

T.C.
ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**HİPERLİPİDEMİSİ OLAN YETİŞKİN BİREYLERDE FARKLI
PROBİYOTİK TÜRLERİNİN KAN PARAMETRELERİ
ÜZERİNE ETKİSİ**

GÖZDE OKBURAN
DOKTORA TEZİ

BESLENME VE DİYETETİK ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Murat Baş

İSTANBUL-2019

Anabilim Dalı: Beslenme ve Diyetetik
Program: Beslenme ve Diyetetik
Tez Başlığı: Hiperlipidemisi Olan Yetişkin Bireylerde Farklı Probiyotik Türlerinin Kan Parametreleri Üzerine Etkisi
Öğrencinin Adı-Soyadı: Gözde Okburan
Savunma Sınavı Tarihi: 19/09/2019

Bu tez çalışması jürimiz tarafından Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri
Başkanı

Prof. Dr. Murat BAŞ
Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi

Tez
Danışmanı

Prof. Dr. Murat BAŞ
Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi

Üye

Prof. Dr. Sevil BAŞOĞLU
Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi

Üye

Prof. Dr. M. Seyit MERCANLIGİL
Uluslararası Kıbrıs Üniversitesi

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Esen KARACA
Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Binnur Okan BAKIR
Yeditepe Üniversitesi

BEYAN

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



11.10.2019

Gözde Okburan

TEŞEKKÜR

Arőtırmanın planlanması, yürütülmesi ve yazımında geçen süreçte her türlü bilimsel ve manevi desteği sağlayan ve her daim yol gösteren tez danışmanım sayın Prof.Dr.Murat Baş'a

Çalışmamın her aşamasında sadece bilimsel desteği ile değil, manevi desteği ile de hep yanımda olan, emeğini hiç esirgemeyen, her stresli anımda bana katlanıp yol gösteren sayın Prof.Dr.Seyit Mercanlığil'e,

Stresli ve zor zamanlarımda yanımda olan, desteğini sürekli hissettiğim çalışma arkadaşım Uzm.Dyt.Merve Yurt'a,

Çalışmam boyunca ve hayatımın her döneminde yanımda olup bana sonsuz güven ve destek sağlayan sevgili dostum Sultan Öğmen'e,

Sevgisi ve sabrı ile beni her daim destekleyen ve motive eden hayat arkadaşım Arda Özçenk'e,

Beni bugünlere getiren, yaşamım boyunca ihtiyaç duyduğum tüm zamanlarda olduğu gibi çalışmam boyunca da kendilerini hep yanımda hissetmemi sağlayan, bana güç veren, pes etmemeyi öğreten, sevgili ANNEM ve BABAM'a,

Son olarak, veri toplama aşamasında karnımda, tez yazım aşamasında ise kucağımda tarifsiz sevgisini hissettiğim, motivasyon kaynağım canım kızım ERA'ma

En derin ve en içten duygularıyla teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

1.GİRİŞ

1.1. Kuramsal Yaklaşım.....	3
1.2. Amaç ve Hipotez.....	4

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kolesterol ve Lipoprotein Çeşitleri.....	6
2.2. Kolesterol Metabolizması.....	8
2.2.1. Kolesterolün yıkımı.....	8
2.2.2. Kolesterol metabolizmasında safra asitlerinin önemi.....	8
2.2.3.Safra asitleri ve safra tuzları.....	9
2.3. Hiperlipidemi.....	10
2.3.1. Hiperlipidemi tanımı ve sınıflandırması.....	10
2.3.2. Hiperlipideminin nedenleri.....	10
2.4. Risk Faktörleri.....	11
2.4.1. Kişisel özellikler.....	12
2.4.1.1. Yaş ve cinsiyet.....	12
2.4.1.2. Genetik faktör.....	13
2.4.1.3. Biyokimyasal faktörler.....	14
2.4.1.4. Plazmada toplam kolesterol ve LDL kolesterol Düzeylerinin yüksek olması	15
2.4.1.5. Plazma HDL kolesterol düzeyinin düşük olması.....	16
2.4.1.6. Plazma trigliserit düzeyinin yüksek olması.....	17
2.4.1.7. Fiziksel aktivite.....	17
2.4.1.8. Obezite.....	19
2.5. Hiperlipidemi Tedavi Hedefleri	20
2.6. Beslenme ve Hiperlipidemi İlişkisi.....	20
2.6.1. Hiperlipidemide tıbbi beslenme tedavisi	22
2.7. Probiyotiklerin Tarihçesi	24
2.7.1. Probiyotik besinler.....	26
2.7.2. Probiyotik mikroorganizmalar.....	27
2.8. Mikrobiyota Tanımı.....	28

2.8.1. Mikrobiyota ve beslenme ilişkisi.....	29
2.8.1.2. Mikrobiyota ve karbonhidratlar.....	29
2.8.1.3. Mikrobiyota ve besinsel yağlar.....	30
2.8.1.4. Mikrobiyota ve proteinler.....	31
2.9. Probiyotik Olarak Kullanılan Bakterilerin İnsanlar Üzerinde Hipolipidemik Etkileri.....	31
2.9.1. Probiyotik ve hiperlipidemi ilişkisi.....	31
2.9.1.1. Hiperlipidemi tedavisinde probiyotikler.....	32
2.9.2. Probiyotiklerin kolesterol konsantrasyonunu düşürmesini sağlayan olası mekanizmalar.....	37
2.9.2.1. Diyetle alınan kolesterolün bağırsaklardan emilimi.....	37
2.9.2.2. Kolesterol asimilasyonu	37
2.9.2.3. Kolesterolün bakterinin hücre duvarına bağlanması veya hücre zarı yapısına katılması.....	40
2.9.2.4. EPS üretimi ve kolesterolün eps üretimine katkısı.....	41
2.9.2.5. Kolesterolün koprostanole dönüştürülmesi.....	41
2.9.2.6. Safra tuzlarının dekonjugasyonu ve safra tuzu hidrolizi (BSH) aktivitesi.....	42
2.9.2.7. Mekanizma araştırmalarında son gelişmeler.....	44
3. GEREÇ VE YÖNTEM	
3.1. Çalışma Yeri ve Zamanı	49
3.2. Örneklem Yöntemi.....	49
3.3. Çalışma Dizyanı.....	50
3.4. Antropometrik Ölçümler.....	53
3.4.1. Vücut ağırlığı ve vücut bileşimi analizi.....	53
3.4.2. Boy uzunluğu.....	54
3.4.3. Bel ve kalça ölçümleri.....	54
3.4.4. Beden kütle indeksi.....	55
3.5. Besin Tüketimi.....	55
3.6. Fiziksel aktivitenin değerlendirilmesi	55
3.7. Biyokimyasal Bulgular.....	56
3.8. Müdahale araçları.....	56

3.9. Verilerin İstatistiksel olarak değerlendirilmesi.....	57
--	----

4. BULGULAR

Tablo 4.1. Katılımcıların sosyo-demografik özellikleri.....	60
Tablo 4.2. Katılımcıların öğün tüketim durumlarına göre dağılımı	61
Tablo 4.3. Katılımcıların antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması (toplam).....	63
Tablo 4.3.1. Katılımcıların müdahale öncesi ve müdahale sonrası antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması (kadın).....	66
Tablo 4.3.2. Katılımcıların müdahale öncesi ve müdahale sonrası antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması (erkek).....	70
Tablo 4.3.3. Katılımcıların müdahale öncesi grup içi BKİ dağılımları (toplam)	73
Tablo 4.3.4. Katılımcıların müdahale sonrası grup içi BKİ dağılımları (toplam)	74
Tablo 4.4. Katılımcıların müdahale öncesi ve müdahale sonrası biyokimyasal ölçümlerinin karşılaştırılması (toplam).....	75
Tablo 4.5. Katılımcıların müdahale öncesi ve müdahale sonrası biyokimyasal ölçümlerinin karşılaştırılması (kadın).....	80
Tablo 4.6. Katılımcıların müdahale öncesi ve müdahale sonrası biyokimyasal ölçümlerinin karşılaştırılması (erkek).....	82
Tablo 4.7. Katılımcıların müdahale öncesi ve müdahale sonrası enerji ve besin ögesi ölçümlerinin karşılaştırılması (kadın).....	86-88
Tablo 4.8. Katılımcıların müdahale öncesi ve müdahale sonrası enerji ve besin ögesi ölçümlerinin karşılaştırılması (erkek).....	90-92
Tablo 4.9. Katılımcıların müdahale öncesi biyokimyasal ölçümleri değerleri ile enerji alımı ve enerji harcamaları arasındaki korelasyonlar.....	94
Tablo 4.9.1. Katılımcıların müdahale sonrası biyokimyasal ölçümleri değerleri ile enerji alımı ve enerji harcamaları arasındaki korelasyon.....	96
Tablo 4.10. Katılımcıların müdahale öncesi biyokimyasal ölçümleri değerleri ile yağ ve yağ asitleri alım miktarları arasındaki korelasyonlar.....	98
Tablo 4.10.1. Katılımcıların müdahale sonrası biyokimyasal ölçümleri değerleri ile yağ ve yağ asitleri alım miktarları arasındaki korelasyonlar.....	100
Tablo 4.11. Katılımcıların müdahale öncesi biyokimyasal ölçümleri ile E vitamini,	

magnezyum, çinko ve potasyum alım miktarları arasındaki korelasyonlar.....	102
Tablo 4.11.1. Katılımcıların müdahale sonrası biyokimyasal ölçümleri ile E vitamini, magnezyum, çinko ve potasyum alım miktarları arasındaki korelasyon.....	104
Tablo 4.12. Katılımcıların müdahale öncesi biyokimyasal ölçümleri ile posa alım miktarları arasındaki korelasyonlar.....	106
Tablo 4.12.1. Katılımcıların müdahale sonrası biyokimyasal ölçümleri ile posa alım miktarları arasındaki korelasyonlar.....	107
5. TARTIŞMA	
5.1. Bireylere İlişkin Tanımlayıcı Bulguların Tartışılması.....	109
5.2. Bireylerin Beslenme Alışkanlıkları, Besin Tüketimleri ve Fiziksel Aktivite Düzeylerine İlişkin Bulguların Tartışılması.....	113
5.2.1. Bireylerin fiziksel aktivite yapma durumları.....	113
5.2.2. Bireylerin beslenme alışkanlıkları.....	114
5.3. Müdahale Öncesi Bireylerin Antropometrik Ölçümleri ve Biyokimyasal Parametrelerine İlişkin Bulguların Tartışılması.....	115
5.3.1. Antropometrik ölçümlere ilişkin bulguların tartışılması.....	115
5.3.2. Biyokimyasal parametreler ilişkin bulguların tartışılması.....	120
5.4. Müdahale Süresince Bireylerin Besin Tüketimlerine İlişkin Bulguların Tartışılması.....	122
5.5. Bireylerin Çalışma Öncesi ve Sonrası Kan Parametreleri Değerleri İle Enerji Alımı ve Enerji Harcamaları Arasındaki İlişki.....	124
5.6. Düzenli Probiyotik Tüketiminin Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisi....	125
5.6.1. Lipit parametreleri ve homosistein üzerine etkisi.....	125
5.6.2. Glisemik kontrol üzerine etkisi.....	134
5.6.3. İnflamatuar yanıt üzerine etkisi.....	137
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	139
6.1. Sonuçlar.....	140
6.2.Öneriler.....	146
7. KAYNAKLAR.....	147
8. EKLER.....	160
EK-1. Araştırmanın Etik Onayı.....	161
EK-2. Onam Formu.....	165

EK-3. Anket Formu.....	165
EK-4. Çalışmada Kullanılan Besin Tüketim ve Fiziksel Aktivite Form.....	168
9.ÖZGEÇMİŞ.....	170



KISALTMALAR VE SEMBOLLER LİSTESİ

AHA	American Heart Association (Amerikan Kalp Derneği)
Bebis	Beslenme Bilgi Sistemleri Paket Programı
BKİ	Beden Kütle İndeksi
BMH	Bazal Metabolik Hız
cm	Santimetre
CDC	Centers for Disease Control ve Prevention
CHO	Karbonhidrat (Carbohydrate)
CRP	C reaktif protein
DHA	Dokosaheksaenoik Asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EPA	Eikosapanteonik Asit
EPS	Ekzopolisakkarit
FFM	Fat Free Mass
GLP	Glukogan like peptid-1
GIP	Gastrik inhibitör polipeptid
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein (High Density Lipoprotein)
HMG - CoA	3-hidroksi-3-metil-glutaril-KoA reduktaz
kg	Kilogram
kkal	Kilo kalori
kob	koloni oluşturan birim
KKTC	Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
KZYA	Kısa Zincirli Yağ Asitleri
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
LDL/HDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein: Yüksek Dansiteli Lipoprotein oranı
LPS	Lipopolisakkarit
MUFA	Tekli Doymamış Yağ Asitleri
NCEP ATP	National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel

NPC1L1	Niemann-Pick C1-Like 1
NPY	Neuropeptide Y
NFκB	Nükleer faktör kappa-B
n-3	Omega 3
n-6	Omega 6
PAL	Fiziksel Aktivite Düzeyi
PUFA	Çoklu Doymamış Yağ Asitleri
SD	Standart Hata
SFA	Doymuş Yağ Asidi
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TBSA	Türkiye Beslenme Sağlık Araştırması
TEKHARF	Türkiye Erişkin Kalp Sağlığı ve Hipertansiyon Araştırma ve Risk Faktörleri
TBW	Total Body Water
TG	Trigliserit
VLDL	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
WHO	World Health Organization

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 2.1. Probiyotiklerin kolesterol asimilasyon mekanizması	39
Şekil 2.2. Düzenli probiyotik bakteri tüketiminin hipokolesterolemik etkisinden sorumlu ana mekanizmalar	48
Şekil 3.1. Katılımcıların gruplara yerleştirilme akış diyagramı	51
Şekil 4.1. Katılımcıların müdahale öncesi grup içi BKİ dağılımları	70
Şekil 4.2. Katılımcıların müdahale sonrası grup içi BKİ dağılımları.....	72
Şekil 4.3. Probiyotik I, probiyotik II ve plasebo grubunda bulunan bireylerin açlık glukoz şekeri düzeylerindeki değişim	76
Şekil 4.4. Probiyotik I, probiyotik II ve plasebo grubunda bulunan bireylerin toplam kolesterol düzeylerindeki değişim	76
Şekil 4.5. Probiyotik I, probiyotik II ve plasebo grubunda bulunan bireylerin trigliserit düzeylerindeki değişim	77
Şekil 4.6. Probiyotik I, probiyotik II ve plasebo grubunda bulunan bireylerin homosistein düzeylerindeki değişim	77

TABLolar LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1.1. Bireyin geleceğindeki kalp damar hastlık oluşum riskini artırabilecek risk faktörleri.....	12
Tablo 1.2. Lipit düzeylerinin kabul edilen referans değerleri (NCEP ATP III).....	15
Tablo 1.3. Hiperlipidemi tedavisi için güncellenmiş ATP III önerileri.....	20
Tablo 1.4. Hiperlipidemide yaşam tarzı değişikliklerinin metabolik etkileri.....	24
Tablo 1.5. Probiyotik mikroorganizma çeşitleri.....	27-28
Tablo 3.1. Katılımcıların ziyaretlerinde kontrol edilen işlemler.....	53
Tablo 3.2. Dünya Sağlık Örgüt'ünün BKİ sınıflaması.....	55
Tablo 4.1. Katılımcıların sosyo-demografik özellikleri.....	59
Tablo 4.2. Katılımcıların öğün tüketim durumlarına göre dağılımı	60
Tablo 4.3. Katılımcıların antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması (toplam).....	63
Tablo 4.3.1. Katılımcıların müdahale öncesi ve müdahale sonrası antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması (kadın).....	66
Tablo 4.3.2. Katılımcıların müdahale öncesi ve müdahale sonrası antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması (erkek).....	70
Tablo 4.3.3. Katılımcıların müdahale öncesi grup içi BKİ dağılımları (toplam)	73
Tablo 4.3.4. Katılımcıların müdahale sonrası grup içi BKİ dağılımları (toplam)	74
Tablo 4.4. Katılımcıların müdahale öncesi ve müdahale sonrası biyokimyasal ölçümlerinin karşılaştırılması (toplam).....	75
Tablo 4.5. Katılımcıların müdahale öncesi ve müdahale sonrası biyokimyasal ölçümlerinin karşılaştırılması (kadın).....	82
Tablo 4.6. Katılımcıların müdahale öncesi ve müdahale sonrası biyokimyasal ölçümlerinin karşılaştırılması (erkek).....	82
Tablo 4.7. Katılımcıların müdahale öncesi ve müdahale sonrası enerji ve besin ögesi ölçümlerinin karşılaştırılması (kadın).....	86-88

Tablo 4.8. Katılımcıların müdahale öncesi ve müdahale sonrası enerji ve besin ögesi ölçümlerinin karşılaştırılması (erkek).....	90-92
Tablo 4.9. Katılımcıların müdahale öncesi biyokimyasal ölçümleri değerleri ile enerji alımı ve enerji harcamaları arasındaki korelasyonlar.....	94
Tablo 4.9.1. Katılımcıların müdahale sonrası biyokimyasal ölçümleri değerleri ile enerji alımı ve enerji harcamaları arasındaki korelasyon.....	96
Tablo 4.10. Katılımcıların müdahale öncesi biyokimyasal ölçümleri değerleri ile yağ ve yağ asitleri alım miktarları arasındaki korelasyonlar.....	98
Tablo 4.10.1. Katılımcıların müdahale sonrası biyokimyasal ölçümleri değerleri ile yağ ve yağ asitleri alım miktarları arasındaki korelasyonlar.....	100
Tablo 4.11. Katılımcıların müdahale öncesi biyokimyasal ölçümleri ile E vitamini, magnezyum, çinko ve potasyum alım miktarları arasındaki korelasyonlar.....	102
Tablo 4.11.1. Katılımcıların müdahale sonrası biyokimyasal ölçümleri ile E vitamini, magnezyum, çinko ve potasyum alım miktarları arasındaki korelasyonlar.....	104
Tablo 4.12. Katılımcıların müdahale öncesi biyokimyasal ölçümleri ile posa alım miktarları arasındaki korelasyonlar.....	106
Tablo 4.12.1. Katılımcıların müdahale sonrası biyokimyasal ölçümleri ile posa alım miktarları arasındaki korelasyonlar.....	107



ÖZET

Hiperlipidemi, kandaki kolesterol, kolesterol esterleri, trigliseridler veya fosfolipid konsantrasyonlarının artışı olarak tanımlanır. Kardiyovasküler hastalıklar için bozulmuş lipit profile önemli bir risk faktörüdür. Son yıllarda yürütülen çalışmalar ışığında, probiyotiklerin hiperlipidemi üzerine olumlu etkileri olabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmada probiyotik ürünlerin kullanımı ile başta kan lipitleri olmak üzere, kardiyovasküler risk parametresi olarak kabul edilen homosistein düzeyleri, glisemik kontrol parametreleri ve kardiyovasküler hastalıklarda inflamatuvar parametre olarak kabul edilen hs-CRP düzeyleri üzerine etkisi araştırılmıştır. Randomize, çift kör plasebo-kontrollü olarak planlanan çalışma hiperlipidemi tanısı almış toplam 51 birey ile tamamlanmıştır. Katılımcılar üç gruba randomize edilerek 8 hafta boyunca her gün *Lactobacillus* (probiyotik I) tür içeren probiyotik kapsül (n=18), *Lactobacillus ve Bifidobacterium* (probiyotik II) türlerini içeren probiyotik kapsül (n=17) veya plasebo kapsül (n=16) tüketmeleri istenmiştir. Katılımcıların başlangıç, 2. hafta, 4. hafta, 6. hafta ve 8.hafta kontrolleri yapılmış ve tüm kontrollerde besin tüketim kayıtları, antropometrik ölçümleri alınırken, kan örnekleri başlangıç ve 8.hafta çalışma sonunda alınmıştır. Lipit metabolizması parametreleri olarak toplam kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit, glisemik parametreler olarak açlık kan glukozu, insülin, HOMA-IR, inflamasyon parametresi olarak hs-CRP düzeyleri incelenmiştir. Çalışma sonunda, incelenen lipit metabolizması parametrelerinden probiyotik I grubunda toplam kolesterol düzeylerinde %10.7, trigliserit düzeylerinde %18,5 bir azalma olduğu ve grup-içi müdahale öncesi ve sonrası istatistiksel açıdan anlamlı azalmalar olduğu gösterilmiştir ($p<0,05$). Glisemik parametreler açısından probiyotik I grubunda bulunan katılımcıların açlık kan glukoz düzeyleri %12.4, probiyotik II grubunda bulunan katılımcıların %9,5 oranında azalırken plasebo grubunda ise %5,2 düzeyinde azalma saptanmış ve 3 grup içinde müdahale öncesi ve sonrası değerler karşılaştırıldığında istatistiksel anlamda fark gözlenmiştir ($p<0,05$). Probiyotik kullanımı insülin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüşe neden olmazken ($p>0,05$), probiyotik kullanan iki grupta da açlık kan glukoz düzeylerinde önemli düzeyde düşüşe bağlı olarak HOMA-IR değerlerini istatistiksel olarak düşüş

sağlanmıştır ($p < 0,05$). Homosisten değerleri incelendiğinde ise, probiyotik kullanımı, her iki grupta da homosistein dőzeylerinde azalma eğilimi gősterse de, yalnızca probiyotik II grubunda istatistiksel olarak bir azalma saptanmıştır ($p < 0,05$). Hs-CRP dőzeyleri ise incelendiğinde 3 grup için de istatistiksel anlamda bir azalma olmadığı gősterilmiřtir ($p > 0,05$). Bu bulgular dőzenli probiyotik tőketiminin hiperlipidemi ve glisemik kontrol űzerine olumlu etkileri olabileceğini gőstermiřtir.

Anahtar Kelimeler: Hiperlipidemi, KVH, Kolesterol, Probiyotik



SUMMARY

The Effect Of Different Probiotic Species On Blood Parameters In Adults With Hyperlipidemia

Hyperlipidemia is defined as the increase in cholesterol, cholesterol esters, triglycerides or phospholipid concentrations in the blood. Impaired lipid profile is an important risk factor for cardiovascular diseases. In the light of recent studies, it has been shown that probiotics may have positive effects on hyperlipidemia. The aim of this study was to investigate the effect of probiotics mainly on blood lipids as well as homocysteine levels, which are accepted as cardiovascular risk parameters, glycemic control parameters and hs-CRP levels which are accepted as inflammatory parameters in cardiovascular diseases. A randomized, double-blind placebo-controlled study was completed with a total of 51 individuals who have diagnosed with hyperlipidemia. Participants were randomized into three sub- groups in-order to have probiotic capsules, those groups were assigned as; *Lactobacillus* (probiotic group I) (n=18), *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* (probiotic group II) (n=17) or placebo group (n= 16). They were all requested to have their either placebo or probiotic capsules every day for 8 weeks. Participants were visited at the beginning, 2nd week, 4th week, 6th week and 8th week. In all controls, food consumption records and anthropometric measurements were taken, while blood samples were taken at the beginning and at the end of the study. Total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, triglyceride levels were investigated as lipid metabolism parameters while fasting blood glucose, insulin, HOMA-IR levels were investigated as glycemic parameters. Also, hs-CRP levels were investigated as inflammation parameter. At the end of the study, in terms of lipid metabolism parameter, it was shown that there was a decrease of 10.7% in total cholesterol and 18.5% in triglyceride levels in the probiotic group I, which was a statistically significant decrease about those parameter ($p < 0.05$). In terms of glycemic parameters, all three groups; probiotic group I, II and placebo participants have decreased their fasting blood glucose levels in a statistically significant amount respectively, by 12.4%, 9.5%, 5.2% ($p < 0.05$). While the use of probiotics did not cause a statistically significant decrease in insulin levels ($p > 0.05$), due to a

significant decrease in fasting blood glucose levels in both probiotic groups (probitoic I and II), HOMA-IR values were significantly decreased in both groups ($p < 0.05$). When homocysteine values were examined, probiotic use tended to decrease the homocysteine levels in both groups, but only probiotic II group participants have decreased their homocysteine levels in a statistically significant amount ($p < 0.05$). When the Hs-CRP levels were examined, it was shown that there was no statistically significant decrease in all three groups ($p > 0.05$). These findings suggest that regular probiotic consumption may have positive effects on hyperlipidemia and glycemic control.

Keywords: Cholesterol, CVD, Hyperlipidemia, Probiotics

1. GİRİŞ

1.1. Kuramsal Yaklaşımlar ve Kapsam

Tüm dünyada ölüm sebeplerinin başında gelen ve görülme sıklığı her geçen gün artış gösteren kardiyovasküler hastalıklar (KVH), artmış serum kolesterol düzeyi ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu bağlamda, serum kolesterol düzeyinin kontrol altına alınarak azaltılması kardiyovasküler hastalıkların görülme sıklığını azaltmaktadır. Serum kolesterol seviyesi arttıkça, kardiyovasküler hastalık riskinin de doğru oranda arttığı bilinmektedir. Tüm dünyada ölüm nedenlerinin başında gelen kardiyovasküler hastalıklar dünya nüfusunun ortalama %25'ni etkilemektedir. Tüm dünyayı önemli düzeyde etkilediği gibi Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti (KKTC) popülasyonunda olumsuz ve önemli düzeyde etkilediği gösterilmektedir. KKTC'de tüm dünyadaki duruma benzer şekilde KVH birinci ölüm nedeni olarak gösterilmektedir (1). Ölüm nedenlerinin başında gelmesinin yanı sıra yaşam kalitesini de olumsuz yönde etkileyen KVH'ların başlıca risk faktörleri şöyledir; hipertansiyon, artmış düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol ve trigliserit düzeyleri, bunun aksine yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol düzeylerinin azalmasıdır. Serum lipitleri dışında, sigara ve aşırı alkol tüketimi diyabet varlığı ve vücut ağırlığının fazla olması da KVH için risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. Serum lipit metabolizmasını etkileyen bir çok neden vardır. Başta genetik faktör olmak üzere, besinler ve beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite ve stres gibi faktörler toplam kolesterol ve LDL kolesterol üzerinde etki göstermektedir (2). Besinler ile alınan diyet kolesterolün fazla alınması duyarlı bazı bireyleri etkilemekte ve LDL kolesterol ile birlikte toplam kolesterol düzeylerinin artmasına neden olmaktadır. Diyet kolesterol dışında diyetin yağ örüntüsü, toplam yağ ile birlikte özellikle doymuş yağ asitlerinin aşırı alımı serum kolesterol düzeylerinin artmasına neden olmaktadır (3,4).

Kardiyovasküler hastalıklar, yaşam tarzı değişikliği olarak kabul edilen sağlıklı beslenme ve fiziksel aktivitenin artırılması ile oluşumu engellenebilen veya oluşuktan sonra tıbbi beslenme tedavisi ve yaşam tarzı değişiklikleri ile

iyileştirilebilen bir hastalıktır (5). Kardiyovasküler hastalıktan korunma veya iyileştirilmesinde uygulanan diyet ilkeleri arasında doymuş yağ alımının ve rafine karbonhidratların tüketiminin azaltılması, tekli ve çoklu doymamış yağ asitlerinin ve posadan zengin besinlerin alımının artırılması bulunmaktadır. Serum lipit profilini iyileştirmede beslenmenin yanı sıra fiziksel aktivitenin artırılması temel hedefler arasındadır (6)

National Cholesterol Education Program (NCEP III-Ulusal. Kolesterol. Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli) (7) ilaç tedavisine başlanmadan önce, 12 haftalık yaşam tarzı değişikliği kapsamında beslenme alışkanlıklarının düzenlenmesi ve buna eşlik eden düzenli fiziksel aktivite ile lipit profili ideal düzeylere ulaşılmaması durumunda ilaç tedavisine başlanmasını önermektedir. Yaşam tarzı değişiklikleri ile lipit profilinde iyileşme olmaması halinde yüksek kolesterol düzeyleri için önerilen ilaç grubu genellikle statin türevleridir. Ancak yürütülmüş çeşitli çalışmalar sonucunda statin türevi ilaçların bazı yan etkileri olduğu gösterilmektedir. Bu bağlamda son dönemlerde toplumda, kolesterol düzeyi yüksek veya KVH riski olan kişiler ilaç kullanımına gerek duymadan alternatif yöntemler ile serum kolesterol düzeylerini düşürülmesi hedeflenmektedir (8). Alternatif olabilecek ve son dönemlerde üzerinde durulan probiyotik kullanımının lipit profili üzerinde olumlu etkileri çeşitli çalışmalarca ortaya konmaktadır (9,10).

1.2 Amaç ve Hipotez

Bu çalışma, uzman hekim teşhisi ile hiperlipidemi tanısı alan ancak lipit düşürücü ilaç tedavisi uygulanmayan ve hiperlipidemi durumuna bir başka kronik hastalığın eşlik etmediği kişiler üzerinde, probiyotik kapsül ve plasebo olarak günde bir kez kullanılacak olan takviyelerin, 8 haftalık uygulama süresince kan lipitleri, homosistein ve kan glukoz düzeyleri üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amacıyla planlanmıştır.

Bu doğrultuda, bu çalışmada düzenli probiyotik supleman tüketimi sonucunda hiperlipidemisi olan hastaların,

- Glisemik parametrelerdeki değişimin

- Kan lipit profilindeki ve homosistein değişimin 8 hafta süreyle plasebo ürün alan tüketen kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Hipotez

Çalışmanın dayandığı temel hipotezler şunlardır: Hiperlipidemik hastalarda düzenli probiyotik ürün tüketimi;

- Hastaların glisemik parametreleri azalır.
- Hastaların lipit parametreleri azalır.
- Hastaların homosistein düzeyleri azalır.



GENEL BİLGİLER

2.1. Kolesterol ve Lipoprotein Çeşitleri

Kolesterol, insan vücudunda serum ve beslenme aracılığı ile alınan diyet kolesterol olmak üzere iki türde var olmaktadır. Bir lipit çeşidi olarak kabul edilen kolesterol; insan yaşamı için elzem olduğu ve kan dolaşımında, hücre yapısında ve hayvansal kaynaklı besinlerde bulunduğu bilinmektedir. Kolesterol yağ benzeri olup, mum yapısına benzeyen bir maddedir. Kolesterol; beyin, sinirler, kalp, bağırsak, kaslar ve karaciğer başta olmak üzere tüm organ ve dokularda bulunmaktadır. Vücut, kolesterolu kullanarak kortizon ve cinsiyet hormonlarını ayrıca D vitamini ve safra asitlerini sentezlemektedir. Tüm bu işlemler için kanda az miktarda kolesterol varlığı yeterli olmaktadır (11). Vücutta bulunan kolesterolün önemli bir kısmını karaciğer endojen olarak sentezlerken (12) bunun dışında kolesterolün diğer temel kaynağının besin yolu ile alınan kolesterol olduğu bilinmektedir. (11). Kolesterolün hidrofobik yapısı sebebiyle suda çözünmez bir yapıya sahiptir. İnsan vücudunda, kanda çözünmesi ve taşınabilmesi için karaciğerde lipoprotein adı verilen ve suda çözünen maddelerle birleşerek vücutta taşınabilir hale gelmektedir. Lipoproteinler, trigliserit, fosfolipit ve kolesterol gibi yağların proteinlerle (apoprotein) birleşmesi sonucu ortaya çıkan yapılardır. Lipoproteinlerin bu birleşme sonucu suda çözünebilir hale gelmesi büyük önem arz etmektedir. Hücre, mitokondria, organel membranlarında ve kanda bulunan lipoproteinler, ağırlıklı olarak karaciğerde sentezlenmekte olup bir miktar da bağırsaklarda sentezlenebilmektedirler (13).

Lipoproteinler içerdikleri yağ ve protein oranına göre büyüklükleri ve yoğunluklarına göre sınıflandırılmıştır. Bunlar; şilomikronlar, çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL), düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) ve yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL) olarak sınıflandırılmaktadır (14). Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) aynı zamanda iyi kolesterol olarak kabul edilmektedir. Bunun sebebi, plazmada bulunan fazla kolesterolün plazmadan karaciğere metabolize etme amacı ile taşınmasında önemli bir görevi olmasıdır. Bunun dışında damar içerisinde biriken yağların uzaklaştırılmasında görev alan HDL, aynı zamanda antioksidan ve

antiinflamatuvar özelliğe de sahip bir lipoprotein çeşididir. HDL kolesterol'ün bir başka önemli özelliği de, LDL kolesterol oksidasyonunu engelleme yeteneği ile aterogeneze karşı koruyucu bir role sahiptir. Ancak HDL vücutta diyet ile artırılması pek mümkün olmamak ile birlikte, fiziksel aktivitenin artırılması vücutta HDL sentezini artıran en önemli faktörlerden biridir (14).

Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ise HDL'nin aksine karaciğerde sentezlenen kolesterolü hücrelere taşımaktadır. Vücutta trigliseritlerin önemli bir oranı yaklaşık, %60-70'i LDL kolesterol aracılığı ile taşınabilir hale gelmektedir. LDL kolesterol damar tıkanıklıklarına sebep olan ve en fazla aterojenik etkiye sahip lipoprotein olduğu bilinmektedir. LDL kolesterol vücutta ideal sınırları aştığı durumlarda arter duvarına girişi kolaylaşmakta ve burada birikerek aterojenik etkilere neden olmaktadır. LDL kolesterolün arterial duvara girişinin daha kolay olmasının sebebi küçük ve yoğun olmaları sebebi ile oksidasyona daha yatkın olmalarıdır; böylelikle LDL'nin vücutta artması halinde kalp damar hastalık riski de doğru oranda artmaktadır. Yapısal olarak plazmada bulunan LDL kolesterol moleküllerinin küçük ve yoğun olanlarının yerine, daha büyük, hafif ve kabarık olan LDL molekülleri tercih edilmektedir (14). Bütünsel olarak kolesterol çeşitleri değerlendirildiğinde, kanda toplam kolesterol ve LDL kolestreolün yüksek olmasına eşlik eden düşük HDL kolesterolü kalp ve damar hastalıkları için ciddi bir risk faktörüdür. Yüksek kan kolesterol seviyesi zaman içerisinde damar duvarlarında birikerek tıkanıklara yol açmaktadır. Kolesterolün birikeceği damara bağlı olarak tıkanıklıklar bir takım sağlık sorununa neden olmaktadır. Kalp krizi- damar tıkanıklıkları ve böbrek yetmezlikleri bu sağlık sorunları arasında yer alırken, bozulmuş lipit profili bu hastalıkların oluşum riskini de artırmaktadır (15).

Bir diğer lipoprotein çeşidi olan çok düşük dansiteli lipoprotein, trigliseritlerden zengin olup, aynı zamanda LDL kolesterol için öncü madde olarak kabul edilmektedir. LDL gibi VLDL'nin de kötü kolesterol olarak bilinmesinin sebebi VLDL'nin de aterojenik etkiye sahip olmasıdır (14). Şilomikronlar ise, LDL ve VLDL kolesterol gibi trigliseritlerin yoğun ve fazla olduğu bir lipoprotein

çeşididir. Şilomikronlar, diyet yağı tüketildikten sonra oluşan ancak genellikle 12 saatlik bir açlıktan sonra kan dolaşımından temizlenen lipoprotein türüdürler (14).

Lipit profilinin kötüleşmesi; toplam kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserit düzeylerinin artması HDL seviyelerinin de azalması durumunda, kalp hastalıklarının oluşum ve görülme sıklığının da arttığı böylelikle bozulmuş lipit profilinin kalp hastalıkları için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Lipit profili düzeldikçe, toplam kolesterol, LDL kolesterol ve trigliseritlerin azalması kalp hastalıkları oluşum riskini de azaltmaktadır (12). Kalp ve damar hastalıkları, birden fazla hastalığı bünyesinde barındıran önemli bir kronik hastalık olarak kabul edilirken, birçok çeşidi olduğu da bilinmektedir. Bunlar; koroner kalp hastalığı (kalp krizleri), serebrovasküler hastalıklar, yüksek kan basıncı (hipertansiyon), periferik arter hastalığı, romatizmal kalp hastalıkları, konjenital kalp hastalıkları, kalp yetmezliği ve kardiyomyopatilerdir (11).

2.2. Kolesterol Metabolizması

2.2.1. Kolesterol'ün yıkımı

Makrobesin ögeleri olan karbonhidrat, protein ve yağlardan enerji elde edilmektedir ancak kolesterolden enerji elde edilemez. Bunun sebebi kolesterolün halka yapısı insanlarda H_2O ve CO_2 ' e metabolize edilemez. Kolesterol maddelerinden üretilebilen en önemli ürün ise safra asitleridir (16). Kolesterol vücuttan bütün sterol halkası olarak iki farklı şekilde atılmaktadır. Bunlardan ilki, feçesle atılan safra asitlerine dönüşerek, ikincisi ise safra içerisinde salgılanarak, kolesterol atılmak üzere bağırsağa taşınır. Bağırsağa erişen kolesterolün bir miktarı atılmadan önce bağırsakta bulunan bakteriler tarafından değiştirilir. Bakteriler tarafından değiştirilen kolesterolün indirgenmiş çeşitleri olan koprostanol ve kolestanol elde edilmiş olur (16).

2.2.2. Kolesterol metabolizmasında safra asitlerinin önemi

Vücutta kolesterol yıkımının önemli bir kısmı, karaciğerdeki safra asitlerinin sentezi ile gerçekleşir. Günlük ortalama 500 mg kolesterol safra asitlerine dönüşmekte ve daha sonra safra asitleri içerisinde uzaklaştırılmaktadır (17, 18). Kolesterolün vücuttan uzaklaştırılmasının en iyi yolu safra asitlerinin içerisinde salgılanmasıdır. Normal şartlarda serbest kolesterol, sulu çözeltilerde çözünabilir bir madde değildir, ancak safra içerisinde safra asitleri ve lesitin gibi maddeler aracılığı ile çözünabilir hale gelir (18).

2.2.3. Safra asitleri ve safra tuzları

Safra, organik ve inorganik bileşiklerin sulu karışımlarından oluşmaktadır. Organik maddeler; safra tuzları, kolesterol, fosfolipidler ve bilirubinden oluşurken, inorganik maddeler ise su ve elektrolitlerden oluşmaktadır. Safranın en önemli bileşenleri fosfotidilkolin (lesitin) ve safra tuzlarıdır. Safra, sindirim için direk safra kanalı aracılığı ile karaciğerden onikiparmak bağırsağına geçer ya da hemen sindirilmeyecekse safra kesesinde depolanabilir. Kolik asit ve kenodeoksikolikasit en çok bulunan safra asit türleridir (17,18).

Safra asitleri amfipatik olup, hem polar hem de nonpolar yüze sahiptir. Bu özelliği sebebi ile safra asitleri, bağırsakta lipitlerin çözünmesine destek olan ajanlardır. Diyet ile alınan tirasilgliserol ve diğer yağların, pankreasın sindirim enzimleri tarafından sindirilmesine katkı sağlarlar. Safra tuzlarının kolesterol atılımını sağlamalarının nedeni, hem kolesterolü metabolik bir ürün olarak kullanmakta hem de kolesterolün safraya atılımı için elzem çözücü ajan olarak kullanılmaktadır (16).

Safra asitleri karaciğerden ayrılırken bir molekül glisin veya taurin amino asidi ile konjuge edilmektedir. Konjugasyon, safra asidinin karboksil grubu ile eklenebileşğin amino grubu arasında oluşan amid bağ aracılığı ile sağlanmaktadır. Oluşan yeni bileşikler safra tuzları olarak isimlendirilmektedir. Safra tuzları olarak

bilinen bileşiklerin adları; glikolik asit, glikokenodeoksikolik asit, taurokolik asit ve taurokenodeoksikolik'tir. Amfipatik özelliklerinin daha fazla olması sebebi ile safra tuzları, safra asitlerine kıyasla daha etkili deterjanlardır. Bu nedenle, yalnızca konjuge formları yani safra tuzları safrada bulunmaktadır (16)

2.3. Hiperlipidemi

2.3.1. Hiperlipidemi tanımı ve sınıflandırması

Hiperlipidemi genel olarak kandaki çeşitli yağların yükseldiğini ifade etmek için kullanılan bir terimdir. Kandaki yağ miktarındaki artışla karakterize olarak bu hastalık ortaya çıkmaktadır. Amerikan Kalp Derneği (19) hiperlipidemiği 'kanda yüksek yağ miktarı' olarak tanımlamaktadır (20). Hiperlipidemi tanımı yapılırken, iki alt grubunun bulunduğu ve alt grupların birinin primer hiperlipidemi olarak tanımlandığı bilinirken diğer alt grup ise ikincil (sekonder) hiperlipidemi olarak isimlendirilmelidir. Primer ve sekonder hiperlipidemiği birbirinden ayıran temel fark; primer hiperlipidemi genetik faktörün sebep olması iken, sekonder hiperlipidemisinin oluşum sebebi ise bir başka hastalığın (diyabet vs) neden olması ile ortaya çıkmaktadır. Primer ve sekonder sebepler dışında kişilerin yüksek serum lipitlerinin çeşitlerine göre hiperkolesterolemi, hipertrigliseritemi veya her iki durumun varlığı olarak da sınıflandırılabilir (12).

2.3.2. Hiperlipidemisinin nedenleri

Tüm dünyada olduğu gibi Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'nde yetişkin nüfusun ortalama yarısının hiperlipidemi riski taşıdığı bilinmektedir (1). Kardiyovasküler hastalıklar hem yaşam kalitesini azalttığı hem de tüm dünyada ölüm nedenlerinin başında geldiği bildirilmektedir (21). Kalp ve damar hastalıklarının risk faktörleri arasında; hipertansiyon, kanda artmış LDL kolesterol ve trigliserit seviyeleri ile birlikte azalmış HDL kolesterol miktarıdır. Bunlara ek olarak, sigara kullanımı, şişmanlık ve diyabet gibi bir başka kronik hastalığın varlığı başlıca risk

faktörleri arasında sayılmaktadır. Yukarıda belirtilen tüm risk faktörleri zaman içerisinde damar tıkanıklarına yol açarak birçok hastalığın oluşumunu tetikleyen unsur olmaktadır (22). Damar tıkanıkları, etkilediği damara bağlı olarak bazı organlar için de risk sebebidir. Damarlar vücutta tüm organlara kanı taşıyarak organları besleyen ve sağlıklı şekilde fonksiyonlarını sürdürmede ana yapılardır. Endojen üretilen veya diyet ile alınan kolesterol istenilen seviyenin üzerine çıkması durumunda damarlarda tıkanıklıklara yol açmaktadır. Kolesterolün birikmesi ile oluşacak tıkanıklar mevcut damarda ateroskleroza neden olabilmektedir. Mevcut damarın beslediği organın tıkanması sonucu çeşitli kalp ve damar hastalıkları oluşmaktadır. Örnek verilecek olunursa, böbrek damarlarını besleyen damardaki tıkanıklar, hipertansiyon veya böbrek yetmezliklerine neden olurken, kalbi besleyen koroner arter damarlarındaki tıkanıklıklar bir takım kalp ve damar hastalıklarına neden olmakta ve böylelikle ani ölümler görülebilmektedir (12,22).

Yüksek kan lipitleri olarak da bilinen hiperlipidemi, iyileştirilebilen ve önlenebilen bir sağlık sorunudur. Hem önlemenin hem de iyileştirmenin en iyi yolu, hastalığa uygun tıbbi beslenme tedavisi, sağlıklı beslenme ve yaşam tarzı değişiklikleri olarak kabul edilmektedir. Hiperlipidemiyi iyileştirmesinde ve önlenmesinde beslenme ayağında özellikle doymuş yağ asitlerinin ve rafine karbonhidrat tüketiminin azaltılması bunun aksine tekli doymamış, çoklu doymamış yağ asitlerinin tüketiminin artırılması ve buna ek olarak posadan zengin bir beslenme alışkanlığının kazanılması tıbbi beslenme tedavisinin temel prensiplerindendir (15, 23).

2.4. Risk Faktörleri

Risk faktörü, sağlıklı kişiler üzerinde yapılan çeşitli epidemiyolojik çalışmalar ile hastalıkların ortaya çıkışına neden olan etmenleri belirleyen bir tanımlamadır. Tüm hastalıklarda olduğu gibi, kalp ve damar hastalıkları için de belirlenen bazı risk faktörleri bulunmaktadır. Risk faktörleri hastalıkların korunmasında ve/veya iyileştirilmesinde strateji geliştirebilme adına önemli unsurlar arasındadır (6). Kalp ve damar hastalıkları için 'değiştirilemez risk faktörleri' ve

‘düzeltilbilir risk faktörleri’ diye tanımlanan iki farklı türden risk faktörü bulunmaktadır. Değiştirilemez faktörleri arasında; yaş, cinsiyet, genetik ve etnik faktörler bulunurken; ‘değiştirilebilir risk faktörleri arasında; sigara kullanımı, sağlıksız beslenme alışkanlıkları, hareketsiz (sedanter) yaşam, vücut ağırlığının fazla olması stres, kan lipitleri, kan basıncı ve kan glukozu yüksekliği gibi yaşam tarzına bağlı değişebilen faktörlerdir (24) (Tablo 1).

Tablo 1.1: Bireyin geleceğindeki kalp damar hastlık oluşum riskini artırabilecek risk faktörleri

Kişisel özellikler (değiştirilmeleri veya giderilmeleri olanaksız)	Biyokimyasal ve fizyolojik özellikler (değiştirilebilir nitelikte)	Yaşam biçimine ilişkin faktörler
Yaş	Plazma toplam kolesterolünün (ve LDL kolesterolün) yüksek olması	Doymuş yağ, kolesterol ve enerjisi yüksek bir diyetle beslenme Alışkanlığı
Cinsiyet	HDL kolesterolün düşük olması	Sigara
Genetik	Plazma trigliseritlerin yüksek olması Yüksek kan basıncı Diyabet Obezite	Alkol Fiziksel aktivite

Kaynak: Krummel DA. Medical nutrition therapy for cardiovascular disease, In: Krause,s food & nutrition therapy. Mahan K & Scott-Stump S, 12th ed. Philadelphia: Saunders, 2008:833-864.

Türk Kardiyoloji Derneği'nin yayınladığı Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzunda yer alan koroner kalp hastalığı risk faktörleri arasında; erkeklerde 45 yaş üzeri, kadınlarda 55 yaş üzeri olmak veya erken menopoz durumu, aile öyküsünde kalp hastalıklarının genetik olarak varlığı, birinci derece yakınlarda erkekte 55, kadında 65 yaşından önce kalp ve damar hastalıklarının varlığı risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. Bu faktörlerin yanı sıra, sigara kullanan kişiler, hipertansiyonu olan bireyler (kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif tedavi görenler), toplam kolesterol düzeyi ≥ 200 mg/dL, LDL-kolesterol düzeyi ≥ 130 mg/dL ve de HDL kolesterol düzeyi < 40 mg/dL olan hiperkolesterolemik bireylerde risk artmaktadır. Özellikle diyabet hastalığının varlığı kalp ve damar hastalık oluşum riskini artıran önemli hastalıklardan biri olarak kabul edilmektedir (25). Kalp ve damar hastalıkları tek bir sebebe veya faktöre bağlı gelişmemekle beraber genelde birden fazla faktörün bir araya gelmesi ile ortaya çıkmaktadır. Risk faktörlerinin tanımlanıp hastalığın önlenmesinde tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi birincil koruma iken, ikincil koruma unsurunda tekrarlanan olayların önlenmesi temel ilkelere dendir (26).

2.4.1. Kişisel özellikler

2.4.1.1. Yaş ve cinsiyet

Kronik hastalıkların ortak özelliği olan yaş faktörü, kalp ve damar hastalıkları için de en önemli risk faktörlerinden biridir (27). Kadın ve erkekler için farklı yaş sınırları olsa da erkeklerin 45, kadınların ise 55 yaş üzeri kalp damar hastalıkları için ciddi bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Cinsiyet farkı farketmeksizin kişilerin kalp damar hastalık riskinin her 10 yılda yaklaşık 2 kat arttığı gösterilmiştir (25). TEKHARF kohortunda diğer faktörlerden bağımsız olarak, her yaşın KKH olasılığını erkekte %3.9, kadında %3.6 yükselttiği gösterilmiştir. Bu demektir ki, her 11 yıl (=1 SD) yaşlanma KKH olasılığını Türk insanında 1.5 kat artırmaktadır (28). Diğer risk faktörleri aynı olsa da, ateroskleroz erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmekte olup, kalp ve damar hastalıklarının yaşam boyu gelişme riski 40-70 yaş arası erkeklerde %50, kadınlarda %32; 70 yaş üzeri erkeklerde ise %35, kadınlarda %25 olduğu gösterilmiştir (29). Erkeklerde ateroskleroz görülme riskinin daha yüksek olmasının sebebi sigara tüketmeleri ve aşırı alkol alımı ile ilişkilendirilmektedir.

