduğunu göstermiştir (De Filippo vd., 2010).

Karbonhidratların kimyasal yapısı, sindirilmeden kolona girme eğilimleri ve konağın bunları enerji kaynağı olarak kullanma kapasitesi, bağırsak mikrobiyotasının diyetle ilişkili karbonhidratlardan nasıl etkilendiğini gösterir. Mikrobiyota için birincil enerji kaynağı, vücudun en hayati enerji kaynağı olan karbonhidrattır (CHO). Bu nedenle, prebiyotik niteliklere sahip karbonhidrat oranı yüksek bir diyet önerilmektedir

(İpek ve Yılmaz 2018). Şekil 2.3'te gösterildiği gibi, sindirilemeyen CHO'ları (dirençli nişasta, nişasta olmayan polisakkaritler, oligosakkaritler ve inülin) içeren prebiyotiklerin tüketilmesi, floradaki *Bifidobacteria* ve *Faecalibacterium Prausnitzii* baskınlığında artışa yol açmaktadır (Rios-Covian vd., 2015).

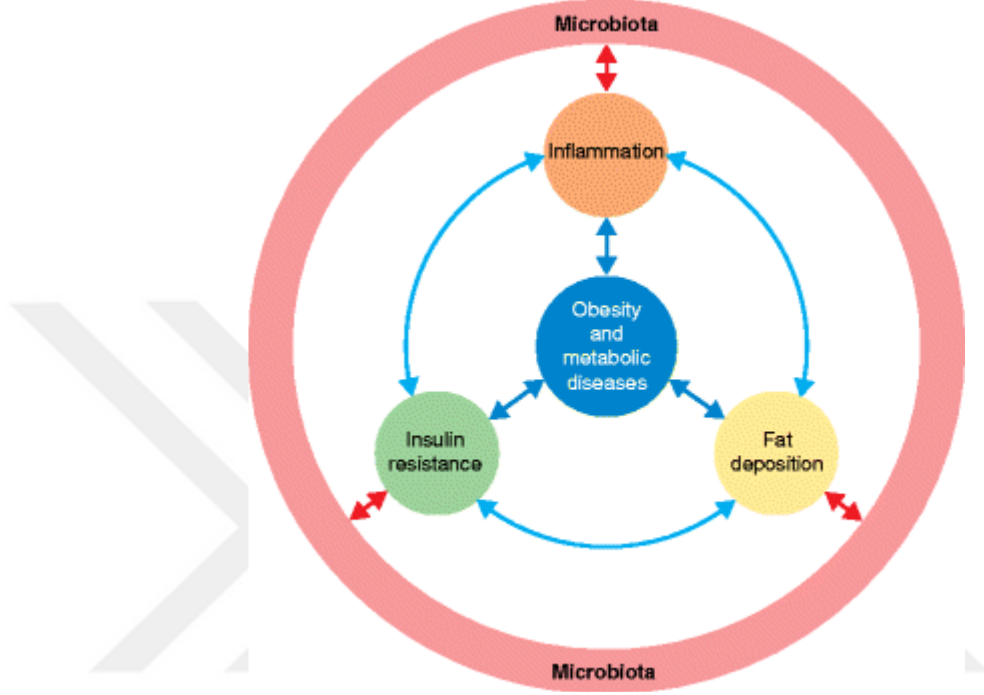


Şekil 3. Diyetin Mikrobiyotaya Etkisi ve Obeziteye Yansımaları (Cani ve Delzenne 2009)

Kolon her gün diyetle yaklaşık 40 g sindirilemeyen karbonhidrat alır. Çok sayıda veri, diyet karbonhidratlarının mikrobiyota üzerinde uzun süreli etkileri olduğunu göstermektedir. Bir araştırmaya göre, dirençli nişasta tüketicilerinden alınan dışkı örneklerinde *Eubacterium rectale* ve *Romimococcus bromii* konsantrasyonları daha yüksektir (Martinez vd., 2010). Çok sayıda çalışma, fruktanlar ve galaktooligosakkaritler (GOS) bakımından yüksek bir diyetin *Bifidobakterilerin* artışı teşvik ettiğini göstermiştir (Tannock vd., 2004). Başka bir araştırmada günlük 10 g inülin ve oligofruktoz (FOS) karışımı tüketimi ile *Bifidobakterilerin* çoğaldığı gösterilmiştir. Özellikle bütirat, kısa zincirli yağ asitleri (KZYA), GPR 41/43 spesifik G progeny reseptörü ile etkileşimleri yoluyla insülin duyarlılığı ve enerji metabolizması üzerinde etkiye sahiptir. Propiyonat ve asetatın tokluğu artırdığı da keşfedilmiştir.

Ek olarak, fitokimyasallar ve bağırsak mikrobiyomu ilişkilidir. Bunlar arasında polifenoller en önemlileridir. Bağırsak bariyerinin meyve, sebze, tam tahıllar, çay, kahve ve kakao gibi çeşitli bitki bazlı gıdalarda bol miktarda bulunan polifenoller tarafından korunduğu bilinmektedir (Kim vd., 2019). Marin ve arkadaşlarına (2015) göre, bu bakteriler arasında *Eubacterium cellulosolvens*, *Lachnospiraceae CG19-1*,

*Eubacterium ramulu*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides ovatus* ve *Enterococcus casseliflavus* bulunmaktadır. Ayrıca, *Bacteriodes* cinsindeki bakterilerin bağışıklığı kontrol eden, diyabet, obeziteyi ve hipolipidemi koruyan linoleik asit ürettiği bilinmektedir (Million vd., 2013). Şekil 4'te yağ dokusu büyümesi ve insülin direncinin bağırsak bakterileri tarafından nasıl etkilendiğini göstermektedir.



Şekil 4. Bağırsak Mikrobiyotası İnsülin Direnci Obezite İlişkisi (Boulangé vd., 2016).

Rafine ambalajlı ürünler Batılı bir yaşam tarzı ve diyet ile karakterizedir. Bu diyetler hayvansal protein, doymuş yağlar, basit karbonhidratlar ve yüksek enerji içeriği barındırır. Meyve, sebze ve baklagiller gibi bitkisel gıdalar sıklıkla tüketilmez. Sonuç olarak, diyet lif bakımından düşüktür. Çok sayıda araştırma, bu beslenme düzeninin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkisini ortaya koymuştur (Conlon ve Bird, 2014). Diyet tercihleri ile bunların obezite ve bağırsak florası üzerindeki etkileri arasındaki bağlantı Tablo 1’de gösterilmektedir.

**Tablo 1.** Diyetin Bağırsak Mikrobiyotasına Etkisi (Kim vd., 2019)

| Beslenme Tarzı                                                                                                                      | Bağırsak mikrobiyotasına etkisi ve obezite ilişkisi                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Yüksek düzeyde doymuş yağ, şeker, tuz, rafine tahıl ve fruktozlu mısır şurubu ve düşük lif alımıyla karakterize Batı tarzı beslenme | Enflamasyonunu artırır, bağırsak mikrobiyota profilini de obez modele dönüştürür. <i>Lactobacillus</i> spp. ve <i>Bifidobacterium</i> spp. gibi faydalı bakterilerde ve toplam bağırsak mikrobiyotasında azalmaya yol açar.                                                                                                                        |
| Bitkisel ve lif açısından zengin vejeteryan ve vegan diyetler                                                                       | Koruyucu mikroorganizma oranında artış sağlar, <i>Bifidobacteria</i> ve <i>Lactobacillus</i> gibi bağırsak bariyer koruyucu bakterilerinde artış sağlar. Ayrıca <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> ve <i>Roseburia</i> gibi butirat üreten bakterilerde artış sağlarken, <i>E.coli</i> ve <i>Enterobacteres cloacae</i> türlerinde azalma sağlar. |
| Glutensiz diyet                                                                                                                     | <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>Lactobacillus</i> spp., <i>Ruminokokus bromii</i> ve <i>Roseburia faecis</i> azalma <i>Victivallaceae</i> ve <i>Clostridiaceae</i> türlerinde artış olur.                                                                                                                                                          |
| Zeytinyağı, sebze, meyve, orta düzeyde kümes hayvanı, düşük miktarda et ve süt ürünlerinden oluşan Akdeniz diyeti                   | <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> ve <i>Prevotella</i> 'daki artış sağlar. Obeziteyi önlemeye yardımcıdır, lipid ve kolesterol profillerini iyileştirir. İnflamasyona neden olan <i>Clostridium</i> 'da azalma olur.                                                                                                                   |
| Yüksek düzeyde sebze ve fermente gıda tüketimi ile orta düzeyde baklagil ve balık tüketimini içeren geleneksel Kore diyeti          | <i>Bacteroides</i> ( <i>Bacteroidaceae</i> ) ve <i>Bifidobacterium</i> ( <i>Bifidobacteriaceae</i> - <i>Actinobacteria</i> 'lar) sayılarında artış gözlenmiştir. Ayrıca <i>Prevotella</i> ( <i>Prevotellaceae</i> ) oranındaki artış ile obeziteyi önlemede yardımcıdır.                                                                           |

Japon halkının bol miktarda balık ve deniz yosunu içeren geleneksel diyeti Tablo 1'de yansıtılmamakla birlikte çeşitli araştırmalarda yer almaktadır. Mikrobiyota profillerine göre *Actinobacteria* (*Bifidobacterium*) diğer ülkelere kıyasla daha yaygındır, *Bacteroidetes* ve *Proteobacteria* daha az yaygındır. Japon bağırsak mikrobiyotasının diğer popülasyonlardan büyük ölçüde farklı olduğu ve gıda ile tam olarak açıklanamayacağı söylenmektedir (Nishijima, 2016).

Merkezi Sinir Sistemi (MSS), mikrobiyotanın yapısı üzerinde etkisi olan gıda alımını düzenler. Kan, yemek sonrası tokluk sinyal peptitlerini (YY) gastrointestinal sistem kanalından beyne taşır ve burada yemek sonrası tokluğu etkiler. G protein reseptörü (GPR) 41'deki bir eksikliğin “peptit YY” ifadesinde bir azalmaya, bağırsak geçiş süresinde bir kısalmaya ve yemeklerden salınan enerji miktarında bir artışa neden olduğu gösterilmiştir. Samuel ve arkadaşlarına (2008) göre, bu bulgular GPR 41'in bağırsak florasıyla ilişkili enerji dengesinin bir düzenleyicisi olduğu anlamına gelmektedir.

Üç gün içinde, kalori değişimi bağırsak mikrobiyotasının bileşimini değiştirebilir (Ard vd., 2016). *Bacteroides* sayıları fazla kalori (1800>) ile azalır (%20). İnsülin reseptör fosforilasyonu, LPS'de artış, enterosit geçirgenliğinde artış ve insülin

direncinin ortaya çıkması, sorunlu bir mikrobiyota ile bağlantılıdır. *Lactobacillus reuteri* bir insülin düzenleyicisi ve yeni bir terapötik alternatif olabilir. İnsülin üretimini %49 oranında artıran GLP-1 ve GLP-2 hormonlarını yükseltir.

Bağırsak ve merkezi sinir sistemi (MSS) arasındaki kritik bağlantı nedeniyle, bağırsak bariyeri de olumsuz etkilenebilir. Araştırmalara göre beyin, bağırsak bakterileri ile beyin sinyalleşmesinin bir sonucu olarak otonom sinir sistemi aracılığıyla davranışı ve bağırsak mikrobiyotasını değiştirebilir. Probiyotik uygulaması bağışıklığı artırır ve bağırsak bariyerini daha iyi çalıştırır. Beslenme ve diyet değişikliğinin etkileri konusunda hala kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.

#### 2.1.4. Bağırsak Mikrobiyotasının İşlevleri

Bağırsak mikrobiyotası, konak ile karşılıklı olarak faydalı bir etkileşim sürdürür ve çeşitli kritik rollere hizmet eder. Bağırsak mikrobiyotası, mukus özelliklerini ve cirosunu kontrol ederek bağırsak endotel bariyerinin yapısal bütünlüğüne katkıda bulunmanın yanı sıra bağırsak mikrovaskülatürünü, hücre yenilenmesini ve yara iyileşmesini destekler (Allam-Ndoul vd., 2020). Bağırsak bakterileri müsin glikozilasyonunu değiştirebilir ve mikrobiyal hücre duvarındaki peptidoglikan aracılığıyla toll benzeri reseptör 2 (TLR2) sinyalini aktive ederek sıkı bağlantıların korunmasına katkıda bulunabilir (Soderholm ve Pedicord, 2019).

Bağırsak mikrobiyotası, sistemik bağışıklık sisteminin gelişiminde çok önemli bir rol oynar. Bağırsak bakterileri, bağırsak lenfoid yapılarında T hücrelerinin ve grup 3'ün doğal lenfoid hücrelerinin büyümesini teşvik eder, IgA yapmak için B hücrelerini yukarı doğru düzenler ve enfeksiyonlara yanıt olarak lamina propriadaki yerleşik makrofajları kontrol eder (Soderholm ve Pedicord, 2019). Ayrıca, bağırsak mikrobiyotası yapısal bileşenler ve metabolitler yoluyla antimikrobiyal koruma sağlar ve zararlı bakterilerin gelişimini engelleyen lokal immünoglobulinler gibi antimikrobiyal proteinlerin oluşumunu teşvik eder (Sánchez-Tapia vd., 2019).

İlginç bir şekilde, bağırsak mikrobiyotası kompleks karbonhidratları fermente edebilen ve konakta önemli işlevleri olan kısa zincirli yağ asitleri (SCFA'lar) gibi metabolitler üretebilen karbonhidrat enzimleri içerir (Rowland vd., 2018). Mikroplar ayrıca lipit hidrolizini teşvik ederek, lipojenik enzimleri bloke ederek ve bakteriyosinler (antimikrobiyal peptitler) ve küçük sinyal molekülleri üreterek lipit ve protein

metabolizmasını da etkiler (Sánchez-Tapia vd., 2019). Bağırsak mikropları ayrıca çeşitli B vitaminlerinin (biyotin, nikotinik asit, pantotenik asit, piridoksin ve tiamin) yanı sıra K vitamini sentezinde de rol oynar. Yukarıda bahsedilen tüm araştırmalar, bağırsak mikrobiyotası ile insan sağlığı arasındaki güçlü ilişkiyi vurgulamakta ve bağırsak bakterilerinin konak organ mimarisini ve işlevselliğini korumada oynadığı önemli rolleri vurgulamaktadır.

#### *2.1.4.1. Bağırsak mikrobiyotası tarafından diyet bileşenlerinin metabolizması*

Bağırsak mikrobiyotası, işlevleriyle bağlantılı geniş bir metabolik kapasiteye sahiptir. Özellikle bağırsak mikropları, konak metabolizmasını ve sağlığını etkileyebilecek çok çeşitli mikrobiyal metabolitler üretmek için alınan besinlerin kullanılmasını sağlayan birçok enzime sahiptir. Bir dizi bağırsak mikrobunun diyet liflerini KZYA'lara (asetat, bütirat ve propiyonat) metabolize ettiği ve konak metabolizması üzerinde farklı etkiler gösterdiği gösterilmiştir (Papandreou vd., 2020). Asetat ve propiyonat kan dolaşımı yoluyla çeşitli organlara ulaşabilir ve lipogenez ve glukoneogenez için substrat görevi görür. Bütirat, kolon epitelini için önemli bir enerji kaynağıdır ve burada proliferasyonu, farklılaşmayı etkileyebilir ve anti-enflamatuvar etkiler gösterebilir (Koh ve Bäckhed, 2020).

Kolondaki amino asitlerin bağırsak mikrobiyotası katabolizması, trimetilamin (TMA) ve trimetilamin N-oksit (TMAO) gibi amonyak ve biyojenik aminler (monoaminler ve poliaminler) verir ve bunların üretimi metabolik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (Papandreou vd., 2020). Triptofan gibi diyetle alınan aromatik amino asitler bağırsak mikropları tarafından indollere parçalanır, bu da enflamasyon, lipid metabolizması ve bağırsak bariyeri geçirgenliği üzerinde faydalı etkiler gösterir ve nükleer aril hidrokarbon reseptörü (AhR) ve pregnan X reseptörünü (PXR) aktive eder (Liu vd., 2020). Aksine, tirozin ve histidinin bağırsak mikrobiyotasının katabolizması sırasıyla p-kresol ve imidazol oluşturur ve bunlar metabolik hastalıkların gelişimiyle ilişkilendirilmiştir (Liu vd., 2020). Ayrıca, izobütirat, valerat ve izovalerat gibi dallı zincirli KZYA'lar, ilgili dallı amino asitlerden (lösin, valin ve izolösin) üretilir ve KZYA'ninkilere benzer aktivitelere sahiptir (Liu vd., 2020).

Lipidlerin mikrobiyal metabolizması, konak metabolizmasını etkileyen, insülin direnci, düşük dereceli inflamasyon veya indüklenmiş obeziteye karşı koruyucu etkiler

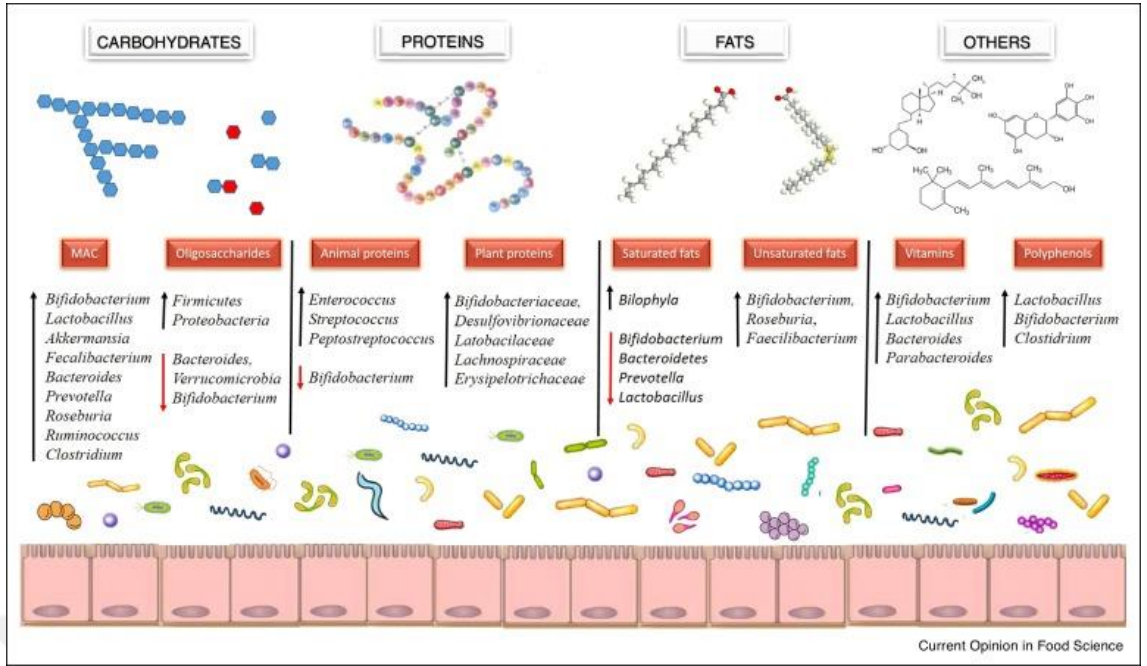
gibi metabolik hastalıklara karşı faydalı etkiler gösteren ve bağırsak homeostazının korunmasına katkıda bulunan farklı yağ asitleri türleri üretir (Koh ve Bäckhed, 2020). Benzer şekilde, kolonda safra asitleri bağırsak mikrobiyotası tarafından konak lipid metabolizması yollarını etkileyen ikincil safra asitlerine dönüştürülür.

Mikrobiyotanın ayrıca meyve, sebze, kakao, çay ve şarapta bol miktarda bulunan ve insan sağlığı üzerinde sayısız faydalı etkileri olan doğal bileşikler olan diyet polifenollerinin metabolizmasında da rol oynaması dikkat çekicidir (Fraga vd., 2019). Polifenollerin çoğu kolona bozulmadan ulaşır ve burada bağırsak mikrobiyotası tarafından metabolize edilerek küçük fenolik asitler üretilir. İlginç bir şekilde, bu biyoaktif metabolitler kolonda etkin bir şekilde emilerek polifenollerin sağlığa yararlı etkilerine büyük ölçüde katkıda bulunur (Álvarez-Cilleros vd., 2019; Gowd vd., 2018). Aslında, ağız yoluyla alınan polifenollerin biyoaktivitesi gerçekten de bağırsak mikrobiyotasının etkisiyle spesifik bileşiklere dönüştürülmelerine bağlıdır.

Genel olarak bu çalışmalar, gıdaların bağırsak bakterileri tarafından biyotransformasyonunun insan fizyolojisini hem olumlu hem de olumsuz yönde etkileyebilecek çok sayıda metabolit ürettiğini göstermektedir. Özellikle, GDO'nun birçok biyoaktif bileşik üretme kabiliyeti son yılların en ilgili konularından biri haline gelmiştir ve bu alandaki çalışmaların sayısı sürekli artmaktadır. Gıda kaynaklı metabolitlerin konak metabolizmasına katkısının daha iyi anlaşılması, insan sağlığını iyileştirmek için terapötik bir araç olarak diyetle dayalı müdahalelerin geliştirilmesinde faydalı olabilir.

#### *2.1.4.2. Diyet bileşenlerinin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkileri*

Bağırsak mikrobiyotası gibi diyet kimyasalları da mikrobiyomun işlevselliğini etkileyebilir. Sonuç olarak, diyet kimyasalları ile bağırsak mikrobiyotası arasındaki etkileşimlerin incelenmesine yoğun bir ilgi vardır, çünkü bu, insanlarda sağlık sonuçlarının belirlenmesinde kritik olabilir (Moszak vd., 2020). Karbonhidrat, protein ve yağ gibi diyet makro besinlerinin yanı sıra çeşitli mikro besinlerin, konağın bağırsak mikrobiyotasının bileşimini ve çeşitliliğini değiştirdiği yaygın olarak bulunmuştur (Şekil 5).



**Şekil 5.** Besin bileşiklerinin bağırsak mikrobiyota kompozisyonu üzerindeki ana etkilerinin genel görünümü. (Ramos ve Martín, 2021). Oklar bakteri bolluğundaki artış veya azalışı göstermektedir.

Karbonhidratların bağırsak florası üzerinde türüne göre değişen karmaşık bir etkisi vardır. Mono- ve di-sakkaritler gibi sindirilebilir karbonhidratlar, fırsatçı hastalıkların büyümesi ve KZYA üreten türlerin azalması ile ilişkilendirilmiştir (Seo vd., 2020). Mikrobiyotanın erişebildiği karbonhidratlar (MAK) olarak da bilinen sindirilmemiş kompleks karbonhidratlar mikrobiyota tarafından fermente edilir, bu da daha yüksek KZYA seviyelerine ve sağlık üzerinde olumlu bir etkiye neden olur (Seo vd. 2020). Dirençli nişasta, oligosakkaritler ve esas olarak diyet lifi içeren bu kompleks karbonhidratlar, bağırsaktaki başta Bifidobacterium, Lactobacillus, Akkermansia, Faecalibacterium, Roseburia, Bacteroides, Prevotella, Clostridium ve Ruminococcus olmak üzere çok sayıda sağlığa yararlı mikropları olumlu yönde modüle edebilir (Yang vd., 2020). Aslında, bu MAK'ların bazıları, özellikle prebiyotikler olarak da adlandırılan frukto-oligosakkaritler ve galakto-oligosakkaritler, konak mikroorganizmalar tarafından seçici olarak kullanılan ve sağlık yararı sağlayan substratlardır (Gibson vd., 2021). Bu bulgu, 2099 katılımcıyı içeren 64 çalışmanın yakın zamanda yapılan sistematik incelemesi ve meta-analizi ile doğrulanmıştır (So vd., 2018). Bu çalışma, inülin, frukto-oligosakkaritler ve galakto-oligosakkaritler içeren diyet müdahalelerinin, konağa sayısız sağlık yararı sağlayan iki arzu edilen bakteri grubu olan Bifidobacterium ve

Lactobacillus'un bolluğunu artırdığını bulmuştur. Diyetle prebiyotik kullanımı insan sağlığını iyileştirmek için faydalı bir yöntem olarak görülebileceğinden, bu bulgular diyet bileşenleri bağlamında dikkate değerdir.

Ayrıca, diyet proteinlerinin kalitesi bağırsak mikrobiyotası üzerinde önemli ve çeşitli bir etkiye sahiptir. Protein tüketimi artan mikrobiyal çeşitlilikle ilişkiliyken, hayvansal veya bitkisel olsun, diyet proteinlerinin kaynağı bağırsak mikrobiyota yapısını etkiler. Yakın zamanda yapılan bir çalışmaya göre (Kostovcikova vd., 2019), hayvansal protein bazlı bir diyetle beslenen fareler, gastrointestinal bozukluklarla ilişkili olan Enterococcus, Streptococcus ve Peptostreptococcus gibi bakteri türlerinin daha yüksek bir nispi bolluğunu sergilemiştir. Benzer şekilde, hayvansal bazlı proteinin fermentasyonu Bifidobacterium bolluğunu ve KZYA sentezini azaltmıştır. Öte yandan, bitkisel protein bazlı diyetlerle beslenen fareler, Bifidobacteriaceae ve Desulfovibrionaceae familyalarına ait operasyonel taksonomik birimleri zenginleştirmiş ve Lactobacillaceae, Lachnospiraceae ve Erysipelotrichaceae'nin bolluğunu artırarak KZYA üretimini teşvik etmiştir (Kostovcikova vd., 2019). Diyetle alınan yağın kalitesi de bağırsak florasının bileşimini etkiler. Karbon molekülleri arasındaki çift bağların varlığı, diyet yağ asitlerini doymuş veya doymamış olarak ayırır. Doymuş yağlar neredeyse yalnızca hayvansal ürünlerde bulunurken, bitki kaynaklı yağlar doymamış yağ asitlerini, özellikle omega-3 (linolenik asit içeren) ve omega-6 asitlerini (linoleik asit dahil) içerir. Öte yandan, bitkisel protein bazlı diyetlerle beslenen fareler, Bifidobacteriaceae ve Desulfovibrionaceae familyalarına ait operasyonel taksonomik birimleri zenginleştirmiş ve Lactobacillaceae, Lachnospiraceae ve Erysipelotrichaceae'nin bolluğunu artırarak CFA üretimini teşvik etmiştir (Kostovcikova vd., 2019). Diyetle alınan yağın kalitesi de bağırsak florasının bileşimini etkiler. Karbon molekülleri arasındaki çift bağların varlığı, diyet yağ asitlerini doymuş veya doymamış olarak ayırır. Doymuş yağlar neredeyse yalnızca hayvansal ürünlerde bulunurken, bitki kaynaklı yağlar doymamış yağ asitlerini, özellikle de omega-3 (linolenik asit dahil) ve omega-6 asitlerini (linoleik asit dahil) içerir.

Abulizi ve arkadaşları (2019), yağ kalitesinin bağırsak sağlığı üzerinde önemli bir etkisi olduğunu bulmuştur. Süt yağı (doymuş yağlar bakımından zengin), mısır yağı (çoklu doymamış yağlar bakımından zengin) veya zeytinyağı (tekli doymamış yağlar bakımından zengin) içeren diyetler ile bağırsak mikrobiyotası değişikliklerinin ve

konağın tepkilerinin, doygunluk veya doymamışlık seviyesine bağlı olarak önemli ölçüde farklılık gösterdiğini keşfettiler, bu da yağ asitlerinin türünün göreceli mikrobiyal çeşitliliğini ve öngörülen işlevleri etkilediğini ima etmiştir.

Makro besinlerin yanı sıra, bir dizi araştırma mikro besinlerin de bağırsak florasını etkilemede önemli olabileceğini göstermektedir. Yang ve arkadaşları (2020) vitamin, mineral ve eser element eksikliğinin ve takviyesinin mikrobiyom değişiklikleri üzerindeki etkileri konusunda bugüne kadar yapılan araştırmaların bir özetini sunmuştur. Örneğin, A ve E vitamini takviyesi almak, sağlığı destekleyen *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* cinslerinden mikrobiyotayı değiştirebilir.

Yakın zamanda, sağlıklı bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada D vitamini uygulaması, *Bacteroides* ve *Parabacteroides* dahil olmak üzere faydalı bakterilerin göreceli bolluğunu artırmıştır (Charoenngam vd., 2020). Öte yandan, yüksek demir içeren bir mama yemek, *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium*'un göreceli bolluğunun azalması da dahil olmak üzere bağırsak mikrobiyotası üzerinde zararlı etkilerle ilişkilendirilmiştir (Sjodin vd., 2019). Bununla birlikte, makro besinlerle karşılaştırıldığında, mikro besinlerin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkisine ilişkin klinik veriler daha az kesin ve sıklıkla belirsizdir.

Diyet polifenollerinin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkisi, makro ve mikro besinlere ek olarak incelenmiştir. Bu organik maddeler, bağırsak mikrobiyotasının yapısını ve aktivitesini prebiyotiklere benzer bir şekilde değiştirerek iyi bakterilerin büyümesini teşvik edebilir veya enfeksiyonların yayılmasını önleyebilir (Moorthy vd., 2020).

Yapılan bir sistematik inceleme ve meta-analize göre, elma, şarap, çay, çilek ve diğer meyve ve sebzeler gibi yaygın gıda kaynaklarından polifenollerin eklenmesi, *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* gibi insan sağlığını destekleyen mikrobiyal türlerin bolluğunu seçici olarak artırmış ve *Clostridium perfringens* gibi patojenik türlerin bolluğunu azaltmıştır (Ma ve Chen, 2020).

Bir bütün olarak ele alındığında, bu veriler beslenmenin mikrobiyotanın bileşimini değiştirmede oynadığı önemli role işaret etmekte ve bu da insan fizyolojisini ve hastalık süreçlerini etkilemektedir. Bu bulgular, insan sağlığını iyileştirmek için

mikrobiyomu değiştirmeyi hedefleyen diyet planları geliştirmek için nadir bir şans sunmaktadır.

#### *2.1.4.3. Beslenme düzeninin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkileri*

Gıda bileşenlerinin konak mikrobiyotası üzerindeki etkisinin umut verici olduğu gösterilmiştir; bununla birlikte, besinler nadiren ayrı ayrı alındığından, belirli diyet bileşenlerinin araştırılmasında önemli bir kısıtlama vardır. Kolodziejczyk ve diğerlerine (2019) göre, beslenme alışkanlıkları aslında gıda bileşenleri arasındaki çeşitli etkileşimlerin sonucudur ve mikrobiyom, belirli bir makro besin ve mikro besin kombinasyonundan farklı şekilde etkilenebilir. Bu nedenle, beslenme alışkanlıklarının bağırsak mikrobiyotasının yapısını ve işlevini nasıl etkileyebileceğini araştırmak daha uygun ve kapsamlı bir strateji olacaktır.

Günümüzde gelişmiş ülkelerde Batı diyeti (BD) baskın beslenme modelidir. BD, düşük sebze ve bitkisel lif alımı ve aşırı hayvansal protein, tatlı ve doymuş yağ tüketimi ile karakterize edilir. Çok sayıda araştırma, bu beslenme düzeninin bağırsak mikrobiyotasının bileşimini ve işlevselliğini nasıl önemli ölçüde etkilediğini, disbiyoz ve metabolik bozukluklara yol açtığını göstermiştir (Santos-Marcos vd., 2019). Doymuş yağ bakımından zengin diyetler, vücudun daha fazla safra asidi üretmesine neden olur ve bakteriler daha sonra ikincil safra asitlerine, özellikle de deoksikolik aside (DCA) metabolize olur. İkincil safra asitleri daha sonra bağırsak mikrobiyotasının yapısı ve organizasyonu üzerinde ek bir etkiye sahip olabilir. Yakın zamanda yapılan bir araştırmada, Wan ve arkadaşları (2020) bu etkileri fark etmiştir. Bu randomize kontrollü beslenme çalışmasında 6 aylık yüksek yağlı diyet müdahalesi boyunca, sağlıklı genç yetişkinlerde bağırsaktaki safra toleranslı bakteri sayısı ve konjuge olmayan ve ikincil safra asitlerinin seviyeleri artmıştır. İlginç bir şekilde, yakın zamanda bağırsak mikrobiyotasının aracılık ettiği safra asidi düzensizliğinin konak metabolizmasını değiştirdiği ve obezite durumuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Wei vd. 2020) ve yüksek diyetle yağ alımının metabolik riskle ilişkili olduğuna dair daha fazla kanıt eklenmiştir. Ayrıca, BD'nin bir parçası olarak artan diyet şekeri, metabolik hastalıklarla bağlantılı mikrobiyotanın yapısında olumsuz değişikliklere katkıda bulunur; özellikle bakteriyel çeşitliliği ve Bacteroidetes miktarını azaltırken Proteobacteria'yı artırır (Do vd., 2018).

Batı diyetindeki yüksek hayvansal protein oranı, bağırsak mikrobiyotasının yapısını ve olası işlevlerini değiştirebilecek bir başka özelliktir. Özellikle, BD uygulayan bireylerin kırmızı ette yüksek miktarda bulunan ve mikrobiyotaya bağlı dönüşümler yoluyla TMAO'ya dönüşen l-karnitin ve fosfatidilkolin seviyelerinin daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (Koeth vd., 2019). Önemli ölçüde, yüksek TMAO seviyeleri daha yüksek kardiyovasküler hastalık ve ateroskleroz riski ile ilişkilendirilmiştir (Heianza vd., 2020). Ayrıca, yüksek oranda işlenmiş gıdaların ve emülgatörler ve yapay tatlandırıcılar gibi tehlikeli diyet katkı maddelerinin yüksek konsantrasyonu, BD'nin bağırsak florası üzerindeki zararlı etkilerinden kısmen sorumlu olabilir (Rinninella vd., 2019). Marhuenda-Muñoz ve arkadaşlarına (2019) göre, bağırsak mikrobiyotası ultra işlenmiş gıdalar tarafından değiştirilmiş gibi görünmektedir ve bu da inflamatuvar bağırsak hastalığı, obezite ve metabolik bozukluklar gibi inflamatuvar hastalıkları teşvik etmektedir. Bununla birlikte, BD'nin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkisine ilişkin klinik veriler hala yetersizdir ve disbiyotik modeli karakterize etmek ve gerçek sağlık etkilerini aydınlatmak için ek araştırmalara ihtiyaç vardır.

Öte yandan, Akdeniz ve vejetaryen/vegan diyetleri gibi bitki temelli diyetler sağlıklı beslenme modelleri olarak kabul edilmektedir. Bitki temelli diyetlerin tüketilmesi, bağırsak mikrobiyotasının bileşimindeki avantajlı değişikliklerle ve insan sağlığı üzerinde önemli bir olumlu etkiye sahip olan bakterilerden üretilen bazı bileşiklerin üretilmesiyle ilişkilendirilmiştir (Marhuenda-Muñoz vd., 2019; Tomova vd., 2019). Bitki bazlı diyetler genellikle karbonhidrat, lif ve fitokimyasallar, özellikle de polifenoller bakımından yüksek, protein ve diyet yağı bakımından düşüktür. Tehlikeli mikrobiyal metabolit TMAO seviyelerindeki azalma, hayvansal protein tüketimindeki bu düşüşle bağlantılıdır (Park vd., 2019). Daha da ilginç, yakın zamanda yapılan bir çalışma, l-karnitin ile beslenen omnivorların veganlara veya vejetaryenlere göre belirgin şekilde daha fazla TMAO ürettiğini ortaya koymuştur (Canyelles vd., 2018). Araştırmacılar, vegan/vejetaryen bağırsak mikrobiyotasının muhtemelen l-karnitin TMAO'ya dönüşümünde rol oynayan bakteri üyelerinden yoksun olduğu spekülasyonunu yaparak, çeşitli diyet profillerinin getirdiği mikrobiyota profilindeki varyasyonları vurgulamaktadır. Benzer şekilde, sağlık avantajlarıyla bağlantılı bakteri cinsi, çoklu doymamış ve tekli doymamış yağ asitleri bakımından yüksek olan bitki bazlı diyetlerdeki yağ kaynağından faydalanmaktadır (Mokkala vd., 2020).

Örneğin, zenginleştirilmiş sızma zeytinyağı diyeti verilen farelerin mikrobiyomu, zenginleştirilmiş tereyağı diyeti verilen farelere kıyasla yararlı bakteriler bakımından daha yüksekti (Prieto vd., 2018). Sağlığın geliştirilmesinde rol oynayan bakteri gruplarının büyümesini ve aktivitesini teşvik edebilen prebiyotik potansiyele sahip sindirilemeyen karbonhidratların ve polifenollerin ana kaynağı, bitki bazlı gıdaları bu kadar önemli kılan şeydir (Nazzaro vd., 2020). Buna ek olarak, bağırsak mikrobiyotası, sindirilemeyen karbonhidratların ve polifenollerin bakteriyel fermentasyonu yoluyla insan sağlığı üzerinde önemli olumlu etkileri olan önemli miktarda KZYA ve diğer küçük biyoaktif fenolik bileşikler üretir (Marhuenda-Muñoz vd., 2019).