Kadınlar için önemli bir dönem olan menapoz, kalp ve damar hastalıkları için de risk teşkil etmektedir. Menapoz öncesi kadın ve erkek bireylerin serum LDL seviyeleri karşılaştırıldığında erkeklerin daha yüksek LDL kolesterolüne sahip olduğu görülürken, menapoz sonrası kadınların serum LDL seviyelerindeki artış kadın sağlığını olumsuz yönde etkilemektedir. Menapoz öncesi kadın vücudunda bulunan östrojenin LDL kolesterol reseptörleri üzerinde düzenleyici rol alarak kadın sağlığının korunmasında önemli görev arz etmektedir. Ancak, menapoz sonrası azalan östrojen seviyeleri LDL kolesterol reseptör etkinliğinin de azalmasına bu nedenle kadınların menapoz sonrası kalp damar hastalık riskinin artışına neden olmaktadır. Bu bağlamda, kalp damar hastalık riski menapoz öncesi kadınlarda her yıl için kalp %1'in altındayken, bu sıklık menapoz sonrası 2-3 kat artmaktadır (30).

2.4.1.2. Genetik faktör

Tüm hastalıklarda olduğu gibi değiştirilemeyen en önemli risk faktörleri arasında genetik faktörün olduğunu ve kalp ve damar hastalıkları için de genetik unsurun önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Genetik olarak kişinin hastalığa eğilimi, bireyin birinci derece yakınında kalp damar hastalık öyküsünün olması ve özellikle bu tanının daha erken yaşlarda olmasıdır. Fuster ve diğerlerinin (27) yürütmüş oldukları çalışmada; kişinin baba veya diğer birinci derece erkek yakınlarında 55 yaşından önce, anne veya diğer birinci derece kadın akrabalarında 65 yaşından önce kalp damar hastalık öyküsünün varlığı, kişinin ateroskleroz gelişim riskini 1.3–1.6 kat artırdığını göstermiştir (27). Bireyin ailesinde erken yaşta kalp ve damar hastalıklarına sahip akraba sayısı arttıkça ve ailede hastalığın görülme yaşı azaldıkça diğer risk faktörleri kontrol altına alınmış olmasına rağmen genetik faktöre bağlı risk faktörü devam etmektedir (31). Yapılmış epidemiyolojik bir çalışmada ailesinde erken yaşta kalp damar hastalık öyküsü olan bireylerin, ailesinde kalp damar hastalık geçmişi olmayanlara kıyasla, %90 gibi önemli bir oranda daha fazla risk altında oldukları gösterilmiştir (32).

2.4.1.3. Biyokimyasal faktörler

Damar sertleşmesi olarak da bilinen ateroskleroz, kalp ve damar hastalıklarının patogenezinde ciddi bir risk faktörü olarak bilinmekte ve zaman içerisinde bir takım nedenlere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Aterosklerozis, kalp ve damar hastalıklarının oluşumunda oldukça önemli rol oynadığı ve %99 etiyolojik sebep olarak gösterildiği bilinmektedir. Bu bağlamda ateroskleroz için geçerli tüm risk etmenleri kalp ve damar hastalıkları için de risk faktörü olarak kabul edilmektedir (32,33). Ateroskleroz, atar damarların en iç tabakasında, lipitler, fibroblastlar, makrofajlar, düz kas hücreleri ve hücre dışı maddeleri farklı oranlarda içeren intimal plaklara bağlı olarak oluşan, ilerleyiciarteriyel darlık ve tıkanmalara, arterlerin esneklik ve antitrombotik özelliklerininbozulmasına yol açan bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (32). Ateroskleroz genellikle erken yaşlarda başlayan ve ilerleyen yaşlarda klinik bulguları ortaya çıkan bir hastalıktır. Ateroskleroz, başta

kalp ve/veya beyin damarlarında tıkanıklığa neden olurken, birçok farklı damarda da tıkanıklıklara sebebiyet vermektedir. Kalp krizi veya inme olgularının temel sebebi ateroskleroz olduğu bildirilmektedir (11,33). Biyokimyasal değerlendirme yapılacak olunursa; ateroskleroz tablosunda plazma trigliserit, LDL kolesterol ve toplam kolesterol seviyeleri fazlasıyla yükselirken, HDL kolesterolün azaldığı gözlenmektedir. Kötü kolesterol olarak bilinen lipitlerin yükselmesi ve iyi kolesterol olarak bilinen lipit türünün azalması ateroskleroz oluşumunu tetiklerken bu klinik tabloya aterojenik dislipidemi denmektedir (7).

2.4.1.4. Plazmada toplam kolesterol ve düşük yoğunluklu kolesterol düzeylerinin yüksek olması

Aterosklerotik lezyon kronik inflamatuvar bir süreçtir. Bu sürece damar endoteli, monositler/makrofajlar, düz kas hücreleri, bazı büyüme faktörleri ve sitokinler katılmaktadır. Epidemiyoloji çalışmaları, pek çok genetik ve çevresel faktör arasında artmış serum kolesterol düzeylerinin, diğer bilinen risk faktörlerinin yokluğunda bile ateroskleroz gelişimine tek başına yeterli olduğunu göstermektedir. (22). Plazmada oluşabilecek kötüleşmiş lipit profili aterosklerozun oluşumunu son derece hızlandırmaktadır. İstenilen lipit düzeylerinin referans aralıkları Tablo 1.2'de gösterilmektedir.

Tablo 1.2: Lipit düzeylerinin kabul edilen referans değerleri (NCEP ATP III)

	Toplam kolesterol (mg/dl)	LDD-K (mg/dl)	Trigliserit (mg/dl)
Optimal		<100	
Normal	<200	100-129	<150
Sınıra-yakın yüksek	200-239	130-159	150-199
Yüksek	≥240	160-189	200-499
Çok yüksek		≥190	≥500

Kaynak: Expert Panel on Detection, Evaluation ve Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation ve Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III).

Kalp hastalıklarının ve inme olgularının en önemli risk faktörlerinden kabul edilen yükselmiş plazma kolesterol seviyeleri, aynı zamanda tüm dünyada iskemik kalp hastalıklarının sebebi olarak da gösterilmektedir (21). Dünya Sağlık Örgütü'nün

(21) verilerine göre yüksek kolesterol, her yıl dünyada 2.6 milyon insanın ölümüne neden olurken, total ölümlerine yaklaşık %4.5'ini kapsamaktadır. Yapılan prevelans çalışmalarında, dünyada 25 yaş ve üzeri kişilerin %39'nun yüksek serum kolesterol düzeylerine sahip olduğu gösterilmiştir. Aynı rapor, yükselmiş kan lipitlerinin düşüşünün sağlanması durumunda kalp hastalıklarının oluşum riskinin önemli derecede düşüşüne neden olabileceğini göstermiştir. Örneğin, 40 yaşlarında bir erkek bireyin, plazma kolesterolünün %10 düşüş sağlanması kişinin 5 yıl içerisinde kalp hastalıklarının oluşum riskinin %50 oranında azalttığı gösterilmiştir. Bir başka örnek ise, 70 yaşlarında bir erkek bireyin plazma kolesterolünde %10 oranında azalmanın yine 5 yıl içerisinde kalp hastalıklarının görülme riskini yaklaşık %20 oranında azalttığı bildirilmiştir. Popülasyon çalışması yapılan İrlanda'da, toplumun genel kolesterol seviyelerinin %4.6'lık bir düşüşünün kalp hastalıklarına bağlı ölüm oranlarında %30 düzeyinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Aynı şekilde Finlandiya'da yapılan bir başka popülasyon çalışmasında, toplum genelinin plazma kolesterol seviyelerinin düşüşüne bağlı olarak İskemik Kalp hastalıklarına bağlı ölüm insidansında da doğru oranda azalma sağlandığı bildirilmiştir (21). Sonuç olarak, plazma kolesterol düzeyinin azalması koroner hastalıkların önlenmesinde hem birincil hem de ikincil korunmada önemli rol oynayarak koroner mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (12). Kardiyovasküler hastalık riski ve plazma kolesterol seviyeleri arasında doğrusal ilişki olduğu ve plazma kolesterol düzeyleri arttıkça KVH riskinin de arttığı bilinmektedir. Yapılan popülasyon çalışmalarında bu hipotezi destekler nitelikte olup, toplum olarak yüksek plazma kolesterol seviyelerine sahip ülkelerde KVH görülme riskinin daha çok olduğu bilinmektedir. Ancak, yüksek kolesterol haricinde sigara tüketimi, diyabet veya hipertansiyon varlığı da KVH riskini de artıran diğer etmenlerdir (34). Kardiyovasküler hastalık riski olan bireylerin, NCEP ATP IV plazma lipitleri ile ilgili olan rehberde, LDL kolesterol düzeylerini ≤ 100 mg/dl altına düşürmeleri hedeflenmektedir (7,35). Amerikan Kalp Birliği'ni önerilerinde ise LDL kolesterol düzeyleri > 130 mg/dL üzerinde olan tüm koroner kalp hastalarının en kısa süre zarfında kolesterol düşürücü tedaviye başlamaları önerilmektedir (19).

2.4.1.5. Plazma HDL kolesterol düzeyinin düşük olması

NCEP ATP IV (14) rehberi kadın ve erkeklerin ideal HDL kolesterol seviyelerinin farklı olduğunu; kadınlar için düşük HDL-K değerinin 50mg/dl altı kabul ederken, erkeklerde alt sınırı 40mg/dl altı olarak kabul etmektedir. Genetik bozukluklar, HDL kolesterolün düşük olmasına sebebiyet veren temel faktör olsa da, diyabet plazma trigliserit düzeylerinin yüksek olması, artmış vücut ağırlığı, sedanter yaşam tarzı, basit karbonhidrat içeriğine sahip besinlerin fazla tüketilmesi, sigara kullanımı, beta bloker ve anabolik steroid ilaç kullanımı HDL kolesterolün düşüşüne neden olan diğer önemli faktörlerdendir (36). Plazma HDL kolesterolü artırmak için uygulanabilecek çok fazla unsur olmamasına rağmen bazı nadir durumlarda HDL'nin artırılması sağlanabilmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda, kullanılan niasin, fibrat ve statin ilaç grubu sırasıyla %35, %10-15 ve %5-15 serum HDLkolesterol miktarlarını arttırmaktadır. Bu duruma ek olarak, fiziksel aktivitenin artırılması, kişi kilolu ise vücut ağırlığının azaltılması ve sigara kullanan kişilerin sigarayı azaltması ya da bırakması HDL kolesterol düzeylerini arttırabilecek faktörler arasındadır (37). Yürütülmüş çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda plazma HDL kolesterol ve koroner olayların ortaya çıkışı veya gelişimi arasında ters yönlü güçlü bir ilişkinin olduğu bildirilmektedir (36,38). Bu ters ilişki her iki cinsiyet için de geçerli olmakla birlikte HDL kolesterol düzeylerinde her 1mg/dl azalma ile kardiyovasküler kalp hastalık riski %2-3 artabileceği gösterilmiştir (38).

2.4.1.6. Plazma trigliserit düzeyinin yüksek olması

Deneysel, genetik ve epidemiyolojik çalışmalar, hipertrigliseridemi, trigliserit açısından zengin lipoproteinler ve remnant kolesterol, kardiyovasküler hastalık için önemli risk faktörleri olduğunu göstermiştir (39).Yapılan çeşitli çalışmalar sonucunda plazma trigliserit seviyelerini etkileyen önemli faktörlerin olduğu gösterilmiştir. Bu faktörler; vücut ağırlığının fazlalığı, sedanter yaşam, diyetle basit karbonhidratın fazla olması, östrojen ve kortikosteroid gibi çeşitli ilaç kullanımı ve genetik olarak kan lipitlerinin yüksek olması trigliserit düzeylerinin artmasına neden olmaktadır (36). Gözleme dayalı epidemiyolojik çalışmaların da göstermiş olduğu

gibi plazma trigliserit seviyelerinin 200mg/dl'nin üzerinde olması ve buna eşlik eden düşük HDL seviyesi, kardiyovasküler hastalık için önemli bir risk faktörüdür (39,40)Avrupa Ateroskleroz ile Hipertansiyon ve Kardiyoloji derneklerinin hipertrigliseridemi hastaları için ortak kararı, hem birincil hem de ikincil sebebe bağlı total serum kolesterolün 190mg/dl'nin altında, LDL kolesterolün de 115mg/dl'nin altında olması temel hedef olması gerektiği yönündedir. HDL kolesterolün 40mg/dl'nin altında, trigliserit seviyelerinin de 180mg/dl üzerinde olması koroner hastalık ve buna bağlı komplikasyonların artmasına zemin hazırladığı bilinmektedir (41).

2.4.1.7. Fiziksel aktivite

Kalp ve damar hastalıklarında bağımsız bir faktör olan fiziksel aktivite, tüm kronik hastalıklarda olduğu gibi kalp ve damar hastalıklarının önlenmesi ve iyileştirilmesinde de önemli rol oynamaktadır. Kişilerin düzenli fiziksel aktivite yapma alışkanlıklarına sahip olmaları hastalık riskini yarı yarıya azalttığı gösterilmiştir. Haftalık yapılan egzersiz miktarı ile kalp ve damar hastalıklarına bağlı gelişebilecek ölüm riski arasında ters bir ilişki saptanmıştır(42,43). Sedanter yaşam tarzı, dolaylı ve çeşitli sebepler ile kalp damar hastalık riskini artırmaktadır. Sedanter yaşam tarzına bağlı olarak, harcanan enerjinin miktarının azalması ve bu nedenle gelişebilecek insulin direnci, dislipidemi ve hipertansiyon gibi hastalık riskini arttırması söz konusudur. Fiziksel inaktivite, bireyin optimal fonksiyonel kapasitesini de azaltmaktadır. Bu durumun aksine düzenli fiziksel aktivite yapan bireylerde toplam kolesterol başta olmak üzere, LDL-kolesterol ve trigliserit seviyelerinde düşüş, HDL-kolesterol düzeylerinde ise artış görülmektedir (42).Fiziksel aktiviteninsadece lipit profili için değil diğer kronik hastalıkların da önlenmesinde önemli rolü bulunmaktadır. Düzenli fiziksel aktivitenin, kan basıncının düşmesine neden olurken, insulin duyarlılığını artırmakta, endotele bağlı vazodilatasyon ve fibrinolitik aktivitenin artmasına neden olmaktadır. Tüm bu sebepler nedeniyle sadece kalp ve damar hastalıkları için değil buna ilaveten diğer kronik hastalıkların da önlenmesi ve iyileşmesinde etkinliği gösterildiği için kalp ve damar

hastalıklarının birincil tedavisinde fiziksel aktivite en önemli yapı taşlarındandır (42,43).

Özellikle, metabolik sendrom, insülin duyarlılığı, kardiyovasküler hastalık riski ve tüm nedenlere bağlı ölüm üzerindeki iyi bilinen etkileri nedeniyle, fiziksel aktivitenin etkinliği konusunda bir çok çalışma yürütülmektedir. Yürütülen çalışmalar çelişkili sonuçlar gösteriyor olsa da, fiziksel aktivitenin, trigliseri ve, apolipoprotein B düzeylerinde düşüşe, yüksek yoğunluklu lipoprotein düzeylerinde artışa, düşük yoğunluklu lipoprotein parça büyüklüğündeki değişime, doku plazminojen aktivatör aktivitesindeki artışave koroner arter kalsiyumundaki düşüşe neden olduğu ve tüm bu paramtereler ile fiziksel aktivite arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir (44). NCEP (2001) (7) raporu, kalp ve damar hastalıklarının oluşumunda yetersiz ve dengesiz beslenme ile sedanter yaşam tarzının hastalığın oluşumuna neden olan en önemli faktörler arasında olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda düzeltilebilecek major risk faktörleri arasında olan beslenme alışkanlıklarında yapılacak doğru düzenlemeler ve arttırılan fiziksel aktivitenin hastalığın önlenmesinde en temel unsurlardan biri olduğu kabul edilmiştir.

2.4.1.8.Obezite

Obezite, tüm dünyada epidemi boyutlata ulaşmış ciddi bir halk sağlığı sorunu olmuştur. Amerikan Kalp Derneği, fazla vücut ağırlığı artışının kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız ve önemli bir risk faktörü olduğunu kabul etmektedir (45). Genellikle, obezitenin varlığı beraberinde bir takım hastalığın oluşumunu da hızlandırmaktadır. Obezite varlığında; insulün direnci, tip 2 diyabet, insulün düzeylerinin artması, hipertansiyon, hipertrigliseritemi, artmış LDL kolesterol, azalmış HDL kolesterol ve protrombotik faktörlerin artışı görülmektedir. Obez kişilerin yaklaşık %65'inde en az bir kardiyovasküler risk faktörü bulunduğu bilinmektedir (46). Tüm obez bireylerde risk aynı olmamakla birlikte, obezitenin türü ve derecesi risk faktörü oluşumunda önemli rol oynayan unsurdur. Android obezite diye de tanımlanan ve özellikle karın bölgesinde aşırı yağlanmanın olduğu, abdominal obezite türü karyovasküler hastalıkların oluşumu ve morbiditede önemli risk faktörleri arasındadır. Kadınlarda ve erkeklerde sırasıyla 88cm ve 102cm

üzerinde bel çevresi değerleri kardiyovasküler hastalık riskinin artışına ve obeziteye bağlı diğer hastalıkların oluşumuna neden olduğu bilinmektedir (47,48).

Finlandiya’da geniş katılımcı sayısı ve uzun süreli takip niteliğini taşıyan (15 yıl), beden kütle indeksleri (BKI) ile koroner mortalite arasındaki ilişki saptanmak üzere bir çalışma yürütülmüştür. Çalışma sonucunda cinsiyet farketmeksizin, BKI değerleri arttıkça doğru oranda koroner olaylara bağlı mortalitenin de arttığı bildirilmiştir (49). Yapılmış çeşitli çalışmalar sonucunda vücut ağırlığındaki %10’luk kayıp, koroner arter hastalık riskinin azalmasına neden olurken aynı zamanda metabolik risk faktörlerinin de düzelmesine neden olmaktadır (49,50). Sonuç olarak, vücut ağırlığındaki azalma ile kan basıncında, kolesterol ve kan glikoz düzeylerinde, LDL ve trigliserit seviyelerinde anlamlı düşüşler saptanırken, HDL seviyelerinde artış saptanmıştır (50).

Obezite ve kardiyovasküler sonuçlar arasındaki ilişkinin daha az önyargılı tahminini sağlamak için, 2018 yılında çok geniş tarama yapılarak birçok çalışmanın kanıtları değerlendirilerek sistematik bir derleme yapılmıştır. Sistematik derlemede çeşitli sebepler sonucu birçok çalışma elimine edilmiş ve son olarak çalışmaya uygun 5 meta analiz değerlendirilmiştir. Bu beş meta analizde değerlendirilen kişi sayısı yaklaşık bir milyon kişi olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonucu; obezitenin, tip 2 diyabet ve koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğunu çok net şekilde göstermektedir (51).

2.5. Hiperlipidemi Tedavi Hedefleri

NCEP III kılavuzu (14), hastalar risk faktörleri ve lipit düzeylerine göre sınıflandırıldıktan sonra herkategori için önerilen LDL kolesterol ve non-HDL kolesterol hedefleri ile ilaç tedavisi başlama eşikleri 2004 yılında güncellenmiştir. Tablo 1.3’te güncellenen NCEP ATP III kılavuz önerileri gösterilmiştir (14). NCEP III kılavuzu aslında 2001 yılında yayımlanmış olsa da 2004 yılına kadar 5 büyük çalışmanın güncel verileri değerlendirilerek riskli hastalarda LDL kolesterol seviyelerinin daha erken müdahale ile düşürülmesi ve ömür boyu daha düşük

seviyede seyretmesini sağlayarak daha olumlu sonuçlar vereceğini savunmaktadır (52).

Tablo 1.3: Hiperlipidemi tedavisi için güncellenmiş ATP III önerileri.

KKH risk kategorisi	Önerilen Hedefler	Opsiyonel Hedefler	İlaç tedavisi için LDL kolesterol eşiği
	LDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	Önerilen (mg/dl)
Yüksek risk: KKH veya KKH eşdeğeri varlığı	< 100	< 70	≥100
Hafifçe yüksek risk: 2 risk faktörü ve 10 yıllık KKH riski %10-20	<130	<100	≥130
Orta derecede risk: ≥2 risk faktörü ve 10 yıllık KKH riski <%10	<130		≥160
Düşük risk: 0-1 risk faktörü varlığı	<160		≥190

Kaynak:National Cholesterol Education Panel. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation. 2002;106:3143-3421.

2.6. Beslenme ve Hiperlipidemi İlişkisi

Beslenme ile sağlık arasında doğrudan bir ilişki bulunmaktadır. Bireyin bulunduğu şartlara uygun yeterli ve dengeli beslenme, özellikle kronik hastalıklara yakalanma riskini azaltır ve kaliteli yaşam sağlar. Günümüzde kalp ve damar hastalıklarından ölüm ilk sırayı almakta olup, yaşlılıkta daha sık görülmektedir. Birçok epidemiyolojik çalışma kalp ve damar hastalıklarının beslenme ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir (53,54). Kalp ve damar hastalıkları yeterli ve dengeli beslenme ve yaşam tarzı değişikliği ile önlenbilir veya iyileştirilebilir bir hastalıktır (53). Kişilerin beslenme alışkanlıklarına bağlı tükettikleri besinlerin çeşit ve miktarı kalp ve damar hastalıklarının riskini artırabileceği gibi azaltılabileceği de bilinmektedir. Kalp ve damar hastalıklarında özellikle makrobesin öğelerinden diyet yağ alımı kan lipitlerini etkilediği net olarak bilinmektedir. Özellikle doymuş yağ asitleri, diyet kolesterol ve trans yağ alımı serum kolesterol düzeylerini etkileyen en önemli faktörlerdendir (55,56). Besinler ile tüketilen doymuş yağ asitleri, serum LDL-kolesterol ve trigliserit düzeylerinin artmasına neden olurken, tekli ve çoklu doymamış yağ asitlerinin önerilen miktarlarda tüketimi serum LDL kolesterolünün azalmasına neden olduğu bilinmektedir. Aynı zamanda, çoklu doymamış yağ asitlerinden omega 3'ün düzenli tüketimi sonucu koroner hastalıklara bağlı mortalitenin düştüğü görülmektedir (57). Heidal ve diğerleri (57), kardiyovasküler

hastalık ve lipit profilleri üzerine, omega-3 alımının apolipoprotein C-III ve anjiyopietin benzeri proteinlerin inhibisyonu sağlayarak trigliserit yollarını modüle eden yeni özel hedef tedavi yöntemi olabileceği için yüksek omega 3 alımının etkisini değerlendiren çalışmaların devam etmekte olduğunu bildirmişlerdir. Bahsedilen diyet yağ alımı ile etkilenen kan lipitlerinin aksine, yağ türünün HDL kolesterol düzeylerini olumlu veya olumsuz pek fazla etkilemediği bilinmektedir (56). Ridker ve diğerlerinin (56) yürütmüş oldukları çalışmada, çoklu doymamış yağ asitlerinin hem serum LDL-kolesterol hem de serum HDL kolesterol düzeylerinde düşüşe neden olduğu gösterilmiştir.

Kişinin diyetinde, yağ asitlerine ek olarak, tüketilen karbohidrat miktarı ve türü kan lipitlerini etkileyen bir diğer önemli unsurdur. Doymuş yağ asitleri yerine kompleks karbohidrat tüketimi arttırıldığında hem serum LDL-kolesterol hem de HDL-kolesterol düzeyleri azalmaktadır (58). Trans yağ asitleri ise endüstride çoklu doymamış yağ asitlerinin hidrojenizasyonu sonucu oluşan yağ asit türüdür. Trans yağ asit tüketimi sonucunda, serum LDL kolesterol artarken, tam tersi HDL kolesterolün azaldığı bildirilmiştir (56,58). Epidemiyolojik çalışmaların sonucu, beslenme alışkanlıklarında olumlu yönde yapılan müdahale ile başta serum LDL kolesterol düzeyleri olmak üzere genel kan lipit profilinde olumlu düşüş saptandığını ve böylelikle kalp ve damar hastalık riskinde de azalma görüldüğü bildirilmiştir (56,58). Ridker ve diğerleri (56) yaptıkları çalışmada toplam kolesteroldeki %1'lik azalmanın kalp ve damar hastalık riskini %2 oranında azaltabileceğini ifade etmiştir. Amerikan Kalp Derneği ve Amerikan İnme Derneği (19) verilerine göre, beslenmenin kalp ve damar hastalıkları üzerinde hem hastalığın oluşumuna neden olan faktörler hem de hastalığın oluşumundan sonra ortaya çıkan yeni faktörler üzerinde oldukça önemli rol oynadığı bildirilmiştir. Trans yağ asit alımının günlük diyet ile alımının %2 oranında artması durumunda koroner kalp hastalık riskinde %23 oranında artış görülmüştür (19). Bu durumun aksine diyetle iyi bir posa kaynağı olan sebze ve meyve tüketiminin günlük 1 porsiyon artışı, koroner kalp hastalık riskini %4 azalttığı bildirilirken, inme riskini de %5 oranında azaltabileceği gösterilmiştir. Bir diğer posa kaynağı olan tam tahıl ürünlerinin tüketiminin arttırılması (günlük 0.2 porsiyondan, 2.5 porsiyona) kardiyovasküler hastalık riskini

%21 oranında azalttığı saptanmıştır. Omega 3 yağ asitlerinin diyetteki kaynağı olan balık tüketimi ise kalp hastalıklarında yine koruyucu bir besin olduğu, düzenli ve yeterli miktarlarda tüketildiğinde lipit profilini iyileştirerek koroner kalp hastalık riskini azalttığı gösterilirken tam tersi, günlük 50g işlenmiş kırmızı et tüketimi (sos, sucuk, salam vs.) koroner kalp hastalıkları riskini artırdığı gibi diyabet riskini de artırdığı gösterilmiştir (19).

2.6.1. Hiperlipidemide tıbbi beslenme tedavisi

Hiperlipideminin tedavisinde ve hiperlipidemi oluşumundan korunmada en önemli unsurlardan biri beslenme örüntüsüdür. Hiperlipideminin tıbbi beslenme tedavisinde hedef, doymuş yağ ve diyet kolesterol içeriği yüksek besinleri azaltmak, yeterli enerji ve besin ögesi alımını sağlamak ve böylelikle koroner kalp hastalıklarından korunmaktır. Doymuş yağların tüketimi, diyet kolesterolün fazla alımı ve fazla enerji alımı aterosklerotik hastalıkların temelini hazırlayan 3 önemli faktör olarak kabul edilmektedir. Çeşitli araştırmalar ve NCEP kılavuzunda (7) önerildiği gibi beslenme ve yaşam tarzı üzerinde yapılacak değişiklikler lipit profili üzerinde etkisi olan önemli faktörlerdir (7). Diyet örüntüsündeki değişikliklerin başında doymuş ve trans yağ alımının azaltılması üzerinde durulmaktadır. Trans yağ asitleri sıklıkları unlu gıdalarda ve hidrojenize edilmiş margarinlerde ve bunların yanı sıra kızartmalarda bulunmaktadır. Trans yağ asitleri lipit profili üzerinde LDL kolesterolü artırarak ve HDL kolesterolü düşürerek olumsuz etki yaratmaktadır (7,14). HDL düzeylerinin vücutta azalmasına sebep olan bir başka faktör ise alkol tüketimidir. Alkol apolipoprotein A1 ve A2 taşınma hızında artışa sebep olarak vücutta HDL kolesterol seviyelerini düşürürken, trigliserit düzeylerini de artırabileceği gösterilmiştir (59). Vücutta HDL kolesterol düzeyini olumlu yönde etkileyebilecek faktör ise ağırlık kaybı olduğu gösterilmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda her 4.5kg ağırlık kaybının HDL miktarında yaklaşık 2 mg/dl artış sağladığı gösterilmiştir. Hem ideal vücut ağırlığına sahip olmak hem de ağırlık kazanımını önlemek adına düzenli fiziksel aktivitenin yapılması önerilmektedir. Egzersiz türü olarak ise aerobik egzersizler önerilmektedir. Orta şiddetli egzersizlerin düzenli olarak yapılması HDL kolesterol miktarını artırmaktadır (60). Özellikle egzersiz sıklığının artırılması HDL düzeylerini de arttırabileceği gösterilmiştir.

Yapılabilecek egzersizler; tempolu yürüyüş, bisiklet veya yüzme olabileceği gibi hastanın tıbbi uygunluğuna göre koşu da yapılabilecek egzersizler arasındadır. Önerilen sıklık ve süre ise kişiye göre değişebilmekte ancak genel öneriler haftada 4-6 kez, 30-60 dakika yapılmasıdır. Hasta egzersize adapte oldukça şiddetinin arttırılması tavsiye edilmektedir (60)

Amerikan Kalp Cemiyeti'nin (19) hiperlipidemide beslenme önerilerinin bulunduğu rehberde, içeriğindeki omega-3 yağ asitleri nedeniyle balık tüketiminin önemine değinmektedir. Ancak fazla tüketiminde alınan yüksek miktarda omega-6 yağ asidinin bazı hayvan deneylerinde karsinogeneze neden olabileceği ve serbest radikal oksidasyonuna neden olabileceği gösterilmektedir. Bu bağlamda yine AHA önerileri çerçevesinde balık tüketiminin günlük toplam enerjinin %10'dan daha azını oluşturacak şekilde olması gerekliliğini vurgulamaktadır. (61).

Beslenme şekli, HDL kolesterol düzeyi üzerinde çok fazla etkin olmasa da, yapılmış çalışmalar, her 4.5kg ağırlık kaybının HDL seviyelerinde ortalama 2mg/dl artışa neden olabileceğini bildirmiştir. Kişinin ideal vücut ağırlığında olması ve ağırlık kazanımını engellemek üzere fiziksel aktivite yaparak günlük 200kcal harcamasının önemli olduğu ifade edilmektedir. Orta şiddette yapılan aerobik egzersizlerin, özellikle HDL kolesterol seviyelerinin artmasını sağlayarak lipit profilinde iyileşme sağlamaktadır. Egzersiz sıklığının artması durumunda, HDL kolesterol düzeylerindeki düşüş daha da belirgin olabileceği ifade edilmiştir. Tempolu yürüyüş, yüzme, bisiklet ya da hastanın tıbbi kapasitesine göre koşu gibi aktivitelerin düzenli olarak haftada 4-6 kez sıklığıyla 30-60 dakika yapılması ve hasta aktiviteye alıştıkça şiddetinin artırılması önerilmektedir (60,61). Tablo 1.4.'te tedavi edici yaşam tarzı değişikliklerinin metabolik etkileri gösterilmiştir (7).

Tablo 1.4. Hiperlipidemide yaşam tarzı değişikliklerinin metabolik etkileri

	LDL-K	Trigliserit	HDL-K
Doymuş yağ alımını azaltmak	↓	↓	↑
Kolesterol alımını azaltmak	↓	-	-
Vücut ağırlığı kaybı	↓	↓	↑
Fiziksel aktiviteyi arttırmak	↓		↑
Sigarayı bırakma	-	-	

Kaynak: Expert Panel on Detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on

detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001; 285: 2486.

Yukarıdaki tabloda (1.4) belirtildiği gibi ilaç tedavisinin gerekliliği dışında yaklaşık 12 hafta, yaşam tarzı değişikliği, beslenme ve uygun fiziksel aktivite ile lipit profili ideal düzeylere ulaşılmaması durumunda ilaç tedavisine başlanması uygun olacaktır (7). Serum kolesterol düzeyleri yüksek olan ve KKH risk taşıyan bireylere önerilen ilaç grubu genellikle statin türevleridir. Ancak yapılan çalışmalarda statin türevi ilaçların bazı yan etkileri ortaya çıkmaktadır. Bu bağlamda son dönemlerde toplumda, kolesterol düzeyi yüksek veya KKH riski olan kişiler ilaç kullanımına gerek duymadan alternatif yöntemler ile serum kolesterol düzeylerini düşürmeyi hedeflemektedirler (8). Alternatif olabilecek ve son dönemlerde üzerinde durulan probiyotik kullanımının lipit profili üzerinde olumlu etkileri çeşitli çalışmalarca ortaya konmaktadır (9,10).

2.7. Probiyotiklerin Tarihçesi

Gibson ve Roberfroid (62) tarafından ilk kez kullanılan probiyotik terimi 'Seçici olarak fermente olabilen, gastrointestinal mikroorganizmaların kompozisyon ve/veya aktivitesini etkileyerek bireyin iyi olma hali ve sağlığı üzerinde olumlu etkileri olan besin bileşenleri' olarak tanımlanmaktadır(63) . Bir besinin probiyotik özellik taşıyor olabilmesi için gastrointestinal sistemin üst bölümlerinde sindirilmeden kolona ulaşabilen, kolon florasında bulunan bazı bakterilerin tarafından fermente edilebilen, fermente eden bakterilerin sayısını ve aktivitesini artıran ve konakçı sağlığını olumlu yönde etkileyen özelliklere sahip olması gerekmektedir (64). Besinlerde bulunan prebiyotikler; laktüloz,gluktooligosakkarit, inülin, fruktooligosakkarit, galaktooligosakkarit,izomaltooligosakkarit, laktosükroz, ksilooligosakkarittir. Besinlerde bulunan prebiyotik maddelerin, bitkinin çeşidine, hasat zamanına, hasat sonrası geçen süresine ve saklama koşullarına göre değişmektedir (62,65,66). Prebiyotik özellik taşıyan besinler arasında başta sebze ve meyveler, kurubaklagiller, tam tahıllar ve yağlı tohumlar yer almaktadır. Bu besinlerin dışında bal ve biranın da prebiyotik özelliğine sahip olduğu bilinmektedir. Yetişkinlerde alınması gereken günlük miktarın 2-20g arası değişmektedir (67)

Probiyotik ‘pro’ ve ‘biota’ olmak üzere iki ayrı anlam taşıyan kelimenin birleşimi ile yaşam için (‘for life’) anlamına gelen bir terimdir (68). Probiyotiklerbağırsakflorasını iyileştirici ve düzenleyeci etkiye sahip, aynı zamanda immün sistemietkileyerek konakçı sağlığı üzerinde olumlu etkileri olan, canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanır (68). Probiyotiklerin insan sağlığı üzerindeki etkinliği ilk kez 1908 yılında Nobel ödüllü Rus bilim adamı Elie Metchnikoff tarafından bir hipotez olarak öne sürülmüştür (69). Metchnikoff’un probiyotik içeren mikroorganizmaları keşfetmesi Bulgar köylülerinin uzun yaşadıklarını farketmesi ile başlamıştır. Metchnikoff, Bulgar köylülerinin yaşadığı bölgelerde detaylı araştırmaları sonucunda, orada yaşayan yerlilerin yoğurt tüketimlerinin fazla olması üzerine yoğurdu incelemiş ve yoğurdun içerisinde bulunan canlı bakterilerin olduğunu fark etmiştir. Bu bakterilere *Lactobacillusbulgaricus* adını vermiştir (70). Probiyotiklerin tanımı çeşitli kişiler ve kuruluşlar tarafından yapılmıştır. Probiyotik terimine, 1954 yılında Ferdinand Vergin’in “Anti-und Probiotika” isimli makalesinde yer verilmiştir (71).Daha sonra, Lilly ve Stillwell, probiyotik mikroorganizmaları ‘antibiyotik’ teriminin karşısı ‘bir mikroorganizmayı üreterek diğer bir mikroorganizmanın çoğalmasını sağlayan madde’ olarak tanımlamıştır (72).Bir başka tanımlama ise, Uluslararası Probiyotik Çalıştay’nda yapılmış ve probiyotikler; klinik çalışmalar ile kanıtlanmış ve sağlık yönünden çeşitli hastalıkları tedavi edici veya önleyici olarak kullanılacak ürünler olarak bildirilmiştir (72). Bu tanımlamaların yanı sıra, WHO ve FAO ortak bildiri ve günümüzde ortak tanım olarak kullanılan terim; ‘Probiyotikler, yeterli miktarda alındıklarında endojen mikrofloranın özelliklerini geliştirerek, konakçı sağlığını olumlu yönde etkileyen canlı mikroorganizmalardır.’”(73,74).Probiyotiklerin en iyi besin kaynakları; yoğurt, peynir, süt, şarap ve diğer fermente gıdalar olarak kabul edilmektedir. En iyi bilinen probiyotik bakteriler; *Lactobacillus*,*Bifidobacterium*, *Bacillus* ve bazı fungal *Saccharomyces* suşlarıdır (75)

Herhangi bir besinin probiyotik olarak nitelendirilebilmesi için; insan kaynaklı olması, mide asidi ile birlikte safra asitlerine karşı dirençli olması, bağırsak epiteline tutunabilecek özellikte olması, sindirim kanalında yaşamını canlı olarak sürdürebilmesi doğal flora ya adaptasyon sağlaması, sindirim sisteminde kolonize

olabilmesi, bakteriosin gibi bazı antimikrobiyal maddeler salgılayabilmesi, toksik ve patojen olmaması, konakçı sağlığı üzerinde olumlu etkileri bulunması ve üretim ve depolama sırasında stabil olmak ile birlikte canlı kalabilmesi gerekmektedir. Son dönemlerde probiyotik bakterilerin çeşitli hastalıklar üzerindeki olumlu etkileri gösterilmektedir. Chron's hastalığı, ülseratif kolit ve irritabl bağırsak sendromu gibi gastrointestinal hastalıkların tedavi amaçlı kullanımlarındaki olumlu etkilerinin yanı sıra obezite, diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi pek çok hastalık üzerinde olumlu etkileri bulunmaktadır. Bu olumlu etkilerin probiyotik bakterilerinin bağırsaktaki bakteri popülasyonunu değiştirerek yaptığı gösterilmektedir. Yapılan birçok bilimsel çalışmada düzenli kullanılan probiyotik total bakteri yükünü değiştirmek ile birlikte bağırsakta bulunan *Bifidobacteriave Lactobacilli* türlerini arttırdığı bildirilmiştir (76). Özellikle bu tür probiyotik bakteriler konakçı sistemde antitoksijenik, antimikrobiyal, anti-inflamatuar etkiler sağlarken, bağırsak mikrobiyotasının düzenlenmesi, immün sistemin modülasyonu gibi etkileri de bulunmaktadır. Bu tarz olumlu etkiler metabolik parametrelerde direk enzimatik veya metabolik etkiler ile iyileşmeler sağlamaktadır (77).

2.7.1. Probiyotik Besinler

Herhangi bir gıdanın probiyotik özellik taşıyor olabilmesi için en az 10^6 kob/g canlı probiyotik mikroorganizma içeriyor olması gerekmektedir. Günlük tüketilmesi önerilen probiyotik ise 10^8 kob/g'dır (78). Probiyotik besinler iki farklı türde bulunabilmektedir. Birincisi, geleneksel fermente besinler, bir diğeri ise ticari probiyotik besinlerdir. Türk Gıda Kodeksine göre, yoğurt, kefir, asidofiluslu süt, kımız, ayran, konsantre fermente süt ürünleri, toz/kurutulmuş fermente süt ürünleri, çeşnili fermente süt ürünleri ve fermentasyon sonrası ısı işlem görmüş fermente süt ürünleri probiyotiklerin en iyi kaynaklarından (78). Bu ürünlerin yanı sıra probiyotik özellik taşıyan geleneksel fermente bitkisel ürünler ise; boza, tarhana, turşu, soya ürünleri (oya sosu, tempe, miso, natto, sufu), hardaliye, şalgam, sofralık zeytin, pozol, bushera gibi diğer fermente içecekler ve bira ile şarap probiyotiklerin en iyi besin kaynaklarından (79). Probiyotik içeren diğer tür gıdalar ise yukarıda da belirtildiği gibi ticari probiyotik besinlerdir, bir diğer adı ile probiyotik eklenmiş kaynaklardır. Bu besinlerin başında, süt ürünleri, sütlü tatlılar (dondurma, puding),

meyve ve sebze suları, kahvaltılık tahıllar & tahıl ürünleri, içecekler, çikolata, et ürünleri, bebek formülleri yer almaktadır (64,79).

2.7.2. Probiyotik mikroorganizmalar

Probiyotik mikroorganizmaların farklı türleri bulunmaktadır. En fazla alt grubu bulunan türü ise laktik asit bakterileri olduğu bilinmektedir. Probiyotik mikroorganizmaların nemli bölümünü oluşturan laktik asit bakterileri olarak kabul edilen cinsler ise *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus* ve *Enterococcus*'dur (80), *Bacillus*, *Saccharomyces* ve *Aspergillus* ise laktik asit bakterileri haricindeki diğer probiyotik türleridir (81). Tüm probiyotik mikroorganizmalar aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 1.5) (82,83)

Tablo 1.5. Probiyotik Mikroorganizma Çeşitleri

<i>Lactobacillus</i> Türleri	<i>Lactobacillus bulgaricus</i> <i>Lactobacillus lactis</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus gasseri</i> <i>Lactobacillus cellebiosus</i> <i>Lactobacillus delbrueckii</i> <i>Lactobacillus reuteri</i> <i>Lactobacillus curvatus</i> <i>Lactobacillus fermentum</i> <i>Lactobacillus plantarum</i> <i>Lactobacillus johnsonii</i> <i>Lactobacillus rhamnosus</i> <i>Lactobacillus helveticus</i> <i>Lactobacillus salivarius</i> <i>Lactobacillus brevis</i> <i>Lactobacillus casei</i> <i>Lactobacillus crispatus</i>
<i>Bifidobacterium</i> Türleri	<i>Bifidobacterium bifidum</i> <i>Bifidobacterium breve</i> <i>Bifidobacterium adolescentis</i> <i>Bifidobacterium infantis</i> <i>Bifidobacterium longum</i> <i>Bifidobacterium thermophilum</i>
<i>Pediococcus</i> Türleri	<i>Pediococcus cerevisiae</i> <i>Pediococcus acidilactici</i> <i>Pediococcus pentosaceus</i>
<i>Bacteriodes</i> Türleri	<i>Bacteriodes capillus</i> <i>Bacteriodes suis</i> <i>Bacteriodes ruminicola</i> <i>Bacteriodes amylophilus</i>
<i>Bacillus</i> Türleri	<i>Bacillus subtilis</i>

	<i>Bacillus pumilus</i> <i>Bacillus lentus</i> <i>Bacillus licheniformis</i> <i>Bacillus coagulans</i> <i>Bacillus cereus</i>
<i>Propionibacterium</i> Türleri	<i>Propionibacterium shermanii</i> <i>Propionibacterium freudenreichii</i>
<i>Streptococcus</i> Türleri	<i>S. cremoris</i> <i>S. thermophilus</i> <i>S. intermedius</i> <i>S. lactis</i> <i>S. diacetylactis</i>
<i>Leuconostoc</i> Türleri	<i>Leuconostoc mesenteroides</i>
Mayalar	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> <i>Candida torulopsis</i> <i>Saccharomyces boulardii</i>
Küfler	<i>Aspergillus niger</i> <i>Aspergillus oryzae</i>

Kaynak: Özden A. Gastrointestinal Sistem ve Probiyotik, Prebiyotik Synbiyotik. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Başkanı, Ankara. 2005; 9 (3): 124-133.

2.8. Mikrobiyota Tanımı

Mikrobiyota insanlarda var olan mikroorganizmaların bütünü olarak tanımlanırken, mikroorganizmaların genomu ise “mikrobiyom” olarak tanımlanmaktadır. İnsan vücudunun ortalama %10’u insan hücresinde oluşurken, %90’ı da konakta yaşayan mikrobiyal hücrelerden oluşmaktadır. İnsanların gen sayısı 35.000, genom sayısı da 2 milyondan fazla olduğu bilinmektedir (84). İnsan vücudunda yaşayan bakterilerin toplam ağırlığı 1.5-2 kg civarında olmak ile birlikte yüzey alanı 400m² bir alana sahip olduğu tahmin edilmektedir. Sağlıklı kişilerin bağırsak florasının önemli bir bölümü, yaklaşık %60’ı gram pozitif Firmicutes bakteri türlerinden (*Clostridium*, *Eubacterium*, *Ruminococcus*, *Butyrivibrio*, *Roseburia*, *Anaerostipes*, *Faecalibacterium*) oluşmaktadır. Bağırsak florasında bulunan diğer önemli bakteri türleri ise gram negatif Bacteroidetes, Proteobacteria ve gram pozitif Actinobacteria’dan (*Bifidobacterium* cinsleri) oluşmaktadır (85).

Bağırsaklarda yaşayan bakteriler bir miktar faydalı bakteri içerirken aynı zamanda zararlı bakteriler de içermektedir. Faydalı ve zararlı bakteriler florada bir denge içerisinde bulunurlar, bu bakterilerin oranı değişmesi ve faydalı/zararlı bakteri

oranı azalması durumunda ‘mikrobiyal disbiyozis’ adı verilen patolojik bir süreç ortaya çıkar. Faydalı bakterilerin vücutta çeşitli görevleri bulunmaktadır, bunlardan başlıcaları; kısa zincirli yağ asidi (KZYA), amino asit sentezi, konjuge linoleik asit (KLA) üretimleri, sindirilemeyen besinlerine fermente edilmesi ve hidrolizinin sağlanması, safra asitlerinin biyotransformasyonu, immün sistemin düzenlenmesi, amonyak sentezi ve detoksifikasyonu gibi biyolojik ve kimyasal süreçlerde görev alırlar. Bu kadar önemli görevleri olan faydalı bakterilerin oranının bozulduğu ve zararlı bakterilerin ortamda artması durumunda disbiyozis süreci başlayarak; alerji, inflamatuvar bağırsak hastalığı, astım, kanser, multipl skleroz, Parkinson hastalığı, çölyak, obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların görülme sıklığının arttığı ve disbiyozis ile bu hastalıkların arasında önemli bir ilişki olduğu gösterilmiştir (85). Bağırsak mikrobiyotası her bireyde farklılık gösterdiği bilinmekte olup, bazı endojen ve ekzojen faktörler mikrobiyotadaki değişikliklere sebep olmaktadır. Doğum şekli, genetik, coğrafi köken, yaşam tarzı, beslenme, yaş, antibiyotik kullanımı ve geçirilen hastalıklar bağırsak mikrobiyotasını etkilemektedir (86).

2.8.1. Mikrobiyota ve beslenme ilişkisi

2.8.1.2. Mikrobiyota ve karbonhidratlar

Tüketilen besinler aracılığı ile alınan karbonhidratlar mikrobiyotanın en önemli enerji kaynağıdır. Karbonhidratların sindirilemeyen polisakkaritlerden fermentasyonu sonucu ortaya çıkan KZYA’dan asetat, propionat ve butirat oluşur. Ancak selüloz içeriği zengin posa ise bakteriyel fermentasyona karşı dirençlidir. Fermentasyon ile oluşan KZYA vücutta bir takım metabolik aktiviteleri uyararak lipit ve glukoz sentezine katılır. (87)

KZYA’leri bağırsak epitel hücrelerinin duvarında bulunan iki farklı türde GPR41 ve GPR43 proteinine bağımlı reseptörü aktifleştirerek bağırsak hareketlerini baskılamakta ve bağırsak geçişini geciktiren peptit YY sekresyonunu uyarmaktadırlar. Aktifleşen GPR41’in leptin seviyesini artırırken, nöropeptit Y’nin azalmasına ve GLP-1’in artmasına neden olduğu bilinmektedir. Diğer yandan

aktifleşen GPR43'ün propianat ve asetat aracılığı ile adipogenezin artmasına sebep olduğu gösterilmiştir. Metabolik hastalıkların önlenmesinde katkı sağlayan temel mekanizmalardan biri kısa zincirli serbest yağ asidi ve G protein bağımlı protein aracılığı ile bağırsak mikrobiyotasını etkileyerek besinlerin emilim ve depolanmasını artırmak ile ilişkili olduğu bilinmektedir (88).

2.8.1.3. Mikrobiyota ve besinsel yağlar

Yapılan çalışmalar sonucunda yüksek yağlı beslenmenin mukozal bütünlüğü bozması ve bağırsak hücrelerinde bulunan duvar geçirgenliğinin artması neden olması ve plazma lipopolisakkarit (LPS seviyelerini) artırması gibi olumsuz etkileri bulunmaktadır. Artan plazma LPS seviyesi, vücuttaki inflamasyonun artmasına ve metabolik hastalıkların oluşmasında neden olan yolakların aktifleşmesinde önemli bir faktör olduğu bilinmektedir(89).