Bitki temelli diyetler arasında Akdeniz diyeti (MetDiet), faydalarını destekleyen yeterli veri ile en çok önerilendir. Bu geleneksel beslenme düzeni, yüksek miktarda bitkisel gıda (sebzeler, meyveler, baklagiller, tam tahıllar ve tahıllar, kabuklu yemişler ve zeytinyağı) alımı, orta düzeyde balık ve şarap tüketimi ve minimum düzeyde işlenmiş et ve şeker alımı ile ayırt edilir. Gözlemsel verilerin ve 12.800.000'den fazla kişiyi kapsayan randomize çalışmaların meta-analizlerinin yeni bir analizi, MetDiet kullanımının genel ölüm ve diğer kronik hastalık riskini azalttığını açıkça göstermektedir (Dinu vd., 2018). Bağırsak mikrobiyotasının bu beslenme düzeninin avantajlı etkilerine olası katılımı, MetDiet'e yüksek bağlılık ile mikrobiyom ve metabolitlerindeki değişiklikler arasında görülen olumlu korelasyonlar tarafından önerilmiştir (De Filippis vd., 2016; Garcia-Mantrana vd., 2018). Bunu destekler şekilde, Ghosh ve arkadaşları (2020) tarafından yakın zamanda yapılan bir çalışma, bir yıl boyunca MedDiet'e bağlı kalan yaşlı deneklerin, interlökin-17 ve C-reaktif protein gibi enflamatuvar belirteçlerle negatif ilişkili olan ve gelişmiş bilişsel işlev ve daha düşük kırılabilirliğin çeşitli belirteçleriyle pozitif ilişkili olan bağırsak mikrobiyotasının bazı yönlerini değiştirdiğini göstermiştir.

Yakın zamanda yapılan bir çalışma, sekiz hafta boyunca izokalorik MetDiet modelini benimseyen obez BD bireylerin bağırsak mikrobiyomlarını kardiyovasküler ve metabolik sağlığı destekleyecek şekilde değiştirebildiklerini ortaya koymuştur (Meslier vd., 2020). İlginç bir şekilde, bitki bazlı gıdaların yüksek diyet göstergeleri ile ilişkili karşılaştırılabilir metabolom değişiklikleri, MetDiet'e daha yüksek bağlılıkla görülmüştür. MetDiet'in insan sağlığının iyileştirilmesiyle bağlantılı olmasına rağmen,

kesin etki mekanizmalarının hala belirsiz olduğunu belirtmek ilginçtir. Ancak son yıllarda, bağırsak mikrobiyotasının bu etkilerde rol oynayabileceği fikrinde gözle görülür bir artış olmuştur.

Yukarıda bahsedilen bulgular toplu olarak değerlendirildiğinde, beslenme alışkanlıklarının mikropların yapısı ve işlevselliği üzerinde büyük bir etkiye sahip olduğu ve bunun da konak fizyolojisi üzerinde etkili olabileceği ihtimaline işaret etmektedir. Bitki bazlı diyetler lif parçalayan bakterilerin bolluğunu ve KZYA ile biyoaktif fenolik asit türevlerinin sentezini artırarak genel sağlığı iyileştirirken, modern batılı diyetler safraya toleranslı mikroorganizmaların bolluğunu artırmış ve ikincil safra asitleri ve TMAO gibi zararlı mikrobiyal metabolitlerin en yüksek seviyelerine sahip olmuştur (Şekil 6). İlginç bir şekilde De Angelis ve arkadaşları (2020), multi-omik yaklaşımı kullanan oldukça yeni bir çalışmada, omnivorlar, veganlar ve vejetaryenlerden bağırsak mikrobiyomunun çeşitli işlevsel tepkilerine ve insan sağlığını etkilemek için konak-mikrop etkileşimini nasıl değiştirebileceğine dair genel bir bakış sunmuştur. Bu araştırmalar bize, diyetin bağırsak mikrobiyotasında neden olduğu değişikliklerin kapsamlı bir resmini sunacak ve konağın sağlığını en iyi şekilde modüle etmek için diyetleri özelleştirmemize ve mikrobiyotayı düzenlememize olanak sağlayacaktır.

Trimetilamin N-oksit (TMAO), ikincil safra asitleri (BA) ve safra toleranslı bakteri seviyelerini yükselterek, Batı tarzı yemekler genel sağlıkta bir düşüşle ilişkilendirilmiştir. Buna karşılık, bitki bazlı diyetler, lifleri parçalayan ve faydalı fenolik asit türevleri ve KZYA sentezleyen mikroorganizmaların miktarını artırarak genel sağlığı iyileştirmektedir.

## **2.2. Beslenme ve Mikrobiyota Arasındaki İlişki Üzerine Yapılan Çalışmalar**

Diyetin bağırsak mikrobiyotasının bileşimi üzerinde güçlü bir etkisi olduğu bilinmektedir (Brown vd., 2012). Bu hipotezi doğrulamak için bazı araştırmacılar, çeşitli çağlarda yaşamış insanların iskelet dişlerinden oral mikrobiyota etkenlerini moleküler tetkiklerle tanımlamışlardır. İnsan bağırsak mikrobiyotasındaki en önemli değişikliklerin insanlık tarihindeki iki sosyo-diyetsel geçiş dönemi sırasında meydana geldiğini göstermişlerdir. Bunlar avcı-toplayıcı Paleolitik dönemden karbonhidrat açısından zengin bir diyetle tarımcı Neolitik döneme geçiş (yaklaşık 10000 yıl önce),

işlenmiş un ve şeker diyetiyle karakterize edilen sanayileşmiş dönemin başlangıcı (yaklaşık 200 yıl önce) olan süreçlerdir. (Chan vd., 2013; Adler vd., 2013).

Daha ileri çalışmalar, gezegenimizin çeşitli popülasyonları arasında bağırsak mikrobiyota içeriklerinde de farklılıklar tespit etmiştir; bunlar muhtemelen her bir popülasyonun hem diyet hem de genetiğindeki değişkenlikten kaynaklanmaktadır.

De Filippo ve arkadaşları (2010) Afrika'nın kırsal kesiminden (Burkina Faso) gelen çocukların bağırsak mikrobiyotasını kentsel bölgelerde yaşayan İtalyan çocukları ile karşılaştırmış ve bu iki popülasyonun radikal bir şekilde farklı diyetlere sahip olduğunu göstermiştir; özellikle de İtalyan çocukların diyetle lif alımı daha düşüktür. İki grup çocuğun bakteri profilleri ayrı ayrı kümelenmiştir: Afrikalı çocukların mikrobiyotasına *Bacteroidetes* hakimken, Avrupalı çocuklar arasında *Enterobacteriaceae* yaygınlığı ve *Bacteroides*'te azalma vardır.

Amerikalılar, Avrupalılar ve Afrikalılar arasında bağırsak mikrobiyotasında büyük farklılıklar olduğu başka çalışmalarda da belgelenmiştir. Afrikalıların bağırsak mikrobiyomu, bitki bazlı polisakkaritlerin yüksek tüketimi ile ilişkili olarak Güney Amerikalılarınki ile kümelenmiş, ancak Kuzey Amerikalılardan (çoğunlukla düşük lifli bir diyetle sahip olan) farklı olmuştur. Dolayısıyla, diyetle alınan karbonhidratlar bağırsak mikrobiyota bileşiminde gözlemlenen büyük farklılığa katkıda bulunabilmektedir (Yatsunenکو vd., 2012). Gerçekten de yüksek lifli bir diyet bakteriyel zenginlikle pozitif korelasyon gösteriyor gibi görünmektedir. Bu nedenle, bağırsak mikrobiyota kompozisyonunda kalıcı değişiklikler diyet değişiklikleri ile elde edilebilir (Wu vd., 2011; Cotillard vd., 2013).

Tipik olarak yüksek kırmızı et, hayvansal yağ, yüksek şeker ve düşük lifli gıda (Hold, 2014) tüketiminden oluşan Batı diyeti, bu nedenle artan sayıda *Bacteroides phyla* (Esas olarak münin parçalayan bakteriler) ve ayrıca *Ruminococcus* ile ilişkilendirilmiştir (Mukhopadhyaya vd., 2012).

Bağırsak mikrobiyotasındaki spesifik değişiklikler, uzun veya kısa vadeli diyet değişiklikleriyle ilişkilendirilmiştir. Wu ve arkadaşları (2011), mikrobiyota bileşiminin uzun vadeli beslenme alışkanlıklarıyla güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu bulmuştur. *Bacteroides* ve *Actinobacteria* prevalansı yüksek yağlı diyetle pozitif ilişkili iken lif alımıyla negatif ilişkilidir; *Firmicutes* ve *Proteobacteria* ise tam tersi bir ilişki

göstermektedir. *Bacteroidetes* baskın enterotip, hayvansal protein ve doymuş yağlarla sıkı bir şekilde ilişkilidir, bu da Batı ülkelerindeki yaygınlığını göstermektedir. Bunun aksine, *Prevotella* baskın enterotipi yüksek karbonhidrat ve basit şeker tüketimi ile ilişkilidir, bu da tarım toplumları ve vejetaryenler için daha tipik olan karbonhidrat bazlı diyet ile ilişkiyi ortaya koymaktadır.

Ayrıca, kısa süreli diyet değişiklikleri vücudumuzun mikrobiyal topluluklarını değiştirebilir. Hayvan temelli bir diyet safraya toleranslı mikroorganizmaların (*Alistipes*, *Bilophila* ve *Bacteroides* gibi) sayısını arttırmış ve diyetle alınan bitki polisakkaritlerini metabolize eden Firmicutes (*Roseburia*, *Eubacterium rectale* ve *Ruminococcus bromii*) seviyelerini azaltmıştır. Bu tür veriler, vejetaryenler ile çoğunlukla etobur deneklerin bağırsak mikrobiyotası arasında, sırasıyla karbonhidrat ve protein fermantasyonu için temel olan mevcut farklılıkları doğrulamaktadır (David vd., 2014).

### 2.3. Alerjik Hastalıklar ve İrritable Bağırsak Sendromu

İrritabl bağırsak sendromu (İBS), nüfusun %5,2-22'sini etkileyen çok faktörlü bir gastrointestinal bozukluktur (Cremonini ve Talley, 2005). Tek bir hastalık değil, genellikle birlikte görülen bir grup gastrointestinal semptomlara verilen bir isimdir. İBS tanısı semptom temelli kriterlere göre konur (Manning Roma IV Kriterleri). Bu kriterler zaman içinde değişmiş olsa da temel özellik değişmemiştir: düzensiz bağırsak alışkanlıklarıyla ilişkili tekrarlayan ve aralıklı karın ağrısı veya rahatsızlık (Enck vd., 2016). İBS muhtemelen benzer bir sunuma sahip ancak post-enfeksiyöz mukozal inflamasyon, gıda intoleransı, aşırı duyarlılık veya alerjik hastalık gibi farklı patofizyolojileri olan çeşitli bir grup bozukluğu temsil etmektedir. Aslında, alerjik hastalıkları olan kişilerde İBS prevalansının artmış olması, iki hastalık arasında olası bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir (Powell vd., 2007; Shen vd., 2016).

Alerji veya atopi, mast hücrelerinden aracılardan salınımının neden olduğu ani bir aşırı duyarlılık veya tip I aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Bu salınım genellikle bir immünoglobulin E (IgE) antikorunun (çevresel bir antijene özgü) çeşitli dokulardaki mast hücrelerine bağlanmasıyla tetiklenir. Alerjik hastalıklar, belirli bir yiyeceğe veya böcek ısırığına karşı hayatı tehdit eden anafilaktik reaksiyonlardan tekrarlayan astım, alerjik rinit (AR) ve atopik dermatite (AD) kadar değişen şiddette olabilir. Alerjik bir

hastalığın teşhisi, alerjenle ilişkili semptomların ve ilgili alerjene özgü IgE'nin tanımlanmasına bağlıdır (Lambrecht ve Hammad, 2017).

Mukozal immün aktivasyon ve inflamasyon İBS gelişimine katkıda bulunabilir. İBS, epitel hücrelerini etkileyen mast hücresi aracılı bir enflamatuvar reaksiyon içerebilir (Lee vd., 2016). Bu da epitel bariyerinin geçirgenliğini etkileyerek enflamasyona neden olur (Farhadi vd., 2007). Tobin ve arkadaşları (2008), alerjik hastalıklarla ilişkili yeni bir İBS alt grubunu tanımlamak için “atopik İBS” terimini önermişlerdir. İBS prevalansının genel popülasyona kıyasla AR (2,67 kat) ve AD (3,20 kat) hastalarında anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

### **İBS ve Astım**

Astım, tekrarlayan hava yolu enflamasyonu, obstrüksiyonu ve aşırı duyarlılık ile karakterize kronik bir solunum yolu hastalığıdır. Astım ve İBS'nin genellikle tek bir hastada birlikte bulunduğunu gösteren çok sayıda epidemiyolojik çalışma vardır. İBS ve astım arasında bir bağlantı olduğu ilk olarak White ve arkadaşları tarafından öne sürülmüştür (White vd., 1991). Astımlı hastalar gibi İBS hastalarının da artan metakolin konsantrasyonlarının solunmasından sonra 1 saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacimlerle ölçüldüğü üzere artmış solunum aşırı duyarlılığı gösterdiğini gözlemlemişlerdir. Benzer bulgular, İBS, gastroözofageal reflü semptomları ve bronşiyal aşırı duyarlılığın birlikte beklenenden daha sık görüldüğünü gösteren Kennedy ve arkadaşları (1998) tarafından da elde edilmiştir (beklenen %0,7 prevalansa kıyasla örneklemin %2,5'i 3 duruma da sahiptir).

Astımlı 91.237 ve astımlı olmayan 24.518 denekle yapılan bir başka büyük çalışmada, astımlı deneklerin ilk astım tanısını takiben İBS geliştirme olasılığında %20 artış bulunmuştur. Astım tanısını takiben İBS gelişimi oral steroid kullanımı ile ilişkili bulunmamıştır (Cole vd., 2007). Benzer şekilde, Roussos ve arkadaşları (2003) astımlı hastalarda İBS prevalansının diğer pulmoner bozukluğu olanlara kıyasla arttığını gözlemlemiş (%41,3'e karşı %22,3) ve astım ilaçlarının İBS gelişimi ile ilişkili olmadığını göstermiştir. Birleşik Krallık'ta yapılan ve ülke genelindeki birinci basamak muayenehanelerden 23.471 hastanın tıbbi kayıtlarını inceleyen bir başka çalışmada, fonksiyonel gastrointestinal bozukluğu (FGID) olan hastalarda atopi prevalansının arttığı bulunmuştur.

FGID'ler ile atopik durumlar arasındaki ilişki, demografik faktörler ve duygudurum bozuklukları kontrol edildikten sonra bile istatistiksel olarak anlamlı kalmıştır (Jones vd., 2014). Cohen ve arkadaşları (2016) İsrail'de askere alınmadan önce kapsamlı tıbbi değerlendirmeden geçen 17 yaşındaki 314.897 ardışık erkeğin tıbbi kayıtlarını incelemiştir. Yine, İBS astımlılarda astımlı olmayanlara kıyasla önemli ölçüde daha yaygındı (%1'e karşı %0,5); İBS ayrıca aralıklı astımı olanlara kıyasla sürekli astımı olanlarda önemli ölçüde daha yaygındı ( $p < 0,001$ ). Astımlı ve astımlı olmayanlar arasında inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD) veya peptik ülser insidansı açısından bir fark gözlenmemiştir.

Astım ayrıca çocukluk çağında başlayan FGID'ler ile de ilişkilendirilmiştir. Bronşiyal astımı olan 75 çocuk ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş kontrolleri içeren bir İtalyan çalışmada, astımlı çocuklarda gastrointestinal semptomların, özellikle de ishal, kusma ve karın ağrısının önemli ölçüde daha sık olduğu görülmüştür (Caffarelli vd., 2000). Colman ve arkadaşları (2018) Amerika Birleşik Devletleri'nde, inatçı astımı olan genç hastalar (4-20 yaş) arasında yüksek FGID prevalansı (%16,4) göstermiştir. Benzer şekilde, BAMSE (İsveççe kısaltması: Children, Allergy, Milieu, Stockholm, Epidemiology) çalışması, yaşamın ilk 2 yılında astım ve gıda aşırı duyarlılığının 12 yaşında karın ağrısı gelişimi ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu bulmuştur. BAMSE çalışması ayrıca 12 yaşındaki bir çocuğun karın ağrısı riski ile sahip olduğu alerjik durumların sayısı (yani astım, rinit, egzama ve gıda alerjisi) arasında doğrudan bir ilişki bulmuştur (Olén vd., 2014).

Başka bir çalışmada, genç astımlılarda İBS prevalansının, yaşlı astımlılara ve sağlıklı, yaş uyumlu kontrollere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olduğu bulunmuştur (Ekici vd. 2005). Miyenterik pleksustaki nöron sayısında yaşa bağlı azalma, distal kolonda kolajen birikiminde artış ve yaşa bağlı algısal değişiklikler dahil olmak üzere çeşitli patojenik mekanizmalar İBS ve astım arasında gözlenen ilişkiyi açıklayabilir (Camilleri vd., 2000; Till ve Franklin, 1981).

Buna karşın, çeşitli çalışmalar alerjik hastalıklar ile İBS arasında bir ilişki olmadığını göstermiştir. İki kesitsel çalışmada gençlerde/ergenlerde (Kumari vd., 2018) ve yetişkinlerde (Siddiqui vd., 2017) astım ve İBS arasında bir ilişki bulunmamıştır. Dunedin Multidisipliner Sağlık ve Gelişmeler çalışmasından elde edilen ve 26 yaşına

kadar 1.037 çocuğun takip edildiği sonuçlar da İBS ile solunum sendromları arasında bir ilişki olmadığını göstermiştir (Hancox vd., 2006).

Nybacka ve arkadaşları (2018) İBS hastalarının sağlıklı kontrollere kıyasla daha fazla atopik hastalığa sahip olmadığını göstermiştir. Bu çalışmaya 223 İBS hastası ve 47 kontrol grubu katılmış olup, kontrol grubundaki %40'a kıyasla İBS hastalarının %55'inde atopik hastalıklar görülmüştür ( $p = 0,07$ ). Bu çalışmalarda gözlemlenen zıt bulguların birkaç olası nedeni vardır. İlk olarak, yukarıda bahsedilen çalışmalar İBS için farklı tanı kriterleri uygulamış, bu da İBS hastalarının heterojenliğini hafife almış ve alerji ile ilişkili İBS'si olan bir hasta alt grubunun varlığını gözden kaçırmalarına neden olmuş olabilir. Bu alt grup, atopik ve atopik olmayan İBS hastalarını doğrudan karşılaştıran çalışmaları veya atopik hastalarda İBS semptomlarını araştıran çalışmaları daha iyi anlaşılabilir. İkinci olarak, çalışmalar atopi tanımlarında çeşitlilik göstermiştir; çocukluk döneminde atopik belirtiler (Nybacka vd., 2018), mevsimsel alerjiler (Tobin vd. 2008) ve ürtiker (Vara vd. 2016) veya konjonktivit (Jones vd., 2014) varlığı buna dahildir.

### **İBS ve Alerjik Rinit (AR)**

Çeşitli çalışmalar AR ve İBS arasında bir bağlantı olduğunu öne sürmektedir. Tayvan'da yapılan retrospektif bir çalışma, öncül alerjik hastalıkları olan çocukların kontrol grubuna göre daha fazla İBS riski taşıdığını göstermiştir. Alerjik konjonktivit, AR, astım, alerjik dermatitis, ürtiker ve gıda alerjisi arasında en yüksek düzeltilmiş odds oranı AR hastaları arasında gözlenmiştir (OR 1.78) (Tan vd., 2017). Benzer şekilde, İngiltere'de 30.000 birinci basamak sağlık hizmeti kaydının retrospektif olarak incelenmesi sonucunda AR (OR 1.90, %95 CI 1.65-2.20) ve egzamanın (OR 1.46, %95 CI 1.33-1.61) yaş, cinsiyet ve duygudurum bozuklukları kontrol edildikten sonra bile İBS ile önemli ölçüde ilişkili olduğu bulunmuştur (Jones vd., 2014). Tobin ve arkadaşları (2008) AR ve alerjik egzama hastalarında İBS gelişme olasılığının sağlıklı kontrollere kıyasla 2,67 ve 3,85 kat daha fazla olduğunu göstermiştir. Yetişkin 7.235 hastayı kapsayan bir başka retrospektif vaka-kontrol çalışmasında, gastrointestinal sorunların AR hastalarında (%7,9) kronik hastalığı olanlara (%4,9) ve sağlıklı popülasyona (%5,5) kıyasla önemli ölçüde daha yaygın olduğu bulunmuştur (Powell vd., 2007). Nüfus temelli Västerbotten Çevre Sağlığı Çalışmasından elde edilen veriler

de İBS'nin alerjik astım ve AR ile komorbid olduğunu göstermiştir (Tsiakiris vd., 2017).

### **IBS ve Alerjik Dermatit**

IBS de AD ile yüksek oranda ilişkilendirilmiştir. Tayvan'da AD tanısı konmuş 24.208 çocuk ve kontrol grubunu içeren bir kohort çalışmasında, AD'li çocuklarda İBS gelişme riski AD'li olmayanlara göre 1,45 kat daha fazla bulunmuştur (Tsai vd., 2018). Nybacka ve arkadaşları (2018) da bir İsveç hastanesinde işe alınan IBS hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek AD prevalansı (%31'e karşı %21,  $p = 0.019$ ) olduğunu göstermiştir. Chicago'da 125 yetişkin hastayı kapsayan bir başka çalışmada, IBS'li hastaların %51'inde alerjik dermatit görülürken, IBS'li olmayan hastaların sadece %18'inde görülmüştür. Aslında, AD varlığı IBS tanısının bağımsız bir öngörücüsüdür (Tobin vd., 2008). Bansal ve arkadaşları (2003) da AD'li hastalarda IBS prevalansının arttığını bildirmişlerdir; bu da AD'nin IBS gelişiminden önce ortaya çıkabileceğini veya IBS için bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

### **Aeroallerjen ve GI Yolu**

IBS'de gıda alerjisinin rolü kapsamlı bir şekilde incelenmiş olsa da (Ozol vd., 2006; Fritscher-Ravens vd., 2019; Renz vd., 2018), aeroallerjenlerin rolü incelenmemiştir. Ev tozu akarları (HDM), polenler, küf ve hayvan tüyleri gibi aeroallerjenler solunum yoluyla solunum yollarımıza veya sindirim yoluyla gastrointestinal sistemimize ulaşabilir (Tham vd., 2016). İnsan burun hava akışının aerodinamiğine dayanarak, solunan havadaki küçük partiküllerin %80-90'ından fazlası burun mukozasının yüzeyinde tutulur (Garlapati vd., 2009) ve mukosiliyer aparat tarafından yutuldukları veya öksürdükleri farinkse taşınır. Ancak aeroallerjenler yine de yediğimiz gıdaları kontamine edebilir.

Aeroallerjen içeren gıdalar oral akar anafilaksisi gibi alerjik reaksiyonlara neden olabilir. Oral akar anafilaksisi, gıdada bulunan akarlar karşı ani alerjik reaksiyonla karakterize nispeten yeni bir aşırı duyarlılık sendromudur. Normalde HDM'lere karşı IgE aracılı hipersensitizasyonu olan hastalarda görülür (Borges vd., 2011; Tay vd., 2008). Gıdalar ayrıca tüylü hayvanlardan ve polen tanelerinden gelen aeroallerjenlerle de kolayca kontamine olabilir (Popescu ve Vieru, 2018).

Aeroallerjenler astım ve ibs patogenezinde katkıda bulunabilir. Örneğin, reklam, gıda alerjisi ve astımın her biri eozinofilik özofajit (eozinofil baskın inflamasyon ile karakterize bir özofagus hastalığı) gelişimi ile ilişkilidir. (Hill vd., 2018). Bu hastalıkta aeroallerjenlere tekrar tekrar maruz kalmak özofageal eozinofili oluşturabilir (Egan ve Atkins, 2018). Deneysel bir hayvan çalışması, eozinofilik özofajitin toz akarı, *Aspergillus fumigatus* ve hamamböceğinin intranazal instilasyonu ile indüklenebileceğini göstermiştir (Rayapudi vd., 2010). Huş ağacı polenine alerjisi olan hastalarda, huş ağacı polenine maruz kalma, artmış eozinofiller ve IgE taşıyan mast hücreleri ile lokal duodenal inflamasyona neden olur (Magnusson vd., 2003). Wauters ve arkadaşları (2017) tarafından yapılan retrospektif bir kohort çalışmasında, FD hastalarında duodenal eozinofil sayısı kontrollere kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada atopik hastalıkların görülme sıklığı AH hastalarında kontrollere kıyasla daha yüksek bulunmuştur.

Bir dizi çalışma, İBS hastalarının aeroallerjenlere karşı daha hassas olduğunu göstermiştir. Vivinus-Nébot ve arkadaşları (2012) tarafından yapılan bir çalışma, atopik hastalığı olan İBS hastalarının daha şiddetli hastalığa ve ishal baskın semptomlara sahip olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmada, İBS hastalarının kontrollere kıyasla inhalan alerjenlere karşı daha yüksek bir duyarlılığa sahip olduğu, ancak gıda alerjenlerine karşı daha yüksek bir duyarlılığa sahip olmadığı gösterilmiştir. İsveç'te Nybacka ve arkadaşları (2018) İBS hastalarında kendi bildirdikleri atopi prevalansını değerlendirmişlerdir. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da, atopik hastalarda kontrollere kıyasla daha yüksek bir İBS prevalansı bulmuşlardır (%55'e karşı %40,  $p = 0.07$ ). Ayrıca, atopik İBS hastalarında total serum IgE düzeylerinin ( $p < 0.001$ ) ve aeroallerjen alerjisinin (gıda alerjisinin değil) atopik olmayan İBS hastalarına göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır ( $p < 0.001$ ).

Fang ve arkadaşları (2018) Çin'de 108 atopik hasta üzerinde retrospektif bir vaka-kontrol çalışması gerçekleştirmiş ve HDM'ye özgü IgE'ye sahip atopik hastalarda abdominal şişkinlik görülme olasılığının daha yüksek olduğunu gözlemlemiştir (OR 3.640; %95 CI 1.228-10.790,  $p < 0.05$ ). Karın şişkinliğinin şiddeti doğrudan total IgE düzeyleri ile ilişkiliydi.

ABD'de yapılan bir başka küçük klinik çalışmada, kontrol grubuna kıyasla İBS'li hastalarda *Dermatophagoides pteronissimus* ve *Dermatophagoides farinae*'ye

karşı duyarlılık oranlarında önemli farklılıklar bildirilmiştir (Levchenko vd., 2018). Buna ek olarak, kontrol grubuna kıyasla daha fazla İBS hastası her iki toz akarına karşı da hassaslaşmıştır (%38,8'e karşı %10,  $p < 0,005$ ). Bu sonuçlar, aeroalerjenlerin İBS patogeneğinde potansiyel olarak önemli bir çevresel tetikleyici olabileceği ihtimaline işaret etmektedir.



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Tarama Kriterleri

2011'den 2023'e kadar olan literatürü toplamak amacıyla, PubMed, Scopus, Web of Science (çekirdek koleksiyon) ve Cochrane Controlled Trials Register (Central) gibi elektronik veri tabanları kullanılarak bir arama gerçekleştirildi. Arama sırasında, konu başlıkları, serbest metin terimleri, eşanlamlılar ve bu incelemeyle ilgili anahtar kelimelerin bir kombinasyonu kullanıldı. Arama terimleri şunları içeriyordu: "diyet proteini" VEYA "protein alımı" VEYA "protein tüketimi" VEYA "protein metabolizması" VEYA "protein sindirimi" VEYA "protein fermantasyonu" VE (mikrobiyota VEYA mikrobiyom VEYA mikroflora VEYA kommensal VEYA bakteri\* VEYA mikrobiyal) VE (bağırsak VEYA gastrointestinal VEYA bağırsak\* VEYA "sindirim sistemi" VEYA enterik VEYA duoden\* VEYA jejun\* VEYA ileum VEYA ileal VEYA caec\* VEYA cec\* VEYA kolon VEYA kolonik VEYA fekal VEYA fekal). Anahtar kelimelerin türevlerini dahil etmek için yıldız işaretleri kullanılmıştır. Bu arama stratejisi, 2023 yılına kadar olan en kapsamlı araştırmanın yapılmasını ve en yeni çalışmaların dahil edilmesini sağlamayı amaçlamaktadır.

#### 3.2. Kabul Kriterleri

İlk araştırmada, arama sonuçlarının kayıtları toplandı ve bunlar birleştirildi. Daha sonra, uygunluklarını belirlemek için özetleri taramadan önce tüm kopyaları çıkarıldı. Değişen protein kaynaklarının veya dozlarının bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkisini araştıran çalışmalara odaklanıldı ve bunların potansiyel olarak ilgili olduğu düşünüldü. Bu kriteri karşılamayan çalışmalar ilgisiz kabul edildi. Daha sonra, önceden belirlenmiş kriterlere göre uygunluklarını değerlendirmek için ilgili çalışmaların tam metin makalelerini incelendi.

Bir çalışmanın dahil edilebilmesi için aşağıdaki koşulları karşılaması gerekli tutuldu:

- 1) Sağlıklı insanlar, fareler, sıçanlar, domuzlar veya in vitro üzerinde diyet müdahaleleri veya tedavileri içeren deneysel araştırmalar yürütmek
- 2) Öncelikle diyet müdahalelerinde veya deneysel araştırmalarda protein modifikasyonuna odaklanmak

- 3) Normal veya yüksek protein dozları veya artan protein seviyeleri uygulayan diyet müdahalelerini içermek
- 4) Bir kontrol grubuna sahip olmak
- 5) Bağırsak mikrobiyal popülasyonlarını ölçmek veya nicelleştirmek.

### 3.3. Dışlama Kriterleri

Dışlama sırasında, ilgili bilgileri toplamak için önceden tasarlanmış bir form kullanarak ek verilere ve destekleyici bilgilere de başvuruldu. Toplanan veriler şunları içeriyordu:

**Model Özellikleri:** Buna model türü (örneğin insan, fare, sıçan, domuz veya in vitro), cins ve cinsiyet (erkek veya dişi) dahildir.

**Örnek Türü:** Dışkı, çekal içerik, kolonik içerik, ileal içerik ve çekal mukus gibi bağırsak mikrobiyotası için analiz edilen numune türü.

**Diyet Protein Özellikleri:** Çalışmada kullanılan diyet proteininin türü ve dozu.

Bağırsak Mikrobiyotası Üzerindeki Etkisi: Kontrole kıyasla farklı protein kaynaklarının neden olduğu bağırsak mikrobiyal popülasyonlarındaki değişiklikleri not ettik. Bu değişiklikler, çeşitli bakteri popülasyonlarının göreceli bolluklarını veya konsantrasyonlarını bildiren metin, şekil ve tablolardan elde edilmiştir.

Mikrobiyal popülasyonlardaki değişiklikler önemli değilse, çeşitli bakterilerin eğilimlerini (artan veya azalan) kaydedildi. Bakteri bolluğunda kontrole kıyasla herhangi bir farklılık yoksa, bunlar yalnızca bakteriler kontrolde en bol bulunan filum, familya veya cins ise veya kontrol, çalışmadaki diğer diyet gruplarına kıyasla belirli bir popülasyonun en yüksek/en düşük bolluğuna sahipse kaydedildi.

## 4. BULGULAR

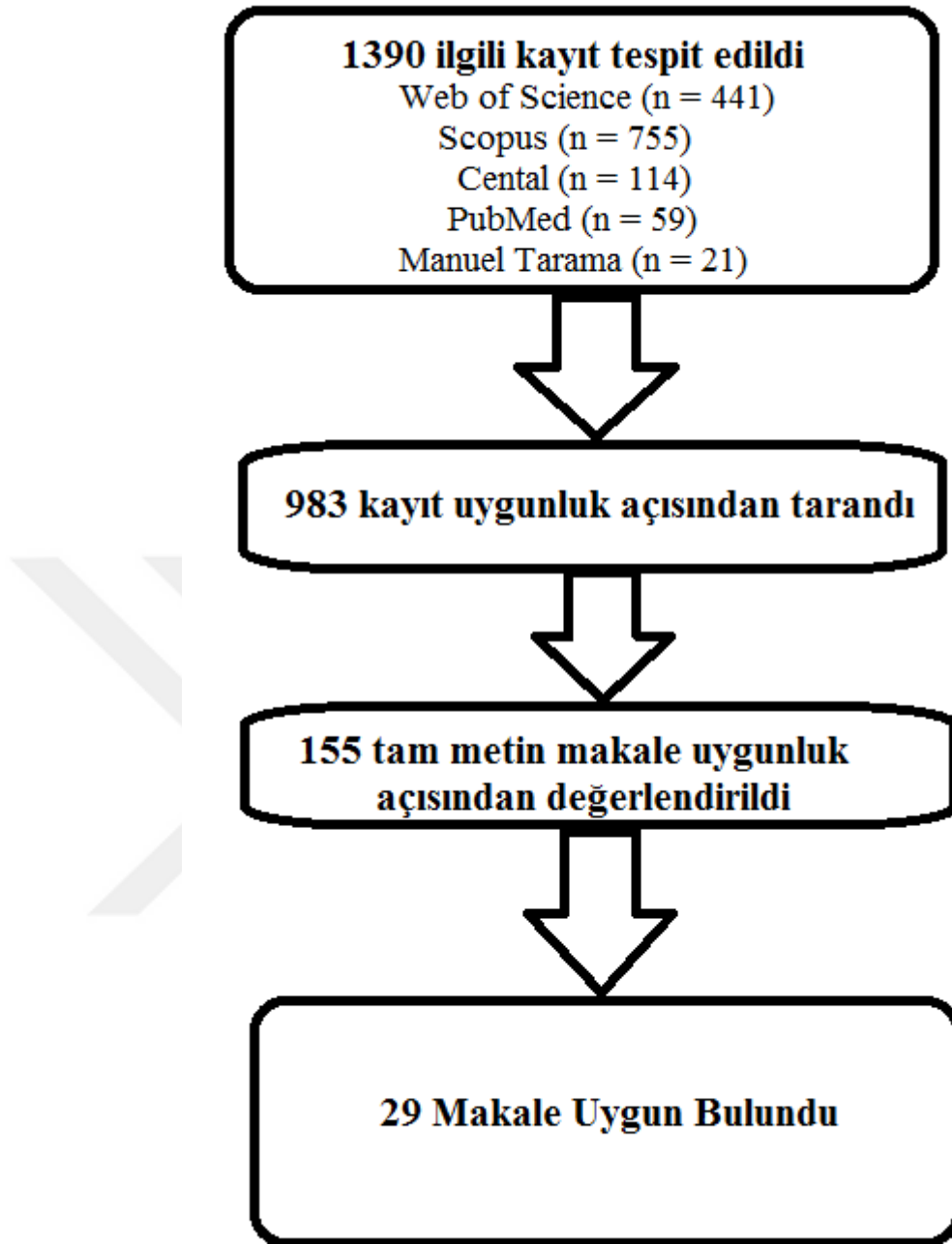
İlgili literatürü seçme süreci Şekil 1'de gösterilmiştir. Çeşitli elektronik veri tabanlarında yaptığımız aramalar sonucunda toplam 1.390 kayıt tespit edildi. Bu kayıtların nereden geldiğinin dökümü şöyledir: PubMed (59), Scopus (755), Web of

Science core collection (441), Central (Cochrane central register of controlled trials) (114) ve referans listelerinin manuel aramaları (21).

Mükerrer 407 kayıt çıkarıldıktan sonra, uygunluk değerlendirmesi için 983 kayıt kalmıştır. Bunlardan 828'i seçim kriterlerine göre hariç tutulmuştur. Dışlamalar aşağıdaki nedenlerle yapılmıştır:

- Kediler, köpekler, deniz hayvanları ve böcekler gibi hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar (48).
- Akut veya kronik hastalıkları/durumları olan sağlıklı katılımcılar üzerinde diyet müdahalelerini içeren çalışmalar (14).
- Proteinin etkilerinin birincil odak noktası olmadığı çalışmalar (35).
- Düşük proteinli veya protein eksikliği olan/kısıtlı diyetlere odaklanan çalışmalar (23).
- Uygun olmayan kontrollere (lif) ve deneysel tasarımlara (6) sahip çalışmalar.

Sonuç olarak, 29 çalışma tüm kriterleri karşılamış ve bu sistematik incelemeye dahil edilmiştir. Bunlar 6 fare çalışması, 7 domuz çalışması, 15 sıçan çalışması ve 1 adet de in vitro çalışmadan oluşmaktadır. Bu çalışmaların ayrıntılı tartışmaları sonraki bölümlerde bulunabilir ve bibliyometrik bilgileri Tablo 2'de özetlenmiştir.