Mikrobiyota aracılığı ile sentezlenen KZYA ile birlikte LPS'ler konakçı sistemin gen ekspresyonunu düzenlediği bildirilmektedir. Mikrobiyota'da, açlık ile uyarılan yağ dokusu LPS seviyesinin artmasına ve beta-oksidasyondan sorumlu peroksisomal proliferatör-aktive reseptör ko-aktivatör 1'in (Pgc-1) baskılanmasına neden olmakta ve bu durumda obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların oluşumunun artmasına neden olduğu gösterilmiştir (90). Özellikle doymuş yağ asitlerinin tüketimi arttığı durumlarda hepatik steatoz ve obezite oluşumuna neden olduğu ve oluşumun altında yatan sebebin bağırsak mikrobiyotasında yaşayan Firmicutes/Bacteroidetes oranının artması olduğu gösterilmiştir. (91) Yağ asit türlerinden doymamış yağ asidinin biyohidrojenasyonu sonucu oluşan konjuge linoleik asit (KLA), insan metabolizmasında antikansorejen, antiobezite , antiaterojenik ve antidyabetik etkiler göstermektedir (92).Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda, konjuge linoleik asitten zengin beslenmenin *Bacteroidetes/ Prevotella* ve *Akkermansia muciniphila* üzerinde prebiyotik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. (2015)

2.8.1.4. Mikrobiyota ve proteinler

Proteinlerin sindirimi ilk olarak pankreatik enzimler ve ince bağırsak aracılığı ile salınan enterositler tarafından gerçekleşir. Aminoasitlerin ve oligopeptitlerin önemli bir bölümü ince bağırsak enterositlerindeki taşıyıcılar aracılığı ile portal sisteme geçiş yapar ve yalnızca %10'u kolona ulaşabilir. İnce bağırsaktaki enterositlerin aksine, kolona ulaşabilen proteinler, kolonsitler tarafından emilmeden bakteriyel mikrobiyota ile fermente edilmekte ve böylelikle çeşitli metabolik ürünlere dönüşmektedirler. Bu fermentasyon sonucu ortaya çıkan biyoaktif bileşenler; hidrojen sülfat (H₂S), poliaminler (agmatine, putrescine, spermidine, spermine, cadaverine), amonyak, aromatik bileşikler (fenol, p-cresol, indol), KZYA, organik asitler (laktat, formate, süksinat), etanol, gazlar (H₂, CO₂, CH₄) ve potansiyel nöroaktif etkileri olan bileşiklerdir (GABA, serotonin, histamin, L-DOPA, triamin, nitrik oksit, triptamin, fenetilamin)(94). Özellikle yüksek proteinli diyetler nedeniyle fazladan oluşacak olan metabolitler kolorektal kanser, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve ateroskleroza neden olabileceği gösterilmiştir (95). Yüksek protein alımı ile ateroskleroza arasındaki ilişkinin trimetilamin-Noksit (TMAO) düzeyi ile ilişkilendirildiği ve bu maddenin oluşumu arttıkça ateroskleroz riskinin de arttığı bilinmektedir. Mikrobiyota tarafından metabolize olan kolin ve fosfotidilkolin, trimetilamin-Noksit (TMAO) oluşumunu sağlar. Karaciğerde trimetilamin TMAO'ya dönüşmekte ve plazma TMAO seviyesinin artması major kardiyovasküler hastalık riskini de artırmaktadır (96).

2.9. Probiyotik Olarak Kullanılan Bakterilerin İnsanlar Üzerinde Hipolipidemik Etkileri

2.9.1. Probiyotik ve hiperlipidemi ilişkisi

Yapılan çeşitli çalışma, mikrobiyota, prebiyotik ve probiyotiklerin hiperlipidemi arasında önemli bir ilişki olduğunu göstermektedir. Mikrobiyota ve hiperlipidemi arasındaki ilişkinin olası mekanizmaları; disbiyozis nedeni ile Kısa zincirli yağ asit (KZYA) sentezinde artışı, safra asit konjugasyonunda dengesizlik ve

LPS ile oluşan inflamasyonun neden olduğu hormonal ve metabolik etkilerdir. Özellikle obez bireylerde yüksek yağlı beslenme ile oluşan LPS, adipoz dokuda bulunan ve proinflamatuvar sitokin olarak kabul gören makrofajları, TNF- α ve IL-6 gibi maddelerin salınımını artırır (97). Fermentasyon oluşan KZYA türlerinden butirat ve asetat'ın endojen kolesterol sentezini uyarırken; propiyonat'ın glukoz sentezinde substrat olarak kullanılması kolesterol sentezini inhibe etmektedir. Farelerde Farnesoid X reseptör-noksan olanlarında hiperlipidemi geliştiğinin farkedilmesi üzerine, safra asitleri ile trigliserid ve kolesterol metabolizmasının FXR aracılığı ile düzenlediği belirlenmiştir (98) . Mikrobiyota, safra asit mekanizması aracılığı ile FXR uyarmakta ve uyarılan FXR kolesterol ve glukoz metabolizmasında bulunan gen transkripsiyonunun basamaklarını aktifleştirir (99).

2.9.1.1. Hiperlipidemi tedavisinde probiyotikler

Lipit türlerinin ayrı ve özelleşmiş bir çeşidi olan kolesterol, insan yaşamı için elzem bir maddedir. Kolesterol insan vücudunda en çok bulunan sterol olup, vücutta birçok önemli görevi bulunmaktadır. En önemli görevlerinden biri, tüm hücre zarlarının bir bileşeni olmasıdır. Bunun ile birlikte, safra tuzları, steroid hormonlar ve D vitaminin öncül maddesidir. Kolesterol vücutta iki kaynak aracılığı ile depo edilmektedir, birincisi yiyeceklerden sağlanan kolesterol diğeri ise vücudun endojen sentezi ile gerçekleşmektedir (16).

Kanda kolesterol, trigliserid gibi farklı yağ türlerinin artması durumu olarak bilinen hiperlipidemi, kalp ve damar rahatsızlıklarının oluşmasına zemin hazırlayan nedenlerden biri olarak bilinmektedir. Bedenimizde elzem olan kolesterolün miktarlarında meydana gelen artış kalbi besleyen damarlarda tıkanıklığa neden olarak sağlık sorunlarının oluşumunda rol almaktadır. Hiperlipidemini iyileştirilebilmesi için en çok tercih edilen yollardan biri olan ilaç kullanımı, hem maddi açıdan hem de tedaviye bağlı gelişen olumsuzluklardan dolayı kişinin sağlık durumu müsait ise sürekli bir yöntem olarak tercih edilmemektedir. Buna bağlı olarak kolesterolün plazmada artışının iyileştirilmesi

amacıyla yeni yöntemler aranmış ve yararlı bakterilerin bu yolaklarda önemli bir rol aldığı belirtilmiştir (100,101). Yararlı bakterilerin intestinal bakteri topluluğu üzerine etki ederek hastalıklar üzerinde olumlu sonuçlara neden olduğu bilinmektedir (100). Canlılar üzerinde ve laboratuvar ortamında yapılan çalışmalara dayanarak plazma kolesterolü üzerine düşürücü etki sağlayan yararlı bakterilerin özellikle *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* cinsleri olduğu belirtilmiştir. İntestinal bakteri topluluğu üzerindeki ve bu topluluk ile kan yağları arasındaki ilişkiyi araştırmayı hedefleyen bir çalışmada kan yağları yüksek fareler deney grubu olarak kullanılmıştır. Bu çalışmada deney hayvanlarına, yağ içeriği fazla olan diyet ile *Lactobacillus rhamnosus* Hsryfm 1301 suşu veya fermente süt verilerek sonuçlar gözlemlenmiştir. Sonuçta bu bakteri suşunu veya fermente sütü alan hayvanların yağ yapım-yıkım yolaklarında intestinal bakterilerin düzenlenmesine bağlı olarak olumlu sonuçlar elde edilmiştir (102). Bir başka çalışmada ise farelere 3 hafta süresince yağ içeriği yüksek olan rejim verilerek kan yağlarının artması sağlanmış olup, daha sonra ise aynı farelere *Bifidobacterium animalis* ve *Lactobacillus acidophilus* içeren karışım verilerek lipit düşürücü etkisi gözlemlenmek hedeflenmiştir. Fareler üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda probiyotik mikroorganizma içeren takviyelerin, lipit düşürücü etkisi göstermesine bağlı olarak insanlarda da kullanılabileceği belirtilmiştir (103).

Yeni doğmuş çocukların dışkılarından yalıtılan ve hipokolesterolemik etkisi olan bir yararlı bakteri olduğu düşünülen *Lactobacillus plantarum* PH04 suşunun kullanıldığı bir çalışmada fareler kullanılarak bu bakterinin etkileri incelenmiştir. Çalışmanın neticesi değerlendirildiğinde bu bakterinin hipokolesterolemik etki gösterebileceği belirtilmiştir (104). Başka bir çalışmada ise amaç, kolesterol içeriği yüksek olan diyet ile beslenen farelerde *Lactobacillus plantarum* Lp9 suşunun ve manda sütünün içerisindeki yararlı bakterinin serum kolesterol seviyeleri üzerindeki etkilerinin incelenmesidir. Bir grup fareye *Lactobacillus plantarum* Lp9 suş'u tükettirilirken diğer grupta bulunan fareler ise manda sütü tükettirilmiştir. Çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde, probiyotik suşun karaciğer, aort ve kan ile ilişkili lipit parametrelerini düşürdüğü ve buna benzer bir etkiyi diyetten kaynaklı oluşan yüksek kolesterol üzerinde de sergileyebileceği belirtilmiştir (105). Yüksek yağ içeren diyetlere nedeniyle serum lipitlerinin

yükselmesi ve hepatik disfonksiyon oluşması durumları üzerine yararlı bakterilerin tesirinin araştırılması amacıyla yapılan bir çalışmada; *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium bifidus* ile zenginleştirilmiş soya sütü kullanılmıştır. Çalışma sonuçları yararlı bakteri karışımının eklendiği sütün kullanımının hem yüksek kan yağları hem de hepatik disfonksiyon üzerine olumlu etkiler sergileyebileceği yönünde olmuştur (106).

Hafif ve aşırı şişman bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada *Enterococcus faecium*'dan bir, *Streptococcus thermophilus*'daniki suş eklenerek oluşturulan yoğurt kullanılmış ve bu yararlı bakterilerin kalp-damar hastalıkları oluşumunda yer alan etmenler üzerine etkileri incelenmiştir. İki ay'ın sonunda sonuçlar değerlendirildiğinde yararlı bakteriler ile zenginleştirilen yoğurdun tüketiminin pıhtılaşmada rol alan kan proteinini ve düşük yoğunluklu lipoproteini azalttığı gösterilmiştir (107). Bir diğer çalışmada ise kolesterol içeriği yüksek diyet alan bireylerde buna bağlı gelişen yüksek kan yağlarının düşürülmesinde etkisi olduğu düşünülen *Lactobacillus reuteri* 263'ün etkisinin gösterilmesi hedeflenmiştir. Çalışmanın sonucunda, plazma lipit miktarlarını azalma ve buna bağlı gelişen durumların önüne geçme konusunda bu yararlı bakterinin kullanılabileceğini destekleyen bulgularla karşılaşılmıştır (108). Ağızdan *Lactobacillus sporogen* verilerek yararlı bakterinin kan yağları üzerindeki etkisinin gözlemlenmesini hedefleyen bir başka çalışmada katılımcıların parametreleri 12 hafta sonunda değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, lipit parametrelerinden toplam kolesterol ve düşük dansiteli lipoproteinde düşüş olduğu, bunun yanında trigiliseritte bir değişim olmadığı saptanmıştır. Buna bağlı olarak yapılan araştırma sayısı arttırıldıkça kan yağları düşürücü etkisine sahip olan bu yararlı bakterilerden bahsedilebileceği çalışmada vurgulanmıştır (109). Metabolize olmadan gelen karbonhidratı kullanan yararlı bakteriler, bu durum sayesinde kandaki kolesterolün karaciğere hareketini sağlar ve karaciğerdeki kolesterol üretimini engeller. Böylelikle kolesterolün kan değerleri üzerine azaltıcı etki gösterirler (110). *Lactobacillus reuteri* CRL 1908 ile yağ içeriği yoğun olan diyetin kullanıldığı bir çalışmada bu yararlı bakterinin kan yağlarını düşürücü etkisinin araştırılması hedeflenmiştir. Fareler üzerinde yapılan bu çalışmanın sonuçlarına göre bu bakteri

HDL/LDL'de artış sağlayarak kan yağları üzerine olumlu etki göstermektedir (111). Kolesterol içeriği yüksek olan diyet ile beslenen fareler üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise *Lactobacillus gasseri* ile zenginleştirilmiş ve zenginleştirilmemiş sütlerin kan yağları üzerindeki etkileri karşılaştırılmıştır. Kolesterol düşürücü etki gösteren *Lactobacillus gasseri* SBT0270'in bu etkiyi bağırsak ile karaciğer arasında safra tuzları ve diğer maddelerin yenilenen bir döngü ile alınıp tekrar atılması sonucunda kana karışımını engelleme ve steroidlerin gaita aracılığıyla çıkarılması şeklindeki yolaklarla gösterdiği çalışma sonucunda belirtilmiştir (112).

Yararlı bakterilerin bu konu üzerine olumlu etkileri olduğunu gösteren çalışmaların yanında herhangi bir etkisi olmadığını söyleyen çalışmalar da mevcuttur. Kolesterol seviyeleri farklı derecelerde yükseklik gösteren bireylere *Lactobacillus rhamnosus* LC705 ve *Propionibakteri freudenreichii ssp shermanii* JS verilmiş ve sonucunda bu bakterinin kan yağları üzerine etki göstermediği belirtilmiştir (113). *Lactobacillus fermentum* kullanılan bir çalışmada ise bu bakterinin düşük yoğunluklu lipoprotein ve öteki serum lipit değerlerine etkisi incelenmiştir. Çalışma sonucunda bu bakterinin yağ parametreleri üzerine anlamlı bir farklılık oluşturmadığı belirtilmiştir (114).

Yapılmış hayvan çalışmalarına ek olarak insan çalışmaları da probiyotik kullanımının hiperlipidemi üzerine olumlu etkilerinin olduğunu göstermektedir. Yapılmış meta analiz çalışmalarında probiyotik tüketiminin toplam kolesterol seviyesinde ortalama 6,6-10,4 mg/dl, LDL kolesterol düzeyinde ise 7,3-8,9 mg/dl azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (115-117). Probiyotiklerin toplam kolesterol ve LDL kolesterol üzerinde etkinliği kanıtlanmasına rağmen trigliserit seviyesi üzerine yaratmış olduğu etki netlik kazanmış değildir. Trigliserit düzeylerinin probiyotik kullanımı ile birlikte azaldığını gösteren meta analizler olmasına karşın probiyotik kullanımının trigliserit düzeylerini azaltmada istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olmadığını gösteren meta analizler de bulunmaktadır (115-119). Yapılan araştırmaların ortak kanaati ise kullanılan probiyotik suşunun kan lipit parametrelerini etkileyen en önemli etkenlerden biri olduğunu bildirmektedir.

Yapılmış birçok çalışma sonucunda tek veya çoklu kombinasyon probiyotik kullanımının kolesterol metabolizmasını etkilediği ve bu etkinin önemli bir kısmının, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum* ve *Lactobacillus reuteri* suşları ile gerçekleştiğini göstermiştir. Özellikle *Lactobacillus* ailesine ait bu 3 probiyotik grubunun toplam kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerini azaltmada diğer suşlara göre daha etkili olabileceği gösterilmiştir (115,117-119). bunun tam aksine *Lactobacillus* ailesinde olan *Lactobacillus helveticus*'un ise HDL kolesterolü azalttığına yönelik çalışmalar bulunmaktadır (119). Yapılan çalışmalar probiyotik kullanımın kan lipitleri üzerine etkisini özellikle kişilerin başlangıç kolesterol seviyeleri, ürünün özellikleri ve müdahale süresine göre değişebileceğini göstermektedir. Başlangıçtaki kolesterol düzeyi hafif veya orta derece yüksek olan kişilerde, kolesterol seviyesi normal olan bireylere kıyasla daha etkili bir sonuç alabileceği bildirilmiştir. Bazı çalışmalar kullanılacak olan ürünün kapsül veya fermente süt ürününün kullanılmasının sonucu etkileyebileceğini göstermektedir (115). Bunlara ek olarak, çalışmanın süresi uzadıkça (4-8 haftadan uzun) müdahalenin lipit profili üzerindeki etkisinin daha da olumlu olduğu yönündedir bildirilmiştir (115-117). Lipit metabolizması ve probiyotik arasındaki ilişkinin mekanizması kesin olmamakla beraber, bir takım mekanizmalar öne sürülmektedir. Öne sürülen bu mekanizmalar arasında; safra tuzu hidrolaz aktivitesi, üretilen kısa zincirli yağ asitleri aracılığıyla HMG-CoA redüktaz aktivitesinin inhibisyonu ve diyetle alınan kolesterolün bağırsaklardan emiliminin azalması yer almaktadır (120,121).

Probiyotiklerin kolesterol düşürücü etkisinden bahseden çalışmalar olduğu gibi, probiyotiklerin lipid profili üzerinde hiç bir etkisi olmadığını da söyleyen literatürde pek çok çalışma bulunmaktadır. *L. rhamnosus LC705* ile yapılan bir çalışmada; 38 erkek hasta, 4 hafta boyunca günde iki kez 10^{10} kob/g bakteri içeren kapsüller kullanmış ancak ortalama 6,2 mmol/L olan kolesterol seviyelerinde hiç bir değişiklik olmamıştır (122). Benzer şekilde *Lactobacillus fermentum* ile yapılan bir çalışmada; 62 hasta, 10 hafta boyunca 2×10^9 kob/g mikroorganizma içeren kapsülleri her gün 4x1 pozolojide kullanmış ancak 10 hafta sonunda lipid profillerinde hiç bir değişiklik saptanmamıştır (123). Her ne kadar bu çalışmalarda, hastaların lipid profillerinde değişim saptanmamış olsa da, bu çelişkili sonuçlar probiyotiklerin lipid

profili üzerinde etkisiz olduğunu söylemek için yeterli değildir. İn vivo modeller üzerinde yapılan probiyotik çalışmaları pek çok çevresel faktörden etkilenmektedir. Her şeyden önce kullanılan bakteri veya maya suşunun türü, uygulanan doz, tedavi süresi, hastaların klinik çeşitliliği sonuçları etkilemektedir. Tüm bu nedenlerden dolayı, iyi dizayn edilmiş, valide edilmiş sonuçları olan, plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.9.2. Probiyotiklerin kolesterol konsantrasyonunu düşürmesini sağlayan olası mekanizmalar

Yukarıda bahsedilen mekanizmalar dışında, daha önce yapılmış hem in vitro hem de in vivo çalışmalar, özellikle ince bağırsakta diyet kolesterol emiliminin engellenmesi için altta yatan mekanizmaların iki farklı mekanizmaya atfedilebileceğini göstermiştir. Bu iki temel mekanizma şöyle kabul edilmektedir;

- Bakteri hücreleri tarafından kolesterolün bağırsaklardan emiliminin azaltılması
- Bakteriyel safra tuzu tuzlarının dekonjugasyonu (124).

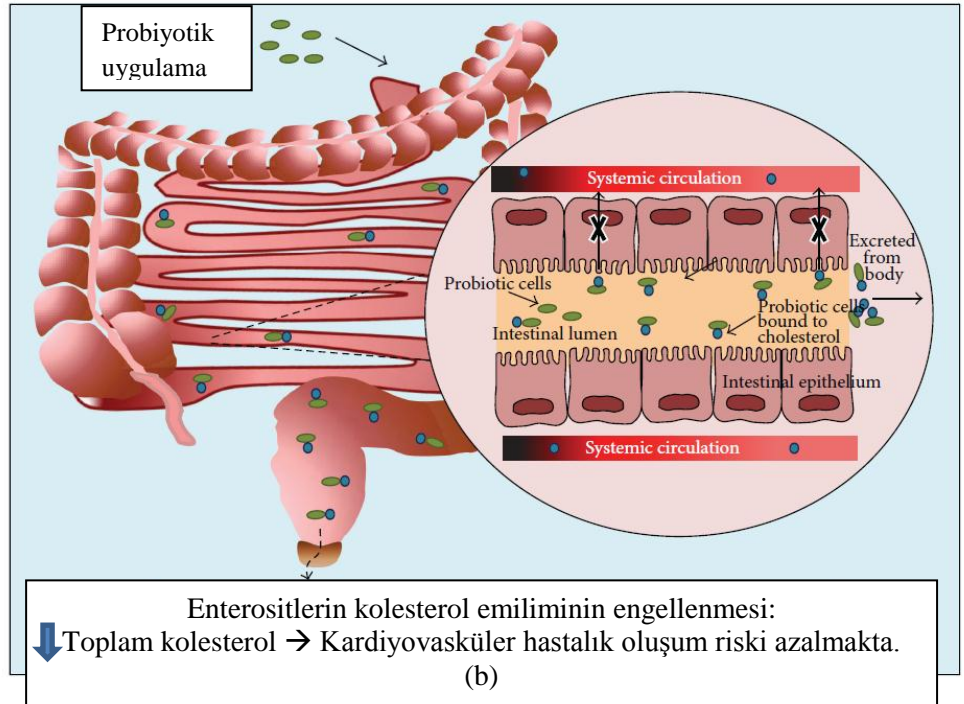
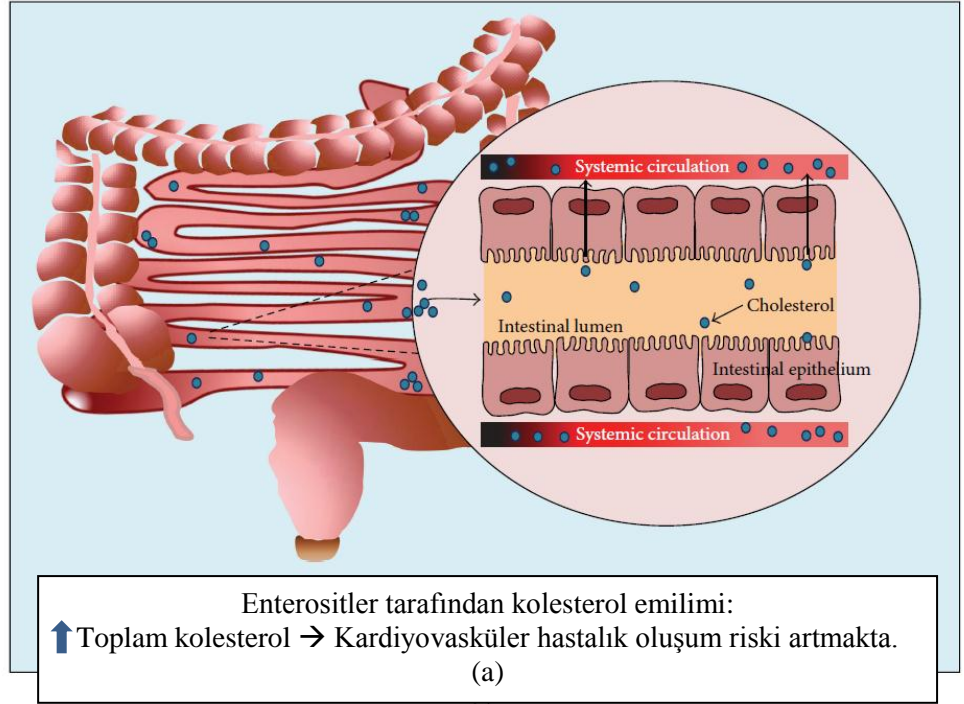
2.9.2.1. Diyetle alınan kolesterolün bağırsaklardan emilimi

Bağırsakta bulunan bakterilerin bir takım aktiviteleri sonucu kolesterol bağırsaklardan emiliminin azaltarak feçes yolu ile atılımının artmasına neden olmaktadır. Feçes ile artan kolesterol atılımının altında yatan çeşitli mekanizmaların olduğu ve bu mekanizmalar; kolesterol asimilasyonu, kolesterolün bakterinin hücre duvarına bağlanması veya hücre zarının yapısına katılması ve kolesterolün koprostanole dönüştürülmesi ile açıklanmaktadır (120).

2.9.2.2. Kolesterol asimilasyonu

Yapılmış çalışmalar sonucunda, özellikle *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türü probiyotik mikroorganizmaların, safra tuzları varlığında, kolesterolü asimile edebilme yeteneğine sahiptir. Yukarıda da belirtildiği gibi ilk kez 1985 yılında

Gilliland ve ark., 1985 (125) yılında bazı *Lactobacillus acidophilus* suşlarının, bağırsakta bulunanlara benzer koşullar altında kültür ortamında yetiştirildiğinde, ortamda safra varlığı ile birlikte besiyerdeki kolesterol miktarını azaltabileceğini bildirdi (126). Sadece canlı hücreler değil, aynı zamanda büyümeyen ve ölü *Lactobacillus* da kolesterolün ortamda azalmasına neden olmaktadır. Bununla birlikte, safra varlığında büyüme ve laboratuvar ortamından kolesterolü azaltma kabiliyeti, kullanılan *Lactobacillus* suşuna bağlı olarak önemli ölçüde değişmektedir (127, 128). Bu çalışmalar, bakterilerin kolesterolün *Lactobacillus* yüzeyine bağlanarak azaltabileceğini ve bunun sonucunda diyet kolesterolün bağırsakta emilim için daha az bulunabileceğini öne sürmektedir. Bir diğer anlamda, bu etkinin temelinde *L.acidophilus* suşunun kolesterolü asimile etmesi yatmaktadır. Aşağıda, şematik olarak probiyotiklerin, kolesterol asimilasyon mekanizması gösterilmektedir (şekil 2.1).



Şekil 2.1. Probiyotik kolesterol asimilasyon mekanizmasının şematik gösterimi. (a) Bağırsak enterositlerinin kolesterol emilimi, kardiyovasküler hastalık risklerini artırır. (b) Probiyotik uygulama, kolesterol asimilasyonunu artırır, bu da metabolize olmayan kolesterol ve diğer lipid moleküllerinin atılımını sağlayarak kardiyovasküler hastalık risklerinin azalmasına neden olur. Kaynak: Tomaro-Duchesneau C, Jones ML, Shah D, Jain P, Saha S, Prakash S. Cholesterol Assimilation by *Lactobacillus* Probiotic Bacteria: An In Vitro Investigation. *BioMed Research International*. 2014;2014:380316.

2.9.2.3. Kolesterolü bakterinin hücre duvarına bağlanması veya hücre zarı yapısına katılması

Noh ve diğerleri, *L.acidophilus* ATTC 43121 suşu kullanarak kolesterol asimilasyonunu göstermek adına bir başka çalışma daha yürütmüştür. Çalışmanın sonucunda, kullanılan suş ile asimile olan kolesterolün metabolik olarak parçalanmadığını, besiyerinden alınan kolesterolün önemli bir kısmının hücrelerden yeniden geri kazanılabildiğini göstermişlerdir (130). Sonuç olarak bazı bakterilerin membran yapısına katılarak ya da kolesterol yüzeyine tutunarak kolesterolün, bağırsaklardan kana emilimini azaltabileceğini bildirilmiştir (130,131).

Lactobacillusgasseri suşu'nun, hücrelerin kolesterolü bağlama yeteneğini saptama adına bir başka çalışma yürütülmüştür (132). Bu çalışmada 28 farklı *Lactobacillusgasseri* suşu kullanılmışlar ve çalışmanın sonucunda 28 suşun tümünün kolesterolü bağlama yeteneğinin olduğu ortaya konmuştur. Ancak, bakteri hücre duvarındaki peptidoklikanların kimyasal ve yapısal farklılıkları nedeniyle suşların kolesterol bağlama kabiliyetinin değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir (132). Ekzopolisakkarit (EPS) üreten ve üretmeyen iki *Lactobacillus lactis subs.cremoris* suşunun kolesterolü bağlama yeteneklerini incelemek üzere, Nakajima ve ark., (133) 1992 yılında bir çalışma yürütmüştür. Çalışma sonucuna göre, EPS üreten suşun, üretmeyen suşa kıyasla kolesterolü bağlama yeteneğinin daha fazla olduğu ortaya konmuştur. EPS'ler mikroorganizmalar tarafından hücre dışına sentezlenen polisakkaritler olup sindirim sisteminden sindirilmeden geçtiği için prebiyotik özellik göstermektedir. Bu bağlamda Nakajima ve diğerlerinin çalışmasında da gösterildiği gibi, hücreler tarafından üretilen EPS miktarının fazla olması halinde, EPS'nin diyet ile alınan posalı besinlere benzer bir etki gösterdiği ve kolesterolün bakteriler aracılığı ile üretilen EPS'ye bağlanarak feçesle atım miktarının arttığı bildirilmiştir. EPS'ye bağlanarak, feçes ile kolesterol atılımının arttığı durumlarda bağırsaklardan emilerek kana geçen kolesterol miktarının azalmasına neden olduğunu gösterilmiştir (133). Bu çalışmalara ek olarak güncel bir araştırma olan, Choi ve Chang (134) çalışması; önceki çalışmalarını destekler nitelikte olup, geleneksel Kore yemeği olan Kimchi'den izole edilen *L.Plantarum* EM

suşunun elektron mikroskop (SEM) görüntülmesi kullanarak kolesterol düşürücü etkisi saptanmıştır. Kullanılan suş kolesterolün hücre duvarına katılmasını sağlayarak kolesterol seviyesini %47 oranında düşürdüğü gösterilmiştir (134).

2.9.2.4. EPS üretimi ve kolesterolün EPS üretimine katkısı

EPS'ler, D-glikoz, D-galaktoz, L-ramnoz veya nadir olarak N-asetilglikozamin, N-asetilgalaktozamin ve glukoronik asit içeren birimlerin tekrarlanması sonucu açığa çıkan yapılardır. EPS üreten mikroorganizmaların geliştiği ortam ve ideal şartlar EPS'nin kalitesini ve verimini etkilemektedir (135, 136). Yapılmış çalışmalar, LAB tarafından üretilen EPS'lerin bazılarının antitümör, antioksidan ve kolesterol düşürücü etki sağladığı ortaya konmuştur (137, 138). Bir başka çalışmada, ev yapımı yoğurttan izole edilen *L. delbrueckii subsp. bulgaricus* bakterinin suş formu kullanılarak mikroorganizmaların EPS üretimi ile serum kolesterol arasındaki ilişki incelenmiştir (139). Tok ve Aslım (139) çalışmalarında ev yapımı yoğurttan izole ettikleri *L. delbrueckii subsp. bulgaricus* suşunu kullanarak mikroorganizmaların EPS üretimi ile kolesterol düşüşü arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Sonuçta, EPS üretimi arttıkça kolesterol düşürme oranının arttığını belirlemişlerdir. Dilna ve diğerleri (140) EPS'nin kolesterolü düşürme yeteneğini belirlemek amacıyla probiyotik *L. plantarum* RJF4 suşunun kolesterolü düşürme özelliğini saptamak için çalışma yürütmüştür. Yapılan çalışma sonucunda suşun %42,24 düzeyinde kolesterolü düşürdüğünü göstermiştir.

2.9.2.5. Kolesterolün koprostanole dönüştürülmesi

Bağırsak mikrobiyotasında bulunan bakteriler tarafından kolesterolün koprostanol dönüşümünü sağlayan enzim kolesterol redüktaz enzimidir. Kolesterolün, koprostanole dönüşümünü sağlayan molekülün bu enzim, *Bifidobacterium sp.*, *L.acidophilus* ve *Eubacterium coprostanoligenes* gibi bakteriler aracılığı ile gerçekleştiği bilinmektedir. Bağırsaktaki koprostanol emilimi çok az miktarlarda olup feçes yolu ile vücuttan uzaklaştırılmaktadırlar. Probiyotik bakteriler ile kolesterolün koprostanole dönüşümü sağlanmakta ve böylelikle kolesterolün koprostanole dönüşmüş halinin feçes yolu ile atılması sebebi ile kana geçen

kolesterol miktarı azalmaktadır. Bu bakterilerin kolesterolü koprostanole dönüştürecek bu enzime sahip olmaları kandaki kolesterol düzeyinin azalmasına neden olmaktadır (141,142,143).

2.9.2.6. Safra tuzlarının dekonjugasyonu ve safra tuzu hidrolizi (BSH) aktivitesi

Birçok çalışma, kolesterolün in vitro olarak azalmasını sağlayan temel mekanizmalardan birinin, bağırsakta bulunan probiyotik bakterilerinin safra tuzu hidrolaz aktivitesi ile bağlantılı olduğunu göstermektedir (141,144,145). Safra tuzu hidrolaz, serbest primer safra asitlerini serbest bırakmak için safra tuzlarının dekonjugasyonunu katalize eden bir enzimdir. Dekonjuge safra tuzları daha az çözünürdür ve bağırsak lümeninden konjuge safra tuzlarına göre Emilimi daha az etkilidir. Bu sebeple, ince bağırsakta, safra tuzlarının dekonjugasyonu, bağırsak kanalından daha fazla safra asidinin atılmasına yol açar (141). Safra asitlerinin daha fazla atılmasıyla enterohepatik sirkülasyon ile karaciğere dönen safra asidi miktarı azalır. Meydana gelen bu eksiği tamamlamak için, karaciğer, vücuttaki mevcut kolesterolü kullanarak daha çok safra asidi sentezler. Böylece, daha fazla safra asidinin üretilmesi için, safra asitlerinin öncül maddesi olan kolesterolün kullanımı artar ve dolayısıyla serum kolesterol seviyesinde bir azalma meydana gelir (132,143,146,147). *Lactobacillus spp.* içerisinde dekonjugasyonu sağlayan safra tuzu hidrolaz enzimi (BSH) üretmektedir. Bu enzim (EC 3.5.1.24) konjuge glisin veya taurinin hidrolizini katalizleyerek bu maddeleri aminoasitlere ve serbest safra tuzlarına dönüştürür. *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, ve *L. reuteri* gibi mikroorganizmaların canlı olarak oral alımı sonucu, safra tuzlarının dekonjugasyonu ile safra tuzlarının enterohepatik dolaşımı engellenmiş olabileceğine yönelik bilgiler mevcuttur. Bu engelleme sayesinde serum kolesterol seviyelerinde düşüş gözlenmektedir (148-151).

Aynı zamanda, safra asitlerinin dekonjugasyonunun sağlanması, kolesterolün bağırsak kanalından daha az emilmesine yol açmakta, enterohepatik döngüyle karaciğere dönen safra asidi miktarını azaltarak, karaciğerdeki safra asidi üretimini artırmaktadır. Böylelikle, bağırsaklarda meydana gelen asidik ortamda kolesterolün

serbest safra asitleriyle çökmesini sağlamak suretiyle serum kolesterol seviyelerinin azalmasına yardımcı olduğu düşünülmektedir (152).

In vitro ortamda farklı türlerdeki probiyotik mikroorganizmaların kullanımı ile BSH aktivitesini ve kolesterol dekonjuge etme yeteneğini saptamak adına Tsai ve diğerleri (153) yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ile bir çalışma yürütmüştür. Çalışma'nın sonunda *Pediococcus acidilactici*, *Bifidobacterium adolescentis* ve, *L. rhamnosus* ile *L. acidophilus* suşlarının BSH aktiviteleri diğer türlere kıyasla dahafazla olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, aynı çalışmada, *L. rhamnosus*'un 48 saat sonunda % 100 oranında trigliserit sekresyonunu inhibe ettiği belirlenmiştir.

Bir başka çalışmada, BSH aktivitesine sahip *Lactobacillus* türüne ait mikroorganizmaların kolesterol seviyesinin düşürülebilmesi için yoğurt ile birlikte günlük tüketim miktarının belirlenmesi amacıyla yapılan bir çalışmanın sonucunda serum kolesterol seviyesinin %33 ila %22 arasında düşüş gösterdiğini belirlemişlerdir (154,155). Yürütülen çeşitli çalışmalar *L. acidophilus* tarafından safra tuzlarını dekonjuge edildiğini de göstermiştir (156,157). Rossi ve diğerleri, (158) çalışmalarında *Enterococcus faecium*, *L. acidophilus*, *L. jugurti*, *S. salivarius subsp. thermophilus* ve *L. delbrueckii subsp. bulgaricus*'un suşlarını kullanarak in vitro koşullarda kolesterolü düşürme özelliğini araştırmıştır. Çalışma sonunda, özelliğin kullanılan türe göre değişkenlik gösterdiği bildirilirken, kültürlerin kolesterolü ortalama % 43 oranında düşürdüğü gösterilmiştir. Jones et al., (154) tarafından genetik olarak modifiye edilmiş *L. plantarum* hücrelerinin safra tuzu dekonjugasyonu yoluyla kolesterol düşürücü etkisini belirlemek üzere bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın sonucunda hücrelerin safra tuzlarını etkili bir şekilde dekonjuge edebildiği sonucuna varılmıştır.

Xiao ve diğerleri(159) tarafından yürütülen bir başka çalışmada, *Bifidobacterium longum* suşu BL1 ile fermente edilmiş yoğurt içeceklerinin, toplam kolesterol konsantrasyonları 240 mg/dl'nin üzerinde olan deneklerde kan lipitlerini önemli ölçüde iyileştirdiği belirtilmiştir. Bu gerçeği, bu

türün, güçlü safra tuzu hidrolaz aktiviteleri vasıtasıyla safra tuzlarını dekonjüge etme yeterliliğine bağladığı bildirildi.

2.9.2.7. Mekanizma araştırmalarında son gelişmeler

Yukarıda belirtilen mekanizmalara ek olarak yapılan güncel çalışmalarda daha farklı mekanizmaların varlığı da söz konusudur. Karaciğer tarafından biyosentezi ve bağırsaklardan emilim, insan vücudundaki iki ana kolesterol kaynağıdır ve her ikisi de genel kolesterol dengesinde önemli rol oynamaktadır. Son araştırmalar, probiyotiklerin kolesterol düşürücü etkilerini yöneten mekanizmaların in vitro ve in vivo olarak araştırması ve çeşitli yollar aracılığı ile probiyotik mikroorganizmaların hipolipidemik etki gösterdiği bildirilmiştir. Güncel yollar saptanıyor olsa da mekanizmalar net olarak anlaşılmış değildir. Güncel yayınların üzerinde durduğu yeni yollar arasında ise; dolaşımdan, esterleşmiş veya esterleşmemiş kolesterolün, Niemann-Pick C1 benzeri 1 protein (NPC1L1) aracılığı ile hücre içine alındığı ve böylelikle oral alınan probiyotiklerin, NPC1L1 proteinini inhibe ederek kolesterolün hücre içerisine geçişini engelleyebileceği bildirilmektedir.

Kolesterol metabolizmasında 3-hidroksi-3-metilglutaryl-CoA (HMG-CoA) redüktaz enzimi anahtar rol oynamaktadır. Bu enzimin inhibe edilmesi kolesterol metabolizmasında hız kısıtlayıcı basamak olarak bilinmektedir. HMG-CoA redüktaz enziminin inhibe edilmesi ile endojen kolesterol sentezi azalmaktadır. Probiyotiklerin, HMG-CoA redüktaz enzimini inhibe ederek kolesterol seviyesini düşürülebileceği bildirilmiştir.

Son olarak, probiyotik mikroorganizmaların, safra asidi sentezinde ilk basamak enzimi olan kolesterol 7-alfa hidroksilaz (CYP7A1) enzimini inhibe ederek hipolipidemik etki gösterebileceği bildirilmiştir (160).

Oral probiyotikler ve NPC1L1 proteini arasındaki ilişki

Diyet kolesterolün bağırsaktan emilmesi kolesterol homeostazının önemli bir parçasıdır. Kolesterol esas olarak duodenum ve proksimal jejunumda emilirken, bağırsak ileal segmentinde çok az emilim gerçekleşir (161). İnce bağırsaktaki enterositlerin fırça sınır membranında ifade edilen NPC1L1 proteini, bağırsak kolesterol emiliminde kritik bir rol oynar (162). NPC1L1-ayrıştırılmış farelerde kolesterol emiliminde önemli bir azalma saptanmıştır. Bu fareler kolesterol emilimini inhibe etmekte kullanılan, kolesterol düşürücü ilaç ezetimib ile tedavi edilen vahşi tip farelere benzer şekilde plazma lipoprotein ve hepatik kolesterol profiline sahip olduğu gösterilmiştir (163). Huang ve diğerleri (164), 4 hafta boyunca, 20 hipokolesterolemik erkek fareye, *L. acidophilus* ATCC 4356 (1×10^9 kob/gün) sağlayarak bir çalışma yürütmüştür (164). Çalışmanın sonucunda, duodenum ve jejunumda NPC1L1 ekspresyonunda anlamlı bir azalma bildirmiştir ($p < 0.05$). Ayrıca, müdahale grubunun plazmasında, toplam ve LDL kolesterol konsantrasyonlarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalma sağlanmıştır ($p < 0.05$). Duval ve diğerleri (165), NPC1L1 gen ekspresyonunun bağırsaktaki karaciğer X reseptörü (LXR) aktivatörleri tarafından azalmasını sağlayıcı etki gösterdiğini bildirmiştir (165). LXR'lerin memelilerde kolesterol metabolizmasının merkezi düzenleyicileri olduğu kabul edilmektedir. Şimdiye kadar tanımlanan iki LXR, LXRA ve LXRb, nükleer reseptör süper ailesine ait ligandla aktive olan transkripsiyon faktörleridir (165). Huang ve Zheng (166), *L. acidophilus* suşu ATCC 4356'nın LXRA ve LXRb ekspresyonunu arttırıcı etki gösterebileceğini veya NPC1L1 ekspresyonunu Caco2 hücrelerinde doza ve zamana bağlı bir şekilde azaltabileceğini belirtti (166).

Oral probiyotikler ve 3-hidroksi-3-metilglutaryil-CoA (HMG-CoA) redüktaz arasındaki ilişki

Vücutta üretilen endojen kolesterolün sentezinin inhibisyonu, serum kolesterol seviyelerini düşürmenin en etkili yoludur. Kolesterol, memeli hücrelerinde asetil-CoA'dan sentezlenen, 40'tan fazla sitosolik ve zara bağlı enzimin dahil olduğu

karmaşık biyosentetik bir yoldur. HMG-CoA'nın mevalonata indirgenmesini katalize eden HMG-CoA redüktaz enzimi, kolesterol biyosentetik yolunun hızını belirleyen enzimdir ve hiperkolesteroleminin tedavisi için önemli olduğu için terapötik bir hedef olarak yoğun incelemeler altına alınmıştır (167).

HMG CoA, probiyotiklerin hız sınırlayıcı bir enzim olan ve endojen kolesterol üretimine katılan HMG-CoA redüktaz aktivitesini bloke etmesine yardımcı olan bir bileşiktir. Probiyotik bakteriler, bağırsakta kolesterol emilimini bağlayarak ve böylece hücre zarına dahil ederek vücuttaki kolesterol düzeyini azaltırlar. Kolesterol, büyüme sırasında da asimile edilebilir. Yukarıda belirtilen faaliyetlerin tümü probiyotiklerin, kolesterol düşürücü etkilerine yardımcı olmaktadır (130). Özellikle, *Lactobacillus* bakterileri ferulik asit (FA) üreterek (168,169) hepatik HMG-CoA redüktazı inhibe etmekte ve böylelikle asidik sterolün atılımını teşvik etmektedir (170).

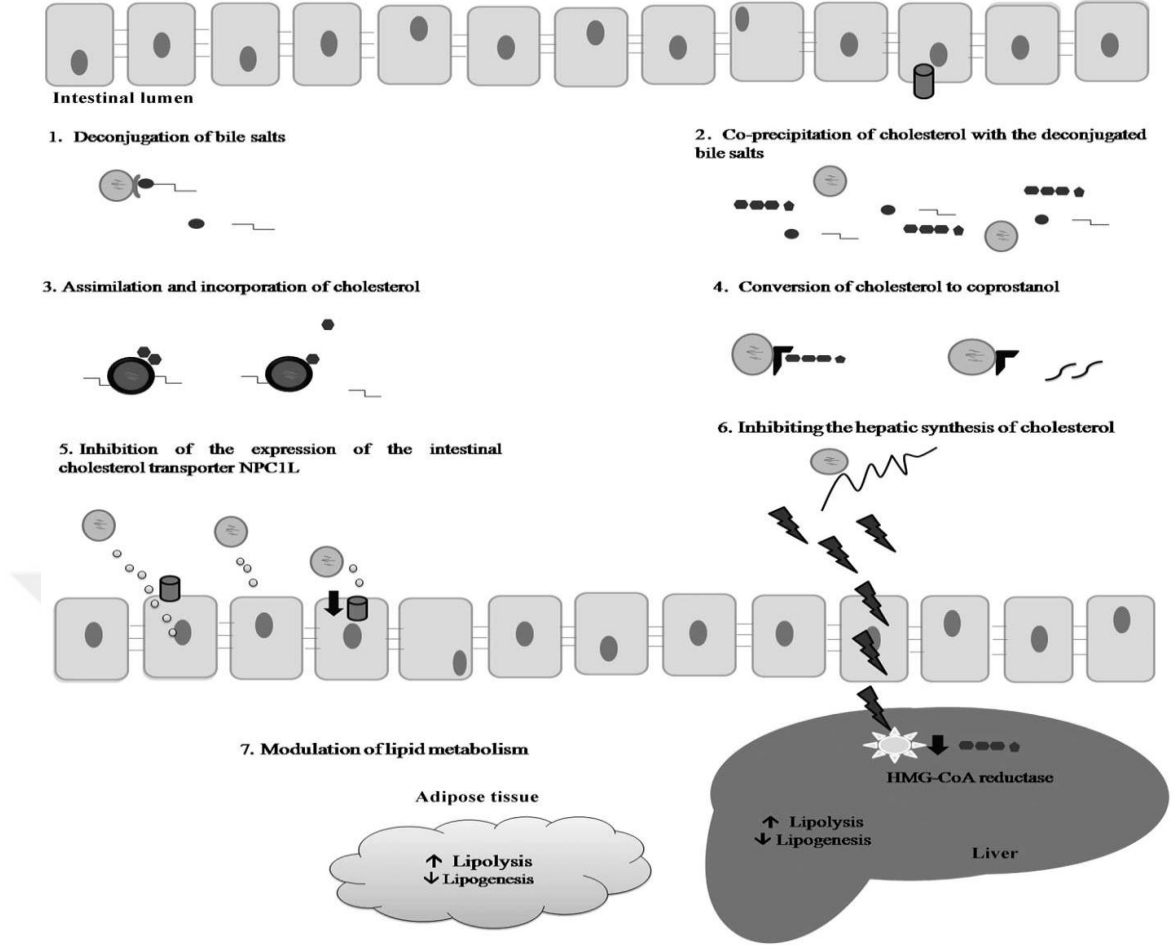
HMG-CoA redüktaz enziminin ölçülmesi ile probiyotiklerin hepatik kolesterol sentezi hızı üzerindeki etkisi hakkında bilgi sağlanabilir. Bazı çalışmalar, normal diyetlerin, kolesterol veya oral statinlerle takviyesinin HMG-CoA redüktaz ekspresyonunu inhibe ettiğini göstermiştir (171). Yapılmış bir çalışmada, yazarlar 6 haftalık C57BL/6 erkek fareye, 35 gün boyunca canlı veya ölü *L. plantarum* KCTC3928 suşu ile beslemiştir (172). Sonuçlara bakıldığında, canlı bakteri alan gruptaki farelerin LDL kolesterol seviyesinin %42 oranında, istatistiksel olarak da anlamlı derecede düşüş sağladığını ortaya koymuştur ($p < 0.05$). Diğer yandan, ölü *L. plantarum* KCTC3928 suşu alan farelerin, plazma lipit profillerini iyileştiremediği gösterilmiştir ($p > 0.05$). Bu nedenle, ölü probiyotik mikroorganizmalar ile beslenen farelerin, HMG-CoA redüktaz ekspresyonunda herhangi bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir ($p > 0.05$). Park ve diğerleri, hiperkolesterolemisi olan sıçanlarda, *Lactobacillus acidophilus* ATCC 43121 suşunun kolesterol metabolizması üzerindeki etkilerini incelemiştir (173). Sonuçlara bakıldığında, *L. acidophilus* ATCC 43121 takviyesi alan sıçanların, normal diyet grubunda hepatik HMG-CoA redüktaz mRNA ekspresyonunu arttırdığını göstermiştir ($p < 0.05$), ancak *L. acidophilus* ATCC 43121 takviyesi hiperkolesterol diyetleri ile desteklendiğinde anlamlı bir fark

bulunmamıştır ($p > 0.05$). Oral probiyotik suşları ile HMG-CoA redüktaz ekspresyonu arasındaki ilişkiyi doğrulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Oral probiyotik ve 7 alpha & 27 alpha-hidroksilaz arasındaki ilişki

Kolesterol, karaciğerdeki safra asitlerine, klasik (nötr) veya alternatif (asidik) yoldan dönüşebilir. Safra asidi biyosentezinin klasik yolağı sadece hepatositlerde bulunur ve alternatif yolak temel olarak periferik dokularda aktiftir. Klasik yolda, kolesterolün steroid çekirdeğinin karbon 7'sinde bir hidroksilasyon meydana gelir. Bu reaksiyon, kolesterol 7a-hidroksilaz (CYP7A1) enziminin tarafından katalize edilir ve safra asitlerinin biyosentezinin hız sınırlayıcı basamağı olarak kabul edilir. Alternatif yolda, kolesterol sterol 27-hidroksilaz (CYP27A1) tarafından oksisterollere oksitlenir; oksisteroller daha sonra oksisterol 7a-hidroksilaz (CYP7B1) ile 7alpha-hidroksillenmiş oksisterollere dönüştürülür. Son olarak, 7-alpha-hidroksillenmiş oksisteroller, klasik yolun ikinci basamağına girer (174). Jeun ve diğerleri (172), canlı *Lactobacillus plantarum* KCTC3928 ile beslenen grupların C57BL/6 farelerinde fekal safra asitlerinde önemli artışlar gösterdiğini belirtirken, CYP7A1'in gen ekspresyonu ve protein seviyeleri önemli ölçüde artmasını sağladığı gösterilmiştir. Ancak, bu rejimin, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında CYP27A1 gen ekspresyonu ve protein seviyeleri üzerinde etkisi olmadığı gösterilmiştir (172). Park ve diğerleri (173), normal diyetlerin *L. acidophilus* ATCC 43121 ile takviye edilmesinin hepatik kolesterol CYP7A1 ekspresyonunu arttırdığını göstermiştir (173).

Özet olarak, düzenli probiyotik bakteri tüketiminin hipokolesterolemik etkisinden sorumlu ana mekanizmalar şekil 2.2'de belirtilmektedir (175).



Şekil 2.2. Düzenli probiyotik bakteri tüketiminin hipokolesterolemik etkisinden sorumlu ana mekanizmalar. Bazı probiyotik bakteriler (1) safra tuzu hidrolaz enziminin etkisiyle safra tuzlarını dekonjüge edebilir. Ayrıca, (2) kolesterolün dekonjüge safra tuzlarıyla birlikte çöktürülmesi, (3) kolesterolün hücre zarlarına asimilasyonu ve dahil edilmesi, (4) kolesterol redüktaz enzimi ile kolesterolün koprostanole dönüşümü ve (5) bağırsak kolesterol taşıyıcı Niemann-Pick C1'in gen ekspresyonunun 1 (NPC1L) inhibisyonu, probiyotik bakterilerin bağırsak kolesterolü ve lipidlerin emilimini azalttığı mekanizmaların bazılarıdır. Probiyotik bakteriler tarafından sindirilemeyen karbonhidratların (6) fermantasyonu, karaciğer enzimi 3-hidroksi-metil-3-glutatil-CoA (HMG-CoA) redüktazın aktivitesini inhibe eden propiyonat üretimine yol açar. Ek olarak, bu bakteriler, hipokolesterolemik etkiye katkıda bulunan lipid metabolizmasını (7) düzenleyebilir.

Kaynak: Reis SA, Conceição LL, Rosa DD, Siqueira NP, Peluzio MCG. Mechanisms responsible for the hypocholesterolaemic effect of regular consumption of probiotics Nutrition Research Reviews. 2017; 30(1): pp. 36-49.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Yeri ve Zamanı

Bu çalışma, Eylül 2018 – Şubat 2019 tarihleri arasında, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'nin Mağusa bölgesinde yaşayan ve Gazimağusa Devlet Hastanesine Dahiliye Polikliniği'ne başvuran 30-64 yaş arası, hekim tarafından tanısı konmuş hiperlipidemisi olan ve hiperlipidemi dışında başka bir kronik rahatsızlığı olmayan 51 birey (18 erkek, 33 kadın) ile yürütülmüştür. Deneysel tarzda olan bu araştırma, randomize çift kör plasebo kontrollü klinik bir çalışma olarak yürütülmüştür. Randomizasyon için tabakalı (stratified) randomizasyon yöntemi kullanılmıştır. Çalışmaya katılmayı onaylan kişiler, 8 hafta boyunca her gün probiyotik mikroorganizma içeren kapsül veya plasebo kapsül olarak, çalışma sonunda katılımcıların besin tüketimleri, fiziksel aktivite ve biyokimyasal bulguları ile birlikte antropometrik ölçümler arasındaki farklılıklar değerlendirilmiştir. Çalışmada probiyotik 1 grubu 1×10^6 *Lactobacillus rhamnosus* GG mikroorganizma içeren kapsül (n:18), probiyotik 2 olarak adlandırılan grup *Lactobacillus acidophilus* 1×10^9 kob ve *Bifidobacterium animalis subsp.lactis* 1×10^9 kob kombinasyonlu bir probiyotik kapsül tüketirken (n:17), 3. Grup ise plasebo grubu olup boş kapsül alan grup (n:16) olarak çalışma grupları oluşturulmuştur. Araştırmanın yapılması için gerekli izinler, Doğu Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve YAYIN Etiği Kurulu'nu 2018/60-26 sayılı belge ile 15.10.2018 tarihinde alınmıştır (**Ek-1**).

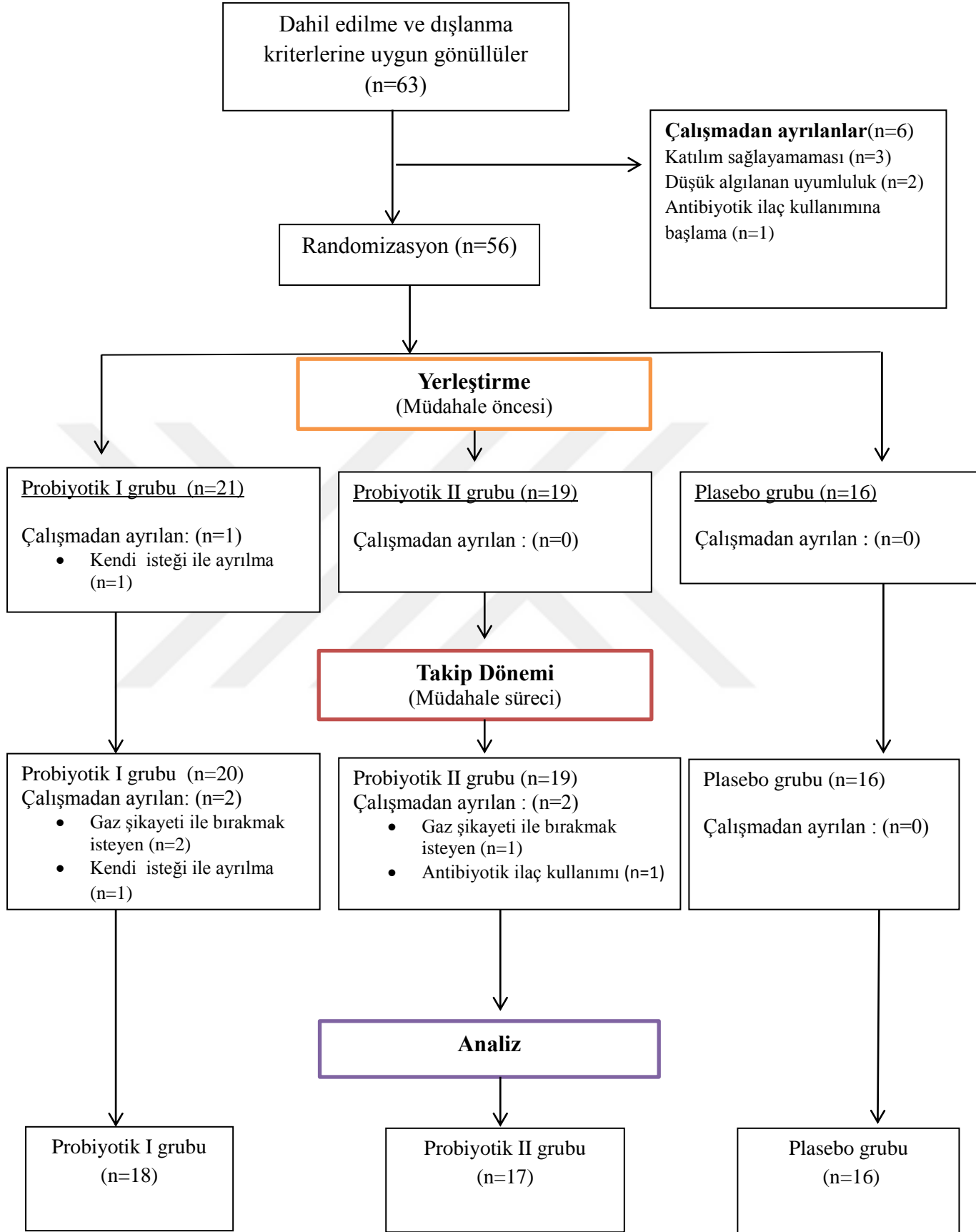
3.2. Örneklem Yöntemi

Çalışmaya dahil edilen katılımcılar, Gazimağusa Devlet Hastanesi Dahiliye Polikliniği'ne başvuran, uzman hekim tarafından fiziki muayeneleri yapılan ve araştırmaya uygun olan bireylerin gönüllü olarak dahil edildiği basit rastgele örneklem seçimi ile çalışma popülasyonu oluşturulmuştur.

Çalışmaya dâhil olmak isteyen katılımcılar, çalışma hakkında genel olarak bilgilendirilmiş ve gönüllü olduklarına dair onam formu imzalatılmıştır (Ek 2).

Katılımcıların genel karakteristik özelliklerinin belirlenmesi ve antropometrik ölçümlerinin kaydedilebilmesi için araştırmacı tarafından anket formu doldurulmuştur (Ek 3). Katılımcıların araştırmaya dâhil olma kriterleri; araştırmaya katılmak için gönüllü olunması, 19-65 yaş arasında olunması, vücut kütle indeksi $\leq 30\text{kg/m}^2$ olunması, probiyotik kullanımına karşı allerjinin veya hassasiyetin olmaması, kadın katılımcıların hamilelik veya emzirme sürecinde olmaması, kilo kaybını sağlamak için diyetle olunmaması, son 3 ayda antibiyotik kullanmamış olması, son 3 ayda, prebiyotik- probiyotik veya sinbiyotik ürün kullanmamış olması, supleman kullanımına uygun olması, sigara ve alkol tüketilmemesi, gastrointestinal probleminin olmaması (çölyak, besin allerjileri, irritable bağırsak sendromu), hipertansiyon dışında herhangi bir kronik hastalığın (diyabet, kronik böbrek yetmezliği gibi) olmaması, lipit düşürücü herhangi bir ilaç veya supleman alımının olmaması, ileri düzeyde renal, karaciğer, kalp ve sinir sistemi hastalıkları olmaması, bağışıklık sistemi baskılanmış kanser hastalığı olmaması, ağır egzersiz yapmıyor olması olarak belirlenmiştir. Araştırmaya dâhil olmama kriterleri ise; araştırmaya dâhil olma kriterlerinin yerine getirilmemesi olarak belirlenmiştir.

Çalışmanın ilk aşamasında toplamda 57 gönüllü birey çalışma için uygun bulunup çalışmaya davet edilmiştir. Çalışma süresince katılımcıların bazıları çalışmanın dışlanma kriterleri nedeniyle çalışmaya dahil edilememiştir. Katılımcılardan 2 kişinin tiroid fonksiyonlarında bozukluk, diğer bir kişinin de homosistein seviyelerinin acil tedavi gerektirecek kadar yüksek olması nedeniyle çalışmaya dahil edilememiştir. Bu duruma ek olarak, randomizasyon yapıldıktan ve probiyotik ürünlerin hastalara ulaşacağı dönemde antibiyotik kullanmak zorunda kalan 2 katılımcı da çalışmadan elimine edilmiştir. Bir diğer kişi de aşırı gaz ve şişkinlik sebebi ile ayrılmak istediğini bildirmiştir. Çalışma'nın sonunda probiyotik 1 grubunda 18 kişi, probiyotik 2 grubunda 17 kişi ve plasebo grubunda 16 kişi olmak üzere toplamda 51 katılımcı ile çalışma tamamlanmıştır (şekil 3.1).



Şekil 3.1. Katılımcıların gruplara yerleştirilme akış diyagramı

3.3. Çalışma Dizyanı

Çalışma süresi, kan lipitlerinin değişim süresi değerlendirilerek ve daha önce yapılmış benzer çalışmalar baz alınarak, 8 hafta olarak belirlenmiştir. Bireylere ilk olarak, çalışma hakkında genel bilgi verilmiş ve 'Aydınlatılmış Onam Formu' okutularak çalışmaya gönüllü katılmak istediklerini beyan eden form imzalatılmıştır (Ek-2).

Çalışma randomize çift kör plasebo kontrollü bir klinik çalışma olduğundan katılımcıların hangi grupta yer alacağı bir başka şahıs tarafından belirlenmiştir. Birinci grup *Lactobacillus* türü probiyotik, ikinci grup *Bifidobacterium* türü probiyotik ve üçüncü grup ise plasebo (kontrol) grubu olacak şekilde çalışma planlanmıştır. Kullanılacak olan suplemanın etkinliğinin anlaşılabilmesi için, tüm gruplarda bulunan katılımcılar rutin beslenme ve fiziksel alışkanlıklarını değiştirmeden yaşantılarına devam etmeleri ve normal ritüellerine ek olarak 8 haftalık çalışma süresince beslenmelerine sadece supleman eklemeleri istenmiştir. Sekiz haftalık çalışma süresince, bakterilerin gastrik asitten etkilenmemesi için suplemanların yemekten hemen sonra tüketilmesi gerekliliği katılımcılara bildirilmiştir. Sekiz haftalık çalışma süresince katılımcıların yaşam tarzında değişiklik olması (beslenme ve fiziksel aktivite) veya ilaç kullanmaya başlamaları (lipit düşürücü, antibiyotik vs.) çalışmadan eliminasyon nedeni olmuştur.

Çalışmaya katılmayı onaylayan katılımcılara çalışma başında genel demografik özelliklerinin tanımlanması ve değerlendirilmesi için anket form uygulanmıştır (Ek-3). Anket formuna ek olarak, çalışma başlangıcında tüm katılımcılar ile görüşülmüş ve doğru besin tüketim ve fiziksel aktivite kaydı yapabilmeleri için çalışmayı yürüten kişi tarafından detaylı anlatım sağlanmıştır. Daha sonra, 15 günde bir ard arda gelen 3 gün (2 gün hafta içi ve 1 gün hafta sonu olacak şekilde) her üç gruptaki katılımcıların 3 günlük besin tüketim kayıtları alınmış ve tüketilen besinlerin Besin Fotoğraf Kataloğu'ndaki görseller ve maketler kullanılarak doğru besin tüketim miktarlarının saptanması sağlanmıştır. Bunun yanında, besin tüketiminin alındığı günlerde 3 günlük fiziksel aktivite kaydı da

alınmıştır (Ek-4). Katılımcılar ile 15 günlük görüşme periyodlarında kişilerin vücut kompozisyon ölçümleri alınarak vücut ağırlıklarında değişimlerin (artış veya düşüş) olmaması sağlanmıştır. On-beş günde bir ziyaret edilen katılımcıların, ziyaret edildiği günler aynı zamanda 15 günlük suplemanları da teslim edilmiştir. Katılımcılara probiyotik ürünleri her gün tüketmeleri gerekliliğini hatırlatmak üzere günlük hatırlatma mesajı (SMS) gönderilmiştir.

Tablo 3.1. Katılımcıların ziyaretlerinde kontrol edilen işlemler

Kontrol edilen işlem/ölçüm	1. görüşme (0. hafta)	2. görüşme (2.hafta)	3. görüşme (4. hafta)	4. görüşme (6. hafta)	5. görüşme (8.hafta)
Bireylerin çalışma hakkında bilgilendirdikten sonra onam formlarının imzalatılması	✓				
Bireylerin genel özellikleri, tıbbi öyküleri, ve beslenme alışkanlıklarının değerlendirilmesi	✓				
Bireylerin fiziksel aktivite durumlarının saptanması	✓				
Çalışma sürecine ilişkin bilgilerin aktarılması, probiyotiklerin kullanımı hakkında bilgilendirme	✓				
3 günlük besin tüketim ve fiziksel aktivite kayıtlarının alınması	✓	✓	✓	✓	✓
Biyokimyasal analizler	✓				✓
Antropometrik ölçümlerin yapılması	✓	✓	✓	✓	✓
Probiyotik kullanımına yönelik uyumun sorgulanması		✓	✓	✓	✓
Mevcut yan etki/şikayetlerin Sorgulanması		✓	✓	✓	✓

3.4. Antropometrik Ölçümler

3.4.1. Vücut ağırlığı ve vücut bileşimi analizi

Çalışmaya dahil olan katılımcıların çalışmanın başında, 2.haftası, 4.haftası, 6.haftası ve çalışma sonu olan 8.haftasında boy uzunlukları, vücut ağırlıkları, bel-kalça ölçümleri alınmış ve katılımcıların özellikle vücut ağırlıklarındaki değişimler

takip edilmiştir. Çalışmanın yine başında, 2.haftası, 4.haftası, 6.haftası ve çalışma sonu olan 8.haftasında biyoelektrik impedans (BIA) cihazı ile katılımcıların vücut ağırlığı, vücut yağ yüzdesi (%), yağ ağırlığı (kg), yağsız doku oranı ve ağırlığı, toplam vücut su miktarı ve bazal metabolik hız ölçümleri alınmış ve değerlendirmeler yapılmıştır.

Katılımcıların vücut ağırlıkları ve vücut analizleri Tanita BC 420 MA biyoelektrik impedans cihazı kullanılarak ölçülmüştür. Vücut analizleri yapılırken tüm katılımcılar için cihaza standart 0.5kg dara ağırlığı girilmiş ve ölçüm yapılmadan önce bireylerin üzerlerindeki kalın giysilerin (ceket, kırka, kazak vs.) çıkartılması istenmiştir. Bireylere; ölçümden 24 saat öncesinde ağır fiziksel aktivite yapmamış olmamaları, analizin hemen öncesinde su içmemeleri, analizin 24 saat öncesinde alkol tüketmemeleri, ölçümden 4 saat önce kafein içeren içecekleri tüketmemiş olmamaları ve ölçüm öncesi son 3 saat besin alımının durdurulması hususunda uyarılar önceden yapılmıştır (176). Bireylerin yaş, boy (cm), cinsiyet, vücut tipi gibi bilgilerin cihaza girilmesi ile vücut ağırlığı ve detaylı vücut analizlerinin yapılması sağlanmıştır. Katılımcıların ölçümleri yapılırken, cihaz kişilerin vücuduna iki kompartmanlı zayıf elektrik akımı sağlayarak, yağsız doku ve yağın elektriksel geçirgenlik farkından faydalanılarak vücut analiz ölçümlerinin gerçekleşmesini sağlamıştır (177).

3.4.2. Boy uzunluğu

Katılımcıların boy uzunluk ölçümleri; esnemez mezura ile kişilerin omuzları düz şekilde duvara dayalı iken, ayaklar bitişik, baş Frankfort düzlemde çıplak ayak ile ölçümleri yapılmıştır (176).

3.4.3. Bel ve kalça çevresi ölçümleri

Bel çevresi ölçümü; bireylerin kaburga kemiği ve kristailiyak kemik arasındaki orta noktanın çevresi esnemeyen mezur aracılığı ile ölçülerek alınmıştır. Bel ölçümü esnasında kişiler ayakta, kolları yana doğru sarkıtılmış ve bacaklar bitişik vaziyette ölçümler alınmıştır. Kalça çevresi ise esnemeyen mezur yardımıyla,

bireyin kalçasının en yüksek olduğu bölgenin çevresi ölçülerek değerlendirme yapılmıştır (176).

3.4.4. Beden kütle indeksi

Katılımcıların, beden kütle indeksi (BKI), Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırmasına göre, vücut ağırlığının kilogram (kg) cinsinden, boy uzunluğunun metre (m) cinsinden karesine bölünmesi ile hesaplanmıştır. BKİ sonuçları, WHO (1995) referans aralıkları kullanılarak değerlendirme yapılmıştır (tablo 3.2) (178)

Tablo 3.2 Dünya Sağlık Örgütü'nün BKİ sınıflaması

WHO Sınıflandırılması	BKİ (kg/m ²)
≤18.5	Zayıf
18.5-24.9	Normal
25-29.9	Kilolu
≥ 30	Şişman

Kaynak: WHO. Use ve Interpretation of Anthropometry. WHO Technical Report Series No:854.Geneva. 1995, pp:329.

3.5. Besin Tüketimi

Çalışma başlangıcında ve 15 günde bir ard arda gelen 3 gün (2 gün hafta içi ve 1 gün hafta sonu olacak şekilde) her üç gruptaki katılımcıların besin tüketimleri alınmış ve tüketilen besinlerin Besin Fotoğraf Kataloğu'ndaki görseller ve maketler kullanılarak doğru besin tüketim miktarlarının saptanması sağlanmıştır. Besin ve Yemek Fotoğrafları Kataloğu'ndan (179) yararlanılarak elde edilen veriler Beslenme Bilgi Sistemleri (BEBİS) sürümüne girilip, katılımcıların enerji ve besin öğelerinin tüketim miktarları değerlendirilmiştir.

3.6. Fiziksel Aktivitenin Değerlendirilmesi

Gruplandırılmış fiziksel aktivitelere göre katılımcıların gün içerisinde yaptıkları fiziksel aktiviteleri, dakika cinsinden kaydetmeleri istenmiştir. Gruplandırılmış olan fiziksel aktiviteler için harcanan sürenin toplam 24 saate eşdeğer olmasına dikkat edilmiştir. Alınan kayıtlar ile kişilerin aktivite seviyeleri,

fiziksel aktivite seviyesinin belirlenmesinde kullanılan PAL birimi cinsinden hesaplanmış ve değerlendirilmiştir (176).

3.7. Biyokimyasal Bulgular

Katılımcılardan çalışma başında ve sonunda olmak kaydıyla 2 kez toplanan kan örnekleri, Gazimağusa Devlet Hastanesi ve Gazimağusa Tıp Merkezi Biyokimya Laboratuvarında rutin metodlar ile analizler edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcıların, açlık kan şekeri, açlık insülin, toplam kolesterol, trigliserit, LDL-kolesterol, HDL kolesterol, homosistein ve hs-CRP değerleri analiz edilmiştir. Tüm parametrelerin analizinde, her iki hastanede Abbott marka modüler otomasyona dayalı kitleri kullanarak analizleri yapmıştır. Kan örnekleri toplanmadan önce tüm katılımcılar; örneklerin toplanacağı sabahın öncesinde en az 10-12 saat açlık olması, ölçümün yapılacağı sabahın bir gece öncesinde alkol kullanmamaları ve mümkünse kan örneklerinin alınacağı sabah katılımcıların su tüketmemeleri konusunda bilgilendirilmiştir. Cihaz kullanılarak yapılan analizlerin dışında, HOMO-IR, VLDL kolesterol, LDL kolesterol/HDL kolesterol ve toplam kolesterol/HDL kolesterol değerleri cihaz aracılığı ile değil matematiksel formüller kullanılarak hesaplanmıştır. VLDL kolesterol, trigliserit değerinin 5'e bölünmesiyle hesaplanmıştır (180). Kan örneklerinde; toplam kolesterol, trigliserit, LDL-kolesterol, HDL-Kolesterol, açlık kan glukozu, açlık insülin, hassas CRP ölçümleri analiz edilmiş, VLDL kolesterol, LDL kolesterol/HDL kolesterol, toplam kolesterol/HDL kolesterol ve HOMA-IR değerleri matematiksel fomrüller ile hesaplanmıştır. Aynı biyokimyasal parametreler, aynı koşullarda çalışmanın sonunda (8.hafta) tekrarlanmıştır.

3.8. Müdahale Araçları

Araştırmada kullanılan probiyotik ürünler, eczaneden temin edilerek katılımcılara ulaştırılmıştır. Çalışmada Probiyotik I grubu, 1×10^6 *Lactobacillus rhamnosus* GG mikroorganizma içeren kapsül tüketirken, Probiyotik II grubu, 1×10^9 kob *Lactobacillus acidophilus* ve 1×10^9 kob *Bifidobacterium animalis subsp.lactis* kombinasyonlu bir probiyotik kapsül tüketmiştir. Plasebo grubu olarak adlandırılan

3.grupta bulunan bireyler ise diğer iki grupta bulunan katılımcıların tüketecekleri kapsüllere benzer probiyotik ürün teminin edilerek, uzman mikrobiyolog eşliğinde Doğu Akdeniz Üniversitesi Eczacılık Fakültesi-Mikrobiyoloji Laboratuvar'ında uygun hijyen koşullar sağlandıktan sonra probiyotik kapsüllerinin içleri septik koşullarda boşaltılmış ve plasebo ürün haline getirilmiştir. Katılımcılar, başlangıç günü de dahil olmak üzere 15 günde bir ziyaret edilerek 15 günlük kapsüllerin teslimatı yapılmıştır.

3.9. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Araştırmaya dahil edilen Probiyotik I, Probiyotik II ve Plasebo grubu bireylerden toplanan veriler istatistiksel açıdan Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 24.0 yazılımında analiz edilmiştir. Probiyotik I, Probiyotik II ve Plasebo grubu sosyo-demografik özelliklerinin, sağlık, sigara-alkol kullanma, düzenli spor/egzersiz yapma durumlarının ve beslenme alışkanlıklarının dağılımının belirlenmesinde frekans analizi kullanılmış ve elde edilen bulgular çapraz tablolarla gösterilmiştir.

Katılımcıların antropometrik ölçümlerinin, biyokimyasal bulgularının, enerji ve besin öğesi alım miktarlarının normal dağılıma uyum gösterme durumunun incelenmesinde Shapiro-Wilk testi uygulanmış olup, değişkenlerin normal dağılıma uyum göstermediği saptanmıştır. Probiyotik I, Probiyotik II ve Plasebo grubu bireylerin antropometrik ölçümlerinin, biyokimyasal bulgularının, enerji ve besin öğesi alım miktarlarının gruplar arası karşılaştırılmasında bağımsız 3 grup karşılaştırıldığında ve veri setin normal dağılıma uymadığından dolayı Kruskal-Wallis H testi kullanılmıştır. Probiyotik I, Probiyotik II ve Plasebo grubu bireylerin grup içi müdahale öncesi ve müdahale sonrası antropometrik ölçümlerinin, biyokimyasal bulgularının, enerji ve besin öğesi alım miktarlarının karşılaştırılmasında Wilcoxon testi uygulanmıştır. Probiyotik I, Probiyotik II ve Plasebo grubunda yer alan katılımcıların biyokimyasal bulguları ile antropometrik ölçümleri ve enerji ve besin öğesi alım miktarları arasındaki korelasyonlar Spearman korelasyon analizi ile test edilmiştir.

4. BULGULAR

Tablo 4.1.'de araştırma kapsamına alınan bireylerin sosyo-demografik özelliklerine göre dağılımı verilmiştir. Araştırmaya katılan Probiyotik I grubu bireylerin %61,11'inin kadın ve %38,89'unun erkek olduğu, %16,67'sinin 40 yaş ve altı, % 44,44'ünün 41-50 yaş arası, %38,89'unun 51 yaş ve üzeri yaş grubunda yer aldığı ve yaş ortalamasının $46,78 \pm 8,42$ olduğu görülmüştür. Probiyotik I grubunda yer alan katılımcıların tamamının evli olduğu, %22,22'sinin ilköğretim, %33,33'ünün lise ve %44,44'ünün yüksekokul mezunu olduğu, %83,33'ünün çalıştığı ve %94,44'ünün çocuk sahibi olduğu saptanmıştır.

Probiyotik II grubunda yer alan katılımcıların %64,71'inin kadın ve %35,29'unun erkek olduğu, % 41,18'inin 40 yaş ve altı, %17,65'inin 41-50 yaş arası ve %41,18'inin 51 yaş ve üzerinde olduğu, katılımcıların yaş ortalamasının $44,12 \pm 9,07$ olduğu saptanmıştır. Probiyotik II grubu bireylerin %82,35'inin evli, %23,53'ünün ilköğretim, %41,18'inin lise ve %35,29'unun yüksekokul mezunu olduğu, %88,24'ünün çalıştığı, %76,47'sinin çocuk sahibi olduğu görülmüştür.

Araştırmaya dahil edilen Plasebo grupta yer alan bireylerin %68,75'inin kadın, %31,25'inin erkek olduğu, %25,0'inin 40 yaş ve altı, %43,75'inin 41-50 yaş arası ve %31,25'inin 51 yaş ve üzeri yaş grubunda olduğu ve bu grupta yer alan bireylerin yaş ortalamasının $45,62 \pm 6,84$ olduğu görülmüştür. Plasebo grubu katılımcıların %93,75'inin evli, %31,25'inin ilköğretim mezunu, %37,50'sinin lise ve %31,25'inin yüksekokul mezunu olduğu, %68,75'inin çalıştığı ve %87,50'sinin çocuğunun olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4.1. Katılımcıların sosyo-demografik özellikleri

	Probiyotik I		Probiyotik II		Plasebo		Toplam	
	(n=18)		(n=17)		(n=16)		(n=51)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Cinsiyet								
Kadın	11	61,11	11	64,71	11	68,75	33	64,71
Erkek	7	38,89	6	35,29	5	31,25	18	35,29
Yaş grubu								
40 yaş ve altı	3	16,67	7	41,18	4	25,00	14	27,45
41-50 yaş arası	8	44,44	3	17,65	7	43,75	18	35,29
51 yaş ve üzeri	7	38,89	7	41,18	5	31,25	19	37,25
Yaş Ortalaması	46,78±8,42		44,12±9,07		45,62±6,84		45,53±8,11	
Medeni durumu								
Evli	18	100,00	14	82,35	15	93,75	47	92,16
Bekar	0	0,00	3	17,65	1	6,25	4	7,84
Eğitim durumu								
İlköğretim	4	22,22	4	23,53	5	31,25	13	25,49
Lise	6	33,33	7	41,18	6	37,50	19	37,25
Yüksekokul	8	44,44	6	35,29	5	31,25	19	37,25
Çalışma durumu								
Çalışan	15	83,33	15	88,24	11	68,75	41	80,39
Çalışmayan	3	16,67	2	11,76	5	31,25	10	19,61
Çocuk sahibi olma								
Olan	17	94,44	13	76,47	14	87,50	44	86,27
Olmayan	1	5,56	4	23,53	1	6,25	6	11,76

Tablo 4.2. Katılımcıların öğün tüketim durumlarına göre dağılımı

	Probiyotik I		Probiyotik II		Plasebo		Toplam	
	(n=18)		(n=17)		(n=16)		(n=51)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Sabah öğünü								
Tüketiyor	18	100,00	16	94,12	14	87,50	48	94,12
Tüketmiyor	0	0,00	1	5,88	2	12,50	1	1,96
Öğle öğünü								
Tüketiyor	18	100,00	16	94,12	15	83,75	47	92,16
Tüketmiyor	0	0,00	1	5,88	1	6,25	2	3,92
Akşam öğünü								
Tüketmiyor	18	100,00	17	100,00	16	100,00	49	96,08
Ara öğün								
Tüketiyor	10	55,56	10	58,82	14	87,50	32	62,75
Tüketmiyor	8	44,44	6	35,29	2	12,50	16	31,37
Öğün atlama durumu								
Atlıyor	1	5,56	5	29,41	2	12,50	8	15,69
Atlamıyor	9	50,00	8	47,06	5	31,25	22	43,14
Bazen atlıyor	8	44,44	4	23,53	7	43,75	19	37,25
Genellikle atlanan ana öğün								
Sabah	0	0,00	3	17,65	1	6,25	4	7,84
Öğle	2	11,11	3	17,65	4	25,00	9	17,65
Akşam	7	38,89	3	17,65	4	25,00	14	27,45

Tablo 4.2.'te araştırma kapsamına alınan bireylerin öğün tüketim durumlarına göre dağılımı gösterilmiştir. Araştırmaya katılan Probiyotik I grubu bireylerin tamamının sabah, öğle ve akşam öğünlerini tükettiği, %44,44'ünün ara öğün tüketmediği, %5,56'sının öğün atladığı, %44,44'ünün bazen öğün atladığı, %38,89'unun genellikle akşam öğününü atladığı görülmüştür. Probiyotik II grubunda yer alan katılımcıların %5,88'inin sabah ve öğle öğünü tüketmediği, %58,82'sinin ara öğün tükettiği, %29,41'inin öğün atladığı ve %23,53'ünün bazen

öğün atladığı, %17,65'inin genellikle sabah, %17,65'inin öğle ve %17,65'inin akşam öğününü atladığı görülmüştür.

Araştırma kapsamına alınan Plasebo grubu bireylerin %87,50'sinin sabah öğünü, %83,75'inin öğle öğünü ve %100'ünün akşam öğünü tükettiği, %12,50'sinin ara öğün tüketmediği, %12,50'sinin öğün atladığı, % 43,75'inin bazen öğün atladığı, %25,0'nin genellikle öğle ve %25,0'inin genellikle akşam öğününü atladığı saptanmıştır.



Tablo 4.3. Katılımcıların antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması (toplam)

Kan Parametreleri	Grup	Müdahale Öncesi			Müdahale Öncesi			
		$\bar{x}\pm s$	p_1	Fark	$\bar{x}\pm s$	p_2	Fark	p_3
Vücut ağırlığı (kg)	Probiyotik I	69,62 ± 11,74	0,153		69,93 ± 11,89	0,128		0,103
	Probiyotik II	77,84 ± 12,83			78,02 ± 12,68			0,492
	Plasebo	71,38 ± 6,86			71,64 ± 6,72			0,338
BKI (kg/m ²)	Probiyotik I	27,51 ± 6,93	0,848		27,87 ± 6,66	0,721		0,080
	Probiyotik II	26,23 ± 7,67			26,42 ± 7,28			0,297
	Plasebo	27,54 ± 8,16			27,83 ± 7,99			0,178
Bel çevresi (cm)	Probiyotik I	82,33 ± 14,06	0,606		82,44 ± 14,03	0,638		0,157
	Probiyotik II	85,29 ± 9,12			85,44 ± 9,21			0,317
	Plasebo	83,06 ± 7,38			83,13 ± 7,65			0,563
Kalça çevresi (cm)	Probiyotik I	100,17 ± 10,36	0,430		100,17 ± 10,36	0,430		1,000
	Probiyotik II	101 ± 6,41			101 ± 6,41			1,000
	Plasebo	101,69 ± 6,53			101,69 ± 6,53			1,000
Bel/kalça çevresi	Probiyotik I	0,82 ± 0,07	0,731		0,82 ± 0,07	0,731		1,000
	Probiyotik II	0,83 ± 0,07			0,83 ± 0,07			1,000
	Plasebo	0,81 ± 0,06			0,81 ± 0,06			1,000
Vücut yağ (kg)	Probiyotik I	19,09 ± 5,22	0,691		19,26 ± 5,16	0,793		0,250
	Probiyotik II	20,35 ± 6,69			20,73 ± 6,82			0,080
	Plasebo	21,06 ± 5,07			21,62 ± 5,18			0,010*
FFM (yağsız kütle)	Probiyotik I	50,57 ± 10,58	0,042*	1-2	50,19 ± 10,4	0,059		0,039*
	Probiyotik II	57,56 ± 10,7		2-3	57,23 ± 10,7			0,256
	Plasebo	49,59 ± 7,53			49,38 ± 7,6			0,364
Kas kütlesi	Probiyotik I	48,23 ± 10,27	0,060		48,17 ± 9,63	0,066		0,906
	Probiyotik II	54,7 ± 10,53			54,38 ± 10,21			0,205
	Plasebo	46,91 ± 7,35			46,91 ± 7,27			0,586
TBW (sıvı oranı)	Probiyotik I	35,17 ± 7,3	0,076		34,98 ± 7,28	0,081		0,053
	Probiyotik II	39,84 ± 7,29			39,69 ± 7,17			0,437
	Plasebo	34,45 ± 5,32			34,43 ± 5,27			0,876
TBW %	Probiyotik I	50,4 ± 4,88	0,370		49,91 ± 4,61	0,391		0,017*
	Probiyotik II	51,26 ± 4,94			50,95 ± 5,2			0,087
	Plasebo	48,75 ± 4,48			48,34 ± 4,62			0,011*

(p_1 :MÖ gruplararası karşılaştırma), (p_2 :MS gruplararası karşılaştırma) (MS-MÖ grup içi karşılaştırma)* $p < 0,05$

Tablo 4.3. Katılımcıların antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması (IQR) (toplam)

Kan Parametreleri	Grup	Müdahale Öncesi			Müdahale Öncesi			
		IQR	p ₁	Fark	IQR	p ₂	Fark	p ₃
Vücut ağırlığı (kg)	Probiyotik I	14,38	0,153		15,55	0,128		0,103
	Probiyotik II	18,55			17,90			0,492
	Plasebo	12,83			12,25			0,338
BKI (kg/m ²)	Probiyotik I	13,38	0,848		13,53	0,721		0,080
	Probiyotik II	12,35			11,50			0,297
	Plasebo	13,60			14,18			0,178
Bel çevresi (cm)	Probiyotik I	14,75	0,606		14,75	0,638		0,157
	Probiyotik II	13,50			13,50			0,317
	Plasebo	13,25			13,25			0,563
Kalça çevresi (cm)	Probiyotik I	10,50	0,430		10,50	0,430		1,000
	Probiyotik II	8,50			8,50			1,000
	Plasebo	6,75			6,75			1,000
Bel/kalça çevresi	Probiyotik I	0,12	0,731		0,12	0,731		1,000
	Probiyotik II	0,13			0,13			1,000
	Plasebo	0,07			0,07			1,000
Vücut yağ (kg)	Probiyotik I	8,45	0,691		8,53	0,793		0,025*
	Probiyotik II	10,50			10,40			0,080
	Plasebo	6,18			5,43			0,010*
FFM (yağsız kütle)	Probiyotik I	17,05	0,042*	1-2	16,83	0,059		0,039*
	Probiyotik II	15,70		2-3	16,25			0,256
	Plasebo	12,70			12,55			0,364
Kas kütlesi	Probiyotik I	19,13	0,060		15,68	0,066		0,906
	Probiyotik II	16,25			15,45			0,205
	Plasebo	12,33			12,05			0,586
TBW (sıvı oranı)	Probiyotik I	13,40	0,076		13,18	0,081		0,053
	Probiyotik II	10,75			11,05			0,437
	Plasebo	10,00			9,70			0,876
TBW %	Probiyotik I	8,48	0,370		8,05	0,391		0,017*
	Probiyotik II	7,35			7,75			0,087
	Plasebo	7,70			7,28			0,011*

Tablo 4.3'de araştırma kapsamına alınan bireylerin antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılmasına ilişkin bulgular gösterilmiştir.

Katılımcıların gruplarına göre müdahale öncesi, vücut ağırlığı, boy uzunluğu, BKI, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça, vücut yağı, kas kütlesi, TBW kg (sıvı oranı) ve TBW % değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0,05$), FFM (yağsız kütle) değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı

olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Müdahale ncesinde Probiyotik II grubunda yer alan bireylerin FFM (yağsız kütle) değerleri Probiyotik I ve Plasebo grubunda yer alan bireylerden daha yüksek bulunmuştur.

Araştırmaya katılan bireylerin gruplarına göre müdahale sonrasında ölçülen vücut ağırlığı, boy uzunluğu, BKI, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça,vücut yağı, FFM (yağsız kütle), kas kütlesi, TBW kg (sıvı oranı) ve TBW % değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$).

Araştırmaya katılan Probiyotik I grubu bireylerin müdahale öncesi ve sonrası BKI, vücut yağ, FFM (yağsız kütle) ve TBW % değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Probiyotik I grubu bireylerin BKI ve vücut yağ değerleri müdahale sonrasında artarken, FFM (yağsız kütle) ve TBW % değerleri azalmıştır.

Probiyotik II grubunda yer alan bireylerin müdahale öncesi ve sonrası antropometrik ölçümleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

Plasebo grupta yer alan katılımcıların müdahale öncesi ve sonrası vücut yağ ve TBW % değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Plasebo grubu bireylerin müdahale sonrası vücut yağ değerlerinin arttığı, TBW % değerlerinin ise azaldığı belirlenmiştir.

Tablo 4.3.1. Katılımcıların antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması (kadın)

Kan Parametreleri	Grup	Müdahale Öncesi			Müdahale Sonrası			
		$\bar{x}\pm s$	p_1	Fark	$\bar{x}\pm s$	p_2	Fark	p_3
Vücut ağırlığı (kg)	Probiyotik I	69,19 ± 12,01	0,050		69,57 ± 12,44	0,043*	1-2	0,236
	Probiyotik II	82,12 ± 13,35			82,4 ± 12,86		2-3	0,476
	Plasebo	73,18 ± 6,57			72,95 ± 6,87			0,656
BKI (kg/m ²)	Probiyotik I	28,92 ± 7,15	0,604		29,03 ± 6,38	0,320		0,160
	Probiyotik II	25,87 ± 5,95			26,05 ± 5,8			0,423
	Plasebo	27,18 ± 8,29			27,16 ± 8			0,965
Bel çevresi (cm)	Probiyotik I	83,09 ± 14,96	0,263		83,09 ± 14,96	0,266		1,000
	Probiyotik II	87,64 ± 9,08			87,64 ± 9,08			1,000
	Plasebo	83,09 ± 7,11			83 ± 7,27			0,317
Kalça çevresi (cm)	Probiyotik I	100,91 ± 10,01	0,603		100,91 ± 10,01	0,603		1,000
	Probiyotik II	101,91 ± 6,92			101,91 ± 6,92			1,000
	Plasebo	100,73 ± 6,83			100,73 ± 6,83			1,000
Bel/kalça çevresi	Probiyotik I	0,82 ± 0,07	0,236		0,82 ± 0,07	0,236		1,000
	Probiyotik II	0,86 ± 0,07			0,86 ± 0,07			1,000
	Plasebo	0,82 ± 0,06			0,82 ± 0,06			1,000
Vücut yağ (kg)	Probiyotik I	20,13 ± 5,87	0,870		20,48 ± 5,8	0,750		0,450
	Probiyotik II	21,09 ± 5,23			21,44 ± 5,08			0,248
	Plasebo	20,34 ± 5,91			20,79 ± 5,97			0,100
FFM (yağsız kütle)	Probiyotik I	49,14 ± 9,91	0,023*	1-2	48,59 ± 9,59	0,024*	1-2	0,016*
	Probiyotik II	61,3 ± 10,92		2-3	61,02 ± 10,78		2-3	0,533
	Plasebo	51,07 ± 7,58			50,63 ± 7,81			0,075
Kas kütlesi	Probiyotik I	46,65 ± 9,46	0,028*	1-2	46,75 ± 8,88	0,025*	1-2	0,964
	Probiyotik II	58,27 ± 10,93		2-3	57,97 ± 10,29		2-3	0,350
	Plasebo	48,24 ± 7,52			48,13 ± 7,48			0,688
TBW (sıvı oranı)	Probiyotik I	34,23 ± 6,91	0,028*	1-2	33,9 ± 6,82	0,021*	1-2	0,023*
	Probiyotik II	42,23 ± 7,56		2-3	42,2 ± 7,16		2-3	1,000
	Plasebo	35,35 ± 5,31			35,22 ± 5,28			0,326
TBW %	Probiyotik I	49,48 ± 4,84	0,568		48,76 ± 4,32	0,355		0,013*
	Probiyotik II	51,32 ± 3,58			51,15 ± 3,66			0,473
	Plasebo	49,63 ± 4,74			49,19 ± 4,95			0,050*

(p_1 :MÖ gruplararası karşılaştırma), (p_2 :MS gruplararası karşılaştırma) (MS-MÖ grup içi karşılaştırma)

* $p < 0,05$

Tablo 4.3.1. Katılımcıların antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması (IQR) (kadın)

Parametre	Grup	Müdahale Öncesi			Müdahale Sonrası			
		IQR	p ₁	Fark	IQR	p ₂	Fark	p ₃
Vücut ağırlığı (kg)	Probiyotik I	12,30	0,050		14,10	0,043*	1-2	0,236
	Probiyotik II	22,90			25,10		2-3	0,476
	Plasebo	10,20			10,60			0,656
BKI (kg/m ²)	Probiyotik I	12,20	0,604		12,50	0,320		0,160
	Probiyotik II	10,10			6,10			0,423
	Plasebo	15,10			15,10			0,965
Bel çevresi (cm)	Probiyotik I	18,00	0,263		18,00	0,266		1,000
	Probiyotik II	18,00			18,00			1,000
	Plasebo	11,00			11,00			0,317
Kalça çevresi (cm)	Probiyotik I	9,00	0,603		9,00	0,603		1,000
	Probiyotik II	10,00			10,00			1,000
	Plasebo	7,00			7,00			1,000
Bel/kalça çevresi	Probiyotik I	0,13	0,236		0,13	0,236		1,000
	Probiyotik II	0,13			0,13			1,000
	Plasebo	0,10			0,10			1,000
Vücut yağ (kg)	Probiyotik I	7,70	0,870		8,90	0,750		0,045*
	Probiyotik II	8,80			8,20			0,248
	Plasebo	6,30			5,30			0,100
FFM (yağsız kütle)	Probiyotik I	11,90	0,023*	1-2	11,40	0,024*	1-2	0,016*
	Probiyotik II	19,80		2-3	17,10		2-3	0,533
	Plasebo	12,20			12,60			0,075
Kas kütlesi	Probiyotik I	11,30	0,028*	1-2	10,50	0,025*	1-2	0,964
	Probiyotik II	18,90		2-3	16,30		2-3	0,350
	Plasebo	12,50			12,00			0,688
TBW (sıvı oranı) kg	Probiyotik I	9,60	0,028*	1-2	9,20	0,021*	1-2	0,023*
	Probiyotik II	11,80		2-3	10,50		2-3	1,000
	Plasebo	10,00			9,70			0,326
TBW %	Probiyotik I	9,60	0,568		7,80	0,355		0,013*
	Probiyotik II	3,50			3,70			0,473
	Plasebo	7,40			8,00			0,050*

Tablo 4.3.1.'de araştırmaya katılan kadın bireylerin antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılmasına ilişkin bulgulara yer verilmiştir.

Araştırmaya katılan kadın bireylerin gruplarına göre müdahale öncesi, vücut ağırlığı, BKI, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça, vücut yağı ve TBW % değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı ($p > 0,05$), boy uzunluğu, FFM (yağsız kütle), kas kütlesi ve TBW kg (sıvı oranı) değerleri arasındaki farkın

istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). M¼dahale ¼ncesinde Probiyotik II grubunda yer alan kadın bireylerin boy uzunluğu, FFM (yağsız k¼tle) kas k¼tlesi ve TBW kg (sıvı oranı) değerleri Probiyotik I ve Plasebo grubunda yer alan kadın bireylerden daha y¼ksek bulunmuştur.

Kadın katılımcıların gruplarına g¼re m¼dahale sonrasında ¼l¼len BKI, bel ¼evresi, kalça ¼evresi, bel/kalça, v¼cut yağı ve TBW % değerleri arasında fark bulunmazken ($p>0,05$), v¼cut ağrılığı, boy uzunluğu, FFM (yağsız k¼tle), kas k¼tlesi ve TBW kg (sıvı oranı) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir ($p<0,05$). Probiyotik II grubunda yer alan kadın bireylerin m¼dahale sonrasında ¼l¼len v¼cut ağrılığı, boy uzunluğu, FFM (yağsız k¼tle), kas k¼tlesi ve TBW kg (sıvı oranı) değerleri Probiyotik I ve Plasebo grubunda yer alan kadın bireylerden daha y¼ksektir.

Probiyotik I grubunda yer alan kadın bireylerin m¼dahale ¼ncesi ve sonrası BKI, v¼cut yağ, FFM (yağsız k¼tle), TBW kg (sıvı oranı) ve TBW % değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Probiyotik I grubu kadın bireylerin BKI, v¼cut yağ, kas k¼tlesi değerleri m¼dahale sonrasında artarken, FFM (yağsız k¼tle), TBW kg (sıvı oranı) ve TBW % değerleri azalmıştır.

Probiyotik II grubunda yer alan kadın bireylerin m¼dahale ¼ncesi ve sonrası antropometrik ¼l¼mleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı d¼zeyde olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$).