**Şekil 6.** Çalışmaları Belirleme ve Seçme Sürecini Detaylandıran Akış Şeması

**Tablo 2.** Proteinden zengin diyetin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkisi (Toplam mikrobiyotanın bir yüzdesi olarak temsil edilen göreceli bolluk olarak ifade edilir)

| <b>Model (Tür; Cinsiyet; Hayvanların Yaşı; İncelenen Hayvan Sayısı; Aklımasyon Dönemi; Besleme Dönemi)</b> | <b>Örnek ve Analitik Yöntem</b>                      | <b>Mikrobiyal Popülasyonlar Arttı: Filum (P), Aile (F), Cins (G), Tür (S)</b>                                                                                       | <b>Mikrobiyal Popülasyonlar Azaldı: Filum (P), Aile (F), Cins (G), Tür (S)</b>                                                                                              | <b>Kaynak</b>     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Sıçan (Sprague-Dawley; erkek; NA <sup>1</sup> ; 30; NA <sup>1</sup> ; 2 hafta)                             | Dışkı (qPCR <sup>2</sup> )                           | Lactobacillus (G) (Ca **)<br>Bifidobacterium (G) (Ca **)<br>Escherichia (G) (Ze, So **)                                                                             | Escherichia (G) * (Ca **)<br>Lactobacillus (G) (So, Ze **)<br>Bifidobacterium (G) (So, Ze **)                                                                               | (Qi vd. 2011)     |
| Domuz Yavruları (Pietrain; Büyük Beyaz × Landrace; erkek ve dişi; yeni doğmuş; 48; 1 hafta; 2 hafta)       | Bağırsak İçeriği; (qPCR <sup>2</sup> )               | Başlıca bağırsak mikrobiyotasının bileşiminde herhangi bir fark gözlenmemiştir.                                                                                     | Başlıca bağırsak mikrobiyotasının bileşiminde herhangi bir fark gözlenmemiştir.                                                                                             | (Boudry vd. 2013) |
| Sıçan (Wistar; erkek; NA 1; 16; 6 gün; 15 gün)                                                             | Dışkı içerik ve Kolonik içerik (qPCR 2 ve DGGE 2)    | Dışkı içeriği<br>Fusobacterium (G) (HP)                                                                                                                             | Dışkı içerik ve Kolonik içerik<br>Clostridium (G) (HP)<br>Dışkı içeriği<br>Escherichia coli (S) (HP)<br>Kolon içeriği<br>Bifidobacterium (G) (HP)<br>Fusobacterium (G) (HP) | (Liu vd. 2014)    |
| Sıçan (Wistar; erkek; 4-haftalık; 18; 7 gün; 16 gün)                                                       | Dışkı İçeriği (Pyrosequencing ve DGGE <sup>2</sup> ) | Firmicutes (P) (Ca *, So *, Fm *)<br>Turibacter (G) (Ca **)<br>Oscillibacter (G) (So **)<br>Lactobacillus (G) (Fm ***)                                              | Ruminococcaceae (F) (Ca **, Fm **)<br>Lactobacillaceae (F) (So **, Fm **)                                                                                                   | (An vd. 2014)     |
| Domuz Yavrusu (German Landrace × Piétrain; NA <sup>1</sup> ; 48; NA <sup>1</sup> ; 16 gün)                 | Dışkı ve İleal İçerik (qPCR <sup>2</sup> )           | Artan protein seviyesinin etkisi:<br>İleal<br>Lactobacillus (G) (Ca, Sm)<br>Bifidobakteriler (G) (Sm)<br>Fekal<br>Bacteroides (G) (Sm)<br>Bifidobakteriler (G) (Sm) | Artan protein seviyesinin etkisi:<br>İleal<br>Clostridium Küme XIVa (G) (Sm)<br>Bacteroides (G) (Sm)<br>Fekal<br>Clostridium Küme IV (G) (Sm)                               | (Rist vd. 2014)   |

|                                                                                 |                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   |
|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Sıçan (Sprague-Dawley; erkek; NA <sup>1</sup> ; 66; 7 gün; 90 gün)              | Dışkı İçeriği (Illumina dizileme teknolojisi <sup>3</sup> )  | Firmicutes (P) (Ca *, So *, Be *, Po *, Ch ***, Fi ***)<br>Fusobacteria (P) (Ca **)<br>Bacteroidetes (P) (So **)<br>Roseburia (G) (Ca **, So **)                                                                                                                                          | Fusobacteria (P) (So, Be, Po, Ch, Fi)<br>Bacteroidetes (P) (Ch **, Fi **)<br>Lactobacillus (G) (Ca **)                                                                                                                                                                       | (Zhu vd. 2015)    |
| Fare (Balb/c; dişi; 6 haftalık; 4; 1 hafta; 2 hafta)                            | Dışkı; (pyrosequencing)                                      | Bacteroidetes (P) (HP *)<br>Bacteroides (G) (HP *)<br>Parabacteroides (G) (HP)                                                                                                                                                                                                            | Firmicutes (P) (HP)<br>Lachnospiraceae (F) (HP *)<br>Ruminococcaceae (F) (HP)<br>Oscillibacter (G) (HP)<br>Enterococcus (G) (HP)                                                                                                                                             | (Kim vd. 2016)    |
| Sıçan (Sprague-Dawley; Erkek; 4- haftalık; 55; 7 gün; 14 gün)                   | Dışkı (Illumina dizileme teknolojisi <sup>3</sup> )          | Bacteroidetes (P) (Ca ***, So ***)<br>Spirochaetae (P) (Ca **)<br>Proteobacteria (P) (So **)<br>Firmicutes (P) (Po *, Fi *, Be ***)<br>Bacteroides (G) (Ca *, So ***)<br>Alloprevotella (G) (Po, Be, S **)<br>Blautia (G) (So **, Be **, Fi **)<br>Lactobacillus (G) (Be *, Fi *, Po ***) | Spirochaetae (P) (So, Po, Be, Fi)<br>Bacteroidetes (P) (Po, Fi, Be **)<br>Fusobacteria (P) (Po, Be, Fi)<br>Lactobacillus (G) (Ca **)<br>Treponema (G) (Po, Be, Fi, So **)<br>Bacteroides (G) (Be, Fi, Po **)<br>Fusobacterium (G) (Po, Be, Fi)<br>Alloprevotella (G) (Po **) | (Zhu vd. 2016)    |
| Domuz Yavrusu (Crossbred; erkek and dişi; 34 gün; 96; NA <sup>1</sup> ; 21 gün) | İleal İçerik (Illumina sekanslama teknolojisi <sup>3</sup> ) | Firmicutes (P) (SSm *, FSS *, SHSS *)<br>Lactobacillus (G) (SSm *, FSS *, SHSS *)<br>Turicibacter (G) (SSm *, FSS *, SHSS *)                                                                                                                                                              | Enterobacteriaceae (F) (SSm, FSS, SHSS)                                                                                                                                                                                                                                      | (Opheim vd. 2016) |

|                                                                      |                                                             |                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                     |                     |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Fare (C57BL/6J; erkek; 3-haftalık; 36; 1 hafta; 4 hafta)             | İleal içerik; (Illumina dizileme teknolojisi <sup>3</sup> ) | Bacteroidetes (P) (Sm ***)<br>Firmicutes (P) (Ca *, Dw *, Wgm *, Sdp ***, Ymw ***)<br>Actinobacteria (P) (Ca, Sdp, Dw **)<br>Proteobacteria (P) (Ca **)<br>Deferribacteres (P) (Sdp **)      | Firmicutes (P) (Sm **)<br>Bacteroidetes (P) (Ca, Dw, Sdp, Wgm, Ymw **)<br>Deferribacteres (P) (Dw **)<br>Proteobacteria (P) (Ymw **)                                                                                | (Kar vd. 2017)      |
| Sıçan (Sprague-Dawley; erkek; 3-haftalık; 190; 7 gün; 14 gün)        | Dışkı İçeriği (DGGE <sup>2</sup> )                          | 7. Gün<br>Robinsoniella peoriensis (S) (So, Be, Ch, Fi, Ca **, Po **)<br>Clostridium hathewayi (S) (Ca **, Be **)<br>Blautia wexlerae (S) (So **)<br>14. Gün<br>Blautia wexlerae (S) (So **) | 14. Gün<br>Robinsoniella peoriensis (S) (Ca, So, Be, Po, Ch, Fi,)<br>Clostridium hathewayi (S) (Ca, So, Be, Po, Ch, Fi,)<br>Akkermansia muciniphila (S) (So **)                                                     | (Zhao vd. 2017)     |
| Sıçan (Wistar; male; NA <sup>1</sup> ; 20; 1 hafta; 6 hafta)         | Dışkı (qPCR <sup>2</sup> )                                  | 1. Hafta<br>Lactobacillus (G) (HP)<br>Bifidobacterium (G) (HP)                                                                                                                               | 2. Hafta<br>Prevotella (G) (HP)<br>Lactobacillus (G) (HP)<br>Bifidobacterium (G) (HP)<br>4. Hafta<br>Prevotella (G) (HP)<br>Bifidobacterium (G) (HP)<br>6. Hafta<br>Bifidobacterium (G) (HP)<br>Prevotella (G) (HP) | (Mu vd. 2017)       |
| Sıçan (Wistar Han; erkek; 7-haftalık; 16; NA <sup>1</sup> ; 3 hafta) | İleal İçerik, Dışkı İçeriği (Illumina sekanslama)           | İleal<br>Firmicutes (P) (Lfe *, Gfe *)<br>Proteobacteria (P) (Lfe, Gfe)                                                                                                                      | İleal<br>Bacteroidetes (P) (Lfe, Gfe)<br>Actinobacteria (P) (Lfe, Gfe)                                                                                                                                              | (Beaumont vd. 2017) |

|                                                             |                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                     |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
|                                                             | teknolojisi <sup>3)</sup>                                         | Lactobacillus (G) (Lfe)<br>Bifidobacterium (G) (Gce)<br>Dışkı<br>Bacteroidetes (P) (Lfe *, Gfe *)<br>Firmicutes (P) (Lfe, Gfe)<br>Lactobacillus (G) (Lfe)<br>Coprococcus (G) (Lfe)<br>Verrucomicrobia (P) (Gce)<br>Bifidobacterium (G) (Gce)<br>Cecal Mucus Coprococcus (G) (Lfe, Gce)<br>Lactobacillus (G) (Lfe)<br>Bifidobacterium (G) (Gce) | Bifidobacterium (G) (Lfe)<br>Lactobacillus (G) (Gce)<br>Dışkı<br>Proteobacteria (P) (Lfe, Gfe)<br>Deferribacteres (P) (Lfe, Gfe)<br>Cyanobacteria (P) (Lfe, Gfe)<br>Verrucomicrobia (P) (Lfe) Bifidobacterium (G) (Lfe)<br>Lactobacillus (G) (Gce) Coprococcus (G) (Gce)<br>Cecal Mucus Bifidobacterium (G) (Lfe)<br>Oscillospira (G) (Lfe) Lactobacillus (G) (Gce)<br>Coprococcus (G) (Gce) |                     |
| Sıçan (Sprague-Dawley; Erkek; 4-haftalık 32; 7 gün; 90 gün) | Bağırsak İçeriği (Illumina Sekanslama Teknolojisi <sup>3)</sup> ) | Firmicutes (P) (Ca ***)<br>Bacteroidetes (P) (So, Be, Ch **)<br>Spirochaeta (P) (Ch, So **)<br>Proteobacteria (P) (Be **)<br>Tenericutes (P) (Ch **)<br>Lactobacillus (G) (Ch **)                                                                                                                                                              | Bacteroidetes (P) (Ca **)<br>Firmicutes (P) (So*, Be*, Ch *****)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | (Zhu ve ark., 2017) |
| Sıçan (Wistar Han; erkek; 7-haftalık; 40; 1 hafta; 3 hafta) | Dışkı (Illumina sekanslama teknolojisi <sup>3)</sup> )            | Firmicutes (P) (Lfe *, Gfe *)<br>Bacteroidetes (P) (Lfe, Gfe)<br>Parabacteroides (G) (Lfe, Gfe)<br>Clostridium Cluster Xiv (G) (Gfe)<br>Bifidobacterium (G) (Gfe)<br>Sutterella (G) (Gfe)                                                                                                                                                      | Proteobacteria (P) (Lfe, Gfe)<br>Actinobacteria (P) (Lfe, Gfe)<br>Deferribacteres (P) (Lfe, Gfe)<br>Tenericutes (P) (Lfe, Gfe)<br>Parasutterella (G) (Lfe, Gfe)<br>Clostridium Cluster Xiv (G) (Lfe) Bifidobacterium (G) (Lfe)                                                                                                                                                               | (Han ve ark., 2018) |
| Fare (C57BL/6J; erkek; 4-hafta-; 60; 2 hafta; 8 ay)         | Dışkı İçerdiği (Illumina dizileme teknolojisi <sup>3)</sup> )     | Firmicutes (P) (Ca *, Dpp *, Spp *, Cpp *)<br>Bacteroidetes (P) (So, Esp, Dpp, Spp, Cpp)<br>Proteobakteriler (P) (So, Spp, Cpp)<br>Aktinobakteriler (P) (So **, Esp **)<br>Muribaculaceae-Norank (G) (So, Esp, Dpp, Spp, Cpp)<br>Lactobacillus (G) (So **)                                                                                     | Bacteroidetes (P) (Ca **)<br>Firmicutes (P) (So ****, Esp *****)<br>Verrucomicrobia (P) (Cpp, Spp **)<br>Blautia (G) (Esp, Dpp, Spp, Cpp, So **)<br>Akermansia (G) (Cpp, Spp **)<br>Lachnospiraceae-Uncultured (G) (So **)                                                                                                                                                                   | (Xie ve ark., 2020) |

|                                                                                             |                                                               |                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                         |                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
|                                                                                             |                                                               | Faecalibaculum (G) (So *, Esp *, Dpp *, Cpp *, Spp ***)<br>Lachnospiraceae-Kültürsüz (G) (Dpp **)                                                                                                         | Lachnospiraceae Nk4a136 (G) (So **)<br>Lachnoclostridium (G) (So **)<br>Ruminiclostridium 9 (G) (So **) |                        |
| Sıçan (Sprague-Dawley; erkek; NA <sup>1</sup> ; 40; 1 hafta; 8 hafta)                       | Dışkı İçeriği (Illumina Sekanslama Teknolojisi <sup>3</sup> ) | Firmicutes (P) (Ca ***)<br>Actinobacteria (P) (Ca **)<br>Bacteroidetes (P) (Dew, Pew, Ca, Hew **)<br>Verrucomicrobia (P) (Pew, Ca, Hew **)<br>Proteobacteria (P) (Dew **)<br>Akkermansia (G) (Ca, Hew **) | Bacteroidetes (P) (Ca **)<br>Firmicutes (P) (Dew, Pew, Hew ****)<br>Actinobacteria (P) (Dew, Pew, Hew)  | (Yu ve ark., 2020)     |
| Domuz Yavrusu (Crossbred; 184 erkek and 152 dişi; 21-günlük; 336; NA <sup>1</sup> ; 21 gün) | İleal İçerik (Illumina sekanslama teknolojisi <sup>3</sup> )  | Firmicutes (P) (SW ***)<br>Proteobacteria (P) (MSSW, FSW **)<br>Actinobacteria (P) (MSSW **)                                                                                                              | Firmicutes (P) (FSW *, MSSW ****)<br>Actinobacteria (P) (SMW **, FSW **)<br>Proteobacteria (P) (SMW **) | (Ortman ve ark., 2020) |

|                                                                                                       |                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Domuz Yavrusu (Crossbred; male; NA <sup>1</sup> ; 24; NA <sup>1</sup> ; 10 gün)                       | Bağırsak İçeriği<br>(Illumina<br>Sekanslama<br>Teknolojisi <sup>3</sup> )                         | Firmicutes (P) (Dpmt *, ESm *, Cdcp ***)<br>Bacteroidetes (P) (Dpmt *, ESm *, Sdfm ***)<br>Proteobacteria (P) (Dpmt **)<br>Spirochaetes (P) (ESm, Sdfm)<br>Escherichia (G) (ESm, Sdfm, Dpmt **)<br>Clostridium (G) (Dpmt, Sdfm)<br>Campylobacter (G) (Dpmt **)<br>Faecalibacterium (G) (Dpmt **, ESm **)<br>Prevotella (G) (ESm ***, FM ***)<br>Roseburia (G) (Dpmt **)<br>Turibacter (G) (Dpmt **)<br>Gemmiger (G) (ESm)<br>Oscillospira (G) (ESm **)<br>Lactobacillus (G) (Cdcp **)<br>Megasphaera (G) (Cdcp **)<br>Bacteroides (G) (Sdfm **)<br>Parabacteroides (G) (Sdfm **)<br>Prevotella (G) (Sdfm ***)<br>Ruminococcus (G) (Sdfm **) | Spirochaetes (P) (Dpmt **, Cdcp **)<br>Proteobacteria (P) (Sdfm, ESm, Cdcp **)<br>Bacteroidetes (P) (Cdcp **)<br>Firmicutes (P) (Sdfm **)<br>Ruminococcus (G) (Dpmt **, SBM **) (Li ve ark., 2019)<br>Prevotella (G) (ESm ****, CDCP ****)<br>Roseburia (G) (Cdcp **)<br>Phascolarctobacterium (G) (Cdcp **)<br>Roseburia (G) (Cdcp **) |
|                                                                                                       |                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Domuz Yavrusu (Duroc × Landrace × Large White; dişi; NA <sup>1</sup> ; 72; NA <sup>1</sup> ; 46 days) | Bağırsak İçeriği<br>(Illumina<br>Sekanslama<br>teknolojisi <sup>3</sup> ve<br>qPCR <sup>2</sup> ) | Firmicutes (P) (Sm *, H1Sm *, H2Sm ***)<br>Bacteroidetes (P) (Sm **, H1Sm **)<br>Actinobacteria (P) (H1Sm **, H2Sm **)<br>Proteobacteria (P) (H2Sm **)<br>Bacteroides (G) (SM **)<br>Pseudobutyrvibrio (G) (H1Sm)<br>Oribacterium (G) (H1Sm)<br>Lactobacillus (G) (H2Sm, H1Sm **) Roseburia (G) (H2Sm, H1Sm **)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Bacteroidetes (P) (H2Sm **)<br>Streptococcus (G) (H2Sm, H1Sm **)<br>Treponema (G) (H2Sm, H1Sm **)<br>Bacteroides (G) (H2Sm, H1Sm **) (Yu ve ark., 2019)<br>Eubacterium (G) (H1Sm **)<br>Barnesiella (G) (H1Sm)<br>Oscillibacter (G) (H1Sm)                                                                                              |
|                                                                                                       |                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Domuz Yavrusu (Crossbred; dişi; 13-haftalık; 45; NA <sup>1</sup> ; 4 hafta)                           | Dışkı (qPCR <sup>2</sup> )                                                                        | Proteobacteria (P) (Ca *, Be ***)<br>Actinobacteria (P) (Ca **, Lu **)<br>Firmicutes (P) (Lu ***)<br>Bacteroidetes (P) (Lu **)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Bacteroidetes (P) (Ca *, Be ***)<br>Firmicutes (P) (Ca *, Be ***)<br>Proteobacteria (P) (Lu *)<br>Actinobacteria (P) (Be **)                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                                                       |                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | (Schutkowski ve ark., 2019)                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