Plasebo grupta yer alan kadın katılımcıların m¼dahale sonrası ¼l¼len TBW % değerlerinin m¼dahale ¼ncesine g¼re istatistiksel olarak anlamlı d¼zeyde d¼ř¼k olduğu saptanırken ($p<0,05$), diğer antropometrik ¼l¼mleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.3.2. Katılımcıların antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması (erkek)

Kan Parametreleri	Grup	Müdahale Öncesi			Müdahale Sonrası		
		$\bar{x}\pm s$	p_1	Fark	$\bar{x}\pm s$	p_2	Fark p_3
Vücut ağırlığı (kg)	Probiyotik I	70,3 ± 12,2	0,719		70,49 ± 11,92	0,787	0,271
	Probiyotik II	70 ± 7,49			70 ± 8,02		1,000
	Plasebo	67,42 ± 6,31			68,14 ± 6,01		0,442
BKI (kg/m ²)	Probiyotik I	25,29 ± 6,42	0,832		25,77 ± 6,7	0,792	0,173
	Probiyotik II	26,88 ± 10,8			27,12 ± 10,08		0,600
Bel çevresi (cm)	Plasebo	28,32 ± 8,75			29,18 ± 8,71		0,390
	Probiyotik I	81,14 ± 13,58	0,674		81,43 ± 13,53	0,622	0,157
	Probiyotik II	86,17 ± 5,64			86,88 ± 5,87		0,317
Kalça çevresi (cm)	Plasebo	83 ± 8,83			83,4 ± 9,34		0,157
	Probiyotik I	99 ± 11,59	0,397		99 ± 11,59	0,397	1,000
	Probiyotik II	99,33 ± 5,54			99,33 ± 5,54		1,000
Bel/kalça çevresi	Plasebo	103,8 ± 5,93			103,8 ± 5,93		1,000
	Probiyotik I	0,82 ± 0,07	0,573		0,82 ± 0,07	0,573	1,000
Vücut yağ (kg)	Probiyotik II	0,78 ± 0,06			0,78 ± 0,06		1,000
	Plasebo	0,8 ± 0,06			0,8 ± 0,06		1,000
	Probiyotik I	17,47 ± 3,84	0,168		17,84 ± 3,53	0,143	0,271
FFM (yağsız kütle)	Probiyotik II	18,98 ± 9,22			19,43 ± 9,7		0,141
	Plasebo	22,66 ± 2,14			23,14 ± 2,36		0,420
Kas kütlesi	Probiyotik I	52,83 ± 11,98	0,612		52,7 ± 11,88	0,664	0,674
	Probiyotik II	50,7 ± 6,34			50,28 ± 6,65		0,045*
	Plasebo	46,34 ± 7,06			46,62 ± 7,07		0,042*
TBW (sıvı oranı) kg	Probiyotik I	50,71 ± 11,75	0,554		50,4 ± 11,04	0,600	0,600
	Probiyotik II	48,15 ± 6,04			47,78 ± 6,39		0,080
	Plasebo	43,98 ± 6,74			44,24 ± 6,76		0,042*
TBW %	Probiyotik I	36,64 ± 8,21	0,642		36,67 ± 8,19	0,649	1,000
	Probiyotik II	35,45 ± 4,49			35,1 ± 4,76		0,078
	Plasebo	32,46 ± 5,32			32,7 ± 5,37		0,039*
	Probiyotik I	51,84 ± 4,94	0,264		51,7 ± 4,79	0,356	0,596
	Probiyotik II	51,17 ± 7,23			50,58 ± 7,71		0,075

(p_1 :MÖ gruplararası karşılaştırma), (p_2 :MS gruplararası karşılaştırma) (MS-MÖ grup içi karşılaştırma) * $p < 0,05$

Tablo 4.3.2. Katılımcıların antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması (IQR) (erkek)

Kan Parametreleri	Grup	Müdahale Öncesi			Müdahale Sonrası		
		IQR	p ₁	Fark	IQR	p ₂	Fark
Vücut ağırlığı (kg)	Probiyotik I	20,60	0,719		19,90	0,787	0,271
	Probiyotik II	10,23			10,33		1,000
	Plasebo	9,75			8,80		0,042*
Boy uzunluğu (cm)	Probiyotik I	16,00	0,331		16,00	0,331	1,000
	Probiyotik II	9,00			9,00		1,000
	Plasebo	19,00			19,00		1,000
BKI (kg/m ²)	Probiyotik I	7,70	0,832		10,10	0,792	0,173
	Probiyotik II	20,20			18,80		0,600
	Plasebo	14,35			14,45		0,039*
Bel çevresi (cm)	Probiyotik I	15,00	0,674		15,00	0,622	0,157
	Probiyotik II	9,75			10,00		0,317
	Plasebo	17,00			18,00		0,157
Kalça çevresi (cm)	Probiyotik I	17,00	0,397		17,00	0,397	1,000
	Probiyotik II	7,00			7,00		1,000
	Plasebo	11,00			11,00		1,000
Bel/kalça çevresi	Probiyotik I	0,14	0,573		0,14	0,573	1,000
	Probiyotik II	0,13			0,13		1,000
	Plasebo	0,10			0,10		1,000
Vücut yağ (kg)	Probiyotik I	5,70	0,168		4,50	0,143	0,271
	Probiyotik II	15,75			16,48		0,141
	Plasebo	3,90			4,25		0,042*
FFM (yağsız kütle)	Probiyotik I	20,10	0,612		19,30	0,664	0,674
	Probiyotik II	10,63			10,70		0,045*
	Plasebo	11,10			11,15		0,042*
Kas kütlesi	Probiyotik I	19,10	0,554		17,50	0,600	0,600
	Probiyotik II	10,13			10,25		0,080
	Plasebo	10,60			10,65		0,042*
TBW (sıvı oranı) kg	Probiyotik I	13,20	0,642		13,30	0,649	1,000
	Probiyotik II	7,23			7,18		0,078
	Plasebo	8,50			8,60		0,039*
TBW %	Probiyotik I	4,30	0,264		6,00	0,356	0,596
	Probiyotik II	12,38			13,50		0,075
	Plasebo	4,65			4,35		0,066

(p₁:MÖ gruplararası karşılaştırma), (p₂:MS gruplararası karşılaştırma) (MS-MÖ grup içi karşılaştırma)

*p<0,05

Tablo 4.3.2’de araştırmaya dahil edilen erkek bireylerin antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılmasına ilişkin bulgular gösterilmiştir.

Araştırmaya katılan erkek bireylerin gruplarına göre müdahale öncesi antropometrik ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Benzer şekilde erkek bireylerin müdahale sonrası ölçülen antropometrik ölçümlerinin de gruplarına göre anlamlı düzeyde farklılık göstermediği tespit edilmiştir ($p>0,05$).

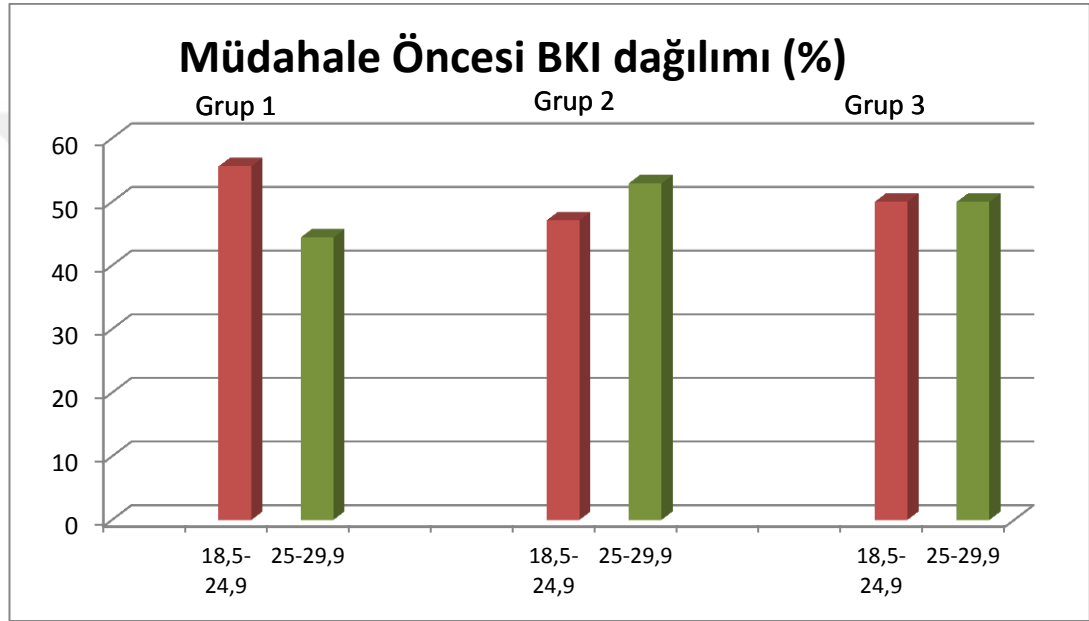
Probiyotik I grubunda yer alan erkek bireylerin müdahale öncesi ve sonrası antropometrik ölçümleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

Probiyotik II grubu erkek bireylerin müdahale öncesi ve sonrası FFM (yağsız kütle) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanırken ($p<0,05$), diğer antropometrik ölçümlerinin anlamlı düzeyde değişmediği görülmüştür ($p>0,05$). Probiyotik II grubu erkek bireylerin müdahale sonrası FFM (yağsız kütle) değerleri azalmıştır.

Araştırmaya dahil edilen Plasebo grubu erkek bireylerin müdahale öncesi ve sonrası vücut ağırlığı, BKİ, vücut yağ, FFM (yağsız kütle), kas kütlesi ve TBW kg (sıvı oranı) değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Plasebo grubu erkek bireylerin müdahale sonrası vücut ağırlığı, BKİ, vücut yağ, FFM yağsız kütle, kas kütlesi ve TBW kg (sıvı oranı) değerleri artmıştır.

Tablo 4.3.3. Katılımcıların müdahale öncesi grup içi BKİ dağılımları (toplam)

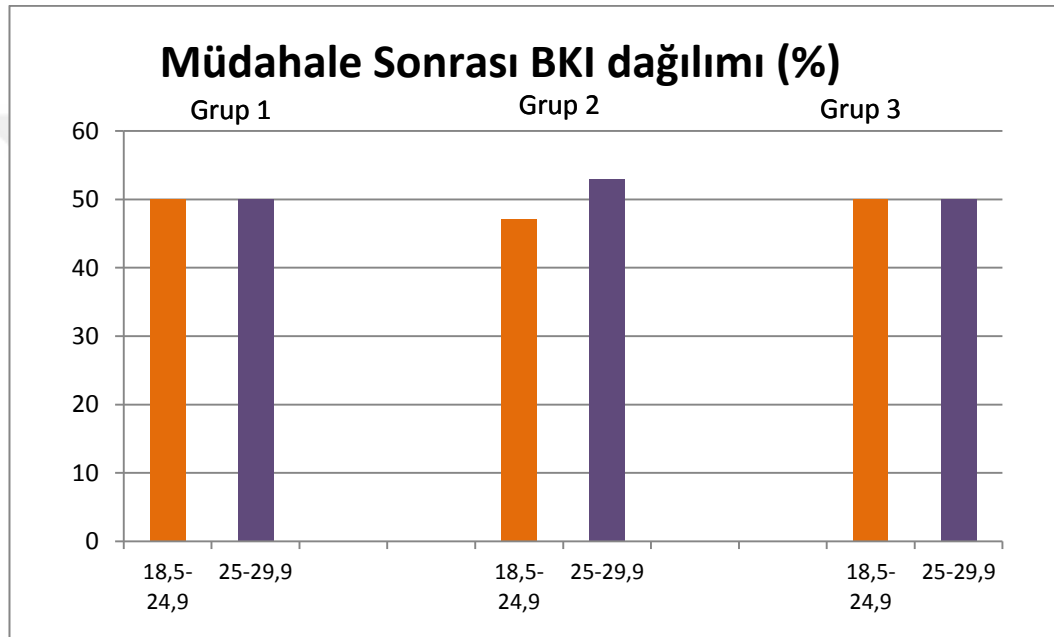
Grup	Sayı	Yüzdeler (%)
Probiyotik 1	10	55,6
	8	44,4
Toplam	18	100
Probiyotik 2	8	47,1
	9	52,9
Toplam	17	100
Probiyotik 3	8	50
	8	50
Toplam	16	100



Şekil 4.1. Katılımcıların müdahale öncesi grup içi BKİ dağılımları

Tablo 4.3.4. Katılımcıların müdahale sonrası grup içi BKİ dağılımları (toplam)

Grup	Sayı	Yüzdelerik (%)
Probiyotik 1	9	50
	9	50
Toplam	18	100
Probiyotik 2	8	47,1
	9	52,9
Toplam	17	100
Probiyotik 3	8	50
	8	50
Toplam	16	100



Şekil 4.2. Katılımcıların müdahale sonrası grup içi BKİ dağılımları

Tablo 4.4. Katılımcıların biyokimyasal ölçümlerinin karşılaştırılması (Toplam)

Kan Parametreleri	Grup	Müdahale Öncesi			Müdahale Sonrası		
		$\bar{x} \pm s$	p_1	Fark	$\bar{x} \pm s$	p_2	Fark p_3
İnsulin	Probiyotik I	10,24 ± 9,05	0,583		9,52 ± 3,86	0,402	0,372
	Probiyotik II	9,56 ± 5,4			8,47 ± 3,54		0,277
	Plasebo	8,01 ± 4,64			7,91 ± 3,97		0,877
AKŞ	Probiyotik I	97,89 ± 7,42	0,956		87,61 ± 6,39	0,188	0,000*
	Probiyotik II	100,76 ± 18,55			90,59 ± 11,81		0,000*
	Plasebo	97,06 ± 8,24			92,06 ± 6,77		0,003*
HOMA-IR	Probiyotik I	2,48 ± 0,55	0,756		2,05 ± 0,59	0,384	0,004*
	Probiyotik II	2,37 ± 0,48			1,89 ± 0,28		0,002*
	Plasebo	1,91 ± 0,32			1,80 ± 0,27		0,089
Total Kolesterol	Probiyotik I	241 ± 37,22	0,232		215,39 ± 42,86	0,455	0,001*
	Probiyotik II	226 ± 30,74			201,47 ± 31,18		0,002*
	Plasebo	221,63 ± 34,81			215,31 ± 33,63		0,088
LDL-kolesterol	Probiyotik I	156,5 ± 36,08	0,168		156 ± 40,51	0,230	0,862
	Probiyotik II	143,35 ± 29,03			137,82 ± 30,4		0,142
	Plasebo	136,19 ± 37,1			134,75 ± 33,78		0,451
HDL-kolesterol	Probiyotik I	57,67 ± 13,61	0,287		56,22 ± 13,33	0,819	0,200
	Probiyotik II	63,41 ± 9,64			59 ± 10,95		0,09
	Plasebo	59,81 ± 12,5			59,19 ± 11,43		0,815
Trigliserit	Probiyotik I	151 ± 72,1	0,002*	1-3	123,89 ± 69,78	0,451	0,004*
	Probiyotik II	121,71 ± 37,61			96,82 ± 29,9		0,006*
	Plasebo	83,81 ± 21,03			88,81 ± 26,84		0,776
hs-CRP	Probiyotik I	0,24 ± 0,22	0,519		0,23 ± 0,17	0,014*	2-3 0,777
	Probiyotik II	0,25 ± 0,22			0,28 ± 0,26		0,410
	Plasebo	0,19 ± 0,16			0,18 ± 0,13		0,280
Homosistein	Probiyotik I	13,76 ± 8,6	0,089		11,77 ± 6,37	0,235	0,085
	Probiyotik II	9,68 ± 3,03			8,78 ± 2,78		0,044*
	Plasebo	8,83 ± 2,11			9,64 ± 2,13		0,006*
LDL-kol/ HDL-kol	Probiyotik I	2,9 ± 1,08	0,189		2,98 ± 1,19	0,125	0,661
	Probiyotik II	2,29 ± 0,49			2,38 ± 0,56		0,174
	Plasebo	2,36 ± 0,67			2,33 ± 0,61		0,949
Total kolesterol/ HDL kolesterol	Probiyotik I	4,43 ± 1,39	0,204		4,06 ± 1,39	0,456	0,014*
	Probiyotik II	3,61 ± 0,55			3,48 ± 0,58		0,171
	Plasebo	3,82 ± 0,76			3,74 ± 0,69		0,801

(p_1 : MÖ gruplararası karşılaştırma), (p_2 : MS gruplararası karşılaştırma) (MS-MÖ grubu içi karşılaştırma)

* $p < 0,05$

Tablo 4.4.1. Katılımcıların biyokimyasal ölçümlerinin karşılaştırılması (IQR) (Toplam)

Kan Parametreleri	Grup	Müdahale Öncesi			Müdahale Sonrası			
		IQR	p ₁	Fark	IQR	p ₂	Fark	p ₃
İnsulin	Probiyotik I	3,48	0,583		6,88	0,402		0,372
	Probiyotik II	6,25			6,75			0,277
	Plasebo	5,50			4,43			0,877
AKŞ	Probiyotik I	12,50	0,956		8,50	0,188		0,000*
	Probiyotik II	10,50			13,50			0,000*
	Plasebo	13,00			12,00			0,003*
Toplam Kolesterol	Probiyotik I	39,75	0,232		33,00	0,455		0,001*
	Probiyotik II	55,50			44,00			0,002*
	Plasebo	44,00			43,25			0,088
LDL-kolesterol	Probiyotik I	44,50	0,168		37,75	0,230		0,862
	Probiyotik II	54,50			46,50			0,142
	Plasebo	43,75			41,00			0,451
HDL-kolesterol	Probiyotik I	21,25	0,287		15,75	0,819		0,200
	Probiyotik II	14,00			17,00			0,009*
	Plasebo	18,00			18,00			0,815
Trigliserit	Probiyotik I	124,00	0,002*	1-3	107,25	0,451		0,004*
	Probiyotik II	59,50			30,50			0,006*
	Plasebo	33,50			40,25			0,776
CRP	Probiyotik I	0,21	0,519		0,22	0,014*	2-3	0,777
	Probiyotik II	0,26			0,20			0,410
	Plasebo	0,10			0,01			0,028*
Homosistein	Probiyotik I	7,97	0,089		5,14	0,235		0,085
	Probiyotik II	5,19			3,94			0,044*
	Plasebo	3,23			2,80			0,006*
LDL-kol/ HDL-kol	Probiyotik I	1,45	0,189		0,93	0,125		0,661
	Probiyotik II	0,60			0,75			0,174
	Plasebo	1,00			0,75			0,949
Total kolesterol/ HDL kolesterol	Probiyotik I	2,30	0,204		1,10	0,456		0,014*
	Probiyotik II	0,70			0,70			0,171
	Plasebo	1,35			1,15			0,801

(p₁:MÖ gruplararası karşılaştırma), (p₂:MS gruplararası karşılaştırma) (MS-MÖ grup içi karşılaştırma)
*p<0,05

Tablo 4.4 ve 4.4.1’de araştırma kapsamına alınan bireylerin Biyokimyasal ölçümlerinin karşılaştırılmasına ilişkin bulgular verilmiştir.

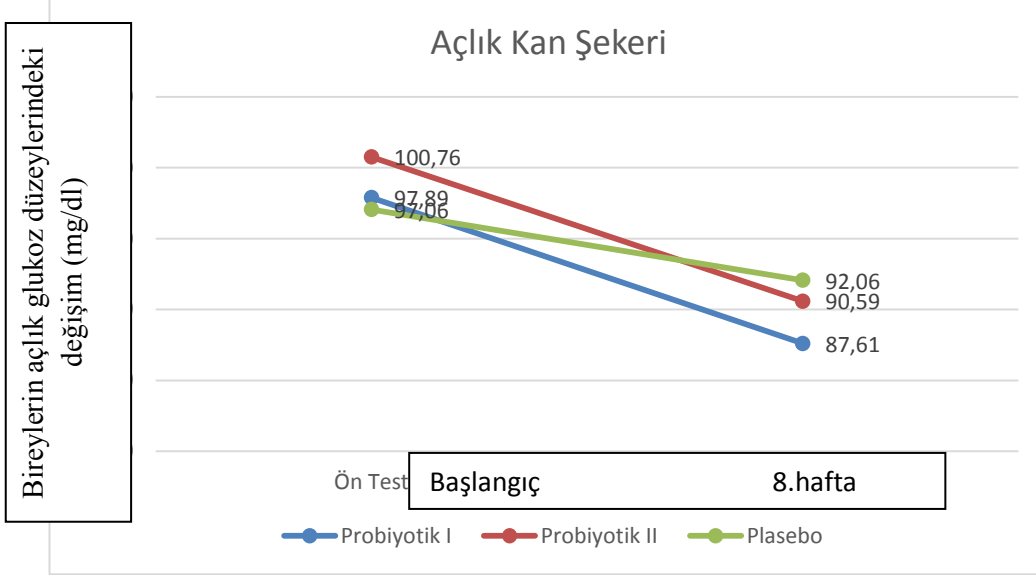
Katılımcıların gruplarına göre müdahale öncesi trigliserid değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Probiyotik I grubu bireylerin müdahale öncesi trigliserit değerleri Plasebo grubu bireylerden anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Katılımcıların gruplarına göre müdahale öncesi ölçülen diğer biyokimyasal parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

Araştırma kapsamına alınan bireylerin gruplarına göre müdahale sonrası hs-CRP değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Probiyotik II grubu bireylerin müdahale sonrası hs-CRP değerleri Plasebo grubu bireylerden anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Katılımcıların gruplarına göre müdahale öncesi ölçülen diğer biyokimyasal parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir.

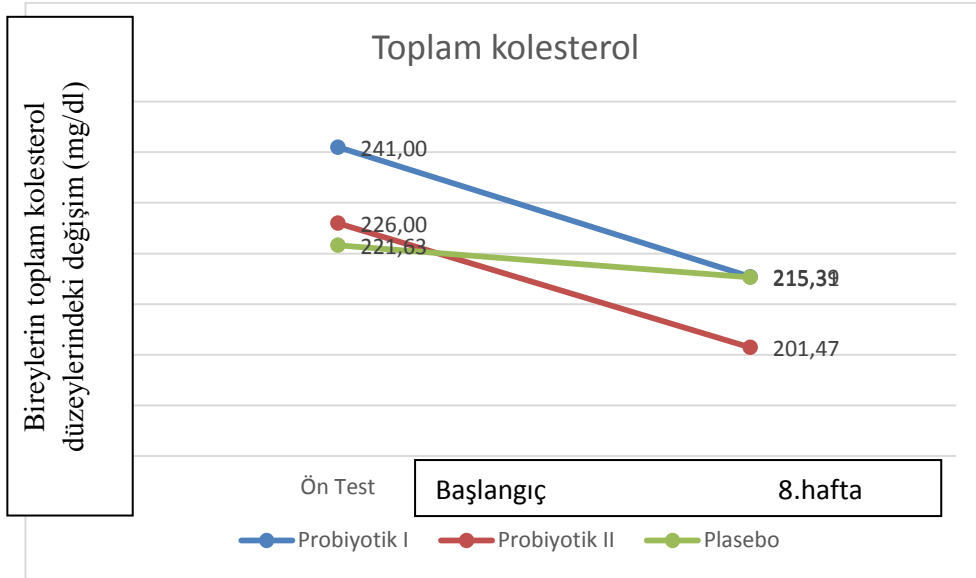
Araştırmaya katılan Probiyotik I grubunda yer alan bireylerin müdahale öncesi ve sonrası AKŞ, HOMA-IR, kolesterol, trigliserit ve Total kolesterol/HDL kolesterol değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Probiyotik I grubu bireylerin müdahale sonrası AKŞ (şekil 4.1), kolesterol (şekil 4.2), trigliserit (şekil 4.3), HOMA-IR ve Total kolesterol/HDL kolesterol değerlerinin azaldığı görülmüştür (şekil 4.).

Probiyotik II grubunda yer alan katılımcıların müdahale öncesi ve sonrası AKŞ, HOMA-IR, kolesterol, HDL, trigliserit ve homosistein değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Probiyotik II grubunda yer alan bireylerin müdahale sonrası ölçülen AKŞ (şekil 4.1), kolesterol (şekil 4.2), HDL, trigliserit (şekil 4.3), HOMA-IR ve homosistein (şekil 4.4) değerleri müdahale öncesine göre daha düşük bulunmuştur.

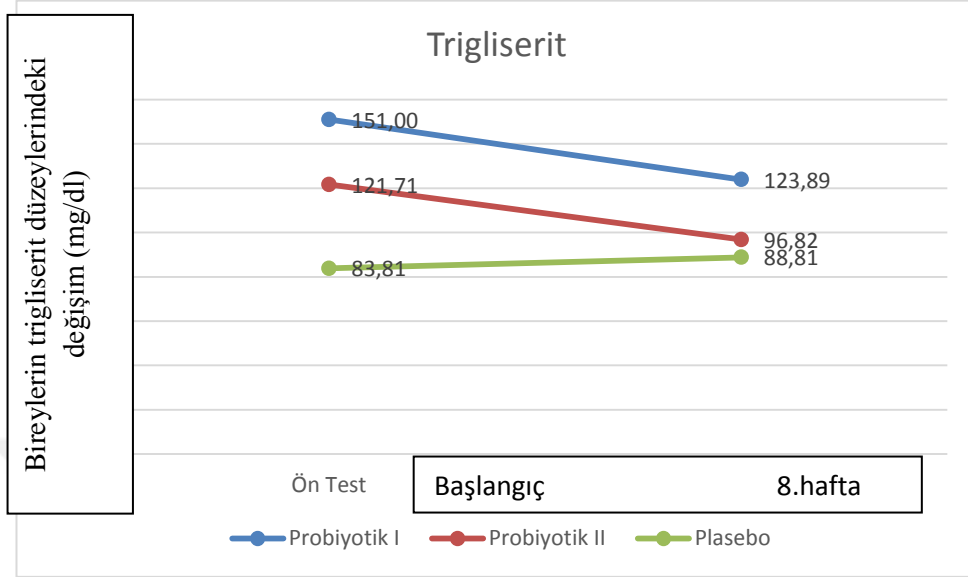
Plasebo grubunda yer alan bireylerin müdahale öncesi ve sonrası AKŞ, hs-CRP ve homosistein değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Plasebo grubu bireylerin müdahale sonrası AKŞ ve hs-CRP değerleri azalırken, homosistein değerlerinin arttığı görülmüştür.



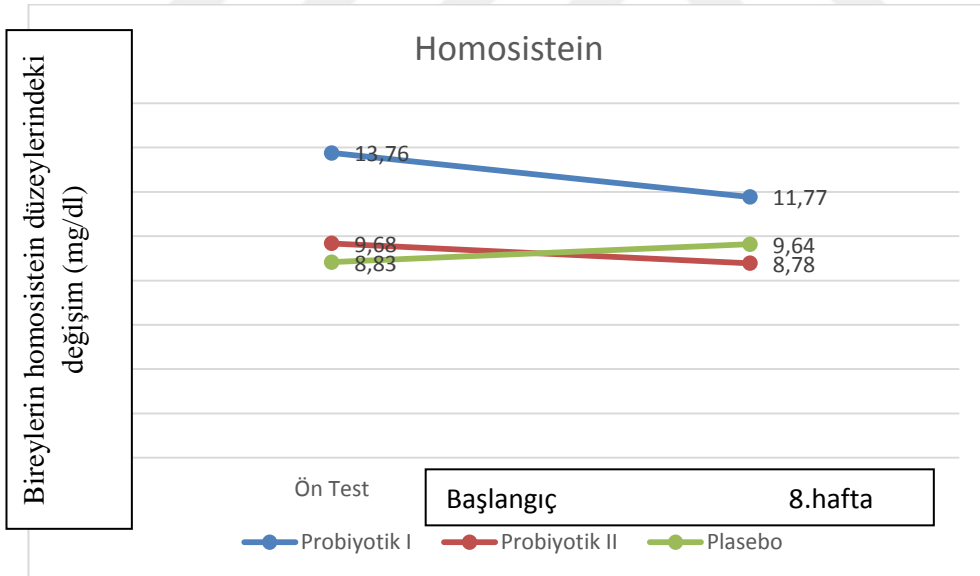
Şekil 4.3. Probiyotik I, probiyotik II ve plasebo grubunda bulunan bireylerin açlık glukoz şekeri düzeylerindeki değişim



Şekil 4.4. Probiyotik I, probiyotik II ve plasebo grubunda bulunan bireylerin toplam kolesterol düzeylerindeki değişim



Şekil 4.5. Probiyotik I, probiyotik II ve plasebo grubunda bulunan bireylerin trigliserit düzeylerindeki değişim



Şekil 4.6. Probiyotik I, probiyotik II ve plasebo grubunda bulunan bireylerin homosistein düzeylerindeki değişim

Tablo 4.5. Katılımcıların biyokimyasal ölçümlerinin karşılaştırılması (Kadın)

Kan Parametreleri	Grup	Müdahale Öncesi			Müdahale Sonrası		
		$\bar{x} \pm s$	p_1	Fark	$\bar{x} \pm s$	p_2	Fark
İnsulin	Probiyotik I	7,27 ± 2,53	0,437		8,95 ± 3,05	0,273	0,026*
	Probiyotik II	8,85 ± 4,55			8,54 ± 3,63		0,756
	Plasebo	6,98 ± 4,17			6,73 ± 2,73		0,505
AKŞ	Probiyotik I	95,18 ± 6,37	0,921		87,55 ± 5,28	0,329	0,003*
	Probiyotik II	96,27 ± 8,5			85,36 ± 8,42		0,003*
	Plasebo	95,55 ± 8,91			89,55 ± 6,35		0,010*
HOMA-IR	Probiyotik I	1,70 ± 0,25	0,448		1,93 ± 0,39	0,534	0,680
	Probiyotik II	2,10 ± 0,38			1,80 ± 0,28		0,002*
	Plasebo	1,65 ± 0,22			1,49 ± 0,17		0,040*
Toplam Kolesterol	Probiyotik I	249,18 ± 41,92	0,088		225,73 ± 44,3	0,550	0,014*
	Probiyotik II	226,73 ± 31,8			203,09 ± 38,18		0,021*
	Plasebo	214 ± 23,18			212,55 ± 24,32		0,722
LDL-kolesterol	Probiyotik I	162,27 ± 43,02	0,164		158,73 ± 49,12	0,363	0,894
	Probiyotik II	142,27 ± 31,38			138,18 ± 36,14		0,350
	Plasebo	129,55 ± 31,43			130,09 ± 26,06		0,767
HDL-kolesterol	Probiyotik I	61,45 ± 12,42	0,157		60,73 ± 12,26	0,752	0,507
	Probiyotik II	67,27 ± 7,6			63,64 ± 10,45		0,026*
	Plasebo	60,73 ± 13,35			60,64 ± 13,04		0,964
Trigliserit	Probiyotik I	139,09 ± 63,98	0,030*	1-3	118,36 ± 65,83	0,357	0,059
	Probiyotik II	107,18 ± 27,95			81,91 ± 16,7		0,008*
	Plasebo	82 ± 20,46			84,82 ± 23,59		0,683
hs-CRP	Probiyotik I	0,18 ± 0,09	0,065		0,23 ± 0,21	0,007*	2-3 0,237
	Probiyotik II	0,32 ± 0,25			0,34 ± 0,31		0,779
	Plasebo	0,14 ± 0,08			0,12 ± 0,07		0,144
Homosistein	Probiyotik I	12,69 ± 9,38	0,680		11,71 ± 7,24	0,599	0,859
	Probiyotik II	9,84 ± 2,82			8,85 ± 2,81		0,091
	Plasebo	9,26 ± 1,98			10,15 ± 1,93		0,028*
LDL-kol/ HDL-kol	Probiyotik I	2,82 ± 1,24	0,385		2,81 ± 1,35	0,407	0,558
	Probiyotik II	2,13 ± 0,45			2,19 ± 0,51		0,478
	Plasebo	2,24 ± 0,66			2,23 ± 0,61		0,951
Total kolesterol/ HDL kolesterol	Probiyotik I	4,26 ± 1,46	0,181		3,93 ± 1,42	0,291	0,011*
	Probiyotik II	3,39 ± 0,45			3,22 ± 0,46		0,085
	Plasebo	3,65 ± 0,69			3,65 ± 0,74		0,877

(p_1 :MÖ gruplararası karşılaştırma), (p_2 :MS gruplararası karşılaştırma) (MS-MÖ grubu içi karşılaştırma)

* $p < 0,05$

Tablo 4.5.1. Katılımcıların biyokimyasal ölçümlerinin karşılaştırılması (IQR) (Kadın)

Kan Parametreleri	Grup	Müdahale Öncesi			Müdahale Sonrası		
		IQR	p ₁	Fark	IQR	p ₂	Fark
İnsulin	Probiyotik I	3,90	0,437		6,50	0,273	0,026*
	Probiyotik II	5,60			7,30		0,756
	Plasebo	1,50			2,20		0,505
AKŞ	Probiyotik I	10,00	0,921		7,00	0,329	0,003*
	Probiyotik II	13,00			15,00		0,003*
	Plasebo	13,00			10,00		0,010*
Toplam Kolesterol	Probiyotik I	50,00	0,088		35,00	0,550	0,014*
	Probiyotik II	61,00			78,00		0,021*
	Plasebo	30,00			35,00		0,722
LDL-kolesterol	Probiyotik I	49,00	0,164		56,00	0,363	0,894
	Probiyotik II	61,00			60,00		0,350
	Plasebo	44,00			32,00		0,767
HDL-kolesterol	Probiyotik I	25,00	0,157		20,00	0,752	0,507
	Probiyotik II	8,00			14,00		0,026*
	Plasebo	18,00			22,00		0,964
Trigliserit	Probiyotik I	90,00	0,030*	1-3	113,00	0,357	0,059
	Probiyotik II	58,00			34,00		0,008*
	Plasebo	32,00			39,00		0,683
CRP	Probiyotik I	0,19	0,065		0,24	0,007*	2-3 0,237
	Probiyotik II	0,37			0,28		0,779
	Plasebo	0,08			0,00		0,144
Homosistein	Probiyotik I	4,89	0,680		4,45	0,599	0,859
	Probiyotik II	3,49			3,42		0,091
	Plasebo	3,42			2,10		0,028*
LDL-kol/ HDL-kol	Probiyotik I	1,10	0,385		1,00	0,407	0,558
	Probiyotik II	0,70			0,90		0,478
	Plasebo	1,20			0,70		0,951
Total kolesterol/ HDL kolesterol	Probiyotik I	1,20	0,181		1,00	0,291	0,011*
	Probiyotik II	0,70			0,60		0,085
	Plasebo	1,30			1,50		0,877

(p₁:MÖ gruplararası karşılaştırma), (p₂:MS gruplararası karşılaştırma) (MS-MÖ grup içi karşılaştırma)
*p<0,05

Tablo 4.5. ve 4.5.1’de araştırmaya katılan kadın bireylerin Biyokimyasal ölçümlerinin karşılaştırılmasına ilişkin bulgular gösterilmiştir.

Araştırmaya alınan kadın bireylerin gruplarına göre müdahale öncesi trigliserid değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu

görülmüştür ($p<0,05$). Probiyotik I grubu kadın bireylerin müdahale öncesi trigliserit değerleri Plasebo grubu kadın bireylerden anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Kadın katılımcıların gruplarına göre müdahale öncesi ölçülen diğer biyokimyasal parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

Kadın bireylerin gruplarına göre müdahale sonrası hs-CRP değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Probiyotik II grubunda yer alan kadın bireylerin müdahale sonrası hs-CRP değerleri Plasebo grubu kadın bireylerden anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Kadın bireylerin gruplarına göre müdahale öncesi ölçülen diğer biyokimyasal parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir.

Probiyotik I grubunda yer alan kadın bireylerin müdahale öncesi ve sonrası insülin, AKŞ, kolesterol ve Total kolesterol/HDL kolesterol değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Probiyotik I grubu kadın bireylerin müdahale sonrası insülin ve HOMA-IR değerlerinin arttığı, AKŞ, kolesterol ve Total kolesterol/HDL kolesterol değerlerinin azaldığı görülmüştür.

Probiyotik II grubunda olan kadın bireylerin müdahale öncesi ve sonrası AKŞ, HOMA-IR, kolesterol, HDL ve trigliserit değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Probiyotik II grubunda yer alan kadın bireylerin müdahale sonrası ölçülen AKŞ, kolesterol, HDL ve trigliserit değerleri müdahale öncesine göre azalmıştır.

Plasebo grubunda yer alan kadın bireylerin müdahale öncesi ve sonrası AKŞ, HOMA-IR ve homosistein değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Plasebo grubu kadın bireylerin müdahale sonrası AKŞ değerlerinin (şekil 4.1) ve HOMA-IR azaldığı (şekil 4.4), homosistein değerlerinin arttığı (şekil 4.5) saptanmıştır.

Tablo 4.6 Katılımcıların biyokimyasal ölçümlerinin karşılaştırılması (Erkek)

Kan Parametreleri	Grup	Müdahale Öncesi			Müdahale Sonrası		
		$\bar{x} \pm s$	p_1	Fark	$\bar{x} \pm s$	p_2	Fark p_3
İnsulin	Probiyotik I	14,91 ± 13,41	0,978		10,43 ± 5	0,644	0,398
	Probiyotik II	10,85 ± 6,98			8,35 ± 3,7		0,104
	Plasebo	10,28 ± 5,3			10,52 ± 5,31		0,500
AKŞ	Probiyotik I	102,14 ± 7,34	0,882		87,71 ± 8,32	0,033*	1-2 0,018*
	Probiyotik II	109 ± 28,82			100,17 ± 11,58		0,072
	Plasebo	100,4 ± 5,98			97,6 ± 3,91		0,104
HOMA-IR	Probiyotik I	3,75 ± 1,37	0,517		2,25 ± 0,98	0,272	0,000*
	Probiyotik II	2,92 ± 1,18			2,06 ± 0,76		0,000*
	Plasebo	2,54 ± 0,92			2,52 ± 0,86		0,890
Total Kolesterol	Probiyotik I	228,14 ± 26,1	0,796		199,14 ± 37,81	0,743	0,063
	Probiyotik II	224,67 ± 31,6			198,5 ± 13,41		0,028*
	Plasebo	238,4 ± 51,87			221,4 ± 51,93		0,043*
LDL-kolesterol	Probiyotik I	147,43 ± 21,14	0,939		151,71 ± 24,38	0,605	0,735
	Probiyotik II	145,33 ± 26,85			137,17 ± 18,56		0,249
	Plasebo	150,8 ± 48,01			145 ± 48,89		0,043*
HDL-kolesterol	Probiyotik I	51,71 ± 14,15	0,569		49,14 ± 12,54	0,385	0,235
	Probiyotik II	56,33 ± 9,44			50,5 ± 5,58		0,138
	Plasebo	57,8 ± 11,54			56 ± 6,82		0,892
Trigliserit	Probiyotik I	169,71 ± 85,09	0,075		132,57 ± 80,2	0,559	0,028*
	Probiyotik II	148,33 ± 40,61			124,17 ± 30,26		0,173
	Plasebo	87,8 ± 24,15			97,6 ± 34,21		0,893
hs-CRP	Probiyotik I	0,34 ± 0,32	0,147		0,23 ± 0,08	0,370	0,499
	Probiyotik II	0,14 ± 0,07			0,17 ± 0,07		0,197
	Plasebo	0,3 ± 0,24			0,28 ± 0,21		0,109
Homosistein	Probiyotik I	15,43 ± 7,59	0,075		11,86 ± 5,23	0,302	0,043*
	Probiyotik II	9,37 ± 3,66			8,65 ± 2,99		0,345
	Plasebo	7,88 ± 2,29			8,49 ± 2,33		0,066
LDL-kol/ HDL-kol	Probiyotik I	3,03 ± 0,82	0,391		3,24 ± 0,9	0,359	0,271
	Probiyotik II	2,58 ± 0,45			2,73 ± 0,49		0,293
	Plasebo	2,62 ± 0,68			2,54 ± 0,61		0,891
Total kolesterol/ HDL kolesterol	Probiyotik I	4,69 ± 1,32	0,733		4,26 ± 1,42	0,926	0,352
	Probiyotik II	4,02 ± 0,5			3,97 ± 0,46		0,598
	Plasebo	4,18 ± 0,88			3,94 ± 0,56		0,715

(p_1 :MÖ gruplararası karşılaştırma), (p_2 :MS gruplararası karşılaştırma) (MS-MÖ grubu içi karşılaştırma)

* $p < 0,05$

Tablo 4.6.1. Katılımcıların biyokimyasal ölçümlerinin karşılaştırılması (IQR (Erkek))

Kan Parametreleri	Grup	Müdahale Öncesi			Müdahale Sonrası			
		IQR	p ₁	Fark	IQR	p ₂	Fark	p ₃
İnsulin	Probiyotik I	18,00	0,583		8,90	0,402		0,372
	Probiyotik II	9,43			6,55			0,277
	Plasebo	9,35			9,00			0,877
AKŞ	Probiyotik I	12,00	0,956		13,00	0,188		0,000*
	Probiyotik II	26,00			16,00			0,000*
	Plasebo	8,50			6,00			0,003*
Total Kolesterol	Probiyotik I	37,00	0,232		54,00	0,455		0,001*
	Probiyotik II	54,25			23,00			0,002*
	Plasebo	89,50			95,50			0,088
LDL-kolesterol	Probiyotik I	37,00	0,168		32,00	0,230		0,862
	Probiyotik II	48,75			27,75			0,142
	Plasebo	84,00			87,00			0,451
HDL-kolesterol	Probiyotik I	23,00	0,287		19,00	0,819		0,200
	Probiyotik II	18,75			9,25			0,009*
	Plasebo	22,50			11,00			0,815
Trigliserit	Probiyotik I	171,00	0,002*	1-3	153,00	0,451		0,004*
	Probiyotik II	79,50			61,00			0,006*
	Plasebo	45,00			64,50			0,776
CRP	Probiyotik I	0,32	0,519		0,13	0,014*	2-3	0,777
	Probiyotik II	0,10			0,13			0,410
	Plasebo	0,42			0,29			0,028*
Homosistein	Probiyotik I	11,73	0,089		6,78	0,235		0,085
	Probiyotik II	6,79			3,72			0,044*
	Plasebo	4,16			4,39			0,006*
LDL-kol/ HDL-kol	Probiyotik I	1,50	0,189		1,50	0,125		0,661
	Probiyotik II	0,80			0,93			0,174
	Plasebo	1,30			1,00			0,949
Total kolesterol/ HDL kolesterol	Probiyotik I	2,60	0,204		1,80	0,456		0,014*
	Probiyotik II	0,93			0,95			0,171
	Plasebo	1,65			1,05			0,801

(p₁:MÖ gruplararası karşılaştırma), (p₂:MS gruplararası karşılaştırma) (MS-MÖ grup içi karşılaştırma)

*p<0,05

Araştırma kapsamına alınan erkek bireylerin Biyokimyasal ölçümlerinin karşılaştırılmasına ilişkin bulgular Tablo 4.6.ve 4.6.1’de gösterilmiştir.

Erkek katılımcıların gruplarına göre müdahale öncesi ölçülen biyokimyasal parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$). Müdahale öncesi erkek bireylerin gruplarına göre tüm biyokimyasal parametreleri benzerdir.

Araştırmaya dahil edilen bireylerin gruplarına göre müdahale sonrası AKŞ değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Probiyotik II grubunda yer alan erkek bireylerin müdahale sonrası AKŞ değerleri Probiyotik I grubunda yer alan erkek bireylerden anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Araştırmaya katılan erkek bireylerin gruplarına göre müdahale öncesi ölçülen diğer biyokimyasal parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$).

Probiyotik I grubunda yer alan erkek bireylerin müdahale öncesi ve sonrası AKŞ, HOMA-IR, trigliserit ve homosistein değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Probiyotik I grubu erkek bireylerin müdahale sonrası AKŞ, trigliserit ve homosistein değerlerinin azaldığı saptanmıştır.

Probiyotik II grubu olan erkek bireylerin müdahale öncesi ve sonrası HOMA-IR ve kolesterol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Probiyotik II grubunda yer alan erkek bireylerin müdahale sonrası kolesterol değerleri müdahale öncesine göre daha düşük bulunmuştur.

Araştırma kapsamına alınan Plasebo grubu erkek bireylerin müdahale öncesi ve sonrası kolesterol ve LDL değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Araştırmaya katılan Plasebo grubunda yer alan erkek bireylerin müdahale sonrası kolesterol ve LDL değerlerinin azaldığı görülmüştür.

Tablo 4.7. Katılımcıların enerji ve besin ögesi ölçümlerinin karşılaştırılması (Kadın)

Kan Parametreleri	Grup	Müdahale Öncesi			Müdahale Sonrası			
		$\bar{x} \pm s$	p_1	Fark	$\bar{x} \pm s$	p_2	Fark	p_3
Enerji (kcal)	Probiyotik I	1378,63 ± 197,96	0,005*	1-2	1376,35 ± 177,8	0,003*	1-2	0,657
	Probiyotik II	2131,4 ± 1217,56		2-3	2134,61 ± 1235,84		2-3	0,594
	Plasebo	1547,58 ± 299,87			1574,16 ± 292,6			0,182
Protein (g)	Probiyotik I	73,31 ± 13,26	0,190		70,34 ± 16,15	0,037*	1-2	0,286
	Probiyotik II	96,93 ± 57,04			107,02 ± 54,62		2-3	0,033*
	Plasebo	83,29 ± 14,67			81,88 ± 18,92			0,722
Protein (%)	Probiyotik I	21,82 ± 3,16	0,025*	1-2	20,82 ± 3,49	0,819		0,198
	Probiyotik II	18,91 ± 1,97		2-3	21,09 ± 2,51			0,022*
	Plasebo	22,36 ± 3,23			21,45 ± 3,39			0,257
Yağ (g)	Probiyotik I	51,7 ± 8,12	0,030*	1-2	53,08 ± 6,96	0,280		0,182
	Probiyotik II	71,36 ± 33,75		2-3	69,19 ± 38,9			0,182
	Plasebo	53,81 ± 9,09			55,43 ± 10,82			0,328
Yağ (%)	Probiyotik I	33,55 ± 4,82	0,300		34,36 ± 3,17	0,008*	1-2	0,411
	Probiyotik II	30,91 ± 3,11			29,45 ± 2,07		2-3	0,065
	Plasebo	31,55 ± 4,74			31,55 ± 4,84			1,000
Karbonhidrat (g)	Probiyotik I	150,82 ± 32,25	0,003*	1-2	150,15 ± 25,91	0,003*	1-2	0,722
	Probiyotik II	255,75 ± 152,22		2-3	256,85 ± 154,94		2-3	0,594
	Plasebo	170,99 ± 44,93			176,63 ± 42,28			0,534
Karbonhidrat (%)	Probiyotik I	44,64 ± 5,32	0,053		44,55 ± 4,99	0,039*	1-2	0,672
	Probiyotik II	49,45 ± 3,93			49,55 ± 2,88		2-3	0,959
	Plasebo	45 ± 5,14			45,64 ± 6,7			0,878
Lif (g)	Probiyotik I	30,7 ± 14,23	0,276		22,53 ± 5,21	0,004*	1-2	0,182
	Probiyotik II	42,88 ± 35,44			33,24 ± 9,16			0,213
	Plasebo	28,06 ± 10,49			29,63 ± 11,49			0,374
Suda çözm. lif (g)	Probiyotik I	15,73 ± 5,66	0,067		14,81 ± 3,55	0,001*	1-2	0,859
	Probiyotik II	23,08 ± 10,77			22,63 ± 6,74			0,534
	Plasebo	18,42 ± 6,75			18,73 ± 5,71			0,859
Suda çözb. lif (g)	Probiyotik I	7,61 ± 3,14	0,149		6,35 ± 1,41	0,003*	1-2	0,155
	Probiyotik II	10,36 ± 5,31			10,14 ± 3,09			0,929
	Plasebo	8,84 ± 3,64			8,06 ± 4,32			0,286

(p_1 : MÖ gruplararası karşılaştırma), (p_2 : MS gruplararası karşılaştırma) (MS-MÖ grup içi karşılaştırma)

* $p < 0,05$

Tablo 4.7. Katılımcıların enerji ve besin ögesi ölçümlerinin karşılaştırılması (Kadın) (Devam)

Kan Parametreleri	Grup	Müdahale Öncesi		Müdahale Sonrası			
		$\bar{x} \pm s$	p ₁	Fark	$\bar{x} \pm s$	p ₂	Fark p ₃
Vit. A (µg)	Probiyotik I	675,29 ± 249,52	0,280		733,07 ± 284,79	0,890	0,424
	Probiyotik II	954,18 ± 419,03			946,84 ± 653,28		0,929
	Plasebo	1470,69 ± 2140,41			751,72 ± 341,5		0,477
Retinol (µg)	Probiyotik I	177,45 ± 113,6	0,699		196,63 ± 101,03	0,637	0,534
	Probiyotik II	200,84 ± 72,58			285,77 ± 253,48		0,477
	Plasebo	680,51 ± 1596,79			224,11 ± 99,16		0,790
Karoten (mg)	Probiyotik I	2,22 ± 1,18	0,831		2,1 ± 1,14	0,236	0,790
	Probiyotik II	2,58 ± 1,43			2,96 ± 1,56		0,477
	Plasebo	2,67 ± 1,34			2,47 ± 1,16		0,722
Vit. D (µg)	Probiyotik I	1,79 ± 2,87	0,753		1,15 ± 1,45	0,970	0,477
	Probiyotik II	0,72 ± 0,56			1,16 ± 1,4		0,374
	Plasebo	1,78 ± 2,83			1,24 ± 1,59		0,477
Vit.E (eşd.) (mg)	Probiyotik I	12,04 ± 4,08	0,157		9,16 ± 2,49	0,223	0,110
	Probiyotik II	16,93 ± 13,61			11,93 ± 3,97		0,110
	Plasebo	10,56 ± 1,37			9,91 ± 3,19		0,594
Vit. E (mg)	Probiyotik I	7,98 ± 1,32	0,014*	1-2	7,73 ± 2,56	0,052	0,859
	Probiyotik II	12,86 ± 6,61			10,44 ± 3,36		0,182
	Plasebo	9,12 ± 1,6			7,86 ± 2,28		0,286
Topl.fol. as. (µg)	Probiyotik I	280,24 ± 85,66	0,039*	1-2	300,1 ± 81,79	0,317	0,859
	Probiyotik II	417,82 ± 147,14			399,38 ± 176,17		0,424
	Plasebo	344,78 ± 149,26			352,03 ± 111,89		0,657
Vit. B12 (µg)	Probiyotik I	3,87 ± 1,48	0,439		3,46 ± 1,52	0,081	0,050
	Probiyotik II	5,11 ± 2,89			5,89 ± 4,66		0,534
	Plasebo	5,14 ± 3,04			4,42 ± 1,55		0,790
Vit. C (mg)	Probiyotik I	96,44 ± 39,66	0,331		109,29 ± 38,86	0,736	0,110
	Probiyotik II	142,64 ± 75,19			129,89 ± 57,88		0,424
	Plasebo	116,98 ± 28,56			116,13 ± 34,22		0,859
Potasyum (mg)	Probiyotik I	2475,26 ± 523,87	0,073		2445,76 ± 566,33	0,017*	1-2 0,929
	Probiyotik II	3369,16 ± 1137,85			3482,79 ± 1379,27		0,534
	Plasebo	2853,67 ± 634,73			2864,59 ± 709,75		0,929
Kalsiyum (mg)	Probiyotik I	711,17 ± 264,37	0,126		829,1 ± 150,27	0,113	0,110
	Probiyotik II	992,38 ± 421,45			1098,89 ± 514,23		0,374
	Plasebo	857,85 ± 276,89			1001,26 ± 239,85		0,041*
Magnezyum (mg)	Probiyotik I	401,06 ± 213,69	0,456		269,56 ± 56,48	0,008*	1-2 0,131
	Probiyotik II	506,23 ± 483,77			389,5 ± 82,03		0,722
	Plasebo	328,44 ± 105,21			344 ± 118,76		0,790
Demir (mg)	Probiyotik I	14,09 ± 6,4	0,368		9,63 ± 1,99	0,008*	1-2 0,062
	Probiyotik II	18,47 ± 17,38			15,13 ± 6,54		1,000
	Plasebo	12,19 ± 3,94			12,19 ± 4,24		0,859

(p₁:MÖ gruplararası karşılaştırma), (p₂:MS gruplararası karşılaştırma) (MS-MÖ grup içi karşılaştırma)

*p<0,05

Tablo 4.7. Katılımcıların enerji ve besin ögesi ölçümlerinin karşılaştırılması (Kadın) (Devam)

Kan Parametreleri	Grup	Müdahale Öncesi		Müdahale Sonrası			
		$\bar{x} \pm s$	p_1	Fark	$\bar{x} \pm s$	p_2	Fark p_3
Doymuş yağ as. (g)	Probiyotik I	12,45 ± 3,44	0,319		13,78 ± 2,68	0,146	0,248
	Probiyotik II	17,64 ± 8,47			21,93 ± 16,48		0,213
	Plasebo	12,93 ± 3,29			15,18 ± 3,4		0,062
Tekli doymam.y (g)	Probiyotik I	12,93 ± 2,24	0,088		12,34 ± 2,11	0,090	0,722
	Probiyotik II	19,25 ± 10,71			19,13 ± 11,64		0,859
	Plasebo	13,79 ± 3,37			13,92 ± 3,82		0,859
Çoklu doymam.y (g)	Probiyotik I	17,21 ± 7,41	0,293		16,95 ± 7,61	0,901	0,657
	Probiyotik II	20,64 ± 8,18			15,39 ± 6,07		0,041*
	Plasebo	16,71 ± 7,74			15,44 ± 8,79		0,075
C20,1 Eik. ap.a (g)	Probiyotik I	0,3 ± 0,11	0,357		0,33 ± 0,08	0,935	0,283
	Probiyotik II	0,41 ± 0,24			0,42 ± 0,37		0,859
	Plasebo	0,35 ± 0,09			0,35 ± 0,08		0,689
C22,6 DHA (g)	Probiyotik I	0,21 ± 0,31	0,548		0,33 ± 0,5	0,706	0,085
	Probiyotik II	0,15 ± 0,21			0,2 ± 0,16		0,477
	Plasebo	0,28 ± 0,31			0,32 ± 0,5		0,798
Kolesterol (mg)	Probiyotik I	191,35 ± 112,52	0,517		197,69 ± 94,65	0,450	0,859
	Probiyotik II	230,81 ± 111,33			294,44 ± 226,84		0,182
	Plasebo	233,91 ± 78,32			211,15 ± 76,5		0,328
Omega 3 (g)	Probiyotik I	2,63 ± 1,66	0,990		2,7 ± 1,84	0,963	0,859
	Probiyotik II	2,5 ± 1,4			2,22 ± 1,17		0,859
	Plasebo	2,56 ± 1,6			2,53 ± 1,93		0,625
Omega 6 (g)	Probiyotik I	14,19 ± 6,25	0,289		14,02 ± 6,32	0,907	0,929
	Probiyotik II	18,13 ± 7,13			12,78 ± 5,26		0,010*
	Plasebo	14,14 ± 6,27			12,9 ± 7,08		0,033*

(p_1 : MÖ gruplararası karşılaştırma), (p_2 : MS gruplararası karşılaştırma) (MS-MÖ grubu içi karşılaştırma)

* $p < 0,05$

Tablo 4.7.'de araştırmaya dahil edilen kadın bireylerin enerji ve besin ögesi ölçümlerinin karşılaştırılmasına ilişkin bulgular gösterilmiştir.

Kadın bireylerin gruplarına göre müdahale öncesi enerji, su, protein (%), yağ (g), karbonhidrat (g), E vitamini, B1 vitamini ve toplam folik asit alım miktarları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$). Probiyotik II grubunda yer alan kadın bireylerin müdahale öncesi enerji, su, yağ (g) ve karbonhidrat (g) alım miktarları Probiyotik I ve Plasebo grubunda yer alan kadınlardan yüksek, protein (%) alımları ise düşük bulunmuştur. Probiyotik II grubu

kadın bireylerin E vitamini, B1 vitamini ve toplam folik asit alım miktarları Probiyotik I grubunda yer alan kadın bireylerden yüksek bulunmuştur.

Araştırmaya dahil edilen kadın bireylerin gruplarına göre müdahale sonrası enerji, su, protein (g), yağ (%), karbonhidrat (g), karbonhidrat (%), lif, suda çözünmez lif, suda çözünebilir lif, K vitamini, B1 vitamini, B2 vitamini, niasin, niasin eşdeğeri, B6 vitamini, potasyum, bakır, mangan, magnezyum, fosfor, demir ve çinko değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Probiyotik II grubunda yer alan kadın bireylerin müdahale sonrası enerji, su, protein (g), yağ (%), karbonhidrat (g), karbonhidrat (%), lif, suda çözünmez lif, suda mangan ve çinko alım miktarları Probiyotik I ve Plasebo grubu bireylere göre daha yüksek bulunmuştur. Probiyotik II grubu bireylerin müdahale sonrası çözünebilir lif, K vitamini, B1 vitamini, B2 vitamini, niasin, niasin eşdeğeri, B6 vitamini, potasyum, bakır, magnezyum, fosfor ve demir alım miktarları Plasebo grubu bireylere göre daha yüksektir.

Probiyotik I grubunda yer alan kadın bireylerin müdahale öncesi ve sonrası enerji ve besin öğeleri alım miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$).

Probiyotik II grubunda yer alan kadın katılımcıların müdahale öncesi ve müdahale sonrası protein (g), protein (%), çoklu doymamış yağ ve omega 6 alım miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Probiyotik II grubunda yer alan kadın bireylerin müdahale sonrası protein (g) ve protein (%) alım miktarları artarken, çoklu doymamış yağ ve omega 6 alım miktarları azalmıştır.

Araştırmaya dahil edilen Plasebo grubu kadın bireylerin müdahale öncesi ve sonrası kalsiyum ve omega 6 alım miktarları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Plasebo grubu kadın bireylerin müdahale sonrası kalsiyum alım miktarları artarken, omega 6 alımları azalmıştır.

Tablo 4.8. Katılımcıların enerji ve besin ögesi ölçümlerinin karşılaştırılması (Erkek)

Kan Parametreleri	Grup	Müdahale Öncesi			Müdahale Sonrası			
		$\bar{x} \pm s$	p_1	Fark	$\bar{x} \pm s$	p_2	Fark	p_3
Enerji (kcal)	Probiyotik I	1625,56 ± 336,36	0,031*	1-2	1662,06 ± 315,12	0,125	0,128	
	Probiyotik II	2148,6 ± 1291,68		1-3	2146,22 ± 1238,41			0,917
	Plasebo	1254,94 ± 128,58		2-3	1425,29 ± 254,03			0,080
Protein (g)	Probiyotik I	81,65 ± 20,14	0,259		83,36 ± 22,39	0,183	0,735	
	Probiyotik II	90,18 ± 57			102,61 ± 65,17			0,075
	Plasebo	63,71 ± 12,13			65,49 ± 6,68			0,893
Protein (%)	Probiyotik I	20,71 ± 3,99	0,059		20,71 ± 3,59	0,436	0,750	
	Probiyotik II	17,17 ± 1,83			19,33 ± 1,63			0,131
	Plasebo	20,6 ± 2,41			19,2 ± 3,03			0,221
Yağ (g)	Probiyotik I	53,82 ± 12,3	0,211		54,21 ± 15,5	0,240	0,866	
	Probiyotik II	82,04 ± 54,77			81,13 ± 44,78			0,753
	Plasebo	47,51 ± 11,25			54,75 ± 10,82			0,225
Yağ (%)	Probiyotik I	29,71 ± 3,04	0,160		28,71 ± 3,68	0,022*	1-2	0,246
	Probiyotik II	33,5 ± 3,78			34 ± 1,1		1-3	0,891
	Plasebo	33,4 ± 5,59			34,4 ± 2,7		0,496	
Karbonhidrat (g)	Probiyotik I	187,14 ± 41,17	0,009*	1-2	195,54 ± 30,14	0,187	0,237	
	Probiyotik II	252,7 ± 141,22		1-3	241,16 ± 137,68			0,046*
	Plasebo	139,67 ± 6,77		2-3	162,03 ± 36,15			0,138
Karbonhidrat (%)	Probiyotik I	47,71 ± 4,03	0,674		48,86 ± 5,64	0,259	0,462	
	Probiyotik II	49,17 ± 3,31			46,33 ± 1,86			0,059
	Plasebo	46 ± 5,34			46,4 ± 4,16			1,000
Lif (g)	Probiyotik I	29,74 ± 11,76	0,519		31,64 ± 13,86	0,085	0,237	
	Probiyotik II	40,27 ± 23,67			46,14 ± 26			0,463
	Plasebo	31,38 ± 14,84			25,6 ± 8,62			0,345
Suda çözm.lif (g)	Probiyotik I	19,44 ± 7,23	0,094		19,42 ± 6,86	0,588	0,735	
	Probiyotik II	26,29 ± 15,02			28,15 ± 20,31			0,752
	Plasebo	14,41 ± 3,84			18,34 ± 6,8			0,078
Suda çözb.lif (g)	Probiyotik I	9,58 ± 4,31	0,014*	2-3	9,08 ± 5,18	0,071	0,735	
	Probiyotik II	12,57 ± 6,68			12,5 ± 6,76			0,917
	Plasebo	6,15 ± 1,16			6,65 ± 2,19			0,686

(p_1 : MÖ gruplararası karşılaştırma), (p_2 : MS gruplararası karşılaştırma) (MS-MÖ grup içi karşılaştırma)

* $p < 0,05$

Tablo 4.8. Katılımcıların enerji ve besin ögesi ölçümlerinin karşılaştırılması (Erkek) (Devam)

Kan Parametreleri	Grup	Müdahale Öncesi			Müdahale Sonrası		
		$\bar{x} \pm s$	p_1	Fark	$\bar{x} \pm s$	p_2	Fark p_3
Vit. A (μg)	Probiyotik I	1827,59 \pm 2687,91	0,961		971,56 \pm 665,51	0,932	0,866
	Probiyotik II	2077,41 \pm 3078,24			986,83 \pm 545,16		0,463
	Plasebo	951,74 \pm 525,92			785,83 \pm 237,39		0,686
Retinol (μg)	Probiyotik I	968,62 \pm 1992,55	0,389		210,12 \pm 61,84	0,570	0,612
	Probiyotik II	211,84 \pm 169,1			226,81 \pm 166,34		0,249
	Plasebo	179,52 \pm 74,68			167,49 \pm 38,35		0,500
Karoten (mg)	Probiyotik I	2,98 \pm 1,7	0,775		2,44 \pm 0,8	0,406	0,397
	Probiyotik II	3,44 \pm 3,07			3,45 \pm 2,13		0,753
	Plasebo	3,47 \pm 1,7			2,38 \pm 1,04		0,138
Vit. D (μg)	Probiyotik I	0,77 \pm 0,63	0,750		0,74 \pm 1	0,298	0,735
	Probiyotik II	0,91 \pm 0,86			1,04 \pm 1,04		0,172
	Plasebo	0,66 \pm 0,73			0,37 \pm 0,19		0,500
Vit.E (eşd.) (mg)	Probiyotik I	10,68 \pm 1,36	0,485		9,55 \pm 4,04	0,229	0,398
	Probiyotik II	14,08 \pm 7,67			17,52 \pm 10,93		0,075
	Plasebo	13,85 \pm 4,58			10,2 \pm 3,92		0,138
Vit. E (mg)	Probiyotik I	9,48 \pm 1,4	0,674		7,38 \pm 2,45	0,259	0,091
	Probiyotik II	10,95 \pm 5,78			12,53 \pm 8,53		0,345
	Plasebo	8,71 \pm 1,19			8,56 \pm 3,01		0,893
Topl.fol. as. (μg)	Probiyotik I	354,32 \pm 187,89	0,080		331,9 \pm 140,01	0,588	0,612
	Probiyotik II	400,1 \pm 206,68			454,43 \pm 355,12		0,753
	Plasebo	240,73 \pm 71,1			306,84 \pm 93,31		0,225
Vit. B12 (μg)	Probiyotik I	5,15 \pm 3,88	0,639		3,83 \pm 1,77	0,247	0,866
	Probiyotik II	3,9 \pm 0,97			5,34 \pm 3,37		0,116
	Plasebo	3,2 \pm 0,95			3,11 \pm 1,2		0,893
Vit. C (mg)	Probiyotik I	122,36 \pm 33,5	0,244		108,99 \pm 28	0,974	0,499
	Probiyotik II	174,64 \pm 145,11			189,77 \pm 227,72		0,753
	Plasebo	85,75 \pm 20,22			99,88 \pm 29,97		0,225
Potasyum (mg)	Probiyotik I	2825 \pm 888,99	0,163		2849,59 \pm 820,42	0,174	0,866
	Probiyotik II	3502,47 \pm 2190,32			4004,05 \pm 2933,98		0,345
	Plasebo	2155,68 \pm 411,64			2348,65 \pm 443,12		0,500
Kalsiyum (mg)	Probiyotik I	898,75 \pm 223,55	0,029*	2-3	1030,37 \pm 287,31	0,309	0,028*
	Probiyotik II	1098,83 \pm 699,64			1032,99 \pm 661,44		0,463
	Plasebo	590,22 \pm 89,9			770,54 \pm 120,14		0,043*
Magnezyum (mg)	Probiyotik I	329,46 \pm 116,41	0,653		351,07 \pm 155,04	0,093	0,735
	Probiyotik II	486,3 \pm 354,46			578,03 \pm 357,29		0,345
	Plasebo	445,33 \pm 259,8			297,36 \pm 73,89		0,686
Demir (mg)	Probiyotik I	12,47 \pm 4,82	0,793		12,49 \pm 5,29	0,138	0,866
	Probiyotik II	15,45 \pm 9,15			19,46 \pm 12,25		0,345
	Plasebo	15,36 \pm 7,94			10,41 \pm 2,46		0,500

(p_1 :MÖ gruplararası karşılaştırma), (p_2 :MS gruplararası karşılaştırma) (MS-MÖ grubu içi karşılaştırma)
* $p < 0,05$

Tablo 4.8. Katılımcıların enerji ve besin ögesi ölçümlerinin karşılaştırılması (Erkek) (Devam)

Kan Parametreleri	Grup	Müdahale Öncesi		Müdahale Sonrası			
		$\bar{x} \pm s$	p_1	Fark	$\bar{x} \pm s$	p_2	Fark p_3
Doymuş yağ as. (g)	Probiyotik I	13,65 ± 1,87	0,896		15,37 ± 3,25	0,987	0,237
	Probiyotik II	17,39 ± 10,98			18,34 ± 10,34		0,463
	Plasebo	13,3 ± 2,32			14,54 ± 1,28		0,225
Tekli doymam.y (g)	Probiyotik I	14,02 ± 3,68	0,658		13,56 ± 5,28	0,369	0,735
	Probiyotik II	18,37 ± 10,15			19 ± 10,47		0,600
	Plasebo	13,04 ± 1,76			13,08 ± 1,96		0,893
Çoklu doymam.y (g)	Probiyotik I	14,18 ± 8,23	0,063		12,17 ± 8,91	0,040*	1-2 0,043*
	Probiyotik II	31,95 ± 18,15			32,58 ± 19,07		2-3 0,600
	Plasebo	14,78 ± 8,24			18,13 ± 8,93		0,686
C20,1 Eik. ap.a (g)	Probiyotik I	0,33 ± 0,17	0,091		0,34 ± 0,08	0,372	0,611
	Probiyotik II	0,54 ± 0,45			0,45 ± 0,26		0,400
	Plasebo	0,2 ± 0,1			0,3 ± 0,1		0,066
C22,6 DHA (g)	Probiyotik I	0,14 ± 0,18	0,171		0,2 ± 0,18	0,450	0,672
	Probiyotik II	0,34 ± 0,55			0,13 ± 0,18		0,144
	Plasebo	0,03 ± 0,04			0,05 ± 0,06		0,500
Kolesterol (mg)	Probiyotik I	249,12 ± 69,2	0,264		198,48 ± 69,17	0,797	0,063
	Probiyotik II	182,02 ± 126,27			257,93 ± 233,13		0,046*
	Plasebo	173,15 ± 83,47			164,73 ± 39,24		0,893
Omega 3 (g)	Probiyotik I	1,91 ± 1,44	0,051		1,97 ± 1,53	0,079	0,735
	Probiyotik II	4,03 ± 1,13			3,95 ± 0,84		0,753
	Plasebo	2,01 ± 1,46			2,48 ± 1,32		0,686
Omega 6 (g)	Probiyotik I	12,27 ± 6,86	0,064		10,2 ± 7,52	0,044*	1-2 0,043*
	Probiyotik II	21,91 ± 3,65			23,09 ± 5,17		2-3 0,463
	Plasebo	12,77 ± 6,8			15,15 ± 8,43		0,686

(p_1 : MÖ gruplararası karşılaştırma), (p_2 : MS gruplararası karşılaştırma) (MS-MÖ grup içi karşılaştırma)
* $p < 0,05$

Tablo 4.8.'de araştırmaya katılan erkek bireylerin enerji ve besin ögesi ölçümlerinin karşılaştırılmasına ilişkin bulgulara yer verilmiştir.

Araştırma kapsamına alınan erkek bireylerin gruplarına göre müdahale öncesi enerji, su, karbonhidrat (g), suda çözünabilir lif, B1 vitamini, biotin, kalsiyum ve bakır alım miktarları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$). Probiyotik II grubunda yer alan erkek bireylerin müdahale öncesi enerji, su, karbonhidrat (g) alım miktarları Probiyotik I ve Plasebo grubu erkek bireylere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Ayrıca Probiyotik I grubu erkek

bireylerin müdahale öncesi enerji, su, karbonhidrat (g) alımı miktarları Plasebo grubu erkek bireylere göre yüksek bulunmuştur. Probiyotik II grubunda yer alan erkek katılımcıların müdahale öncesi suda çözünebilir lif, B1 vitamini, biotin, kalsiyum ve bakır alım miktarları Plasebo grubun erkek bireylere göre yüksek bulunmuştur.

Erkek bireylerin müdahale sonrası enerji ve besin ögesi miktarları karşılaştırıldığında; yağ (g), B6 vitamini, çoklu doymamış yağ ve omega 6 alım miktarlarının gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği tespit edilmiştir ($p<0,05$). Probiyotik I grubunda yer alan erkek bireylerin müdahale sonrası yağ (%) alım miktarları Probiyotik II ve Plasebo grubu erkek bireylere göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Probiyotik II grubunda yer alan erkek bireylerin müdahale sonrası B6 vitamini, çoklu doymamış yağ ve omega 6 alım miktarları Probiyotik I ve Plasebo grubu erkek bireylere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Araştırmaya katılan Probiyotik I grubunda yer alan erkek bireylerin müdahale öncesi ve sonrası niasin, niasin eşdeğeri, kalsiyum, çoklu doymamış yağ ve omega 6 alım miktarları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Probiyotik I grubunda yer alan erkek bireylerin müdahale sonrası niasin, niasin eşdeğeri, çoklu doymamış yağ ve omega 6 alım miktarları azalırken, kalsiyum alım miktarları artmıştır.

Araştırmaya dahil edilen Probiyotik II grubu erkek bireylerin karbonhidrat (g) ve niasin alım miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunduğu ve müdahale sonrasında karbonhidrat (g) alımlarının azaldığı, niasin alımlarının ise arttığı tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Plasebo grubunda yer alan erkek bireylerin müdahale öncesi ve sonrası su, kalsiyum ve bakır alım miktarları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve müdahale sonrası su, kalsiyum ve bakır alım miktarları arttığı saptanmıştır ($p<0,05$).

Tablo 4.9. Katılımcıların müdahale öncesi biyokimyasal ölçümleri değerleri ile enerji alımı ve enerji harcamaları arasındaki korelasyonlar

		Probiyotik I		Probiyotik II		Plosebo	
		Enerji Harcaması	Enerji Alımı	Enerji Harcaması	Enerji Alımı	Enerji Harcaması	Enerji Alımı
İnsulin	r	-0,288	0,332	0,250	0,015	-0,287	-0,004
	p	0,246	0,178	0,333	0,955	0,282	0,987
AKŞ	r	-0,252	0,512	-0,092	-0,133	-0,292	-0,127
	p	0,312	0,030*	0,725	0,611	0,273	0,640
Kolesterol	r	0,159	0,103	0,204	0,164	-0,075	-0,548
	p	0,528	0,683	0,433	0,528	0,782	0,028
LDL	r	0,061	0,172	0,157	0,213	-0,568	-0,309
	p	0,810	0,494	0,548	0,411	0,022*	0,244
HDL	r	-0,026	-0,283	0,370	0,104	-0,193	0,261
	p	0,919	0,255	0,144	0,692	0,474	0,329
Trigliserit	r	0,168	0,111	-0,172	-0,245	-0,721	0,068
	p	0,504	0,662	0,510	0,343	0,002*	0,803
Hs-CRP	r	0,264	0,326	-0,008	-0,213	-0,120	-0,165
	p	0,290	0,187	0,977	0,411	0,658	0,540
Homosistein	r	-0,160	0,168	0,145	-0,017	-0,355	0,040
	p	0,526	0,505	0,580	0,948	0,177	0,884
LDL-kol: HDL kol	r	0,083	0,327	-0,136	0,075	-0,419	-0,305
	p	0,744	0,186	0,602	0,775	0,106	0,250
Total kolesterol/ HDL kolesterol	r	0,095	0,269	-0,268	0,007	0,013	-0,518
	p	0,708	0,281	0,298	0,978	0,961	0,040*

* $p < 0,05$

Tablo 4.9. Katılımcıların müdahale öncesi biyokimyasal ölçümleri değerleri ile enerji alımı ve enerji harcamaları arasındaki korelasyonlar verilmiştir.

Araştırma kapsamına alınan Probiyotik I grubunda yer alan bireylerin müdahale öncesi enerji alımı değerleri ile AKŞ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönlü korelasyon olduğu görülmüştür. Probiyotik I grubu bireylerin enerji alımı değerleri arttıkça AKŞ değerleri de artmaktadır.

Probiyotik II grubunda yer alan bireylerin müdahale öncesi biyokimyasal ölçümleri değerleri ile enerji alımı ve enerji harcamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$).

Plasebo grubu bireylerin müdahale öncesi enerji harcaması değerleri ile LDL ve trigliserit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ve negatif yönlü korelasyonlar bulunduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Plasebo grubunda yer alan katılımcıların müdahale öncesi enerji harcaması değerleri arttıkça LDL ve trigliserit değerleri azalmaktadır. Plasebo grubu bireylerin enerji alımları ile Total kolesterol/HDL kolesterol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon bulunduğu görülmüştür ($p<0,05$). Bu korelasyonlar negatif yönlüdür ve Plasebo grubu bireylerin enerji alımları arttıkça Total kolesterol/HDL kolesterol değerleri azalmaktadır.



Tablo 4.9.1. Katılımcıların müdahale sonrası biyokimyasal ölçümleri değerleri ile enerji alımı ve enerji harcamaları arasındaki korelasyonlar

		Probiyotik I		Probiyotik II		Ploşeo	
		Enerji Harcaması	Enerji Alımı	Enerji Harcaması	Enerji Alımı	Enerji Harcaması	Enerji Alımı
İnsulin	r	0,073	0,256	0,243	-0,202	-0,132	0,132
	p	0,772	0,305	0,347	0,436	0,625	0,625
AKŞ	r	0,026	0,045	-0,194	-0,219	-0,312	-0,508
	p	0,919	0,861	0,455	0,399	0,239	0,045*
Kolesterol	r	0,070	-0,304	0,288	0,234	-0,197	-0,356
	p	0,782	0,221	0,262	0,366	0,464	0,176
LDL	r	0,019	-0,235	0,284	0,230	-0,585	-0,105
	p	0,942	0,347	0,269	0,374	0,017*	0,700
HDL	r	0,052	-0,306	0,201	0,139	-0,206	0,215
	p	0,838	0,216	0,439	0,596	0,443	0,424
Trigliserit	r	0,037	-0,033	-0,083	-0,318	-0,615	-0,006
	p	0,884	0,896	0,750	0,214	0,011*	0,983
hs-CRP	r	-0,262	0,005	0,011	-0,130	0,008	-0,031
	p	0,294	0,984	0,966	0,620	0,977	0,910
Homosistein	r	-0,051	0,282	0,167	-0,162	-0,337	0,057
	p	0,842	0,257	0,523	0,535	0,202	0,833
LDL-kol:	r	0,102	0,213	-0,071	-0,129	-0,524	-0,220
HDL kol	p	0,688	0,396	0,788	0,622	0,037	0,413
Total kolesterol/	r	-0,087	0,055	-0,043	-0,118	-0,050	-0,396
HDL kolesterol	p	0,731	0,829	0,870	0,652	0,853	0,129

* $p < 0,05$

Tablo 4.9.1.'de araştırma kapsamına alınan bireylerin müdahale sonrası biyokimyasal ölçümleri değerleri ile enerji alımı ve enerji harcamaları arasındaki korelasyonlar gösterilmiştir.

Probiyotik I ve Probiyotik II grubunda yer alan bireylerin müdahale sonrası biyokimyasal ölçümleri değerleri ile enerji alımı ve enerji harcamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$).

Araştırmaya dahil edilen Plasebo grubu bireylerin müdahale sonrası enerji harcaması değerleri ile LDL ve trigliserit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ve negatif yönlü korelasyonlar olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Plasebo grubu bireylerin müdahale sonrası enerji harcaması değerleri arttıkça LDL ve trigliserit değerleri azalmaktadır. Plasebo grubu bireylerin enerji alımları ile Total kolesterol/HDL kolesterol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ve negatif korelasyon bulunduğu görülmüştür ($p<0,05$). Plasebo grubu bireylerin enerji alımları arttıkça Total kolesterol/HDL kolesterol değerleri azalmaktadır.

Tablo 4.10. Katılımcıların müdahale öncesi biyokimyasal ölçümleri değerleri ile yağ ve yağ asitleri alım miktarları arasındaki korelasyonlar

		Probiyotik I								Probiyotik II								Plasebo							
		Yağ (%)	Doymuş yağ as. (g)	Tekli doymam.y (g)	Çoklu doymam.y (g)	C20,1 Eik.ap.a (g)	C22,6 DHA (g)	Omega 3 (g)	Omega 6 (g)	Yağ (%)	Doymuş yağ as. (g)	Tekli doymam.y (g)	Çoklu doymam.y (g)	C20,1 Eik.ap.a (g)	C22,6 DHA (g)	Omega 3 (g)	Omega 6 (g)	Yağ (%)	Doymuş yağ as. (g)	Tekli doymam.y (g)	Çoklu doymam.y (g)	C20,1 Eik.ap.a (g)	C22,6 DHA (g)	Omega 3 (g)	Omega 6 (g)
İnsulin	r	0,044	-0,003	-0,120	0,300	0,444	0,284	0,286	0,269	0,257	-0,155	-0,078	0,052	0,540	0,033	0,184	0,054	0,196	0,583	0,173	-0,012	0,072	0,176	-0,068	0,072
	p	0,861	0,990	0,636	0,226	0,065	0,253	0,250	0,280	0,320	0,554	0,765	0,844	0,025*	0,901	0,480	0,837	0,467	0,018	0,522	0,965	0,792	0,514	0,803	0,790
AKŞ	r	-0,424	-0,114	-0,157	0,087	0,285	-0,117	0,026	0,226	0,182	-0,146	-0,193	0,092	0,522	-0,044	0,268	0,098	0,417	0,183	0,128	0,377	0,196	-0,136	0,236	0,410
	p	0,080	0,653	0,533	0,732	0,252	0,645	0,919	0,368	0,484	0,575	0,458	0,725	0,032*	0,867	0,298	0,707	0,108	0,498	0,636	0,150	0,466	0,616	0,379	0,115
Kolesterol	r	0,377	0,288	0,569	0,091	-0,013	0,116	0,096	-0,123	-0,322	0,039	0,109	-0,173	0,193	0,247	0,117	-0,107	0,191	0,514	-0,599	-0,034	-0,333	-0,555	-0,135	0,028
	p	0,123	0,246	0,014	0,720	0,958	0,647	0,705	0,627	0,208	0,881	0,677	0,507	0,458	0,339	0,656	0,683	0,479	0,420	0,014*	0,901	0,207	0,026*	0,617	0,918
LDL	r	0,231	0,348	0,622	-0,001	-0,163	0,036	-0,049	-0,200	-0,307	0,150	0,145	-0,103	0,223	0,185	0,140	-0,039	-0,060	-0,118	-0,085	-0,165	-0,115	-0,419	-0,144	-0,100
	p	0,356	0,157	0,006*	0,997	0,517	0,887	0,848	0,425	0,231	0,567	0,580	0,694	0,389	0,477	0,593	0,881	0,824	0,664	0,753	0,542	0,672	0,107	0,594	0,713
HDL	r	-0,049	-0,158	-0,237	0,185	-0,271	-0,143	-0,084	0,120	-0,112	-0,084	0,191	-0,142	0,104	0,002	-0,271	-0,070	-0,120	-0,357	-0,326	0,211	0,137	-0,231	0,060	0,296
	p	0,848	0,531	0,343	0,463	0,277	0,571	0,741	0,636	0,669	0,749	0,462	0,587	0,690	0,992	0,292	0,789	0,657	0,175	0,218	0,433	0,612	0,389	0,824	0,265
Trigliserit	r	0,244	0,199	0,094	-0,161	0,366	0,285	0,040	-0,154	0,163	-0,174	-0,257	0,015	-0,101	0,229	0,343	-0,049	0,224	0,146	0,038	0,227	0,432	0,058	0,369	0,288
	p	0,330	0,428	0,711	0,523	0,135	0,251	0,874	0,542	0,531	0,504	0,319	0,955	0,701	0,376	0,178	0,852	0,404	0,590	0,888	0,399	0,095	0,830	0,159	0,279
Hs-CRP	r	-0,086	0,044	-0,197	0,225	0,516	0,273	0,270	0,305	-0,260	-0,429	-0,373	-0,348	0,004	0,088	-0,079	-0,320	0,322	0,101	0,128	0,219	-0,155	-0,417	-0,037	0,274
	p	0,733	0,862	0,434	0,369	0,029	0,272	0,278	0,219	0,314	0,086	0,140	0,171	0,988	0,737	0,764	0,211	0,223	0,711	0,636	0,415	0,566	0,108	0,891	0,304
Homosistein	r	0,154	0,036	-0,096	0,418	0,177	0,358	0,251	0,373	0,083	-0,135	0,113	0,034	0,466	-0,221	-0,093	0,108	0,049	-0,168	-0,315	0,096	0,275	0,142	0,150	0,166
	p	0,542	0,887	0,705	0,084	0,483	0,145	0,316	0,128	0,752	0,606	0,667	0,896	0,059	0,395	0,722	0,680	0,856	0,534	0,234	0,724	0,302	0,601	0,579	0,538
LDL-kol/ HDL-kol	r	0,107	0,275	0,492	-0,133	0,115	0,117	0,044	-0,155	-0,107	0,144	-0,064	0,115	0,221	0,170	0,389	0,120	-0,109	0,111	0,177	-0,372	-0,210	-0,242	-0,221	-0,373
	p	0,672	0,270	0,038	0,598	0,650	0,644	0,861	0,539	0,682	0,582	0,808	0,659	0,393	0,513	0,123	0,646	0,689	0,683	0,512	0,156	0,436	0,367	0,410	0,155
Total kolesterol/ HDL kolesterol	r	0,117	0,243	0,438	-0,168	0,160	0,166	0,077	-0,171	0,012	0,125	-0,117	0,161	0,190	0,202	0,459	0,127	0,209	0,095	0,052	-0,288	-0,356	-0,180	-0,182	-0,323
	p	0,642	0,332	0,069	0,504	0,527	0,511	0,760	0,496	0,964	0,631	0,655	0,537	0,466	0,436	0,064	0,628	0,438	0,728	0,849	0,279	0,176	0,505	0,501	0,222

* $p < 0,05$

Tablo 4.10.'de araştırma kapsamına alınan bireylerin müdahale öncesi biyokimyasal ölçümleri değerleri ile yağ ve yağ asitleri alım miktarları arasındaki korelasyonlara ilişkin bulgular gösterilmiştir.

Araştırmaya dahil edilen Probiyotik I grubu bireylerin müdahale öncesi tekli doymamış yağ asidi alım miktarları ile LDL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$). Bu korelasyon negatif yönlüdür. Probiyotik I grubu bireylerin müdahale öncesi tekli doymamış yağ asidi alım miktarları arttıkça, LDL değerleri de artış göstermektedir.

Probiyotik II grubunda yer alan bireylerin müdahale öncesi C20,1 Eik.ap.a alım miktarları ile İnsülin ve AKŞ değerleri arasındaki korelasyonların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu belirlenmiştir ($p < 0,05$). Bu korelasyonlar pozitif yönlü olup, Probiyotik II grubunda yer alan bireylerin müdahale öncesi C20,1 Eik.ap.a alım miktarları arttıkça, İnsülin ve AKŞ değerleri de artmaktadır.

Araştırmaya katılan Plasebo grubu katılımcıların müdahale öncesi doymuş yağ asidi, tekli doymamış yağ asidi ve C22,6 DHA alım miktarları ile kolesterol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ve negatif yönlü korelasyonlar bulunduğu görülmüştür ($p < 0,05$). Söz konusu korelasyonlar negatif yönlüdür ve Plasebo grubunda yer alan bireylerin müdahale öncesi tekli doymamış yağ asidi ve C22,6 DHA alım miktarları arttıkça, kolesterol değerleri azalmaktadır.

Tablo 4.10.1. Katılımcıların müdahale sonrası biyokimyasal ölçümleri değerleri ile yağ ve yağ asitleri alım miktarları arasındaki korelasyonlar

		Probiyotik I							Probiyotik II							Plasebo									
		Yağ (%)	Doymuş yağ as. (g)	Tekli doymam.y (g)	Çoklu doymam.y (g)	C20,1 Eik.ap.a (g)	C22,6 DHA (g)	Omega 3 (g)	Omega 6 (g)	Yağ (%)	Doymuş yağ as. (g)	Tekli doymam.y (g)	Çoklu doymam.y (g)	C20,1 Eik.ap.a (g)	C22,6 DHA (g)	Omega 3 (g)	Omega 6 (g)	Yağ (%)	Doymuş yağ as. (g)	Tekli doymam.y (g)	Çoklu doymam.y (g)	C20,1 Eik.ap.a (g)	C22,6 DHA (g)	Omega 3 (g)	Omega 6 (g)
İnsulin	r	0,193	0,149	0,271	0,281	0,151	0,210	0,156	0,354	0,142	-0,221	-0,147	-0,178	-0,051	-0,122	-0,125	-0,096	0,157	0,226	0,179	0,059	0,196	-0,131	0,121	0,126
	p	0,443	0,556	0,277	0,259	0,549	0,403	0,537	0,149	0,588	0,394	0,574	0,495	0,846	0,642	0,631	0,715	0,561	0,399	0,506	0,829	0,467	0,628	0,656	0,641
AKŞ	r	0,032	0,142	0,267	0,172	-0,045	0,293	0,231	0,223	0,429	0,061	-0,093	0,155	-0,223	-0,596	-0,012	0,233	0,490	0,141	-0,052	0,115	0,057	0,085	0,185	0,108
	p	0,899	0,574	0,284	0,495	0,859	0,238	0,356	0,374	0,086	0,815	0,721	0,553	0,390	0,012*	0,963	0,367	0,054	0,603	0,849	0,670	0,834	0,754	0,493	0,690
Kolesterol	r	0,181	0,051	0,055	0,026	0,008	0,143	0,008	0,006	0,039	0,186	0,301	-0,027	-0,074	-0,193	-0,275	-0,069	0,492	-0,321	-0,174	0,268	0,010	-0,293	0,144	0,332
	p	0,473	0,842	0,829	0,919	0,974	0,572	0,974	0,981	0,882	0,474	0,241	0,918	0,779	0,458	0,285	0,793	0,053	0,226	0,520	0,316	0,970	0,271	0,594	0,208
LDL	r	0,027	0,001	0,216	0,170	-0,028	0,072	-0,178	-0,182	0,065	0,164	0,310	-0,015	-0,072	-0,120	-0,273	-0,056	0,326	-0,150	0,174	0,259	0,236	-0,044	0,028	0,423
	p	0,915	0,997	0,390	0,499	0,912	0,775	0,481	0,470	0,806	0,529	0,226	0,955	0,782	0,645	0,290	0,830	0,218	0,578	0,519	0,332	0,380	0,873	0,918	0,103
HDL	r	0,198	0,220	-0,098	0,097	0,242	-0,019	0,092	0,042	-0,286	0,103	0,172	-0,278	0,002	0,102	-0,289	-0,237	0,134	0,105	0,383	0,470	-0,145	0,102	0,252	0,447
	p	0,431	0,380	0,698	0,701	0,332	0,941	0,716	0,867	0,267	0,694	0,510	0,279	0,993	0,697	0,261	0,360	0,621	0,700	0,143	0,066	0,591	0,707	0,346	0,083
Trigliserit	r	0,139	0,144	0,057	-0,018	0,124	0,403	0,200	-0,014	0,391	-0,393	-0,284	0,341	0,114	-0,140	0,406	0,313	0,648	0,291	0,503	0,641	0,473	0,529	0,553	0,644
	p	0,582	0,570	0,823	0,945	0,623	0,097	0,425	0,955	0,121	0,119	0,270	0,180	0,664	0,591	0,106	0,221	0,007*	0,274	0,047*	0,007*	0,064	0,035*	0,026*	0,007*
hs-CRP	r	0,097	0,092	0,177	0,206	0,189	0,256	0,228	0,217	-0,192	-0,172	-0,172	-0,321	-0,078	0,261	-0,098	-0,293	-0,086	0,355	0,071	-0,265	0,086	0,117	-0,006	-0,315
	p	0,703	0,717	0,481	0,413	0,452	0,305	0,364	0,387	0,460	0,510	0,510	0,209	0,766	0,311	0,709	0,254	0,752	0,177	0,792	0,322	0,751	0,666	0,983	0,235
Homosistein	r	0,156	0,108	0,162	0,383	0,525	0,403	0,298	0,335	0,163	-0,027	-0,006	-0,076	0,130	-0,081	0,002	0,037	-0,107	0,026	-0,019	-0,119	0,001	0,289	-0,094	-0,072
	p	0,537	0,669	0,521	0,117	0,025	0,097	0,229	0,174	0,533	0,918	0,981	0,772	0,619	0,757	0,993	0,889	0,694	0,922	0,944	0,660	0,996	0,278	0,729	0,791
LDL-kol/ HDL-kol	r	-0,211	0,223	0,022	-0,142	-0,177	0,107	-0,117	-0,110	0,428	-0,098	-0,088	0,241	-0,147	-0,304	0,046	0,187	0,278	-0,030	0,010	0,034	0,299	0,052	-0,072	0,164
	p	0,400	0,373	0,932	0,573	0,483	0,672	0,643	0,664	0,087	0,709	0,737	0,351	0,574	0,236	0,861	0,473	0,297	0,914	0,970	0,901	0,261	0,849	0,790	0,544
Total kolesterol/ HDL kolesterol	r	-0,191	0,181	-0,007	-0,180	-0,362	-0,021	-0,235	-0,174	0,494	-0,114	-0,083	0,375	-0,030	-0,267	0,192	0,294	0,340	-0,250	-0,386	-0,108	0,184	-0,300	-0,080	-0,019
	p	0,448	0,472	0,977	0,474	0,140	0,935	0,348	0,490	0,044	0,662	0,752	0,138	0,909	0,300	0,460	0,253	0,198	0,351	0,140	0,691	0,496	0,259	0,769	0,944

* $p < 0,05$

Tablo 4.10.1.'de katılımcıların müdahale sonrası biyokimyasal ölçümleri değerleri ile yağ ve yağ asitleri alım miktarları arasındaki korelasyonlara ilişkin bulgular gösterilmiştir.

Probiyotik I grubu bireylerin müdahale sonrası biyokimyasal ölçümleri değerleri ile yağ ve yağ asitleri alım miktarları istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar bulunmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$).

Probiyotik II grubu bireylerin müdahale sonrası C22,6 DHA alım miktarları ile AKŞ değerleri arasındaki korelasyonların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Bu korelasyonlar negatif yönlü olup, Probiyotik II grubunda yer alan bireylerin müdahale sonrası C22,6 DHA alım miktarları arttıkça, AKŞ değerleri de azalmaktadır.

Araştırmaya dahil edilen Plasebo grubu bireylerin müdahale sonrası yağ, tekli doymamış yağ asidi, çoklu doymamış yağ asidi, C22,6 DHA, omega 3 ve omega 6 alım miktarları ile trigliserit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönlü korelasyonlar bulunduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Plasebo grubunda yer alan bireylerin yağ, tekli doymamış yağ asidi, çoklu doymamış yağ asidi, C22,6 DHA, omega 3 ve omega 6 alım miktarları arttıkça, trigliserit değerleri de artmaktadır.

Tablo 4.11. Katılımcıların müdahale öncesi biyokimyasal ölçümleri ile E vitamini, magnezyum, çinko ve potasyum alım miktarları arasındaki korelasyonlar

		Probiyotik I				Probiyotik II				Plasebo			
		Vit. E (mg)	Magnezyum (mg)	Çinko (mg)	Potasyum (mg)	Vit. E (mg)	Magnezyum (mg)	Çinko (mg)	Potasyum (mg)	Vit. E (mg)	Magnezyum (mg)	Çinko (mg)	Potasyum (mg)
İnsulin	r	-0,023	-0,127	0,252	0,268	-0,130	-0,001	-0,069	0,197	0,105	0,004	0,013	-0,310
	p	0,929	0,616	0,313	0,281	0,619	0,996	0,793	0,448	0,699	0,987	0,961	0,242
AKŞ	r	0,406	-0,149	0,243	0,153	-0,327	0,150	0,091	-0,151	-0,302	0,057	-0,205	-0,217
	p	0,095	0,555	0,331	0,544	0,200	0,565	0,728	0,562	0,255	0,833	0,447	0,420
Kolesterol	r	-0,261	0,539	0,377	0,186	-0,350	0,310	0,011	0,065	-0,362	-0,231	-0,580	-0,492
	p	0,295	0,021*	0,123	0,460	0,169	0,225	0,966	0,804	0,168	0,389	0,018*	0,053
LDL	r	-0,072	0,549	0,466	0,170	-0,321	0,353	0,086	0,103	0,032	0,394	-0,156	0,003
	p	0,776	0,018*	0,051	0,499	0,209	0,165	0,743	0,694	0,905	0,131	0,564	0,991
HDL	r	0,278	0,012	-0,160	-0,099	0,144	-0,116	-0,091	0,168	-0,174	-0,139	0,062	-0,386
	p	0,264	0,961	0,526	0,696	0,580	0,658	0,727	0,520	0,519	0,609	0,820	0,140
Trigliserit	r	-0,386	-0,132	0,003	0,005	-0,414	-0,025	-0,328	-0,275	-0,212	0,228	0,171	0,043
	p	0,113	0,601	0,990	0,984	0,098	0,926	0,198	0,286	0,431	0,395	0,527	0,875
hs-CRP	r	0,101	-0,246	0,105	0,186	-0,246	0,036	-0,114	0,025	-0,162	0,118	-0,115	-0,381
	p	0,690	0,325	0,678	0,460	0,341	0,892	0,662	0,923	0,548	0,662	0,671	0,145
Homosistein	r	0,112	0,011	0,133	0,096	0,049	0,238	0,096	0,076	-0,199	-0,255	0,038	-0,171
	p	0,657	0,964	0,598	0,705	0,852	0,358	0,715	0,772	0,460	0,341	0,888	0,527
LDL-kol/ HDL-kol	r	-0,251	0,240	0,342	0,130	-0,368	0,312	0,061	-0,004	0,164	0,503	-0,018	0,270
	p	0,315	0,338	0,165	0,607	0,146	0,223	0,815	0,989	0,545	0,047*	0,948	0,312
Total kolesterol/ HDL-kolesterol	r	-0,318	0,214	0,293	0,143	-0,378	0,295	0,044	-0,105	-0,102	0,092	-0,323	0,007
	p	0,198	0,394	0,237	0,573	0,135	0,250	0,866	0,690	0,707	0,736	0,222	0,978

* $p < 0,05$

Tablo 4.11.'da katılımcıların müdahale öncesi biyokimyasal ölçümleri ile e vitamini, magnezyum, çinko ve potasyum alım miktarları arasındaki korelasyonlar verilmiştir.

Araştırmaya katılan Probiyotik I grubunda yer alan katılımcıların müdahale öncesi magnezyum alım miktarları ile Kolesterol ve LDL değerleri arasında pozitif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Probiyotik I grubunda yer alan katılımcıların müdahale öncesi magnezyum alım miktarları arttıkça, Kolesterol ve LDL değerleri de artmaktadır.

Probiyotik II grubunda yer alan bireylerin müdahale öncesi biyokimyasal ölçümleri ile e vitamini, magnezyum, çinko ve potasyum alım miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar bulunmadığı tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Plasebo grubu katılımcıların müdahale öncesi magnezyum alım miktarları ile LDL kolesterol:HDL kolesterol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönlü korelasyonlar olduğu saptanmış olup, Plasebo grubu katılımcıların müdahale öncesi magnezyum alım miktarları arttıkça, LDL kolesterol:HDL kolesterol değerleri de artmaktadır.

Tablo 4.11.1. Katılımcıların müdahale sonrası biyokimyasal ölçümleri ile E vitamini, magnezyum, çinko ve potasyum alım miktarları arasındaki korelasyonlar

		Probiyotik I				Probiyotik II				Plasebo			
		Vit. E (mg)	Magnezyum (mg)	Çinko (mg)	Potasyum (mg)	Vit. E (mg)	Magnezyum (mg)	Çinko (mg)	Potasyum (mg)	Vit. E (mg)	Magnezyum (mg)	Çinko (mg)	Potasyum (mg)
İnsulin	r	0,299	0,186	0,082	0,251	-0,179	0,107	-0,023	-0,188	0,112	0,215	0,276	-0,088
	p	0,229	0,460	0,748	0,315	0,491	0,683	0,929	0,471	0,680	0,425	0,300	0,745
AKŞ	r	0,314	-0,066	-0,173	0,075	-0,317	-0,263	-0,179	-0,506	0,013	-0,152	-0,271	-0,286
	p	0,205	0,794	0,492	0,769	0,215	0,308	0,491	0,038*	0,961	0,573	0,310	0,283
Kolesterol	r	0,278	0,110	-0,069	-0,152	0,270	0,524	0,390	0,080	0,091	-0,309	-0,479	-0,065
	p	0,264	0,663	0,785	0,548	0,295	0,031*	0,122	0,761	0,737	0,244	0,060	0,812
LDL	r	0,247	-0,020	-0,022	-0,274	0,265	0,522	0,316	0,025	0,407	0,069	-0,053	0,015
	p	0,324	0,938	0,932	0,272	0,305	0,032*	0,216	0,926	0,118	0,799	0,845	0,957
HDL	r	-0,012	-0,103	-0,182	-0,003	0,253	0,124	0,163	0,286	0,338	0,280	-0,060	0,534
	p	0,961	0,683	0,470	0,990	0,328	0,636	0,532	0,266	0,201	0,294	0,824	0,033*
Trigliserit	r	-0,046	-0,110	-0,158	-0,170	-0,169	-0,025	-0,120	-0,329	0,485	0,565	0,250	0,388
	p	0,855	0,663	0,531	0,499	0,516	0,926	0,646	0,197	0,057	0,023*	0,350	0,137
Hs-CRP	r	0,294	0,149	-0,064	0,328	-0,137	-0,030	-0,016	0,126	-0,236	0,087	0,298	-0,311
	p	0,236	0,554	0,802	0,184	0,600	0,910	0,951	0,630	0,380	0,749	0,263	0,241
Homosistein	r	0,212	0,412	0,263	0,282	0,027	0,002	-0,108	0,194	0,221	0,140	0,175	0,159
	p	0,399	0,090	0,291	0,257	0,918	0,993	0,680	0,456	0,411	0,606	0,517	0,557
LDL-kol/ HDL- kol	r	0,104	0,134	0,196	-0,058	-0,153	0,223	-0,127	-0,182	0,294	-0,004	0,031	-0,227
	p	0,682	0,596	0,435	0,819	0,556	0,390	0,626	0,485	0,270	0,987	0,909	0,397
Total kolesterol/ HDL-kolesterol	r	0,242	0,179	0,212	-0,088	-0,085	0,348	-0,033	-0,128	-0,062	-0,411	-0,276	-0,470
	p	0,333	0,477	0,398	0,728	0,746	0,172	0,899	0,625	0,819	0,114	0,300	0,066

* $p < 0,05$

Araştırmaya katılan bireylerin müdahale sonrası biyokimyasal ölçümleri ile E vitamini, magnezyum, çinko ve potasyum alım miktarları arasındaki korelasyonlar Tablo 4.11.1’de verilmiştir.