|                                                                           |                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                           |                           |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| İnsan distal kolonunun in vitro kesikli fermantasyon modeli               | -                                                                         | Fusobacteria (P) (FP *, HFp24 *, HFp48 *, GFp48 *)<br>Bacteroidetes (P) (Fp **, HFp24 **)<br>Proteobacteria (P) (Fp, HFp24, HFp48, GFp24, GFp48)<br>Firmicutes (P) (HFp48)<br>Clostridium_sensu_stricto_1 (G) (HFp48 **)<br>Streptococcus (G) (HFp48 **)<br>Arcobacter (G) (HFP48 **)<br>Holdemania (G) (GFP48 **) | Proteobacteria (P) (Fp **)<br>Firmicutes (P) (Fp **, HFP **)<br>Bacteroidetes (P) (HFp24) | (Yang ve ark., 2018)      |
| Sıçan (Sprague-Dawley; erkek; NA <sup>1</sup> ; 40; 5 days; 21 days)      | Bağırsak İçeriği<br>(Illumina<br>Sekanslama<br>Teknolojisi <sup>3</sup> ) | Ruminococcaceae (P) (CC, CB)<br>Oscillibacter (G) (CB)                                                                                                                                                                                                                                                             | Marvinbryantia (G) (CC)                                                                   | (Van Hecke ve ark., 2021) |
| Fare (C57BL/6J; erkek; 6 veya 8-haftalık; 20; NA <sup>1</sup> ; 24 hafta) | Cecal contents;<br>Illumina<br>sequencing<br>technology <sup>3</sup>      | Actinobacteria (P) (HP)<br>Bifidobacterium (G) (HP)<br>Bacteroides (G) (HP)<br>Parabacteroides (G) (HP)<br>Oscillospira (G) (HP)                                                                                                                                                                                   | Saccharibacteria (P) (HP)                                                                 | (Snelson ve ark., 2021)   |

NA: Veri mevcut değil.

2 qPCR: Kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu. DGGE: Denatüre Edici Gradyan Jel Elektroforezi.

3 Illumina Dizileme Teknolojisi: Yüksek verimli bir dizileme yöntemi.

Diyet Grupları Hakkında Notlar:

\*: Bu popülasyon, söz konusu diyet grubunda en bol bulunan popülasyondur.

\*\*: Bu popülasyon, diğer tüm diyet gruplarıyla karşılaştırıldığında o diyet grubunda ya en çok ya da en az bulunan popülasyondur.

\*\*\*: Bu popülasyon, söz konusu diyet grubunda ve diğer diyet gruplarıyla karşılaştırıldığında en bol bulunan popülasyondur.

\*\*\*\*: Bu popülasyon diğer diyet gruplarına kıyasla en az bulunan popülasyondur ancak kendi diyet grubu içinde en fazla bulunan popülasyondur.

## 5. TARTIŞMA

Beslenme ve gastrointestinal (GI) mikrobiyota arasındaki karmaşık ilişki son yıllarda büyük ilgi görmektedir. İnsan gastrointestinal sistemi, topluca bağırsak mikrobiyotası olarak bilinen geniş ve çeşitli bir mikroorganizma topluluğunu barındırır. Bu mikroorganizmalar sindirim, bağışıklık fonksiyonu ve metabolizma gibi çeşitli fizyolojik süreçleri etkileyerek sağlığın korunmasında önemli bir rol oynamaktadır. Birincil faktör olarak beslenme, bağırsak mikrobiyotasının bileşimini ve işlevini derinden etkiler ve bu da genel sağlık ve hastalık durumlarını etkiler.

Bağırsak mikrobiyotası bakteriler, arkealar, virüsler ve mantarlardan oluşur ve bakteriler en çok çalışılan bileşendir. Bu mikrobiyal toplulukların bileşimi son derece dinamiktir ve diyet, yaş, genetik ve çevresel koşullar dahil olmak üzere çok sayıda faktörden etkilenebilir. Özellikle diyet, mikrobiyota kompozisyonunu hızla değiştirebilen önemli bir değiştirilebilir faktördür. Lifler, yağlar, proteinler ve polifenoller gibi farklı diyet bileşenleri, belirli mikrobiyal grupların büyümesini seçici olarak teşvik ederek mikrobiyota profilinde önemli değişikliklere yol açabilir.

Diyet çeşitliliği, mikrobiyota üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Beslenme tarzları, mikrobiyota yapısını ve fonksiyonunu belirgin şekilde etkileyebilir. Örneğin, yüksek düzeyde doymuş yağ, şeker ve düşük lif içeren Batı tarzı diyetlerin, bağırsak mikrobiyotasında inflamasyon ve disbiyoz ile ilişkili değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir (Kim vd., 2019). Buna karşılık, lif açısından zengin vejeteryan diyetlerin, koruyucu mikroorganizmaların oranını artırdığı ve sağlıklı mikrobiyota profillerini desteklediği bulunmuştur (Cani ve Delzenne, 2009).

Diyetin mikrobiyota üzerindeki etkileri, sadece bakteriyel çeşitliliği değil, aynı zamanda mikrobiyal metabolizma üzerinde de önemli değişiklikler yapabilir. Yüksek lif içeren diyetlerin, kısa zincirli yağ asitlerinin üretimini artırarak insülin duyarlılığını iyileştirebileceği ve obezite riskini azaltabileceği görülmektedir (Rios-Covian vd., 2015). Ayrıca, bitkisel bazlı diyetler ve probiyotiklerin, mikrobiyota dengesini desteklediği ve bağırsak sağlığını iyileştirdiği öne sürülmektedir (Sheflin vd., 2014). Bu derlemede, beslenmenin bağırsak mikrobiyotasını hangi yollarla değiştirebileceğini incelenmiştir. Son çalışmalar ışığında, bağırsak florasının bileşiminin yalnızca bireyin genetik yapısı tarafından belirlendiği fikrini artık çürütülmüştür. Her bireyin diyet

seçiminin bağırsak mikrobiyotasını nasıl önemli ve kayda değer bir şekilde etkilediği açıktır. Giderek daha fazla verinin işaret ettiği gibi, diyet, tıpkı antibiyotikler gibi, gastrointestinal hastalıklar üzerinde ikili bir etkiye sahip bir mikrobiyom modölatörü olarak sınıflandırılabilir (Rajilic-Stojanovic vd., 2015; Cammarota vd., 2014).

Yüksek yağlı bir diyetin "enflamatuvar" florayı nasıl teşvik edebileceği gösterilmiştir. (Maruvada vd., 2017) Yağ oranı yüksek ve lif açısından fakir olan Batı diyeti, dünyanın diğer bölgelerine hızla yayılmaktadır. Benzer şekilde, iltihaplı hastalıklar da birkaç yıl önce daha az göröldükleri bölgelerde bile daha yaygın hale gelmektedir. Bu iki gözlem arasında bir bağlantı olabilir ve bu bağlantı diyet ile sembolize edilebilir ancak bunu kanıtlamak için bu alanda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bireyin diyeti, mukozal bariyer bütönlüğünü etkileyerek bazı hastalıklara yol açabilir. Çalışmalar, İBS'nin çeşitli patofizyolojik mekanizmalarla ilişkilendirilebileceğini, bunlar arasında mukozal inflamasyon, gıda intoleransı ve aşırı duyarlılığın yer aldığını göstermektedir. Özellikle, alerjik hastalıkların İBS ile olan ilişkisi dikkat çekmektedir. Alımlar ve sistemik alerjik reaksiyonlar, bağırsak mukozasında inflamatuvar değişikliklere neden olabilir ve bu da İBS'nin gelişimine katkıda bulunabilir (Farhadi vd., 2007; Lee vd., 2016).

Alerjik hastalıkları olan bireylerde İBS prevalansının yüksekliği, bu iki hastalık arasında olası bir bağlantı olduğuna işaret etmektedir. Bununla birlikte, bu bağlantı üzerinde farklı sonuçlar bildiren çalışmalar mevcuttur. Özellikle, atopik hastalıklardan alerjik rinit (AR) ve atopik dermatit (AD) ile İBS arasındaki ilişki belirgin şekilde ortaya çıkmıştır. Alerjik rinit ve atopik dermatit gibi atopik hastalıkların, İBS ile komorbid olma olasılığının arttığını gösteren birçok çalışma mevcuttur (Tan vd., 2017; Jones vd., 2014; Tsai vd., 2018). Alerjik hastalıklar ile İBS arasındaki ilişkiyi daha iyi anlamak için daha standartlaştırılmış tanı kriterleri ve daha büyük örneklem grupları ile yürütölen çalışmaların yapılması önemlidir.

## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Artan kanıtlar, bağırsak mikrobiyotasının ve mikrobiyal metabolitlerinin insan sağlığında önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Bağırsak mikrobiyotası kişiden kişiye değişir ve yetişkinlerde nispeten stabil olsa da değişikliklere açıktır. Mikrobiyal kompozisyondaki bu değişiklikler, zenginlik ve çeşitlilik açısından, diyetten önemli ölçüde etkilenmektedir. Tek tek besinler mikrobiyotayı etkileyebilirken, genel beslenme düzeninin bağırsak mikrobiyotası ve dolayısıyla insan sağlığı üzerinde daha önemli bir etkiye sahip olduğu açıktır.

Bununla birlikte, diyet ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişki karmaşıktır ve bu etkileşimin nasıl olumlu veya olumsuz sağlık sonuçlarına yol açabileceğini anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Gıda ve bileşenlerinin bağırsak mikrobiyotasını etkileme mekanizmaları büyük ölçüde bilinmemektedir. Bu mekanizmaları ortaya çıkarmak için, in vitro kültür hücreleri, hayvan modelleri ve insan deneyleri kullanılarak daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Yeni nesil dizileme ve metagenomik yaklaşımları, bu karmaşık mikrobiyal toplulukların genetik bileşimi ve işlevi hakkındaki anlayışımızı ilerletmede çok önemli olacaktır.

Bu çalışmalar aynı zamanda bağırsak mikrobiyotasını kişiselleştirmenin ve sağlığı optimize etmek için diyetleri veya gıda bileşenlerini uyarlamanın yolunu açacaktır. Bununla birlikte, diyet-bağırsak mikrobiyota etkileşimi üzerine yapılan araştırmaların çoğunun hayvan modellerinde yürütüldüğünü ve bu bulguların doğrudan insanlara uygulanmasını zorlaştırdığını belirtmek önemlidir. Bu nedenle, hayvan araştırmalarının ortaya koyduğu sonuçları doğrulamak için daha iyi tanımlanmış diyet müdahale çalışmalarına ihtiyaç vardır.

İlginç bir şekilde, bu araştırmalar gıda teknolojisi uzmanları, beslenme uzmanları, mikrobiyologlar, genetikçiler, klinisyenler ve diğerlerinden gelen verileri entegre eden multidisipliner bir yaklaşım gerektirecektir. Bu işbirlikçi çaba, özellikle metabolik hastalıklarla ilgili olarak insan sağlığını daha iyi anlamak ve iyileştirmek için umut verici bir yolu temsil etmektedir.

## 6. KAYNAKÇA

- Abulizi, N., Quin, C., Brown, K., Chan, Y. K., Gill, S. K., & Gibson, D. L. (2019). Gut mucosal proteins and bacteriome are shaped by the saturation index of dietary lipids. *Nutrients*, 11(2), 418-442.
- Adler, C. J., Dobney, K., Weyrich, L. S., Kaidonis, J., Walker, A. W., Haak, W., ... & Cooper, A. (2013). Sequencing ancient calcified dental plaque shows changes in oral microbiota with dietary shifts of the Neolithic and Industrial revolutions. *Nature genetics*, 45(4), 450-455.
- Allam-Ndoul, B., Castonguay-Paradis, S., & Veilleux, A. (2020). Gut microbiota and intestinal trans-epithelial permeability. *International journal of molecular sciences*, 21(17), 6402-6416.
- Álvarez-Cilleros, D., Ramos, S., Goya, L., & Martín, M. Á. (2018). Colonic metabolites from flavanols stimulate nitric oxide production in human endothelial cells and protect against oxidative stress-induced toxicity and endothelial dysfunction. *Food and chemical toxicology*, 115, 88-97.
- Amenyogbe, N., Kollmann, T. R., & Ben-Othman, R. (2017). Early-life host-microbiome interphase: the key frontier for immune development. *Frontiers in pediatrics*, 5, 111-123.
- An, C., Kuda, T., Yazaki, T., Takahashi, H., & Kimura, B. (2014). Caecal fermentation, putrefaction and microbiotas in rats fed milk casein, soy protein or fish meal. *Applied microbiology and biotechnology*, 98, 2779-2787.
- Ananthakrishnan A. N., Singal A. G., Chang L. (2019). The gut microbiome and digestive health - a new frontier. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 17, 215–217.
- Ard, J. D., Miller, G., & Kahan, S. (2016). Nutrition interventions for obesity. *Medical Clinics*, 100(6), 1341-1356.
- Backhed, F., Ley, R. E., Sonnenburg, J. L., Peterson, D. A., & Gordon, J. I. (2005). Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*, 307(5717), 1915-1920.
- Bansal, P. J., Moparty, B., DeMeo, M. T., Farhadi, A., Keshavarzian, A., & Tobin, M. C. (2003). Atopic dermatitis as an allergic marker for irritable bowel syndrome. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2(111), s157.
- Bäumler, A. J., & Sperandio, V. (2016). Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. *Nature*, 535(7610), 85-93.
- Beaumont, M., Jaoui, D., Douard, V., Mat, D., Koeth, F., Goustard, B., ... & Leclerc, M. (2017). Structure of protein emulsion in food impacts intestinal microbiota, caecal luminal content composition and distal intestine characteristics in rats. *Molecular nutrition & food research*, 61(10), 170-178.

- Bendezú, R. A., Barba, E., Burri, E., Cisternas, D., Accarino, A., Quiroga, S., ... & Azpiroz, F. (2016). Colonic content in health and its relation to functional gut symptoms. *Neurogastroenterology & Motility*, 28(6), 849-854.
- Bengmark, S. (1998). Ecological control of the gastrointestinal tract. The role of probiotic flora. *Gut*, 42(1), 2-7.
- Berg, G., Rybakova, D., Fischer, D., Cernava, T., Vergès, M. C. C., Charles, T., ... & Schlöter, M. (2020). Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome*, 8, 1-22.
- Borges, M. S., Chacón, R. S., Hulett, A. C., Fonseca, F. C., Iraola, V., & Caldas, E. F. (2011). Anafilaxia oral por alimentos contaminados por ácaros (síndrome de las panquecas). *Gaceta Médica de Caracas*, 119(2), 113-119.
- Boudry, G., Jamin, A., Chatelais, L., Gras-Le Guen, C., Michel, C., & Le Huërou-Luron, I. (2013). Dietary protein excess during neonatal life alters colonic microbiota and mucosal response to inflammatory mediators later in life in female pigs. *The Journal of nutrition*, 143(8), 1225-1232.
- Boulangé, C. L., Neves, A. L., Chilloux, J., Nicholson, J. K., & Dumas, M. E. (2016). Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome medicine*, 8, 1-12.
- Brown, K., DeCoffe, D., Molcan, E., & Gibson, D. L. (2012). Diet-induced dysbiosis of the intestinal microbiota and the effects on immunity and disease. *Nutrients*, 4(8), 1095-1119.
- Browne H. P., Forster S. C., Anonye B. O., Kumar N., Neville B. A., Stares M. D., et al. (2016). Culturing of ‘unculturable’ human microbiota reveals novel taxa and extensive sporulation. *Nature*. 533, 543–546.
- Bud R. (2007). Antibiotics: the epitome of a wonder drug. *BMJ*. 3(1), s6.
- Caesar, R., Tremaroli, V., Kovatcheva-Datchary, P., Cani, P. D., & Bäckhed, F. (2015). Crosstalk between gut microbiota and dietary lipids aggravates WAT inflammation through TLR signaling. *Cell metabolism*, 22(4), 658-668.
- Caffarelli, C., Deriu, F. M., Terzi, V., Perrone, F., de Angelis, G., & Atherton, D. J. (2000). Gastrointestinal symptoms in patients with asthma. *Archives of disease in childhood*, 82(2), 131-135.
- Camilleri, M., Lee, J. S., Viramontes, B., Bharucha, A. E., & Tangalos, E. G. (2000). Insights into the pathophysiology and mechanisms of constipation, irritable bowel syndrome, and diverticulosis in older people. *Journal of the American Geriatrics Society*, 48(9), 1142-1150.
- Canyelles, M., Tondo, M., Cedó, L., Farràs, M., Escolà-Gil, J. C., & Blanco-Vaca, F. (2018). Trimethylamine N-oxide: a link among diet, gut microbiota, gene regulation of liver and intestine cholesterol homeostasis and HDL function. *International journal of molecular sciences*, 19(10), 3228-3245.