Araştırma kapsamına alınan Probiyotik I grubunda yer alan bireylerin müdahale sonrası biyokimyasal ölçümleri ile e vitamini, magnezyum, çinko ve potasyum alım miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar bulunmadığı tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Probiyotik II grubunda yer alan katılımcıların müdahale sonrası magnezyum alım miktarları ile kolesterol ve LDL değerleri arasında pozitif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Müdahale sonrasında Probiyotik II grubunda yer alan katılımcıların magnezyum alım miktarları arttıkça, kolesterol ve LDL değerleri de artmaktadır. Probiyotik II grubu katılımcıların müdahale sonrası potasyum alım miktarları ile AKŞ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ve negatif yönlü bir korelasyon bulunduğu ve potasyum alım miktarlarının arttıkça, AKŞ değerlerinin azaldığı belirlenmiştir.

Araştırmaya alınan Plasebo grubu bireylerin müdahale sonrası magnezyum alım miktarları ile trigliserit değerleri arasında pozitif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Plasebo grubu bireylerin müdahale sonrası magnezyum alım miktarları arttıkça, trigliserit de artmaktadır. Plasebo grubu katılımcıların müdahale sonrası potasyum alım miktarları ile HDL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönlü bir korelasyon bulunduğu ve potasyum alım miktarlarının arttıkça, HDL değerlerinin de arttığı saptanmıştır.

Tablo 4.12. Katılımcıların müdahale öncesi biyokimyasal ölçümleri ile posa alım miktarları arasındaki korelasyonlar

		Probiyotik I			Probiyotik II			Plasebo		
		Lif (g)	çözm.lif		Lif (g)	çözm.lif		Lif (g)	çözm.lif	
			Suda (g)	Suda (g)		Suda (g)	Suda (g)		Suda (g)	Suda (g)
İnsulin	r	-0,062	0,030	0,174	-0,060	-0,125	0,065	-0,069	-0,077	-0,121
	p	0,807	0,906	0,489	0,819	0,632	0,804	0,798	0,777	0,655
AKŞ	r	0,063	0,332	0,326	0,173	0,309	0,191	0,106	-0,119	-0,044
	p	0,804	0,178	0,187	0,506	0,228	0,464	0,696	0,660	0,871
Kolesterol	r	0,425	0,079	0,095	0,188	0,108	-0,130	-0,368	-0,725	-0,652
	p	0,079	0,757	0,708	0,471	0,680	0,619	0,161	0,001	0,006*
LDL	r	0,474	0,182	0,133	0,186	0,147	-0,100	0,206	-0,226	-0,247
	p	0,047*	0,470	0,598	0,474	0,573	0,701	0,444	0,399	0,356
HDL	r	-0,104	0,134	-0,107	-0,035	-0,195	-0,304	0,022	0,000	0,187
	p	0,680	0,595	0,671	0,895	0,453	0,236	0,935	1,000	0,488
Trigliserit	r	-0,127	-0,239	0,064	-0,064	0,049	0,137	0,160	-0,103	0,016
	p	0,615	0,340	0,801	0,808	0,852	0,599	0,553	0,704	0,953
hs-CRP	r	-0,177	0,202	0,198	-0,025	-0,020	-0,089	0,118	-0,170	-0,227
	p	0,483	0,422	0,432	0,923	0,938	0,734	0,662	0,528	0,398
Homosistein	r	0,013	0,214	0,160	0,343	0,252	-0,047	-0,181	-0,122	0,062
	p	0,958	0,395	0,526	0,178	0,328	0,859	0,502	0,652	0,820
LDL-kol/	r	0,360	0,014	0,198	0,076	0,180	0,115	0,274	-0,201	-0,288
HDL-kol	p	0,143	0,955	0,430	0,772	0,488	0,659	0,304	0,456	0,280
Total kolesterol/	r	0,317	-0,038	0,173	0,089	0,253	0,205	-0,149	-0,544	-0,650
HDL-kolesterol	p	0,200	0,880	0,494	0,735	0,326	0,429	0,581	0,030*	0,006*

* $p < 0,05$

Tablo 4.12.'de araştırmaya katılan bireylerin müdahale öncesi biyokimyasal ölçümleri ile posa alım miktarları arasındaki korelasyonlar gösterilmiştir.

Araştırmaya dahil edilen Probiyotik I grubunda yer alan bireylerin müdahale öncesi lif alım miktarı ile LDL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Bu korelasyon pozitif yönlüdür ve Probiyotik I grubunda yer alan bireylerin müdahale öncesi lif alım miktarı arttıkça, LDL değerleri de artmaktadır.

Probiyotik II grubunda yer alan bireylerin müdahale öncesi biyokimyasal ölçümleri ile posa tüketim miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonların olmadığı belirlenmiştir ($p > 0,05$).

Plasebo grubu bireylerin müdahale öncesi suda çözünmez lif alım miktarları ile Total kolesterol/HDL kolesterol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ve negatif yönlü bir korelasyon olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Plasebo grubu bireylerin müdahale öncesi suda çözünmez lif alım miktarları arttıkça, Total kolesterol/HDL kolesterol değerleri azalmaktadır. Plasebo grubunda yer alan bireylerin müdahale öncesi suda çözünebilir lif alım miktarları ile kolesterol ve Total kolesterol/HDL kolesterol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ve negatif yönlü bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Plasebo grubu bireylerin müdahale öncesi suda çözünebilir lif alım miktarları arttıkça, kolesterol ve Total kolesterol/HDL kolesterol değerleri azalmaktadır.

Tablo 4.12.1. Katılımcıların müdahale sonrası biyokimyasal ölçümleri ile posa alım miktarları arasındaki korelasyonlar

		Probiyotik I			Probiyotik II			Plasebo		
		Lif (g)	Suda çözm.lif (g)	Suda çözb.lif (g)	Lif (g)	Suda çözm.lif (g)	Suda çözb.lif (g)	Lif (g)	Suda çözm.lif (g)	Suda çözb.lif (g)
İnsulin	r	0,083	0,223	0,140	-0,129	-0,092	-0,239	0,229	0,288	-0,062
	p	0,744	0,373	0,578	0,622	0,725	0,355	0,393	0,279	0,820
AKŞ	r	-0,035	-0,230	0,262	-0,145	-0,064	-0,238	-0,332	-0,129	-0,201
	p	0,890	0,359	0,294	0,579	0,808	0,357	0,210	0,635	0,455
Kolesterol	r	-0,042	-0,002	0,087	0,299	0,319	-0,034	-0,276	-0,391	-0,159
	p	0,868	0,994	0,732	0,243	0,212	0,896	0,300	0,134	0,557
LDL	r	-0,113	-0,014	0,149	0,221	0,196	-0,115	0,134	0,085	0,093
	p	0,657	0,955	0,556	0,395	0,451	0,660	0,620	0,753	0,732
HDL	r	-0,044	-0,117	-0,124	0,134	0,159	-0,043	0,367	0,202	0,361
	p	0,861	0,644	0,624	0,609	0,541	0,870	0,162	0,453	0,169
Trigliserit	r	-0,350	-0,209	-0,134	0,031	-0,094	0,158	0,371	0,429	0,515
	p	0,154	0,406	0,595	0,907	0,718	0,544	0,158	0,097	0,041*
hs-CRP	r	0,069	0,137	0,167	-0,341	0,044	-0,074	-0,044	0,052	-0,139
	p	0,786	0,588	0,508	0,180	0,865	0,777	0,870	0,848	0,607
Homosistein	r	0,304	0,416	0,426	0,169	0,238	0,162	0,078	0,225	0,084
	p	0,219	0,086	0,078	0,516	0,358	0,535	0,774	0,402	0,757
LDL-kol:	r	0,081	0,121	0,246	0,031	-0,004	-0,088	-0,075	0,108	-0,034
	p	0,749	0,634	0,325	0,906	0,989	0,737	0,782	0,691	0,901
Total kolesterol/ HDL-kolesterol	r	0,021	0,187	0,146	0,166	0,038	-0,015	-0,477	-0,349	-0,364
	p	0,935	0,456	0,563	0,525	0,885	0,955	0,061	0,185	0,166

* $p<0,05$

Tablo 4.12.1’de verilen katılımcıların müdahale sonrası biyokimyasal ölçümleri ile posa alım miktarları arasındaki korelasyonlar incelendiğinde; Araştırmaya katılan Probiyotik I ve Probiyotik II grubunda yer alan bireylerin müdahale sonrası biyokimyasal ölçümleri ile posa tüketim miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonların olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$).

Plasebo grubunda yer alan katılımcıların müdahale sonrası suda çözünebilir lif alım miktarları ile trigliserit değerleri arasında pozitif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Plasebo grubu bireylerin müdahale sonrası suda çözünebilir lif alım miktarları arttıkça, trigliserit değerleri de artmaktadır.

5. TARTIŞMA

5.1. Bireylere İlişkin Tanımlayıcı Bulguların Tartışılması

Bu çalışmanın örneklemini KKTC Gazimağusa bölgesinde yaşayan 30-64 yaş arası hiperlipidemik bireyler oluşturmaktadır. Evrenin tamamına ulaşılması zaman ve maliyet yönünden zor olması sebebiyle, çalışmada seçkisiz örnekleme yöntemlerinden basit tesadüfi örnekleme kullanılarak kişiler çalışmaya dahil edilmiştir. Örnekleme seçilerek yapılan araştırmalar zaman ve maliyet yönünden ekonomik olduğu gibi, çoğu zaman da bütün evrenin incelenmesiyle elde edilen sonuçlar kadar geçerli, sağlıklı ve güvenilir olabilir (181).

Araştırma deneysel desende yürütülmüş olup öntest-sontest kontrol gruplu seçkisiz desen (The randomized pretest-posttest control group design) kullanılmıştır. Bu amaçla daha önce Bu çalışmaya benzer çalışmaların incelenmesi ile kontrol ve çalışma gruplarının her birinden en az 12 kişi örnekleme dahil edilmesi uygun olduğu belirlenmiştir. Sıkı deneysel kontrol altındaki basit bir deneysel araştırma için 10-20 kadar küçük bir örnekleme genişliği başarılı bir araştırmayı mümkün kılabilir (182). Araştırmalarda kullanılacak olan hipotez testlerinin gücünün 0.80'nin üzerinde olması beklenir. Yapılan araştırmada, Probiyotik I grubunda 18, Probiyotik II grubunda 17 ve plasebo grubunda 16 kişi olmak üzere, çalışma toplam 51 kişi ile yürütülmüştür. Yapılan güç analizi değerlendirmesi sonucunda, toplamda 3 grup ve 51 katılımcı sayısı ile, çalışma grubunun öntest-sontest karşılaştırması sonucu çalışmanın güç değeri 0.5 etki büyüklüğünde %96 olarak hesaplanmıştır.

Çalışma sürecinin başında, çalışmaya katılmak için uygun bulunan 63 kişi çalışmaya davet edilmiştir. Çalışma grupları belirlenmeden önce 6 bireyin, katılım sağlayamaması, düşük algılanan uyumluluk ve antibiyotik ilaç kullanma nedeniyle çalışma başlamadan, çalışmaya katılmayacaklarını bildirmişlerdir. Müdahale öncesi probiyotik I grubuna 21, probiyotik II grubuna 19 ve plasebo grubuna 16 kişi olacak şekilde randomizasyon yapılmıştır. Ancak müdahale başlamadan hemen önce Probiyotik I grubundan bir kişi kendi isteği ile ayrılmak istemiştir. Daha sonra

müdahele süresince, plasebo grubundan ayrılmak isteyen kimse olmaz iken probiyotik I grubundan 2 kişi ve probiyotik II grubundan ise 2 kişi bir takım sebepler ile ayrılmak istediklerini bildirmişlerdir. Bu bağlamda, Bu çalışma probiyotik I grubunda 18, probiyotik II grubunda 17 ve plasebo grubunda 16 katılımcı olmak üzere toplamda 51 katılımcı ile yürütülmüştür(şekil 3.1).

Kardiyovasküler hastalık risk faktörleri arasında önemli bir yere sahip olan cinsiyet, özellikle hiperlipidemiye bağlı gelişen kardiyovasküler hastalık prevalansında, kadınların daha ciddi bir risk altında olduğu bilinmektedir (183). Bu çalışmada, cinsiyete göre dağılım incelendiğinde, 3 çalışma grubunda da ağırlıklı olarak kadın katılımcıların oran olarak daha fazla olduğu ve toplam katılımcı sayısının %64.71'ini kadınlar oluştururken, erkek katılımcıların sadece %35.29 oranında olduğu görülmektedir. Çalışma öncesi, çalışmaya dahil edilmek üzere eşit sayıda kadın ve erkek katılımcı davet edileceği planlanılsa da, çalışmanın yürütüldüğü dönemde polikliniğe başvuran ve çalışma kriterlerine uyum sağlayan erkek sayısının az olması sebebiyle sayı eşitliği sağlanamamıştır. Bu nedenle uygulanan randomizasyon 3 grupta da bulunan kadın ve erkek katılımcı oranı, homojen bir yapıya sahip olunacak şekilde ayarlanılmıştır. Kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü olan cinsiyet (29,183), gruplar arası homojen dağılım olması sebebi ile çalışmanın sonucunu değiştirecek şaşırtıcı bir değişken olarak değerlendirilmeyeceği düşünülmektedir. Tüm gruplarda kadın katılımcı sayısı erkek katılımcı sayısına kıyasla benzer oranlarda, daha fazla olduğu gösterilmektedir (tablo 4.1).

Çalışmaya katılan katılımcıların yaş ortalaması probiyotik I grubu için $46,78 \pm 8,42$, probiyotik II grubu için $44,12 \pm 9,07$ ve probiyotik III grubu için $45,62 \pm 6,84$ olduğu gösterilmiştir (tablo 4.1). Kardiyovasküler hastalıklar için yaş önemli bir faktör olması sebebiyle çalışmanın sonucunu değiştirmemesi adına gruplar arası yaş farkının olmaması önemli bir unsurdu. Çalışmada, 3 grubun yaş ortalamasının benzer olduğu ancak özellikle probiyotik II grubunda 40 yaş altı katılımcı sayısının diğer iki gruba kıyasla daha fazla olduğu gösterilmektedir. Probiyotik II grubunda 40 yaş ve altı katılımcı sayısı fazla olması sebebiyle 41-50 yaş grubu arasında yer alan katılımcı sayısı diğer gruplara kıyasla daha az olduğu

görülmektedir. Bu duruma ek olarak artan her yaş kardiyovasküler hastalıklar için risk kabul edildiği bilinmektedir (27). Özellikle 60 yaş ve sonrasında riskin daha da artıyor olması sebebiyle, 50 yaş ve üzeri katılımcı sayısının 3 grup arasında çok farklı olmaması çalışmanın sonucunu değiştirmemek adına önemli bir faktördür. Mozaffarian ve diğerlerinin, 2009-2012 yılları arasında yapmış oldukları araştırmalar sonucunda, 60 yaş öncesi her iki cinsiyetin de benzer şekilde kardiyovasküler hastalık riskine sahip olduğu ancak 60-79 yaş arası özellikle erkeklerde riskin üç kat, kadınlarda ise iki kat arttığını göstermiştir. Aynı çalışmada, 80 yaş sonrası erkeklerde 60-79 yaşa kıyasla riskin 1.5 kat arttığı gösterilirken, 60-79 kadınlara kıyasla 80 ve üzeri kadınların kardiyovasküler hastalık riskinin 2 kat arttığı bildirilmiştir (184). Bu bağlamda özellikle 50 yaş sonrası artan risk nedeniyle Bu çalışmada 51 yaş ve üzeri katılımcı sayısının benzer oranlarda olması çalışmanın sonucunu etkilemediğini düşündürmektedir. Onat ve diğerleri, (183) yılında yetişkin Türkiye nüfusu için hiperlipidemi ve buna bağlı kardiyovasküler hastalık prevalansını saptamak üzere TEKHARF çalışmasını yürütmüştür. Bu çalışmanın verileri, Türkiye’de yetişkin erkek popülasyonunun %29.1’inde (yaklaşık 4.5 milyon) hiperkolesterolemi saptarken, kadınlarda hiperkolesterolemi prevalansı %47.6 (tahminen 7.5 milyon) olduğunu bildirmiştir. Genel değerlendirme sonucunda ise, 30 yaş ve üzeri nüfusun %38.6’sında (yaklaşık 12.1 milyon kişi) hiperkolesterolemi bulunduğu bildirilmiştir. Bu bilgilere paralel şekilde, Bu çalışmaya dahil edilen kişilerin yaş ortalaması $45,53 \pm 8,11$ olup, çalışma planında belirtildiği gibi 3 çalışma grubunun yaş ortalamalarının benzer olması çalışma sonucunu değiştirmemek adına büyük önem arz etmektedir.

Medeni durum ve KVH arasındaki ilişkiyi incelemek adına, Wong ve diğerleri (185) bir meta analiz çalışması yürütmüştür. Benzer çalışmaların değerlendirildiği ve toplamda 2 milyon katılımcı sayısı ile yürütülen çalışmada; her iki cinsiyette de evli olmamak veya boşanmış olmak KVH riskini ve KVH’lara bağlı ölüm riskini artırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmaya dahil olan katılımcıların birçoğu evli olup, aileleri ile birlikte yaşamlarını sürdürdüklerini bildirmişlerdir (tablo 4.1).

KKTC Genel Nüfus ve Konut Sayımı (2006) sonuçlarına göre; KKTC’de 6 yaş ve üzeri sürekli ikamet eden nüfusun %95.5’inin okuma yazma bildiğini bildirmiştir. Aynı araştırmada, total nüfusun %86.6’sının herhangi bir eğitim kurumundan mezun olduğunu, %35’inin ilkokul, %14.3’ünün ortaokul, %35.3’nün lise, %11.6’sının üniversite ve %1.8’inin yüksek okul mezunu olduğunu göstermiştir (186). Bu çalışmaya katılan bireylerin ise 25.49’unun ilkokul mezunu, %37.25’inin ortaokul mezunu, %37’sinin yüksekokul veya üniversite mezunu olduğu saptanmıştır (Tablo 4.1).Yapılan bazı çalışmalarda sosyokültürel düzey ve serum kolesterol düzeyi arasında doğrudan bir ilişkinin olmasa da dolaylı yoldan etkisi olabileceği düşünülmektedir. Paalanen ve diğerleri (187), Rusya ve Finlandiya’da kişilerin serum kolesterol düzeyi ile eğitim seviyesi arasındaki ilişkiyi saptamak adına iki grup üzerinde bir araştırma yürütmüştür. Rusya’da yaşayan kişilerin eğitim durumları ve serum kolesterol düzeyleri arasında bir ilişki bulunamamışken, Finlandiya’da yaşayan kişilerde, eğitim seviyesi yüksek bireylerin serum kolesterol düzeylerinin daha düşük olduğu ve özellikle eğitim seviyesinin en yüksek olduğu grupta kolesterol düzeylerinin en düşük değerlerde olduğu gösterilmiştir (187).

Bu çalışmaya katılan kişilerin sosyo-demografik özellikleri kapsamında yer alan, yaş, cinsiyet, medeni durum ve çalışma durumu çalışma kapsamında yer alan 3 grup arasında fark olmadığı gösterilmiştir (tablo 4.1). Yukarıda belirtilen faktörlerin tümü kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü olduğundan gruplar arası fark olmaması çalışma sonucunu etkilemeyeceğini düşündürmektedir.

Sigara, kardiyovasküler fonksiyon üzerinde zararlı etkileri olabilecek nikotin ve karbon monoksit dahil olmak üzere 4000’den fazla kimyasal madde içermektedir. Tütünün bu temel bileşenleri, oksidatif stres, endotel hasar ve disfonksiyonda bir artışa neden olur ve önemli ölçüde daha yüksek toplam kolesterol ve trigliserit konsantrasyonları ve düşük kardiyoprotektif yüksek yoğunluklu lipoprotein seviyeleri ile ilişkili olduğu gösterilmektedir. Böylelikle, sigara kullanımı her iki cinsiyetteve özellikle erkeklerde intravasküler inflamasyona neden olarak, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık gelişim riskini artırmaktadır (188). Sigara

etmeni kan lipitleri üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu için Bu çalışmada sigara kullanan bireyler diğer tüm kriterler için uygun olsa da çalışmaya dahil edilmemiştir.

Alkol tüketimi ve kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişkinin saptandığı çalışmalarda, ılımlı düzeyde alkol tüketiminin HDL kolesterolü artırdığı bildirirken kadınlarda yine ılımlı alkol tüketiminin trigliserit düzeylerini de azaltabileceği yönünde bulgular bulunmaktadır (189). Ancak, erkeklerde tüketilen miktara bağlı olarak alkol tüketiminden daha olumsuz etkilendikleri ve tükedikleri miktara bağlı olarak özellikle trigliserit düzeylerinde artışa neden olduğu bildirilmiştir (190). Her iki cinsiyet için de geçerli olan ve aşırı tüketilen alkolün, kan basıncını, kan şekerini ve trigliserit düzeylerini artırdığı bilinmektedir (191,192). Bu çalışma verilerine bakıldığında, çalışma popülasyonunun %39,22'sinin alkol kullandığı saptanmıştır (Tablo 4.2). Probiyotik I ve plasebo grubu katılımcıları benzer oranlarda alkol tüketirken, probiyotik II grubunda bulunan katılımcıların alkol tüketimleri diğer gruplara kıyasla bir miktar daha fazla olduğu görülmektedir. Ancak, alkol tüketimleri aşırı miktarlarda olmaması sebebiyle müdahale süresince çalışma sonucunu etkileyecek önemli bir faktör olmadığı düşünülmektedir.

5.2. Bireylerin Beslenme Alışkanlıkları, Besin Tüketimleri ve Fiziksel Aktivite Düzeylerine İlişkin Bulguların Tartışılması

5.2.1. Bireylerin fiziksel aktivite yapma durumları

Kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve iyileştirilmesinde düzenli fiziksel aktivite alışkanlığı, önemli bir avantaj olarak değerlendirilmektedir. Fiziksel aktivite, kişilerde plak oluşumunda azalma, kalbe giden kan hacminde artış ve buna bağlı kalbin oksijenlenmesi ve beslenmesine olumlu katkı sağlayarak kardiyovasküler hastalık riskini azaltmaktadır. Bu duruma ek olarak, düzenli fiziksel aktivite HDL kolesterol düzeyini artırmakta ve dislipidemiye neden olan diğer kan lipitlerinin azalmasını sağlamaktadır (193). Düzenli yapılan fiziksel aktivitenin KVH riskini yarı yarıya azalttığı ve yapılan aktivitenin miktarı ve dozu ile KVH bağlı ölümlerde ve tüm ölümler arasında ters yönlü bir ilişki olduğu bilinmektedir (42). Bu çalışmadaki

bireylerin fiziksel aktivite alışkanlıkları incelendiğinde, toplam bireylerin %39.22'sinin düzenli fiziksel aktivite yapma alışkanlıklarının olduğu, %56.86'sının fiziksel aktivite alışkanlığının olmadığı görülmektedir (Tablo 4.2). Bu çalışmada, 3 grup arasında fiziksel aktivite alışkanlıkları anlamında farklılıkların olduğu ancak katılımcıların var olan alışkanlıklarına müdahale edilmeden rutin yaşantılarına devam ederek sadece probiyotik ürünlerin kullanılması istenmiştir. Katılımcı çalışma öncesi rutininde fiziksel aktivite yapma alışkanlığı varsa devam etmesi eğer düzenli fiziksel aktivite alışkanlığı yoksa çalışma sonucunu değiştirmemek adına çalışma döneminde rutinin dışına çıkmaması istenmiştir. Fiziksel aktivite düzeyi kan lipitleri ve kan glukozu içinde önemli bir faktör olması sebebiyle kişiler 15 günde bir ziyaret edilerek besin tüketim sıklığına ilaveten fiziksel aktivite kayıtları alınmış ve var olan alışkanlıklarını değiştirmeden çalışmaya devam etmeleri sağlanmıştır.

5.2.2. Bireylerin beslenme alışkanlıkları

Tüm hastalıklarda olduğu gibi kronik hastalıkların oluşması ve önlenmesinde beslenme tarzı, değiştirilebilir önemli bir faktör olarak kabul edilmektedir. Bilimsel kanıtlar çerçevesinde, yaşamın tüm evresinde beslenme alışkanlıklarının insan yaşamı ve sağlığı üzerinde anahtar role sahip olduğu bilinmektedir. Yeterli ve dengeli beslenme birçok hastalığın önlenmesi ve tedavisinde olumlu etkilere sahip iken, sağlıksız ve dengesiz beslenmenin hastalıkların seyri ve oluşumunda tam aksi olumsuz etkiler gösterdiği bildirilmektedir. Olumlu yönde beslenme müdahalesi kişinin sadece mevcut sağlık durumunu etkilemenin ötesinde, ileriki yaşantısı için risk olan kanser, diyabet veya kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde de önemli bir yere sahiptir (194). Yeterli ve dengeli beslenmeye ek olarak öğünlerin düzenli şekilde tüketiliyor olması insan sağlığı için önemlidir. Kişilerin beslenme durum değerlendirmesinde, sadece tüketilen besin miktarı değil, tüketilen besinlerin enerji ve tüm besin öğelerinin gereksiniminin ne kadarını karşıladığı da değerlendirmeye alınmalıdır. Elbette ki, besin öğelerinin karşılanması haricinde, kişilerin öğünlerde tükettikleri besinlerin türü, öğün atlama sıklığı, öğünler arası sürenin uzunluğu ve öğünlerde tüketilen besinlerin miktarı insan sağlığını olumlu veya olumsuz yönde etkileyen faktörler arasındadır (195). Türkiye'ye Özgü Beslenme Rehberi (2004)

(196) yetişkin bireyler için günde 3 ana, 2-3 kez de ara öğün olacak şekilde günde toplam 5-6 öğün tüketilmesini önermektedir. Öğün sıklığının kan lipitleri üzerine etkisini incelemek üzere Stote ve diğerleri (197) bir çalışma yürütmüştür. Katılımcılar iki gruba ayrılarak, bir gruba 6 ay süresince gereksinim duydukları enerjiyi tek öğünde sağlarken, diğer gruba ihtiyaç duydukları enerjiyi 3 öğün şeklinde sağlamışlardır. Çalışmanın sonunda, tek öğün ile günlük gereksinimin karşılandığı kişilerde, açlık duygusunun, kan basıncının, toplam kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinin arttığı bildirilmiştir. Böylelikle bu çalışmada tek öğün yerine kişinin enerji alımını 3 öğüne bölerek beslenmesinin kan lipitleri üzerinde daha olumlu etkileri olabileceği gösterilmiştir. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (2010) (198) verilerine göre, yaş grupları ayrı ayrı incelendiğinde 19-30 ve 31-50 yaş grubu bireylerde 3 ana öğün tüketenlerin oranı sırasıyla erkekler %63,7, kadınlarda %66,2 olarak saptanmıştır. Bu çalışmaya dahil edilen katılımcıların günde 3 ana öğün tüketme alışkanlıklarına adaptasyon, belirtilen çalışmalardan daha fazla olduğu gösterilmiştir (Tablo 4.3) Bu çalışmada katılımcıların %94,12'si sabah kahvaltısı yaparken, katılımcıların %92,16'sı öğle yemeği tüketmekte ve katılımcıların %96'sının akşam yemeği yeme alışkanlığının olduğu gösterilmiştir. Çalışmada 3 grup arasında öğün sıklığı anlamında bir farklılık olmadığı, gruplar arası benzer şekilde öğün sıklıklarının olduğu görülmektedir (Tablo 4.3). Katılımcıların öğün atlama sıklıklarına bakıldığında en sık öğün atlama alışkanlığına sahip bireylerin probiyotik II grubunda yer aldığı ve bu farkın gerek çalışma koşulları gerekse kişisel farklılıklara bağlı oluşabileceği düşünülmekte olup, müdahale süresince çalışma sonucunu değiştirecek bir farkın olmadığı düşünülmektedir.

5.3. Müdahale Öncesi Bireylerin Antropometrik Ölçümleri ve Biyokimyasal Parametrelerine İlişkin Bulguların Tartışılması

5.3.1. Antropometrik ölçümlere ilişkin bulguların tartışılması

Antropometrik ölçümler, insan vücudunda var olan kemik, kas, su ve yağ dokusu (adipoz doku) ölçümünü değerlendirmeye yardımcı olan bir yöntemdir. Obezite varlığının değerlendirilmesinde de kullanılan beden kütle indeksi (BKI)

önemli bir değerlendirme kriteri olsa da bazı durumlarda daha detaylı vücut kompozisyon değerlendirmesi gereklidir. Antropometrik ölçüm değerlendirmeleri toplumda yaşayan kişilerin beslenme ve sağlık durumları ile ilgili olarak önemli bilgiler sunmaktadır. (199).

Antropometrik ölçümlerin değerlendirilmesi, kişinin detaylı vücut kompozisyon analizi ve özellikle yağ dokusunu (subkutan yağ dokusu) değerlendirmek adına önemli bir yöntemdir. Subkutan yağlanmanın artması durumunda kişilerin diyabet, hipertansiyon ve kalp hastalıkları gibi kronik hastalık riskinin artışı da göstermektedir (200). Bu bağlamda bu çalışmada, çalışma başında ve süresince, vücut kompozisyon ölçümlerinde değişiklik olmaması adına, katılımcılar 15 günde bir ziyaret edilerek vücut kompozisyon ölçümleri alınıp değerlendirme yapılmıştır.

Antropometrik ölçümler arası en pratik ve en hızlı değerlendirme yapılabilecek paramtere olan Beden Kütle İndeksi (BKI), vücut ağırlığı ve boy uzunluğu kullanılarak hesaplanan, yetişkin kişilerde vücut yapısını değerlendirmede önemli bir ölçüttür (201). Obezite ve mortalite arasındaki ilişkinin saptanması için Avrupa ve Kuzey Amerika'da yaşayan ortalama bir milyon kişi ile yürütülen bir çalışmada BKI'si 25kg/m^2 üzerinde olan kişilerin artan BKI değeri ile mortalite riski arasında doğru oranda bir ilişki olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada, BKI'si $30\text{-}35\text{kg/m}^2$ olan kişilere kıyasla normal vücut ağırlığına sahip kişilerin 2-4 yıl daha uzun süre yaşadıkları bildirilmiştir. Bu bilgiye ek olarak, BKI değerindeki artışa paralel olarak, başta diyabet olmak üzere, kalp damar hastalıkları ve kanser prevalansında doğrusal bir artış olduğu gösterilmiştir (202).

Katzmarzyk ve diğerleri (203) Kanada'da, BKI, kronik hastalıklar ve mortalite arasındaki ilişkiyi değerlendirme amacı ile geniş kapsamlı ve uzun süreli epidemiyolojik bir çalışma yürütmüştür. Çalışma kapsamında kişiler BKİ sınıflandırmasına göre zayıf (< 18.5), normal ($18.5\text{-}24.9$), kilolu ($25\text{-}29.9$) obez ($30\text{-}34.9$) ve süper obez ($>$ veya $= 35\text{ kg/m}^2$) olarak gruplandırılmış ve yaklaşık 13.9 yıl bireyler takip edilerek çalışma sonunda değerlendirmeler yapılmıştır. Takip sürecinin sonunda, tüm hastalıklara bağlı ölüm oranında paralel bir ilişki olduğu ve BKI

değerleri arttıkça ölüm riskinin de doğrusal oranda arttığı bildirilmiştir. Aynı çalışma, BKİ değerlerinin 30kg/m^2 'nin üzerine çıkması ile ölüm riskinin daha da arttığını göstermiştir.

İngiltere'de yaşayan ve cinsiyete göre beden kütle indeksi değerlendirmesi için yürütülen çalışmada, 30-39 yaş grubu erkeklerin ortalama BKİ'si $27,0\pm 4,2\text{ kg/m}^2$ iken 40-49 yaş grubu erkeklerin ortalama BKİ'si $27,5\pm 4,0\text{ kg/m}^2$ olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada, 30-39 yaş grubu kadınların ortalama BKİ'si $25,6\pm 5,3\text{ kg/m}^2$ iken 40-49 yaş grubundaki kadınların ortalama BKİ değeri $26,3\pm 5,3\text{ kg/m}^2$ olarak saptanmıştır (204). Kıbrıs'ta yaşayan bireylerin beden kütle indekslerinin değerlendirildiği en güncel raporun, WHO (2014)(201) olduğu bilinmektedir. Bu rapor ışığında, Kıbrıs'ta yaşayan bireylerin ortalama BKİ'si $27,0\text{ kg/m}^2$ iken, erkeklerin $27,6\text{ kg/m}^2$, kadınların ise $26,3\text{ kg/m}^2$ olduğu bildirilmiştir. Aynı WHO 2014 raporunda, Türkiye'de yaşayan yetişkin bireylerin ortalama BKİ'lerinin $27,8\text{ kg/m}^2$ olduğu, cinsiyete göre ise erkeklerde $27,1\text{ kg/m}^2$, kadınlarda $28,5\text{ kg/m}^2$ olarak gösterilmiştir (201). Bu çalışmada probiyotik I grubunda bulunan katılımcıların $27,51\pm 6,93\text{ kg/m}^2$, probiyotik II grubunun $26,23\pm 7,67\text{ kg/m}^2$, plasebo grubun ise $27,54\pm 8,6\text{ kg/m}^2$ olduğu gösterilmektedir (tablo 4.4). Vücut ağırlığı ve BKİ, kan lipitlerini ve kan parametrelerini etkileyen ve kardiyovasküler hastalık için önemli bir risk faktörü olması nedeniyle (205), çalışma öncesi ve sonrası hem grup içi hem de gruplar arası katılımcıların BKİ ve vücut ağırlıklarında farklılıkların olmaması ve gruplararası BKİ ve vücut ağırlıklarının benzer olması çalışma sonucunun değerlendirilmesi ve antropometrik ölçümlerden bağımsız olarak yorumlanabilmesi açısından önemlidir.

Kalp damar hastalıklarında, hastalığın önemli risk göstergelerinden antropometrik ölçümlerin başında yer alan bel ölçümleri ve bel-kalça oranının değerlendirilmesidir. Hastalığın risk taramasında, abdominal yağlanmanın da iyi bir göstergesi olan bel ölçümlerinin değerlendirmesi oldukça önemlidir. Yalnızca bel ölçümleri değil bel kalça oranının değerlendirmesi de önem arz etmektedir. Bel-kalça oranının artması kardiyovasküler hastalık ile ilişkilendirildiği ve artması durumunda KVH için bir risk faktörü olarak kabul edildiği bilinmektedir. Bu

bağlamda, Seidell ve diğerlerinin (206) yürütmüş oldukları çalışmada, her iki cinsiyette de genişlemiş bel çevresi ölçümlerinin önemli düzeyde HDL kolesterol düzeylerini azaltırken, bunun aksine önemli derecede açlık serum trigliserit, insulin ve glukoz konsantrasyonlarının artmasına neden olduğu gösterilmiştir. Özellikle, kadınlarda artmış bel çevresi ölçümleri, LDL kolesterol düzeylerini ve kan basıncını da arttırdığı bildirilmiştir. Kişilerin genişlemiş bel çevresi kadar, dar kalça ölçümlerine sahip olmaları da HDL kolesterol seviyesini olumsuz yönde etkilediği gösterilirken, özellikler erkeklerde dar kalça yapısına sahip bireylerin kan glukoz seviyelerinin yükselmesine neden olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada, hem kadın hem de erkeklerde ise dar kalça ölçümleri serum insulin ve trigliserit düzeylerinin artmasında neden olduğu gösterilmiştir (206).

Kanada'da, kardiyovasküler hastalık riski ve bel kalça oranı arasındaki ilişkiyi inceleme amacı ile yaşları 18-74 arası değişen 9913 kişi ile bir çalışma yürütülmüştür. Bu çalışmayı yürüten Dobbelsteyn ve diğerleri (207) bel çevresi ölçümlerinin birçok kardiyovasküler hastalık risk faktörü için en iyi göstergelerden biri olabileceğini savunmuştur. Tüm antropometrik ölçümlerin kesişim noktaları, yaşa, cinsiyete ve risk faktörlerinin yaygınlığına göre belirlenmektedir. Bel ölçümü çevresinin beyaz ırklarda kesişim noktası olarak erkeklerde 90cm, kadınlarda ise 80cm'in üzerinde olmasının birçok kardiyovasküler hastalık riski için en uygun ve pratik tahmin yöntemi olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada ise probiyotik I grubunda bulunan kadın katılımcıların ortalama bel çevresi $83,09 \pm 14,96$ cm iken, probiyotik II grubunda bulunan kadınların ortalama bel çevresi $87,64 \pm 9,08$ cm ve plasebo grubunda bulunan kadın katılımcıların bel çevresi ölçümleri $83,09 \pm 7,11$ cm olarak gösterilmiştir (Tablo 4.3.1). Probiyotik I grubunda bulunan erkek katılımcıların ortalama bel çevresi $81,14 \pm 13,58$ cm iken, probiyotik II grubunda bulunan erkek katılımcıların bel çevresinin $86,17 \pm 5,64$ cm olduğu ve plasebo grubunda bulunan erkek katılımcıların ise $83 \pm 8,83$ cm olduğu gösterilmiştir (Tablo 4.3.2). Kardiyovasküler hastalıkların önemli bir risk göstergesi olarak kabul edilen BKİ değerlerine ek olarak bel çevresi ölçümlerinin de önemli olduğu bilinmektedir. Çalışma öncesi ve sonrası tüm gruplarda bulunan hem kadın hem de erkek katılımcıların bel ölçümlerinde gruplararası ve grup içi olmak üzere istatistiksel

farkın olmaması çalışma sonucunu değiştirmemesi adına önemli bir faktördür (Tablo 4.3).

Abdominal obezitenin göstergesi olan bel çevresi, metabolik sendromun belirlenmesinde kullanılan bir kriterdir (206). Bel çevresi ölçümleri kadınlar için ayrı erkekler için ayrı değerlendirilmesi gereken bir parametredir. Standart klinik rehberlerinde; erkekler için 102cm, kadınlar için ise 88cm üzerinde olması kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olduğunu bilinmektedir. Bu çalışmada, çalışma öncesi probiyotik I grubunda bulunan kadın katılımcıların bel çevresi ortalaması $83,09 \pm 14,96$ cm iken, probiyotik II grubunda bulunan kadınların $87,64 \pm 9,08$ cm olduğu ve plasebo grubunda bulunan katılımcıların ise $83,09 \pm 7.11$ cm olduğu görülmektedir (tablo 4.3.1). Probiyotik I grubunda bulunan erkek katılımcıların bel çevresi ölçümlerinin, $81 \pm 15,58$ cm, probiyotik II grubunda bulunan katılımcıların $86,17 \pm 5,64$ cm ve plasebo grubunda bulunan katılımcıların, $83 \pm 8,83$ cm olduğu görülmektedir. (tablo 4.3.2). Bu ölçüm sonuçları değerlendirildiğinde, tüm gruplarda bulunan katılımcıların bel çevrelerinin ölçüm değerlerinin ideal sınırlar içerisinde olduğu görülmektedir.

Bel/kalça oranının erkeklerde 0.90, kadınlarda 0.85'in üzerinde olması metabolik komplikasyonlar ile ilişkili ciddi risk artışını göstermektedir (208). Bu çalışma ölçümlerine bakıldığında kadın ve erkek katılımcıların ayrı ayrı değerlendirilmesinde hem kadın hem de erkek katılımcıların bel/kalça oranlarını referans değerlerin içerisinde olduğu görülmektedir (tablo 4.3.1 ve tablo 4.3.2). Sonuç olarak ölçümü yapılan antropometrik bileşenler açısından çalışmanın başlangıcında probiyotik I, probiyotik II ve plasebo gruplarının benzer olduğu belirlenmiştir. Aynı zamanda çalışma süresince, müdahale öncesi ve sonrası antropometrik ölçümlerde grup içi fark bulunmadığı da gösterilmiştir (tablo 4.3) Bu durum, müdahale süreci sonunda antropometrik verilerdeki değişimin karşılaştırılmasını kolaylaştıracığı gibi diğer değişkenlerin antropometrik ölçümlerden bağımsız olarak yorumlanabilmesi açısından da önemlidir.

5.3.2. Biyokimyasal parametreler ilişkin bulguların tartışılması

Hiperlipidemik bireylerde, lipit metabolizmasına ilişkin kan parametrelerinin ortalamalarının referans aralıkların üzerinde olması beklenen bir durumdur. Bu bulgular, NCEP III (14) rehberine göre hiperlipidemi göstergesi olarak kabul edilen toplam kolesterol'ün 200mg/dl'nin, LDL kolesterol'ün 130mg/dl'nin üzerinde olmasıdır (tablo 4.4). Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması (2011) (209) verileri ışığında, öykü ve ölçümle elde edilen veriye göre araştırmada bulunan toplam yüksek LDL kolesterol prevalansı %12,5 olup erkeklerde %11, kadınlarda %14'dür. Hiperlipidemi prevalansı hem kadınlarda hem de erkeklerde yaşla birlikte artmaktadır. Hiperlipidemiprevalansı 45-54 yaş grubundan başlayarak, her yaş grubunda kadınlarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Erkeklerde 45 yaşına kadar yüksek kolesterol görülme sıklığı kadınlara göre biraz daha fazla olmakla birlikte 45 yaşından sonra kadınlarda yüksek toplam kolesterol düzeyleri erkeklere göre çok daha sık görüldüğü bildirilmiştir (Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması, 2011). Bu çalışmayı destekler nitelikte, Türkiye'de dislipidemi sıklığı ve lipit verileri; Kardiyovasküler risk faktörlerine yönelik epidemiyolojik çalışmaların sistematik derleme ve meta-analizi verilerinde kadın, erkek toplam yetişkin nüfusun %29,1'nin LDL kolesterol 130mg/dl'nin üzerinde , toplam kolesterolün ise toplam yetişkin nüfusun %28,8'inde 200mg/dl üzerinde olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada genel örneklemin (32,650 kişi) toplam kolesterol ortalamasının 185,6mg/dl olduğu gösterilirken, LDL kolesterol'ün 113mg/dl olduğu bildirilmiştir (210). Cinsiyet yönünden değerlendirildiğinde bu çalışmanın verilerini destekler nitelikte olup hem toplam kolesterol hem de LDL kolesterol kadınlarda daha yüksek düzeylerde bulunmuştur. Bu çalışmada plasebo grup dışında probiyotik I ve probiyotik II grubunda bulunan kadın katılımcıların ortalama toplam kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinin erkek katılımcılara kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Tablo 4.5 ve 4.6).

İnsulin direncinin saptanmasında kullanılan önemli bir parametre olan HOMA-IR değeri 2,7'nin üzerinde olması, insülin direnci varlığının göstergesidir

(211). Müdahale öncesi katılımcıların HOMA-IR düzeyleri değerlendirildiğinde probiyotik I grubunda $2,47 \pm 0,59$, probiyotik II grubunda $2,37 \pm 0,71$ ve plasebo grubunda $1,91 \pm 0,56$ olduğu gösterilmiştir. Çalışma kapsamında bulunan 3 grupta bulunan katılımcıların ortalama HOMA-IR değerleri insülin direnci sınırının altında olsa da müdahale sonrası özellikle probiyotik I ve probiyotik II grubunda önemli düzeyde azalmalar saptanmıştır (tablo 4.5).

Yapılan çalışmalarda, hiperlipidemisi olan hiperlipidemisi olmayanlara göre serum homosistein düzeylerinin yükselebileceği ve buna bağlı olarak kardiyovasküler riskin artabileceği gösterilmiştir (115,116,212,213). Kang ve diğerleri (214) metabolik sendromu olan veya olmayan Kore erkeklerinde, kardiyovasküler hastalığı tahmin etmek için serum homosistein kullanımı yönünde çalışma yürütmüştür. Çalışmanın sonucunda; metabolik sendromu olmayan bireylerde homosistein için kabul edilebilir üst limitin $11,72 \mu\text{M}$ olduğu, metabolik sendromu olan bireylerde ise kabul edilebilir üst limitin $13,32 \mu\text{M}$ olduğu gösterilmiştir (214). Bu çalışmada homosistein düzeyleri incelenmiş ancak homosistein için kardiyovasküler risk artışına ilişkin kesim noktasının standart olmaması sebebiyle yorumlandırmasını sınırlandırmıştır. Çalışma sonucunda verilen homosistein sonuçları, analizlerin yapıldığı laboratuvar referans aralıkları içerisinde olduğu ve 3 grubun da normal sınırlar içerisinde yer aldığı söylenebilir (Tablo 4.4).

Inflamatuar bir parametre olan hs-CRP, vasküler değişikliklere neden olmakla birlikte, plak birikimini de tetiklemekte ve böylelikle KVH riski artıran süreçte yer almaktadır. Ancak, halen hs-CRP'nin aterotrombozdaki nedensel bir faktör olarak rolüne ilişkin kesin randomize kanıtlar mevcut değildir (215). Hs-CRP düzeyinin 3mg/dl 'nin üzerinde olması durumunda kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı bilinmektedir (216,217). Bu çalışmada katılımcıların hs-CRP ortalama değerlerine bakıldığında probiyotik I grubunda $0,24\text{mg/dl}$, probiyotik II grubunda $0,25\text{mg/dl}$ ve plasebo grubunda $0,19\text{mg/dl}$ olduğu görülürken, 3 grubun da ortalama değerlerin 3mg/dl 'nin altında olduğu saptanmıştır (Tablo 4.4).

Bu çalışmaya katılan katılımcıların biyokimyasal bulguları değerlendirildiğinde sadece probiyotik I ve plasebo grubu karşılaştırıldığında başlangıç trigliserit düzeylerinde istatistiksel fark bulunmuştur. Klinik açıdan değerlendirildiğinde ise iki grup arasındaki farkın fazla olması, müdahale sürecine ilişkin yorumları etkileyebileceğindedir. Bunun sebebinin ise daha önce yürütülen çalışmalarda başlangıç kan lipit değerlerinin çalışma sonucunu etkileyebileceği ve başlangıç lipit düzeyleri yüksek olan kişilerin probiyotik takviyesinden daha olumlu sonuç elde edebileceği gösterilmiştir (218). Bu bağlamda, müdahale sonunda plasebo grubuna kıyasla, probiyotik I grubunun ortalama trigliserit değerlerinde daha olumlu bir sonuç alınması beklenen bir durumdur. Bu parametre dışında, çalışma başlangıcında gruplar arası biyokimyasal parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

5.4. Müdahale Süresince Bireylerin Besin Tüketimlerine İlişkin Bulguların Tartışılması

Çalışma süresince, katılımcıların besin tüketimlerine müdahale edilmemesine rağmen, kan lipitleri ve glisemik kontrol üzerinde besin tüketiminin önem arz etmesi sebebiyle katılımcıların besin tüketimlerini kontrol altında tutabilmek adına başlangıca ek olarak 15 günde bir (0., 2., 4., 6., 8. hafta) 3 günlük besin tüketimi kayıtları alınmıştır. Katılımcıların beslenme alışkanlıklarında herhangi bir müdahale olmaması nedeniyle grup içi besin öge alımlarında istatistiksel düzeyde anlamlı bir fark beklenmemektedir. Bu bağlamda, katılımcıların gruplararası enerji ve besin öge alımlarında istatistiksel düzeyde anlamlı fark bulursa da grup içi, çalışma öncesi ve sonrası enerji ve besin ögesi alımlarında çalışma sonucunu değiştirecek düzeyde anlamlı farkların olmadığı görülmektedir (tablo 4.7 ve tablo 4.8).

Probiyotik II grubunda bulunan katılımcıların enerji alımı diğer gruplarda bulunan katılımcıların enerji alımı ile kıyaslandığında, probiyotik II grubunda bulunan katılımcıların enerji alımları diğer iki gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Probiyotik II grubunun yüksek enerji alımı sebebiyle, enerji alımları ile doğru oranda artan besin ögesi alımları diğer

iki gruba kıyasla yine daha yüksek olduğu gösterilmiştir (tablo 4.7 ve tablo 4.8). Enerji alımındaki bu farkın aslında probiyotik II grubunda bulunan özellikle erkek katılımcıların yüksek enerji alımına bağlı olduğu gösterilirken, enerji alımının yüksekliğine paralel tüm makrobesin ögelerinde ve birçok mikrobesein ögesinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (tablo 4.7 ve tablo 4.8). Ancak, grup içi karşılaştırma yapıldığında müdahale öncesi ve müdahale sonrası birçok besin ögesinde istatistiksel olarak anlamlı farkın bulunmaması müdahale süresince çalışma sonucunu değiştirmeyeceği düşünülmektedir.