- Chan, Y. K., Estaki, M., & Gibson, D. L. (2013). Clinical consequences of diet-induced dysbiosis. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 63(2), 28-40.
- Chang, C., & Lin, H. (2016). Dysbiosis in gastrointestinal disorders. *Best practice & research Clinical gastroenterology*, 30(1), 3-15.
- Charoenngam, N., Shirvani, A., Kalajian, T. A., Song, A., & Holick, M. F. (2020). The effect of various doses of oral vitamin D3 supplementation on gut microbiota in healthy adults: a randomized, double-blinded, dose-response study. *Anticancer Research*, 40(1), 551-556.
- Cho, I., Yamanishi, S., Cox, L., Methé, B. A., Zavadil, J., Li, K., ... & Blaser, M. J. (2012). Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Nature*, 488(7413), 621-626.
- Choo, J. M., Kanno, T., Zain, N. M. M., Leong, L. E., Abell, G. C., Keeble, J. E., ... & Rogers, G. B. (2017). Divergent relationships between fecal microbiota and metabolome following distinct antibiotic-induced disruptions. *Msphere*, 2(1), 10-1128.
- Claesson, M. J., Cusack, S., O'Sullivan, O., Greene-Diniz, R., de Weerd, H., Flannery, E., ... & O'Toole, P. W. (2011). Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(1), 4586-4591.
- Claesson, M. J., Jeffery, I. B., Conde, S., Power, S. E., O'connor, E. M., Cusack, S., ... & O'toole, P. W. (2012). Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*, 488(7410), 178-184.
- Cohen, S., Berkman, N., Picard, E., Levi, T., Derazne, E., Tzur, D., ... & Goldberg, S. (2016). Co-morbidities and cognitive status in a cohort of teenagers with asthma. *Pediatric pulmonology*, 51(9), 901-907.
- Cole, J. A., Rothman, K. J., Cabral, H. J., Zhang, Y., & Farraye, F. A. (2007). Incidence of IBS in a cohort of people with asthma. *Digestive diseases and sciences*, 52, 329-335.
- Colman, R. J., Rosario, N. B. S., Gutierrez Bonilla, A., Benavidez Alvarez, G., Benavidez Alvarez, J., Uy, V. P., ... & Rubin, D. H. (2018). Prevalence of functional GI disorders among pediatric patients with persistent asthma. *Journal of digestive diseases*, 19(9), 522-528.
- Conlon, M. A., & Bird, A. R. (2014). The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. *Nutrients*, 7(1), 17-44.
- Cotillard, A., Kennedy, S. P., Kong, L. C., Prifti, E., Pons, N., Le Chatelier, E., ... & Ehrlich, S. D. (2013). Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature*, 500(7464), 585-588.
- Cremonini, F., & Talley, N. J. (2005). Irritable bowel syndrome: epidemiology, natural history, health care seeking and emerging risk factors. *Gastroenterology Clinics*, 34(2), 189-204.

- Cunha, A.J., Leite, Á.J., Almeida, I.S. (2015). The pediatrician's role in the first thousand days of the child: the pursuit of healthy nutrition and development. *J Pediatr (Rio J)*, 91(6), 44-51.
- David, L. A., Maurice, C. F., Carmody, R. N., Gootenberg, D. B., Button, J. E., Wolfe, B. E., ... & Turnbaugh, P. J. (2014). Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, 505(7484), 559-563.
- De Angelis, M., Ferrocino, I., Calabrese, F. M., De Filippis, F., Cavallo, N., Siragusa, S., ... & Cocolin, L. (2020). Diet influences the functions of the human intestinal microbiome. *Scientific reports*, 10(1), 4247-4254.
- De Filippis, F., Pellegrini, N., Vannini, L., Jeffery, I. B., La Storia, A., Laghi, L., ... & Ercolini, D. (2016). High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut*, 65(11), 1812-1821.
- De Filippo, C., Cavalieri, D., Di Paola, M., Ramazzotti, M., Poullet, J. B., Massart, S., ... & Lionetti, P. (2010). Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(33), 14691-14696.
- Demirel, M. D., ve Karabudak, E. (2019). Diyetin Mikrobiyotaya Etkisi ve Obeziteye Yansımaları. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, (1), 1-7.
- Den Besten, G., Van Eunen, K., Groen, A. K., Venema, K., Reijngoud, D. J., & Bakker, B. M. (2013). The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *Journal of lipid research*, 54(9), 2325-2340.
- Dethlefsen L., Relman D. A. (2011). Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 108(1), 4554–4561.
- Dinu, M., Pagliai, G., Casini, A., & Sofi, F. (2018). Mediterranean diet and multiple health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. *European journal of clinical nutrition*, 72(1), 30-43.
- Do, M. H., Lee, E., Oh, M. J., Kim, Y., & Park, H. Y. (2018). High-glucose or-fructose diet cause changes of the gut microbiota and metabolic disorders in mice without body weight change. *Nutrients*, 10(6), 761.
- Egan, M., & Atkins, D. (2018). What is the relationship between eosinophilic esophagitis (EoE) and aeroallergens? Implications for allergen immunotherapy. *Current allergy and asthma reports*, 18, 1-7.
- Ekici, A., Guliter, S., Ekici, M., Kalpaklioglu, F., Kara, T., Keles, H., ... & Kocyigit, P. (2005). Irritable bowel syndrome in young and elderly patients with stable asthma. *Digestive and liver disease*, 37(10), 773-778.
- Enck, P., Aziz, Q., Barbara, G. et al. (2016). Irritable bowel syndrome. *Nat Rev Dis Primers*, 2, 16014-16018.

- Fang, Z. Y., Zhang, H. T., Lu, C., Lu, Q. M., Yu, C. H., & Wang, H. Y. (2018). Association between allergic diseases and irritable bowel syndrome: a retrospective study. *International Archives of Allergy and Immunology*, 177(2), 153-159.
- Farhadi, A., Fields, J. Z., & Keshavarzian, A. (2007). Mucosal mast cells are pivotal elements in inflammatory bowel disease that connect the dots: stress, intestinal hyperpermeability and inflammation. *World journal of gastroenterology: WJG*, 13(22), s3027.
- Foliaki S., Pearce N., Bjorksten B., Mallol J., Montefort S., von Mutius E., et al. (2009). Antibiotic use in infancy and symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children 6 and 7 years old: International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase III. *J. Allergy Clin. Immunol.* 124, 982–989.
- Fraga, C. G., Croft, K. D., Kennedy, D. O., & Tomás-Barberán, F. A. (2019). The effects of polyphenols and other bioactives on human health. *Food & function*, 10(2), 514-528.
- Fritscher-Ravens, A., Pflaum, T., Mösing, M., Ruchay, Z., Röcken, C., Milla, P. J., ... & Schuppan, D. (2019). Many patients with irritable bowel syndrome have atypical food allergies not associated with immunoglobulin E. *Gastroenterology*, 157(1), 109-118.
- Garcia-Mantrana, I., Selma-Royo, M., Alcantara, C., & Collado, M. C. (2018). Shifts on gut microbiota associated to mediterranean diet adherence and specific dietary intakes on general adult population. *Frontiers in microbiology*, 9, 890-982.
- Garlapati, R. R., Lee, H. P., Chong, F. H., & Wang, D. Y. (2009). Indicators for the correct usage of intranasal medications: a computational fluid dynamics study. *The Laryngoscope*, 119(10), 1975-1982.
- Ge, Y., Lin, S., Li, B., Yang, Y., Tang, X., Shi, Y., ... & Le, G. (2020). Oxidized pork induces oxidative stress and inflammation by altering gut microbiota in mice. *Molecular nutrition & food research*, 64(2), e1901012.
- Gensollen, T., Iyer, S. S., Kasper, D. L., & Blumberg, R. S. (2016). How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science*, 352(6285), 539-544.
- Ghosh, T. S., Rampelli, S., Jeffery, I. B., Santoro, A., Neto, M., Capri, M., ... & O'Toole, P. W. (2020). Mediterranean diet intervention alters the gut microbiome in older people reducing frailty and improving health status: the NU-AGE 1-year dietary intervention across five European countries. *Gut*, 69(7), 1218-1228.
- Gibson, G. R., Hutkins, R., Sanders, M. E., Prescott, S. L., Reimer, R. A., Salminen, S. J., ... & Reid, G. (2017). Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 14(8), 491-502.

- Giedraitienė, A., Vitkauskienė, A., Naginienė, R., & Pavilonis, A. (2011). Antibiotic resistance mechanisms of clinically important bacteria. *Medicina*, 47(3), 19-25.
- Gilbert J. A., Blaser M. J., Caporaso J. G., Jansson J. K., Lynch S. V., Knight R. (2018). Current understanding of the human microbiome. *Nat. Med.* 24, 392–400.
- Gill, S. R., Pop, M., DeBoy, R. T., Eckburg, P. B., Turnbaugh, P. J., Samuel, B. S., ... & Nelson, K. E. (2006). Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *science*, 312(5778), 1355-1359.
- Gowd, V., Bao, T., Wang, L., Huang, Y., Chen, S., Zheng, X., ... & Chen, W. (2018). Antioxidant and antidiabetic activity of blackberry after gastrointestinal digestion and human gut microbiota fermentation. *Food chemistry*, 269, 618-627.
- Grice, E. A., & Segre, J. A. (2012). The human microbiome: our second genome. *Annual review of genomics and human genetics*, 13, 151-170.
- Guarner F. (2012). *The enteric microbiota* (San Rafael, CA: Morgan & Claypool Publishers).
- Guarner F. (2015). The gut microbiome: what do we know? *Clin. Liver Dis. (Hoboken)*. 5, 86–90.
- Guarner F., Malagelada J. R. (2003). Gut flora in health and disease. *Lancet*. 361, 512–519.
- Güney, R. ve Çınar N. (2017). Anne Sütü ve Mikrobiyota Gelişimi. *J Biotechnol and Strategic Health Re*, 1, 17-24.
- Han, K., Jin, W., Mao, Z., Dong, S., Zhang, Q., Yang, Y., ... & Zeng, M. (2018). Microbiome and butyrate production are altered in the gut of rats fed a glycated fish protein diet. *Journal of Functional Foods*, 47, 423-433.
- Hancox, R. J., Poulton, R., Taylor, D. R., Greene, J. M., McLachlan, C. R., Cowan, J. O., ... & Talley, N. J. (2006). Associations between respiratory symptoms, lung function and gastro-oesophageal reflux symptoms in a population-based birth cohort. *Respiratory research*, 7, 1-9.
- Heianza, Y., Ma, W., DiDonato, J. A., Sun, Q., Rimm, E. B., Hu, F. B., ... & Qi, L. (2020). Long-term changes in gut microbial metabolite trimethylamine N-oxide and coronary heart disease risk. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(7), 763-772.
- Hill, D. A., Grundmeier, R. W., Ramos, M., & Spergel, J. M. (2018). Eosinophilic esophagitis is a late manifestation of the allergic march. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 6(5), 1528-1533.
- Hold, G. L. (2014). Western lifestyle: A ‘master’ manipulator of the intestinal microbiota?. *Gut*, 63(1), 5-6.

- Ianiro, G., Mullish, B. H., Kelly, C. R., Kassam, Z., Kuijper, E. J., Ng, S. C., ... & Cammarota, G. (2020). Reorganisation of faecal microbiota transplant services during the COVID-19 pandemic. *Gut*, 69(9), 1555-1563.
- İpek, K. D., & Yılmaz, H. Ö. (2018). Diyetin ve karbonhidrat içeriğinin mikrobiyotaya etkisi. *Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 3(2), 29-39.
- Jones, M. P., Walker, M. M., Ford, A. C., & Talley, N. J. (2014). The overlap of atopy and functional gastrointestinal disorders among 23 471 patients in primary care. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 40(4), 382-391.
- Kar, S. K., Jansman, A. J., Benis, N., Ramiro-Garcia, J., Schokker, D., Kruijt, L., ... & Wells, J. M. (2017). Dietary protein sources differentially affect microbiota, mTOR activity and transcription of mTOR signaling pathways in the small intestine. *PLoS One*, 12(11), e0188282.
- Kennedy, T. M., Jones, R. H., Hungin, A. P. S., O'flanagan, H., & Kelly, P. (1998). Irritable bowel syndrome, gastro-oesophageal reflux, and bronchial hyper-responsiveness in the general population. *Gut*, 43(6), 770-774.
- Kim, B., Choi, H. N., & Yim, J. E. (2019). Effect of diet on the gut microbiota associated with obesity. *Journal of obesity & metabolic syndrome*, 28(4), 216.
- Kim, E., Kim, D. B., & Park, J. Y. (2016). Changes of mouse gut microbiota diversity and composition by modulating dietary protein and carbohydrate contents: a pilot study. *Preventive nutrition and food science*, 21(1), 57.
- Koban, B. U., Vural, E. Z. T., Işıtmangil, G., & Gönenç, I. (2017). Beslenme, diğer çevresel faktörler ve mikrobiyotanın obezite epigenetiğine etkileri. *The Journal of Turkish Family Physician*, 8(4), 108-117.
- Koeth, R. A., Lam-Galvez, B. R., Kirsop, J., Wang, Z., Levison, B. S., Gu, X., ... & Hazen, S. L. (2019). l-Carnitine in omnivorous diets induces an atherogenic gut microbial pathway in humans. *The Journal of clinical investigation*, 129(1), 373-387.
- Koh, A., & Bäckhed, F. (2020). From association to causality: the role of the gut microbiota and its functional products on host metabolism. *Molecular cell*, 78(4), 584-596.
- Kolodziejczyk, A. A., Zheng, D., & Elinav, E. (2019). Diet–microbiota interactions and personalized nutrition. *Nature Reviews Microbiology*, 17(12), 742-753.
- Kolodziejczyk, A. A., Zheng, D., & Elinav, E. (2019). Diet–microbiota interactions and personalized nutrition. *Nature Reviews Microbiology*, 17(12), 742-753.
- Kostovcikova, K., Coufal, S., Galanova, N., Fajstova, A., Hudcovic, T., Kostovcik, M., ... & Kverka, M. (2019). Diet rich in animal protein promotes pro-inflammatory macrophage response and exacerbates colitis in mice. *Frontiers in immunology*, 10, e446008.

- Kumari, M. V., Devanarayana, N. M., Amarasiri, L., & Rajindrajith, S. (2018). Association between functional abdominal pain disorders and asthma in adolescents: A cross-sectional study. *World Journal of Clinical Cases*, 6(15), 944-956.
- Kwak, H. S., Park, S. K., & Kim, D. S. (1996). Biostabilization of kefir with a nonlactose-fermenting yeast. *Journal of dairy science*, 79(6), 937-942.
- Lambrecht, B. N., & Hammad, H. (2017). The immunology of the allergy epidemic and the hygiene hypothesis. *Nature immunology*, 18(10), 1076-1083.
- Lange, K., Buerger, M., Stallmach, A., & Bruns, T. (2016). Effects of antibiotics on gut microbiota. *Digestive Diseases*, 34(3), 260-268.
- Lee, K. N., & Lee, O. Y. (2016). The role of mast cells in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology research and practice*, 2016(1), e2031480.
- Levchenko, A., Romaniuk, L., DuBuske, I., & Dubuske, L. (2018). Sensitization to House Dust Mites in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 141(2), 233-254.
- Li, R., Chang, L., Hou, G., Song, Z., Fan, Z., He, X., & Hou, D. X. (2019). Colonic microbiota and metabolites response to different dietary protein sources in a piglet model. *Frontiers in Nutrition*, 6, 151.
- Liu, X., Blouin, J. M., Santacruz, A., Lan, A., Andriamihaja, M., Wilkanowicz, S., ... & Davila, A. M. (2014). High-protein diet modifies colonic microbiota and luminal environment but not colonocyte metabolism in the rat model: the increased luminal bulk connection. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 307(4), 459-470.
- Liu, Y., Hou, Y., Wang, G., Zheng, X., & Hao, H. (2020). Gut microbial metabolites of aromatic amino acids as signals in host-microbe interplay. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 31(11), 818-834.
- Luckey, T. D. (1972). Introduction to intestinal microecology. *The American journal of clinical nutrition*, 25(12), 1292-1294.
- Ma, G., & Chen, Y. (2020). Polyphenol supplementation benefits human health via gut microbiota: A systematic review via meta-analysis. *Journal of Functional Foods*, 66, e103829.
- Magnusson, J., Lin, X. P., Dahlman-Höglund, A., Hanson, L. Å., Telemo, E., Magnusson, O., ... & Ahlstedt, S. (2003). Seasonal intestinal inflammation in patients with birch pollen allergy. *Journal of allergy and clinical immunology*, 112(1), 45-51.
- Mahan, L. K., & Raymond, J. L. (2019). Krause, Besin ve Beslenme Bakım Süreci. 14. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara.

- Marhuenda-Muñoz, M., Laveriano-Santos, E. P., Tresserra-Rimbau, A., Lamuela-Raventós, R. M., Martínez-Huélamo, M., & Vallverdú-Queralt, A. (2019). Microbial phenolic metabolites: Which molecules actually have an effect on human health?. *Nutrients*, 11(11), 2725.
- Martínez, I., Kim, J., Duffy, P. R., Schlegel, V. L., & Walter, J. (2010). Resistant starches types 2 and 4 have differential effects on the composition of the fecal microbiota in human subjects. *PloS one*, 5(11), e15046.
- Maruvada, P., Leone, V., Kaplan, L. M., & Chang, E. B. (2017). The human microbiome and obesity: moving beyond associations. *Cell host & microbe*, 22(5), 589-599.
- Meslier, V., Laiola, M., De Filippis, F., Roume, H., Quinquis, B., Giacco, R., ... & Ercolini, D. (2020). Mediterranean diet intervention in overweight and obese subjects lowers plasma cholesterol and causes changes in the gut microbiome and metabolome independently of energy intake. *Gut*, 69(7), 1258-1268.
- Million, M., Lagier, J. C., Yahav, D., & Paul, M. (2013). Gut bacterial microbiota and obesity. *Clinical Microbiology and Infection*, 19(4), 305-313.
- Mokkala, K., Houttu, N., Cansev, T., & Laitinen, K. (2020). Interactions of dietary fat with the gut microbiota: Evaluation of mechanisms and metabolic consequences. *Clinical nutrition*, 39(4), 994-1018.
- Moorthy, M., Chaiyakunapruk, N., Jacob, S. A., & Palanisamy, U. D. (2020). Prebiotic potential of polyphenols, its effect on gut microbiota and anthropometric/clinical markers: A systematic review of randomised controlled trials. *Trends in Food Science & Technology*, 99, 634-649.
- Moszak, M., Szulińska, M., & Bogdański, P. (2020). You are what you eat—the relationship between diet, microbiota, and metabolic disorders—a review. *Nutrients*, 12(4), 1096-1142.
- Mu, C., Yang, Y., Luo, Z., & Zhu, W. (2017). Temporal microbiota changes of high-protein diet intake in a rat model. *Anaerobe*, 47, 218-225.
- Mu, C., Yang, Y., Luo, Z., Guan, L., & Zhu, W. (2016). The colonic microbiome and epithelial transcriptome are altered in rats fed a high-protein diet compared with a normal-protein diet. *The Journal of nutrition*, 146(3), 474-483.
- Mukhopadhyay, I., Hansen, R., El-Omar, E. M., & Hold, G. L. (2012). IBD-what role do proteobacteria play? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 9, 219-230.
- Muralidharan, J., Galiè, S., Hernández-Alonso, P., Bulló, M., & Salas-Salvadó, J. (2019). Plant-based fat, dietary patterns rich in vegetable fat and gut microbiota modulation. *Frontiers in nutrition*, 6, 157-174.
- Natividad, J. M., & Verdu, E. F. (2013). Modulation of intestinal barrier by intestinal microbiota: pathological and therapeutic implications. *Pharmacological research*, 69(1), 42-51.

- Nazzaro, F., Fratianni, F., De Feo, V., Battistelli, A., Da Cruz, A. G., & Coppola, R. (2020). Polyphenols, the new frontiers of prebiotics. In *Advances in food and nutrition research*, 94, 35-89.
- Neish, A. S. (2009). Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology*, 136(1), 65-80.
- Nishijima, S., Suda, W., Oshima, K., Kim, S. W., Hirose, Y., Morita, H., & Hattori, M. (2016). The gut microbiome of healthy Japanese and its microbial and functional uniqueness. *DNA research*, 23(2), 125-133.
- Nybacka, S., Öhman, L., Störsrud, S., Mybeck, M., Böhn, L., Wilpart, K., ... & Simrén, M. (2018). Neither self-reported atopy nor IgE-mediated allergy are linked to gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology & Motility*, 30(10), e13379.
- O'Hara A. M., Shanahan F. (2006). The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep.* 7, 688–693.
- Okada, H., Kuhn, C., Feillet, H. and Bach, J.F. (2010). The “hygiene hypothesis” for autoimmune and allergic diseases: An update. *Clinical & Experimental Immunology*, 160(1) 1-9.
- Olén, O., Neuman, Å., Koopmann, B., Ludvigsson, J. F., Ballardini, N., Westman, M., ... & Bergström, A. (2014). Allergy-related diseases and recurrent abdominal pain during childhood—a birth cohort study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 40(11-12), 1349-1358.
- Opheim, M., Lenz Strube, M., Sterten, H., Øverland, M., & Kjos, N. P. (2016). Atlantic salmon (*Salmo salar*) protein hydrolysate in diets for weaning piglets— effect on growth performance, intestinal morphometry and microbiota composition. *Archives of animal nutrition*, 70(1), 44-56.
- Ortman, J., Sinn, S. M., Gibbons, W. R., Brown, M. L., DeRouchey, J. M., St-Pierre, B., ... & Levesque, C. L. (2020). Comparative analysis of the ileal bacterial composition of post-weaned pigs fed different high-quality protein sources. *animal*, 14(6), 1156-1166.
- Ozol, D., Uz, E., Bozalan, R., Türkay, C., & Yildirim, Z. (2006). Relationship between asthma and irritable bowel syndrome: role of food allergy. *Journal of Asthma*, 43(10), 773-775.
- Özdemir, A., & Demirel, Z. B. (2017). Beslenme ve mikrobiyota ilişkisi. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, 1, 25-33.
- Özden, A. (2010). Sağlıklı Yaşam İçin Yararlı Dost Bakteriler Probiyotik. *Ankara, Fersa Matbacılık*
- Panda S., El khader I., Casellas F., Lopez Vivancos J., Garcia Cors M., Santiago A., et al. (2014). Short-term effect of antibiotics on human gut microbiota. *PloS One* 9, e95476.

- Papandreou, C., Moré, M., & Bellamine, A. (2020). Trimethylamine N-oxide in relation to cardiometabolic health—cause or effect?. *Nutrients*, 12(5), 1330-1348.
- Park, J. E., Miller, M., Rhyne, J., Wang, Z., & Hazen, S. L. (2019). Differential effect of short-term popular diets on TMAO and other cardio-metabolic risk markers. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 29(5), 513-517.
- Pasteur L. (1885). Observations relatives à la note précédente de M. Duclaux. *C. R. Acad. Sci.* 100, 68–69.
- Popescu, F. D., & Vieru, M. (2018). The presence of aeroallergens in food products: a potential risk for the patient with allergic rhinitis. *Romanian Journal of Rhinology*, 8(29), 11-15.
- Powell, N., Huntley, B., Beech, T., Knight, W., Knight, H., & Corrigan, C. J. (2007). Increased prevalence of gastrointestinal symptoms in patients with allergic disease. *Postgraduate medical journal*, 83(977), 182-186.
- Prieto, I., Hidalgo, M., Segarra, A. B., Martínez-Rodríguez, A. M., Cobo, A., Ramírez, M., ... & Martínez-Cañamero, M. (2018). Influence of a diet enriched with virgin olive oil or butter on mouse gut microbiota and its correlation to physiological and biochemical parameters related to metabolic syndrome. *PloS one*, 13(1), e0190368.
- Qi, H., Xiang, Z., Han, G., Yu, B., Huang, Z., & Chen, D. (2011). Effects of different dietary protein sources on cecal microflora in rats. *African Journal of Biotechnology*, 10(19), 3704-3708.
- Rayapudi, M., Mavi, P., Zhu, X., Pandey, A. K., Abonia, J. P., Rothenberg, M. E., & Mishra, A. (2010). Indoor insect allergens are potent inducers of experimental eosinophilic esophagitis in mice. *Journal of leukocyte biology*, 88(2), 337-346.
- Renz, H., Allen, K. J., Sicherer, S. H., Sampson, H. A., Lack, G., Beyer, K., & Oettgen, H. C. (2018). Food allergy. *Nature reviews Disease primers*, 4(1), 1-20.
- Rinninella, E., Cintoni, M., Raoul, P., Lopetuso, L. R., Scaldaferri, F., Pulcini, G., ... & Mele, M. C. (2019). Food components and dietary habits: keys for a healthy gut microbiota composition. *Nutrients*, 11(10), 2393.
- Rios-Covian, D., Gueimonde, M., Duncan, S. H., Flint, H. J., & de Los Reyes-Gavilan, C. G. (2015). Enhanced butyrate formation by cross-feeding between *Faecalibacterium prausnitzii* and *Bifidobacterium adolescentis*. *FEMS microbiology letters*, 362(21), 176-189.
- Rist, V. T., Weiss, E., Sauer, N., Mosenthin, R., & Eklund, M. (2014). Effect of dietary protein supply originating from soybean meal or casein on the intestinal microbiota of piglets. *Anaerobe*, 25, 72-79.
- Roussos, A., Koursarakos, P., Patsopoulos, D., Gerogianni, I., & Philippou, N. (2003). Increased prevalence of irritable bowel syndrome in patients with bronchial asthma. *Respiratory medicine*, 97(1), 75-79.

- Rowland, I., Gibson, G., Heinken, A., Scott, K., Swann, J., Thiele, I., & Tuohy, K. (2018). Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *European journal of nutrition*, 57, 1-24.
- Salazar, N., Valdés-Varela, L., González, S., Gueimonde, M., & De Los Reyes-Gavilán, C. G. (2017). Nutrition and the gut microbiome in the elderly. *Gut microbes*, 8(2), 82-97.
- Samuel, B. S., Shaito, A., Motoike, T., Rey, F. E., Backhed, F., Manchester, J. K., ... & Gordon, J. I. (2008). Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(43), 16767-16772.
- Sánchez-Tapia, M., Tovar, A. R., & Torres, N. (2019). Diet as regulator of gut microbiota and its role in health and disease. *Archives of Medical Research*, 50(5), 259-268.
- Santos-Marcos, J. A., Perez-Jimenez, F., & Camargo, A. (2019). The role of diet and intestinal microbiota in the development of metabolic syndrome. *The Journal of nutritional biochemistry*, 70, 1-27.
- Schroeder, B. O., & Bäckhed, F. (2016). Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. *Nature medicine*, 22(10), 1079-1089.
- Schutkowski, A., König, B., Kluge, H., Hirche, F., Henze, A., Schwerdtle, T., ... & Stangl, G. I. (2019). Metabolic footprint and intestinal microbial changes in response to dietary proteins in a pig model. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 67, 149-160.
- Sender, R., Fuchs, S., & Milo, R. (2016). Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS biology*, 14(8), e1002533.
- Sender, R., Fuchs, S., & Milo, R. (2016). Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS biology*, 14(8), e1002533.
- Seo, Y. S., Lee, H. B., Kim, Y., & Park, H. Y. (2020). Dietary carbohydrate constituents related to gut dysbiosis and health. *Microorganisms*, 8(3), 427.
- Sheflin, A. M., Whitney, A. K., & Weir, T. L. (2014). Cancer-promoting effects of microbial dysbiosis. *Current oncology reports*, 16, 1-9.
- Shen, T. C., Lin, C. L., Wei, C. C., Chen, C. H., Tu, C. Y., Hsia, T. C., ... & Kao, C. H. (2016). Bidirectional association between asthma and irritable bowel syndrome: two population-based retrospective cohort studies. *PLoS One*, 11(4), e0153911.
- Siddiqui, S., Misra, S. P., Dwivedi, M., & Pant, S. (2017). Irritable Bowel Syndrome and Bronchial Asthma: Are They Associated in Indian Population?. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*, 11(2), 21-25.

- Sjödin, K. S., Domellöf, M., Lagerqvist, C., Hernell, O., Lönnerdal, B., Szymlek-Gay, E. A., ... & Lind, T. (2019). Administration of ferrous sulfate drops has significant effects on the gut microbiota of iron-sufficient infants: a randomised controlled study. *Gut*, 68(11), 2095-2097.
- Snelson, M., Clarke, R. E., Nguyen, T. V., Penfold, S. A., Forbes, J. M., Tan, S. M., & Coughlan, M. T. (2021). Long term high protein diet feeding alters the microbiome and increases intestinal permeability, systemic inflammation and kidney injury in mice. *Molecular Nutrition & Food Research*, 65(8), 2000851.
- So, D., Whelan, K., Rossi, M., Morrison, M., Holtmann, G., Kelly, J. T., ... & Campbell, K. L. (2018). Dietary fiber intervention on gut microbiota composition in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*, 107(6), 965-983.
- Soderholm, A. T., & Pedicord, V. A. (2019). Intestinal epithelial cells: at the interface of the microbiota and mucosal immunity. *Immunology*, 158(4), 267-280.
- Tan, T. K., Chen, A. C., Lin, C. L., Shen, T. C., Li, T. C., & Wei, C. C. (2017). Preschoolers with allergic diseases have an increased risk of irritable bowel syndrome when reaching school age. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 64(1), 26-30.
- Tannock, G. W., Munro, K., Bibiloni, R., Simon, M. A., Hargreaves, P., Gopal, P., ... & Welling, G. (2004). Impact of consumption of oligosaccharide-containing biscuits on the fecal microbiota of humans. *Applied and environmental microbiology*, 70(4), 2129-2136.
- Tay, S. Y., Tham, E., Yeo, C. T., Yi, F. C., Chen, J. Y., Cheong, N... & Lee, B. W. (2008). Anaphylaxis following the ingestion of flour contaminated by house dust mites--a report of two cases from Singapore. *Asian Pacific journal of allergy and immunology*, 26(2-3), 165-170.
- Tham, E. H., Lee, A. J., & Bever, H. V. (2016). Aeroallergen sensitization and allergic disease phenotypes in Asia. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 34(3), 181-189.
- Till, R. E., & Franklin, L. D. (1981). On the locus of age differences in visual information processing. *Journal of Gerontology*, 36(2), 200-210.
- Tobin, M. C., Moparty, B., Farhadi, A., DeMeo, M. T., Bansal, P. J., & Keshavarzian, A. (2008). Atopic irritable bowel syndrome: a novel subgroup of irritable bowel syndrome with allergic manifestations. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 100(1), 49-53.
- Tomova, A., Bukovsky, I., Rembert, E., Yonas, W., Alwarith, J., Barnard, N. D., & Kahleova, H. (2019). The effects of vegetarian and vegan diets on gut microbiota. *Frontiers in nutrition*, 6, 47.
- Tsai, J. D., Wang, I. C., Shen, T. C., Lin, C. L., & Wei, C. C. (2018). A 8-year population-based cohort study of irritable bowel syndrome in childhood with history of atopic dermatitis. *Journal of Investigative Medicine*, 66(4), 755-761.

- Tsiakiris, G., Neely, G., Lind, N., & Nordin, S. (2017). Comorbidity in allergic asthma and allergic rhinitis: functional somatic syndromes. *Psychology, Health & Medicine*, 22(10), 1163-1168.
- Turnbaugh, P. J. (2007). ley RE, Hamady M, Fraser-liggett CM, Knight R, Gordon JI. *The human microbiome project. Nature*, 449, 804-10.
- Turnbaugh, P. J., Hamady, M., Yatsunenko, T., Cantarel, B. L., Duncan, A., Ley, R. E., ... & Gordon, J. I. (2009). A core gut microbiome in obese and lean twins. *nature*, 457(7228), 480-484.
- Ursell, L. K., Haiser, H. J., Van Treuren, W., Garg, N., Reddivari, L., Vanamala, J., ... & Knight, R. (2014). The intestinal metabolome: an intersection between microbiota and host. *Gastroenterology*, 146(6), 1470-1476.
- Van Hecke, T., Vossen, E., Goethals, S., Boon, N., De Vrieze, J., & De Smet, S. (2021). In vitro and in vivo digestion of red cured cooked meat: oxidation, intestinal microbiota and fecal metabolites. *Food Research International*, 142, e110203.
- Vara, E. J., Svanes, C., Skorge, T. D., Berstad, A., Florvaag, E., Jarvis, D., ... & Lied, G. A. (2016). Functional gastrointestinal symptoms are associated with higher serum total IgE levels, but less atopic sensitization. *Digestive diseases and sciences*, 61, 189-197.
- Vischer, P. M., Brown, M. A., McCarthy, M. I., & Yang, J. (2012). Five years of GWAS discovery. *The American Journal of Human Genetics*, 90(1), 7-24.
- Vivinus-Nébot, M., Dainese, R., Anty, R., Saint-Paul, M. C., Nano, J. L., Gonthier, N., ... & Piche, T. (2012). Combination of allergic factors can worsen diarrheic irritable bowel syndrome: role of barrier defects and mast cells. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, 107(1), 75-81.
- Vrieze, A., Out, C., Fuentes, S., Jonker, L., Reuling, I., Kootte, R. S., ... & Nieuwdorp, M. (2014). Impact of oral vancomycin on gut microbiota, bile acid metabolism, and insulin sensitivity. *Journal of hepatology*, 60(4), 824-831.
- Wan, Y., Yuan, J., Li, J., Li, H., Zhang, J., Tang, J., ... & Li, D. (2020). Unconjugated and secondary bile acid profiles in response to higher-fat, lower-carbohydrate diet and associated with related gut microbiota: A 6-month randomized controlled-feeding trial. *Clinical nutrition*, 39(2), 395-404.
- Wauters, L., Nightingale, S., Talley, N. J., Sulaiman, B., & Walker, M. M. (2017). Functional dyspepsia is associated with duodenal eosinophilia in an Australian paediatric cohort. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 45(10), 1358-1364.
- Wei, M., Huang, F., Zhao, L., Zhang, Y., Yang, W., Wang, S., ... & Jia, W. (2020). A dysregulated bile acid-gut microbiota axis contributes to obesity susceptibility. *EBioMedicine*, 55.

- White, A. M., Stevens, W. H., Upton, A. R., O'Byrne, P. M., & Collins, S. M. (1991). Airway responsiveness to inhaled methacholine in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 100(1), 68-74.
- Wostmann B. S. (1981). The germfree animal in nutritional studies. *Annu. Rev. Nutr.* 1, 257-279.
- Wu, G. D., Chen, J., Hoffmann, C., Bittinger, K., Chen, Y. Y., Keilbaugh, S. A., ... & Lewis, J. D. (2011). Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*, 334(6052), 105-108.
- Yang, Q., Liang, Q., Balakrishnan, B., Belobrajdic, D. P., Feng, Q. J., & Zhang, W. (2020). Role of dietary nutrients in the modulation of gut microbiota: a narrative review. *Nutrients*, 12(2), 381.
- Yang, Y., Wu, H., Dong, S., Jin, W., Han, K., Ren, Y., & Zeng, M. (2018). Glycation of fish protein impacts its fermentation metabolites and gut microbiota during in vitro human colonic fermentation. *Food research international*, 113, 189-196.
- Yatsunencko, T., Rey, F. E., Manary, M. J., Trehan, I., Dominguez-Bello, M. G., Contreras, M., ... & Gordon, J. I. (2012). Human gut microbiome viewed across age and geography. *nature*, 486(7402), 222-227.
- Yu, H., Qiu, N., Meng, Y., & Keast, R. (2020). A comparative study of the modulation of the gut microbiota in rats by dietary intervention with different sources of egg-white proteins. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 100(9), 3622-3629.
- Yu, M., Li, Z., Chen, W., Rong, T., Wang, G., & Ma, X. (2019). *Hermetia illucens* larvae as a potential dietary protein source altered the microbiota and modulated mucosal immune status in the colon of finishing pigs. *Journal of animal science and biotechnology*, 10, 1-16.
- Zhao, F., Huang, Z., Zhou, G., Li, H., Xu, X., & Li, C. (2017). Dietary proteins rapidly altered the microbial composition in rat caecum. *Current microbiology*, 74, 1447-1452.
- Zhao, F., Song, S., Ma, Y., Xu, X., Zhou, G., & Li, C. (2019). A short-term feeding of dietary casein increases abundance of *Lactococcus lactis* and upregulates gene expression involving obesity prevention in cecum of young rats compared with dietary chicken protein. *Frontiers in Microbiology*, 10, 2411-2452.
- Zhao, F., Zhou, G., Liu, X., Song, S., Xu, X., Hooiveld, G., ... & Li, C. (2019). Dietary protein sources differentially affect the growth of *Akkermansia muciniphila* and maintenance of the gut mucus barrier in mice. *Molecular nutrition & food research*, 63(23), 190-589.
- Zhu, Y., Lin, X., Li, H., Li, Y., Shi, X., Zhao, F., ... & Zhou, G. (2016). Intake of meat proteins substantially increased the relative abundance of genus *Lactobacillus* in rat feces. *PloS one*, 11(4), e152678.

- Zhu, Y., Lin, X., Zhao, F., Shi, X., Li, H., Li, Y., ... & Zhou, G. (2015). Meat, dairy and plant proteins alter bacterial composition of rat gut bacteria. *Scientific reports*, 5(1), 15220-15234.
- Zhu, Y., Shi, X., Lin, X., Ye, K., Xu, X., Li, C., & Zhou, G. (2017). Beef, chicken, and soy proteins in diets induce different gut microbiota and metabolites in rats. *Frontiers in Microbiology*, 8, 1395-1421.



## 7. ÖZGEÇMİŞ