Müdahale öncesi ve sonrası grup içi enerji ve besin ögesi alımındaki farklar değerlendirildiğinde; plasebo grubunda müdahale sonrası enerji alımında istatistiksel anlamda bir artış olduğu saptanmıştır. Enerji alımına ek olarak, çalışma sonucunu değiştirebileceği düşünülen doymuş yağ alımı istatistiksel olarak plasebo grubunda arttığı gösterilmiştir. Probiyotik II grubunda ise müdahale sonrası protein alımlarında artış gözlenirken, çalışma sonucunu etkileyebileceği düşünülen diyet kolesterol alımının bu gruptaki katılımcılarda istatistiksel anlamda arttığı gösterilmiştir (tablo 4.7 ve tablo 4.8).

Katılımcıların vitamin ve mineral alımları değerlendirildiğinde, müdahale öncesi ve sonrası grup içi karşılaştırmada B grubu vitaminlerden probiyotik I grubunda tiamin, probiyotik I ve plasebo grubunda niasin alımı istatistiksel olarak azaldığı görülürken, probiyotik II grubunda niasin alımında artış gözlenmiştir. Tüm besin ögelerinin alımı ile birlikte katılımcıların beslenme alışkanlıklarında grup içi müdahale öncesi ve sonrası çok belirgin farkların olmadığı ve gruplar arası kıyaslamalarda enerji alımına bağlı diğer besin ögelerindeki alımın artması dışında belirgin bir farkın olmaması yapılan müdahale dışında beslenme alışkanlıklarında veya diyetle alımda çalışmanın sonuçlarını etkileyecek düzeyde bir farklılığın olmadığı düşünülebilir.

5.5. Bireylerin Çalışma Öncesi ve Sonrası Kan Parametreleri Değerleri ile Enerji Alımı ve Enerji Harcamaları Arasındaki İlişki

Tüm gruplarda katılımcıların müdahale öncesi biyokimyasal ölçümler ve enerji alım ile enerji harcamaları arasındaki korelasyon incelendiğinde; probiyotik I grubunda bulunan katılımcıların enerji alımı ve açlık kan şekeri düzeyi arasında pozitif yönlü bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (tablo 4.9). Bu bulgu, katılımcıların enerji alımı arttıkça açlık kan şekeri değerlerinde de bir artış olduğunun göstergesidir.

Bu çalışmanın bulgularını destekler nitelikte olan Kang ve Kim (214) çalışmasında; Kore diyabetik bireyler üzerinde total enerji alımının glisemik kontrol üzerinde ayrı ayrı alınan makro besin öğelerinden daha fazla önemli olduğunu ve enerji alımı yüksek olan diyabetik bireylerde glisemik kontrolün daha zor olduğunu bildirmiştir.

Plasebo grubunda ise müdahale öncesi LDL kolesterol ve trigliserit düzeyleri ile enerji harcaması arasında negatif yönlü bir korelasyonun bulunduğu ve enerji harcaması arttıkça LDL kolesterolün ve trigliserit seviyelerinin negatif yönde azaldığını göstermektedir (tablo 4.9). Katılımcıların müdahale sonrası biyokimyasal ölçümler ve enerji alım ile enerji harcamaları arasındaki korelasyon incelendiğinde; müdahale öncesindeki gibi plasebo grubunda enerji harcaması ile LDL kolesterol ve trigliserit düzeyleri arasında negatif yönlü bir korelasyon olduğunu göstermektedir. Bu bulgu, katılımcıların enerji harcaması arttıkça LDL kolesterol ve trigliserit düzeylerinin azaldığını göstermektedir (tablo 4.9.1). Bu çalışmanın sonuçlarını destekler nitelikte olan Monda ve diğerlerinin (219) yürütmüş oldukları çalışmada, dokuz yıl boyunca, 45-64 yaş arası, 8,764 kişi, enerji harcaması ve lipit profili arasındaki ilişkinin saptanması için takip edilmiştir. Aynı çalışmada, fiziksel aktivitenin, plazma lipit profili ve kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkisi de değerlendirilmiştir. Bu çalışma sonucuna benzer şekilde; Monda ve diğerleri (219), artmış fiziksel aktivite (enerji harcaması) HDL kolesterol düzeylerini azaltırken, trigliserit ve LDL kolesterol düzeylerini azalttığını göstermiştir.

5.6. Düzenli Probiyotik Tüketiminin Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisi

5.6.1. Lipit parametreleri ve homosistein üzerine etkisi

Probiyotik kullanımının, hiperlipidemi üzerine etkisini incelemek üzere birçok randomize kontrollü klinik çalışma ve meta analiz çalışmaları yürütülmüştür (115-118). Probiyotiklerin, kan lipitleri üzerine etkisini incelemeye yönelik yürütülen öncü çalışmalardan biri Anderson ve Gilliland'ın (220) çalışmasıdır. Çalışmada, hiperkolesterolu olan bireylere 3 hafta boyunca *Lactobacillus acidophilus* L1 içeren yoğurt tükettirilmiş ve tüketim sonucunda toplam kolesterol seviyesinde %2,9 oranında bir azalma saptanmıştır. Aynı çalışmada, Anderson ve Gilliland (220), serum kolesterol konsantrasyonundaki her %1 azalma, koroner kalp hastalığı riskindeki tahmini %2-%3 azalma ile ilişkili olduğundan, uygun bir *L. acidophilus* suşu içeren fermente sütün düzenli alımı, koroner kalp hastalığı riskini %6-10 oranında azaltma potansiyeline sahip olduğunu vurgulamıştır. Guo ve diğerleri (160), Anderson ve Gilliland (220) çalışmasına paralel olarak bir meta analiz sonucu sunmuştur. On-üç randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği bir meta analizde, normal veya yüksek kolesterol seviyesine sahip 485 kişinin, probiyotik destek alımının, toplam kolesterol seviyesinde 6,40 mg/dL, LDL-kolesterol seviyesinde 4,90 mg/dL, TG seviyesinde ise 3,95mg/dL azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (160). Altı tane klinik çalışma ile derlenen bir başka meta analizde, benzer lipit ve lipoprotein etkileri rapor edilmiştir (221).

Yürütülen bir başka meta analizde, 26 klinik çalışmanın incelenmesi sonucu, özellikle LDL kolesterolü azaltan 4 suşun olduğu ve bu suşların; *Lactobacillus reuteri* NCIMB30242 (8,9–11,6%), *Enterococcus faecium* (5%), *Lactobacillus acidophilus* La5 ve *Bifidobacterium lactis* Bb12 (0–7.5%) kombinasyonunu içeren suşlar olduğu bildirilmiştir (222). Bu meta analizi destekler nitelikte olan başka çalışmalar, serum lipitleri üzerinde en etkili probiyotik mikroorganizmaların *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* olduğunu bildirmiştir (125,173,223,224). Yapılan çeşitli çalışmalar *L. acidophilus*'un, endojen kolesterol sentezinde hız sınırlayıcı enzim olan 3-hidroksi 3-metil glutaril CoA redüktaz

enzimini inhibe ederek bağırsakta bulunan safra asitlerini dekonjuge etmektedir. Dekonjugasyon sonucu vücuttaki kolesterol düzeylerinde azalma görülmektedir (225-227).

Shimizu ve diğerlerinin (116), 33 randomize kontrollü klinik çalışma ile yürütmüş oldukları meta analiz çalışma sonucunda önceki çalışma bulgularına paralel olup, toplam kolesterol düzeylerinde ortalama 6,6mg/dl, LDL kolesterol düzeylerinde ise ortalama 8,5mg/dl azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. Bu çalışma bulguları ise yukarıda belirtilen çalışmalara paralel sonuçlar sunmaktadır. Probiyotik takviyesi alan grupların kan lipitleri değerlendirildiğinde, Probiyotik I grubunun müdahale öncesi ve sonrası toplam kolesterol düzeyinde ortalama 26mg/dl bir azalma (%10,7), probiyotik II grubunda ortalama 25mg/dl (%11,1) ve plasebo grubunda ise sadece ortalama 6mg/dl (%2,7) bir azalma görülmüştür (Tablo 4.4). Ancak, Bu çalışmada LDL kolesterol düzeylerinde her ne kadar probiyotik II grubunda bir miktar azalma eğilimi gösterse de üç grupta da istatistiksel olarak önemli düzeyde azalma belirlenmemiştir ($p>0,05$) (tablo 4.4).

Yukarıda belirtilen çalışmaların aksine, 13 sağlıklı hafif hiperkolesterolemisi olan erkek birey ile yürütülen çalışmada, her biri 4 haftalık, 2 periyod boyunca randomize çaprazlama yöntem ile katılımcıların diyetlerinin süt ürünleri ile takviyesi sağlanmıştır. Katılımcıların, diyet örüntülerinde yağ, kolesterol, enerji alımları aynı miktarlarda olacak şekilde ayarlandıktan sonra, diyetlerine ek 500 mL/gün kefir ya da süt verilmiştir. Katılımcıların 4 haftalık tüketimlerinden sonra kan örnekleri toplanarak, total plazma kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein, yüksek yoğunluklu lipoprotein ve trigliserit konsantrasyonlarının yanı sıra yağ asidi profili ve kolesterol sentezi hızı da değerlendirilmiştir. Çalışma sonucu, 4 hafta kefir tüketimini; toplam kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserit düzeyleri üzerinde etkisi olmadığını yanı sıra kolesterol fraksiyonel sentez oranlarında da herhangi bir değişikliğe neden olmadığı belirlenmiştir (228).

Hiperlipidemik bireyler ile yürütülen bir başka çalışmada, 12 birey, 8 hafta süresince 5.6×10^{10} *S. boulardii* mikroorganizma içeren probiyotik

takviyesikullanmışlar ve 8 haftanın sonunda, probiyotik kullanımının; toplam kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit, Apo B, homosistein, hassas CRP ve fibrinojen gibi diğer kardiyovasküler parametreler üzerine etkisinin olmadığı ortaya konmuştur (229). Bu çalışma sonuçlarına paralel bir başka çalışma, Ostadrahimi ve diğerleri (230) tarafından yürütülmüş olup, yaşları 30-65 yaş arası değişen, 60 diyabetik birey iki gruba ayrılarak bir grubun 8 hafta boyunca geleneksel fermente süt, diğer grubun ise 8 hafta boyunca *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacteria* probiyotik mikroorganizma içeren kefir tüketilmesi sağlanmıştır. Müdahale sonucunda, gruplar arası toplam kolesterol, trigliserit, LDL ve HDL kolesterol düzeyleri karşılaştırılmış ve kefir tüketiminin istatistiksel olarak kan lipitlerini azaltmadığı bildirilmiştir. Ivey ve diğerlerinin (231) 55 yaş üzeri toplam 156 kilolu kadın ve erkek katılımcı ile 3 haftalık boşaltma diyeti sonrasında, 4 farklı grup oluşturularak, 6 haftalık çift kör randomize kontrollü bir çalışma yürütmüştür. Çalışmada oluşturulan gruplar şu şekilde; birinci grup; probiyotik yoğurt ve probiyotik kapsül, ikinci grup; probiyotik yoğurt ve plasebo kapsül, üçüncü grup kontrol süt ve probiyotik kapsül ve dördüncü grup ise kontrol süt ve plasebo kapsül tüketecek şekilde planlanmıştır. Probiyotik kapsüller, 3×10^9 kob/gün *L. acidophilus La5* ve *B. ani-malissubsp. lactis Bb12* içeren mikroorganizmalardan oluşmuştur. Çalışmanın başında ve sonunda açlık toplam kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve serum trigliserit düzeyleri ölçülmüştür. Kontrol süt tüketen gruba kıyasla probiyotik tüketen grubun kan lipitlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olmadığı bildirilmiştir ($p > 0.05$). Benzer olarak plasebo kapsül alan gruba kıyasla probiyotik kapsül alan grubun toplam kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserit düzeylerinde bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir.

Bu çalışmada, probiyotik I grubu *Lactobacillus rhamnosus* suşu kullanırken, probiyotik II grubu *Lactobacillus acidophilus* ve *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* suşu içeren bir ürün kullanmıştır. *Lactobacillus rhamnosus* suşunun kan lipitleri üzerine etkisini incelemek adına, fareler üzerinde bir çalışma yürütülmüştür. Çalışmada 4 grup belirlenmiş olup gruplar şöyle ayrılmıştır; 1) yüksek yağlı diyet, 2) yüksek yağlı diyete ek *L. rhamnosus SKG34* suşu ile desteklenmesi 3) yüksek yağlı diyete ek *L. rhamnosus FBB42* suşu ile desteklenmesi ve son grupta ise 4) yüksek

yağlı diyete ek her iki suşun kombine şekilde farelere takviyesinin sağlanması, yukarıda belirtilen grupların her birine 6 adet fare yerleştirerek çalışma yürütülmüştür. Çalışmanın sonucunda; *L. rhamnosus SKG34* ve *L. rhamnosus FBB42* suşunu ayrı ayrı veya kombine şeklinde alan farelerin tümünde toplam kolesterol, trigliserit ve HDL kolesterol seviyelerinde anlamlı azalmalar saptanırken sadece yüksek yağlı beslenen farelerde HDL kolesterol seviyesinde bir artış gözlenmiştir. Aynı zamanda kardiyovasküler hastalık tahmini için kullanılan TC: HDL-kolesterol, TG: HDL-kolesterol, and LDL-kolesterol: HDL-kolesterol oranlarında da anlamlı azalmalar bildirilmiştir. Bu bağlamda, çalışma sonucu *L. rhamnosus* probiyotik mikroorganizmaların kan lipitlerini iyileştirici özelliği vurgulanmıştır (232). Wu Y. ve diğerleri (218) *Lactobacillus* türü probiyotiklerin, lipit profili üzerine etkisini değerlendirmek üzere randomize kontrollü çalışmaların dahil edildiği bir meta analiz çalışması yürütmüştür. Çalışma sonucuna göre; *Lactobacillus* türü probiyotik, özellikle *L. reuteri* ve *L. plantarum* tüketimi, toplam kolesterol ve LDL kolesterolü önemli ölçüde azaltabilir.

Lipid profili üzerine olumlu etkileri olduğu bilinen probiyotiklerin, tek bir türünün kullanımı dışında kombine probiyotik kullanımının daha etkili olabileceği yönünde çeşitli klinik çalışmalar bulunmaktadır (115, 120). Hiperkolesterolemisi olan 64 kişi ile 6 hafta süresince yürütölen plasebo kontrollü klinik bir çalışmada, plasebogrubuna (n:33) karşı *Lactobacillus acidophilus* ve *Bifidobacterium Bifidum* kombinasyonu (n:31) alan katılımcıların, 6 hafta boyunca günde 3 kez plasebo veya probiyotik kapsül tüketmeleri istenmiştir. Çalışma sonunda toplam kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve TG seviyeleri karşılaştırılmıştır. Çalışma sonunda plasebo grubuna kıyasla, probiyotik grubunun toplam kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesterol seviyelerinde istatistiksel olarak önemli düzeyde azalma saptanırken, probiyotik kullanımının serum trigliserit ve glukoz seviyesi üzerinde bir etki yaratmadığı gösterilmiştir. Çalışma sonunda plasebo grubu değerlendirildiğinde ise; bu grupta bulunan katılımcıların toplam kolesterol ve LDL kolesterol seviyelerinde istatistiksel olarak bir artış saptandığı bildirilmiştir (233). Bu çalışma sonucuna paralel bulgular sunan bu çalışma, hiperlipidemisi olan kişilerde *Lactobacillus acidophilus* ve *Bifidobacterium Bifidum* kombinasyonunun kan lipitlerini olumlu

yönde etkilediğini göstermiştir. Bu çalışmanın farkı ise *Lactobacillus acidophilus* ve *Bifidobacterium* kombinasyonlu suşun kullanımı ile katılımcıların toplam kolesterol, ve trigliserit seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanırken ($p < 0.05$) LDL kolesterol düzeyinde ve toplam kolesterol:HDL kolesterol oranında azalma eğilimi görülsede istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p > 0.05$).

Bu çalışmada probiyotik kullanımı ile ortalama toplam kolesterol ve trigliserit düzeylerinde önemli oranda azalma gösterilmiştir (Tablo 4.4). Ancak yürütülen çalışmaların sonuçları probiyotik mikroorganizmaların trigliserit düzeyleri üzerine etkisinin daha karmaşık olduğunu göstermektedir. Probiyotik kullanımı ile trigliserit seviyesinde azalma gösteren meta analiz çalışmaları var iken, bunun tersi probiyotik kullanımının trigliserit seviyesini etkilemediği yönünde meta analiz çalışmaları da bulunmaktadır (115-119). Bu çalışmada probiyotik I grubunda bulunan katılımcıların ortalama trigliserit seviyelerinde %18,5 (başlangıç $151 \pm 72,1$, bitiş $123,89 \pm 69,78$), probiyotik II grubunda bulunan katılımcıların trigliserit seviyelerinde ortalama ,20.6 (başlangıç $121,71 \pm 37,61$, bitiş $96,82 \pm 29,9$) düşüş saptanırken plasebo grubunda %6 (başlangıç $83,81 \pm 21,03$, bitiş $88,81 \pm 26,84$) oranında bir artış gözlenmiştir. Bu çalışma bulgularını destekler nitelikte olan ve paralel sonuçlar sunan Ahn ve diğerlerinin (234) çalışması, hipertrigliseridemi olan kişiler ile yürüttükleri çalışmada, katılımcıların 12 hafta boyunca *Lactobacillus plantarum* ve *Lactobacillus curvatus* kombinasyonlu bir probiyotik ürünün kullanımı ile trigliserit seviyelerinde %18,3 oranında azalma sağladığı bildirilmiştir. Bu çalışmada, probiyotik kullanımın HDL kolesterol düzeyleri üzerinde bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (tablo 4.4). Bu çalışma bulgusunu destekler nitelikte olan ve paralele sonuçlar sunan meta analiz çalışmaları bulunmaktadır (115).

Serum homosistein seviyelerinin yüksek olması koroner kalp hastlığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Ancak, probiyotiklerin kardiyovasküler hastalık üzerine etkisinin incelendiği klinik çalışma sayısı yetersiz olduğundan kesin bir sonuca varmak mümkün değildir. Valentini ve diğerleri (235), 56 gün boyunca, 65-85 yaş arası sağlıklı bireylerin dahil edildiği ve yalnızca diyet müdahalesi ve diyet müdahalesine ek olarak VSL#3 probiyotik suşu (*Lactobacillus*

acidophilus, delbrueckii subsp. bulgaricus, casei, plantarum, 2.Bifidobacteria (breve, longum, infantis, 3.Streptococcus salivarius subsp. thermophilus) kullanımı ile katılımcıların oksidatif stress ve inflamasyon parametrelerinin değerlendirildiği randomize kontrollü bir çalışma yürütmüştür. Çalışma sonucuna göre; yalnızca diyet müdahalesi, açlık toplam kolesterol ve glukoz seviyelerini azaltırken, diyete ek verilen probiyotik takviyesinin folat, B12 vitamini ve homosistein seviyelerini istatistiksel düzeyde iyileştirdiği gösterilmiştir. Probiyotik kullanımının, homosistein seviyesi üzerine etkisini incelemek adına, Barreto ve diğerleri (236), 90 gün boyunca, çalışma grubuna (n:12) *Lactobacillus plantarum* içeren fermente süt verirken (80ml/gün), kontrol grubuna (n:12) fermente olmayan süt vererek (80ml/gün) 90 gün boyunca katılımcıları takip etmiştir. Barreto ve diğerlerinin çalışma bulguları, Valentini ve diğerlerinin (235) bulgularına paralel şekilde fermente süt alan katılımcıların fermente olmayan süt alan gruba kıyasla ortalama glukoz ve homosistein seviyelerinde azalma saptandığı bildirilmiştir. Alihosseini ve diğerleri (237) ise, tip II diyabetli bireylerde fermente süt olan kefir tüketiminin serum insülin ve homosistein seviyeleri üzerine etkisini incelemiştir. Çalışma planına göre; 60 tip II diyabetli katılımcı 8 hafta boyunca bir grup günde 600ml fermente süt olan kefir tüketimi sağlanırken (müdahale grubu), diğer grup ise günde 600ml geleneksel süt tüketimi sağlanmıştır. Sekiz haftalık çalışmanın sonunda, her iki grupta da bulunan katılımcıların serum homosistein seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandığı gösterilmiştir. Bu çalışma sonuçları değerlendirilecek olunursa; probiyotik kullanan iki grupta da ortalama homosistein seviyelerinde azalma görülsede, sadece probiyotik II yani *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* kombinasyonlu suşun istatistiksel olarak homosistein seviyesini azalttığı gösterilmiştir ($p<0,05$) (Tablo 4.4).

Bu çalışma sonucunu etkileyebilecek çeşitli faktörlerin olduğu düşünülmektedir. Bu faktörler arasında; çalışma süresi, katılımcıların başlangıç kan lipid profili ve kullanılan probiyotik suşlarının türü olduğu tahmin edilmektedir. Fuentes ve diğerleri (238) hiperlipidemisi olan bireylerde *L. plantarum*'un 3 farklı türünü (CECT 7527, CECT 7528 and CECT 7529) içeren suş kullanımının lipid profili üzerindeki etkisini incelemek adına randomize-plasebo kontrollü bir çalışma

yürütmüştür. Çalışmada bireyler plasebo ve kontrol grubu olmak üzere ikiye ayrılırken, katılımcılar grup içi bir kez daha toplam kolesterol seviyelerine göre 200-250 mg/dL ve 250-300 mg/dL arasında olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Çalışma süresince katılımcılar günde 2 kez, 1.2×10^9 kob/gün *Lactobacillus* suşlarını tüketmeleri istenirken, kan örnekleri çalışmanın başında, 6.haftasında ve 12.haftasında olmak üzere 3 kez alınarak analiz edilmiştir. Toplam kolesterol seviyesi >250 mg/dL olan grupta plasebo ve *L. plantarum* alan bireylerin başlangıç ve 6. haftadaki toplam kolesterol, trigliserit, LDL ve HDL kolesterol düzeyleri karşılaştırıldığında; istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken, 12 hafta sonunda tekrar karşılaştırıldığında LDL-kolesterol ve toplam kolesterol seviyelerinde anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmadan çıkan sonuç ise; bireylerin başlangıç kan lipit değerlerinin daha yüksek olması, probiyotiklerin etkinliğini artırmaktadır. Fuentes ve diğerlerinin (238) çalışmasına paralel olarak, Jones ve diğerlerinin (239) hiperkolesterolemik bireylerde *Lactobacillus reuteri* NCIMB 30242 içeren yoğurt tüketiminin kan lipit profile üzerindeki etkisini saptamak adına randomize-plasebo kontrollü bir çalışma tasarlamışlardır. Müdahalenin 3. haftasında plasebo grubu ile *Lactobacillus reuteri* NCIMB 30242 grubunun kan lipitleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gösterilirken ($p > 0,05$), müdahaleye devam edilerek aynı parametreler 6.haftanın sonunda tekrar analiz edilmiştir. Üçüncü haftanın sonunda gruplararası kan lipit düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken, 6.hafta sonunda aynı parametreler tekrarlanıp toplam kolesterol ($p = 0,031$) ve LDL kolesterol ($p = 0,016$) seviyelerinde anlamlı düşüşler gözlemlenmiştir. Bu çalışmalar sonucunda, probiyotik takviyesinin süresinin önemli olduğunu ve süre uzadıkça probiyotiklerin etkinliğinin de arttığı gösterilmektedir.

Probiyotiklerin hipolipidemik etkisinin daha fazla ve etkin olabilmesi için kişilerin başlangıç toplam kolesterol düzeylerinin lipit profili üzerinde olumlu sonuç alabilmek adına önemli bir faktör olduğu bilinmektedir. Çeşitli çalışmalar başlangıç kolesterol seviyesi arttıkça probiyotik kullanımının hipolipidemik etki büyüklüğünün de doğru oranda arttığını ve başlangıç kolesterol seviyesi yüksek olan kişilerde daha olumlu sonuçlar elde edildiğini göstermektedir (240-245). Yürütülen bazı klinik çalışmalarda ortalama başlangıç total kolesterol seviyesi 208mg/dl (5.4mmol/L)

altında olması durumunda probiyotik kullanımın hipolipidemik etkisinin olmadığını göstermiştir (246-248). Probiyotik kullanımının hipolipidemik etkilerinin görüldüğü klinik çalışmalarda başlangıç toplam kolesterol düzeylerinin ortalama ≥ 220 mg/dl (5.7 mmol/L) olduğunu göstermektedir (220, 223). Yukarıda Fuentes ve diğerlerinin (238) yürütmüş oldukları çalışmada da gösterildiği gibi çalışma başında kan kolesterol düzeylerine göre iki gruba ayrılan katılımcıların (200-250mg/dl ve 250-300mg/dl arası olan) başlangıç değerleri 250-300mg/dl olan grupta probiyotiklerin etkinliğinin daha fazla olduğu belirtilmiştir (238). Bu çalışma verilerine bakıldığında ise tüm grupların ortalama başlangıç kolesterol düzeyleri 220mg/dl üzerinde olduğu ve gruplararası farkın olmaması müdahale sürecine ilişkin sonuçları etkilemeyeceğini düşündürmektedir (tablo 4.4).

Son olarak, çalışmalarda kullanılan probiyotik ürünlerin tek suş yerine çoklu suş olması, kullanılan doz ve probiyotik miktarı, çalışma sonucunu etkileyebilecek faktörler arasındadır. Yapılan meta analiz ve klinik çalışma sonuçları, çoklu suş kullanımının tek bir suş kullanımına kıyasla daha etkin olduğunu bildirmektedir (115, 249, 250). Wang ve diğerleri (251), 32 randomize kontrolü klinik çalışma değerlendirerek meta analiz çalışması yürütmüşler ve sonuçta plasebo gruba kıyasla probiyotik kullanımının toplam kolesterol seviyelerini istatistiksel olarak azalttığını ($p < 0,05$) bildirmişlerdir. Bu meta analiz çalışmasında klinik çalışmalar alt gruplara ayrılarak başlangıç kan lipit düzeyleri, müdahale süresi, kullanılan probiyotik mikroorganizmanın formu, kullanılan suş ve doz miktarı için detaylı analiz yapılmıştır. Alt grup analiz sonucuna göre, başlangıç toplam kolesterol, kullanılan probiyotik formları ve müdahale süresi sonuçlar üzerinde önemli bir etkiye sahipken, kullanılan suş ve dozun total kolesterol düzeylerini iyileştirici özelliği üzerinde önemli bir etkisinin olmadığını göstermiştir. Bu meta analizde, çalışma başlangıcında daha yüksek toplam kolesterol düzeylerine sahip bireyler ile yürütülen çalışmalarda probiyotik takviyesinden daha olumlu sonuçlar elde edildiğini göstermiştir. Meta analizde alt gruplar oluşturulurken NCEP sınıflandırılması baz alınarak, katılımcılar toplam kolesterol düzeylerine göre ≤ 200 mg/dl, ≤ 239 mg/dl ve ≥ 240 mg/dl diye alt gruplara ayrılmıştır. Sonuç olarak, daha yüksek toplam kolesterol seviyesindeki üst grubun (≥ 240 mg/dl), toplam kolesterolde alt gruba kıyasla (≤ 200 mg/dl) daha güçlü

bir iyileşme ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Bunun sebebinin ise, daha yüksek toplam kolesterol düzeylerine sahip bireylerin probiyotiklere karşı daha hassas olabileceği yönünde olduğu tahmin edilmektedir.

Wang ve diğerleri (251), çalışma sürelerini değerlendirdiklerinde; müdahalesüresi uzadıkça özellikle 8 hafta ve daha uzun süren çalışmalarda, 8 haftadan az süren çalışmalara kıyasla toplam kolesterol seviyelerinin daha fazla azaldığı ve böylelikle müdahale süresinin toplam kolesterol üzerinde önemli bir etkisinin olabileceğini göstermiştir. Diğer yandan, Agerholm-Larsen ve diğerlerinin (221) yürütmüş oldukları meta analiz çalışmasında, müdahale süresinin toplam kolesterol düzeylerini etkilemediğini göstermiştir. Ancak Agerholm-Larsen ve diğerleri (221) meta analiz çalışmalarında, yalnızca kısa süreli müdahale çalışmalarını dahil ederken (4-8 hafta), Wang ve diğerleri (251) daha uzun süren (1-24 hafta) klinik çalışmaları değerlendirmeye almıştır. Bu nedenle, bu bilgi yakın gelecekte kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde faydalı olabilir.

Aynı meta analizde, çalışmalarda kullanılan probiyotik form ile toplam kolesterol arasındaki etkinin değerlendirilmesinde, kullanılan formun kapsül ile daha etkin sonuç alındığını göstermiştir. Bu meta analize karşın tersini savunan ve besin ile alınan probiyotik mikroorganizmaların toplam kolesterol miktarını daha fazla azalttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (115,116). Ancak probiyotik yoğurt ile karşılaştırıldığında, net bir bileşene sahip olan kapsüller ve suşların aktivitesi, diğer faktörlerden kolayca etkilenmemektedir. Bu nedenle, probiyotik kapsüller toplam kolesterol düzeyini yoğurttan daha fazla azaltabileceğine vurgu yapılmıştır. Bu bağlamda, Wang ve diğerleri (251), probiyotik takviyelerinin serum toplam kolesterol düzeylerini önemli ölçüde azaltabildiğini gösterirken, daha yüksek başlangıç toplam kolesterol, daha uzun müdahale süresi ve kapsül şeklindeki probiyotikler daha iyi bir iyileştirici etkiye katkıda bulunabileceğine dikkat çekmiştir.

5.6.2. Glisemik kontrol üzerine etkisi

Son dönemlerde yürütülen birçok çalışma, bağırsak mikrobiyotasının ve dolayısıyla probiyotiklerin tip II diyabet gelişiminde kritik bir rol oynadığını bildirmektedir (115,213,252). İnsülin direnci ve tip II diyabet ile bağırsak mikrobiyota ilişkisi altında yatan mekanizmalar arasında; metabolik endotoksemi, inkretin salgılanmasındaki değişiklikler ve kısa zincirli yağ asitlerinden (KZYA) bütirat üretimi olduğu düşünülmektedir (253,254).

Sindirilemeyen karbonhidratların fermantasyonu sadece bağırsak mikrobiyotasının yapısını değiştirmekle kalmaz aktivitesini dearttırır, aynı zamanda dolaşıma ulaşabilen biyoaktif metabolitlerin modülasyonuna katkıda bulunur. Prebiyotik fermantasyonun KZYA üretimini desteklediği göz önüne alındığında, muhtemelen prebiyotikle ilişkili fizyolojik etkilerin bazıları doğrudan bu tür metabolitler tarafından düzenlenmektedir. KZYA'lar, prebiyotiklerin fermantasyonu ile üretilmelerine ek olarak, kompleks karbonhidratların sindirimi sonucunda oluşturulabilmektedir. Bu metabolitlerin insülin hassasiyetini ve enerji metabolizmasını, santral sinir sistemide dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik yollar üzerinden etkilediği gösterilmiştir. Aslında, bu metabolitler glukoz ve enerji metabolizması ile ilgili GLP-1, GLP-2, GIP ve NPY gibi birkaç bağırsak hormonu seviyesini değiştirerek insülin salgılanmasını uyarmakta, kan glukoz seviyesini düşürmektedir.(254, 255-257). Bilinen bu mekanizmalara rağmen konuya ilişkin yürütülen çalışmalar ve meta analiz değerlendirmeleri çelişkili sonuçlar sunmaktadır (213, 252, 258-260) .

Glisemik kontrol üzerinde olumlu sonuçlar tespit eden Ruan ve diğerleri (213), plasebo ve probiyotik ürün tüketen kişileri karşılaştırabilmek adına meta analiz çalışması yürütmüştür. Çalışma sonucuna göre probiyotik kullanımı, kişilerin kan glukozunu ortalama 5,6mg/dl, açlık serum insülinini 1,29mU/L ve insülin direnci parametresi olan HOMA-IR değerini 0,48 oranında azalttığı bildirilmiştir. Ruan ve diğerlerinin (213) bulgularına paralel bir başka çalışma ise Zhang ve diğerlerinin (261) yürütmüş oldukları meta analiz çalışmasıdır. Zhang ve diğerleri (261), Tip II

diyabetli bireylerde, probiyotik kullanımının glukoz metabolizması üzerine etkisini inceleyen 7 tane randomize kontrollü çalışmayı değerlendirerek bir sonuca varmıştır. Çalışma bulgularına göre, kontrol gruplarına kıyasla probiyotik kullanımı açlık kan şekerini 15,92mg/dl azaltırken, HbA1c değerini %0,54 oranında azalttığı gösterilmiştir.

Diğer yandan, probiyotik kullanımının glisemik kontrol üzerinde çok etkili olmadığını gösteren meta analizlerden biri Sun ve diğerlerinin (258) yürütmüş oldukları çalışmadır. Bu meta analizde, probiyotik kullanımının açlık kan glukozunu ve HbA1c düzeylerini sırasıyla 9,4mg/dl ve %0,32 düzeylerinde azaltırken insülin ve HOMA-IR değerlerinde azalma olmadığı sonucuna varılmıştır (258). Yüksek kan şekerine sahip bireylerin probiyotik ve simbiyotik kullanımı ile glisemik kontrol arasındaki ilişkiyi saptamak üzere, Nikbakht ve diğerleri (252) bir meta analiz çalışması yürütmüştür. Yetişkin bireylerde yürütülen bu çalışmada, probiyotik ve simbiyotiklerle yürütülmüş çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde, açlık kan glukozunda ortalama 3,2 mg/dl'lik sınırdaki bir azalma olduğu saptanmıştır. Aynı meta analiz, yalnızca probiyotikler ile yürütülen çalışmaları değerlendirmeye almış ve probiyotik kullanımının açlık kan glukoz düzeylerinde anlamlı bir değişime neden olmadığını tespit etmiştir. Bu meta analiz sonucuna göre, glisemik kontrol üzerinde probiyotik ve simbiyotik kullanımının ancak yüksek açlık kan glukozu (≥ 126 mg/dl) olan bireylerde etkinlik gösterebileceği yönünde olmuştur. Barengolts ve diğerleri (262), tip II diyabet veya obez bireylerde probiyotikli yoğurt tüketiminin glisemik kontrol üzerine etkisini saptamak adına meta analiz çalışması yürütmüştür. Çalışma bulguları doğrultusunda, kontrol grubuna kıyasla (standard yoğurt tüketen grup) probiyotik yoğurt tüketen bireylerin HbA1c, açlık kan glukozu, açlık insülin ve insülin direnci üzerinde bir değişime neden olmadığı bildirilmiştir. Bu sonuçlar, katılımcıların özelliklerinin ve kullanılan ürünün çalışma sonuçlarını etkileyen önemli etmenler olduğunu göstermektedir.

Çalışma sonucunu kişilerin başlangıç glisemik değerlere ilişkin parametrelerin düzeyleri etkilerken, bunun yanında çalışmalarda kullanılan bakteriler sonucu etkileyebileceği bilinmektedir. Yürütülmüş klinik çalışmalar incelendiğinde,

en fazla kullanılan probiyotik mikroorganizmalar *Bifidobacterium lactis* BB12 ve *Lactobacillus acidophilus* LA5'in kombinasyonudur. Bu bakterilerin kombinasyonu kullanılarak, tip 2 diyabetli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, *L. acidophilus* ve *B. lactis* içeren probiyotik yoğurdun günlük 300g tüketiminin normal yoğurda göre kan lipitlerinde özellikle toplam kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerini azalttığı bildirilirken lipit profilindeki iyileşme nedeniyle diyabetli hastalarda KVH oluşumunda risk faktörlerini kontrol altına almada kullanılabileceği vurgulanmıştır. Aynı çalışma, glisemik kontrol üzerinde de oldukça olumlu sonuçlar bildirirken; probiyotik içeren yoğurt tüketen bireylerin normal yoğurt tüketen bireylere kıyasla açlık kan glukozu ve HbA1c değerinde azalma olduğu bildirilmiştir (263). Bu sonuçların etkinliği, diyabetik bireylerde yapılan farklı çalışmalar ile de desteklenmiştir (242,264).

Bu çalışma sonuçlarının aksine, aynı bakterilerin kullanıldığı kombinasyon ile diyabetik olmayan hafif şişman ve obez 156 birey dahil edilen bir çalışmada, 6 hafta boyunca 3×10^9 kob/gün *L. acidophilus* ve *B. lactis* içeren kapsül formundaya da yoğurda eklenerek ürünleri tüketmeleri istenmiştir. Çalışmada toplam 4 grup oluşturulmuş ve 2 müdahale grubuna ek olarak 2 grupta kontrol amaçlı plasebo grupları oluşturulmuş olup; bir grup plasebo kapsül alırken diğer grupta süt tüketmeleri istenmiştir. Çalışma sonucunda, probiyotik yoğurt tüketen grupta HOMA-IR düzeyinde artış saptanırken, probiyotiklerinkapsül olarak verilmesinin de plasebo kapsül alan gruplara göre açlık kan glukozunu ortalama 2,7 mg/dl artırdığı tespit edilmiştir. Aynı çalışmada, probiyotik yoğurt ya da kapsül kullanımının serum insülin ve HbA1c değerlerinde bir değişiklik saptanmadığı bildirilmiştir (231).

Bu çalışma sonuçları değerlendirildiğinde, probiyotik bir grubu 1×10^6 kob/gün *Lactobacillus rhamnosus* GG mikroorganizma içeren kapsül tüketirken, probiyotik II grubu, 1×10^9 kob/gün *Lactobacillus acidophilus* ve 1×10^9 kob/gün *Bifidobacterium animalis subsp.lactis* kombinasyonlu bir probiyotik kapsül tüketmiştir. Bu çalışma bulguları özellikle *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* kombinasyonlu kapsül tüketen katılımcıların insülin düzeylerinde %11,4'lük bir düşüş sağlanırken sadece *Lactobacillus* tüketen probiyotik I grubundaki

katılımcıların açlık insülin seviyesi %7,3 oranında azalmıştır. Plasebo grubunda bulunan katılımcıların açlık insülin seviyelerinde ise yalnızca %1.1 oranında bir düşüş gözlenmiştir (tablo 4.4). Katılımcıların açlık kan şekeri değerlendirildiğinde probiyotik I grubunda bulunan katılımcıların başlangıca göre AKŞ değeri %12,4 oranında azalırken, probiyotik II grubunda bu oranın %9,5 olduğu gösterilmiştir. Plasebo grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptansa da oran olarak probiyotik tüketen gruplardaki değerlere kıyasla çok daha az bir düşüş saptanmıştır (tablo 4.5). Bu çalışma'da Ruan ve diğerlerinin (213) meta analiz sonuçlarına benzer olarak, hem probiyotik I, hem de probiyotik II grubunda bulunan katılımcıların HOMA-IR değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma olduğu saptanmıştır (tablo 4.4). Probiyotik I grubunda, çalışma öncesi ile karşılaştırıldığında, insülin direnci için önemli parametre olan HOMA-IR değeri, 0.43 oranında azalırken, probiyotik II grubunda 0.48'lik bir düşüş olduğu gözlenmiştir. Bu bağlamda, Bu çalışmada probiyotik takviye alan her iki gruptaki katılımcıların da 8 hafta düzenli probiyotik kullanımı, başta açlık kan glukoz düzeyleri olmak üzere, insülin direncinde azalma sağladığı gösterilmiştir.

5.6.3. İnflamatuar yanıt üzerine etkisi

Probiyotiklerin immün sistem ve inflamatuvar yanıt üzerinde de etkinliği olması sebebiyle probiyotiklerin kardiyovasküler hastalıklar üzerinde inflamatuvar yanıt aracılığı ile etki gösterebileceği de bilinmektedir. Metabolik endotoksemi olarak bilinen, bağırsak bakterileri veya bağırsak bakteri bileşenlerinin kan dolaşımı ve dokulara anormal düzeyde translokasyonu ile artmış bağırsak geçirgenliğinin neden olduğu bir durumdur. Lipopolisakkarit (LPS) isimli gram-negatif bakteri hücre duvarı bileşenlerinin plazma seviyesinde ki artışı bağırsak bariyer aktivitesinde ki bu değişikliklere yol açmaktadır. Metabolik endotoksemi olarak tanımlanan plazma LPS düzeyindeki artışın, insülin direnci, obezite ve T2D ile ilişkili düşük dereceli inflamasyon ve metabolik bozukluklara yol açtığı bildirilmiştir (265-267) Probiyotik bakteriler bağırsak mukozasında epitel bariyeri güçlendirerek, patojen mikroorganizmaların etkilerini azaltmaktadır. Bu katkıyı, musin, ısı şok proteinleri

ve antimikrobiyal peptidlerin üretimini artırarak intestinal bariyer yapısını desteklediği tahmin edilmektedir (268).

Probiyotikler, epitel bariyeri desteklemenin yanı sıra inflamasyon üzerinden çeşitli yollar aracılığı ile immün yanıtı düzenleyebileceği düşünülmektedir. İmmünyanıtı düzenlerken nükleer faktör kappa-B (NFκB)'nin aktivasyonunun baskılanması ile sitokin salınımını düzenliyor olması düşünülen mekanizmalardan en önemlisidir (269) Probiyotik kullanımının CRP üzerinde etkisini inceleyen çalışmaların sonuçları çelişkili olsa da genel olarak ortak kanı; probiyotiklerin etkisi kullanılan suşa göre değiştiği yönündedir.

Mazidi ve diğerleri (270) probiyotik kullanımının, başta serum CRP olmak üzere çeşitli inflamatuvar yanıt üzerine etkisini incelemek üzere bir meta analiz çalışması yürütmüştür. Meta analize uygun 20 çalışma incelenmiş ve sonucunda probiyotik takviyesinin serum CRP düzeylerinde oldukça etkili olduğu ve CRP düzeylerini azalttığı bildirilirken aynı meta analiz çalışması, probiyotik kullanımının serum IL10 ve TNF-α düzeylerinde bir değişikliğe neden olmadığı bildirilmiştir.

Raygan ve diğerlerinin (271), koroner arter hastalığı olan 40-85 yaş arası 30 müdahale, 30 kişi de plasebo grubunda yer alan tip II diyabetli hasta ile yürütmüş oldukları çalışmada, probiyotik alan grubun 12 hafta süresince *Bifidobacterium bifidum* 2×10^9 , *Lactobacillus casei* 2×10^9 , *Lactobacillus acidophilus* 2×10^9 kob/gün kullanmıştır. Çalışma sonucunda, probiyotik desteğinin başta glisemik parametreler üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilirken, hs-CRP düzeylerini de azalttığı bildirilmiştir.

Probiyotik kullanımının hs-CRP düzeylerini azalttığına yönelik çalışmalar olsa da, bazı çalışmalar probiyotik kullanımının hs-CRP düzeylerini etkilemediğini göstermektedir. Ryan ve diğerleri (272) hiperlipidemisi olan 12 birey üzerinde yürütmüş oldukları bir çalışmada 8 hafta boyunca 5.6×10^{10} *S. boulardii* kullanımının hs-CRP düzeylerini azaltmadığını göstermiştir. Bu bulgu, probiyotiklerin hs-CRP düzeyleri üzerine etkisinin olmadığını gösteren çalışmalarla paralel göstermektedir

(273,274). Probiyotik kullanımının hs-CRP üzerinde etkinliğinin olmadığını gösteren bu çalışmalara benzer şekilde Bu çalışmada da probiyotik kullanımının hs-CRP düzeyleri üzerinde başlangıca göre anlamlı bir fark yaratmadığı gösterilmiştir (Tablo 4.4).



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

Yaşları 31 ile 62 yıl arasında değişkenlik gösteren kolesterolü ≥ 200 mg/dl, beden kütle indeksi $< 30 \text{ kg/m}^2$ olan ve hiperlipidemi tanısı ile Gazimağusa Devlet Hastanesi'ne başvuran 51 birey ile yürütülmüştür. Dahiliye uzmanı tarafından hiperlipidemisi olan bireylerin probiyotik takviyesi ile başta kan lipitleri, glisemik kontrol, homosistein ve hs-CRP üzerinde etkisinin incelenmesi amacıyla yapılan araştırmanın sonuçları şu şekilde özetlenmiştir:

1. Çalışmaya katılan birelerin 64,71'si kadını %35,29'u erkek olup yaş ortalamaları, $45,53 \pm 8,11$.
2. Çalışmaya katılan Probiyotik I grubu bireylerin %61,11'inin kadın ve %38,89'unun erkek olduğu, %16,67'sinin 40 yaş ve altı, % 44,44'ünün 41-50 yaş arası, %38,89'unun 51 yaş ve üzeri yaş grubunda yer aldığı ve yaş ortalamasının $46,78 \pm 8,42$ olduğu görülmüştür.
3. Probiyotik II grubunda yer alan katılımcıların %64,71'inin kadın ve %35,29'unun erkek olduğu, % 41,18'inin 40 yaş ve altı, %17,65'inin 41-50 yaş arası ve %41,18'inin 51 yaş ve üzerinde olduğu, katılımcıların yaş ortalamasının $44,12 \pm 9,07$ olduğu saptanmıştır.
4. Araştırmaya dahil edilen Plasebo grupta yer alan bireylerin %68,75'inin kadın, %31,25'inin erkek olduğu, %25,0'inin 40 yaş ve altı, %43,75'inin 41-50 yaş arası ve %31,25'inin 51 yaş ve üzeri yaş grubunda olduğu ve bu grupta yer alan bireylerin yaş ortalamasının $45,62 \pm 6,84$ olduğu görülmüştür.
5. Araştırmaya alınan Probiyotik I grubu bireylerin %66,67'sinde tanısı konmuş kronik hastalık olmadığı, Probiyotik II grubunda yer alan katılımcıların %94,12'sinde tanısı konmuş olan kronik bir hastalık bulunmadığı, Plasebo

grupta yer alan bireylerin %93,75'inde tanısı konmuş olan kronik bir hastalık bulunmadığı belirlenmiştir.

6. Probiyotik I grubunda bulunan bireylerin %66,67'sinin alkol kullanmadığı ve %55,56'sının düzenli spor/egzersiz yaptığı belirlenirken, probiyotik II grubunda bulunan bireylerin %47,06'sının alkol kullanmadığı ve %23,53'ünün düzenli olarak spor/egzersiz yaptığı saptanmıştır. Plasebo grubunda bulunan bireyler incelendiğinde ise %68,75'inin alkol kullanmadığı ve %37,50'sinin düzenli olarak spor/egzersiz yaptığı görülmüştür.
7. Katılımcıların gruplarına göre müdahale öncesi, vücut yağı, kas kütlesi, TBW kg (sıvı oranı) ve TBW % değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0,05$), FFM (yağsız kütle) değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0,05$).
8. Müdahale öncesinde Probiyotik II grubunda yer alan bireylerin FFM (yağsız kütle) değerleri Probiyotik I ve Plasebo grubunda yer alan bireylerden daha yüksek bulunmuştur.
9. Araştırmaya katılan bireylerin gruplarına göre müdahale sonrasında ölçülen vücut yağı, FFM (yağsız kütle), kas kütlesi, TBW kg (sıvı oranı) ve TBW % değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$).
10. Araştırmaya katılan Probiyotik I grubu bireylerin müdahale öncesi ve sonrası vücut yağ, FFM (yağsız kütle) ve TBW % değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Probiyotik I grubu bireylerin vücut yağ değerleri müdahale sonrasında artarken, FFM (yağsız kütle) ve TBW % değerleri azalmıştır.

11. Probiyotik II grubunda yer alan bireylerin müdahale öncesi ve sonrası antropometrik ölçümleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).
12. Plasebo grupta yer alan katılımcıların müdahale öncesi ve sonrası vücut yağ ve TBW % değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Plasebo grubu bireylerin müdahale sonrası vücut yağ değerlerinin arttığı, TBW % değerlerinin ise azaldığı belirlenmiştir.
13. Katılımcıların gruplarına göre müdahale öncesi trigliserid değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Probiyotik I grubu bireylerin müdahale öncesi trigliserit değerleri Plasebo grubu bireylerden anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Katılımcıların gruplarına göre müdahale öncesi ölçülen diğer biyokimyasal parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır.
14. Araştırma kapsamına alınan bireylerin gruplarına göre müdahale sonrası CRP değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Probiyotik II grubu bireylerin müdahale sonrası CRP değerleri Plasebo grubu bireylerden anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Katılımcıların gruplarına göre müdahale öncesi ölçülen diğer biyokimyasal parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir.
15. Araştırmaya katılan Probiyotik I grubunda yer alan bireylerin müdahale öncesi ve sonrası AKŞ, HOMA-IR, kolesterol, trigliserit ve Total kolesterol/HDL kolesterol değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Probiyotik I grubu bireylerin müdahale sonrası AKŞ, kolesterol, trigliserit ve Total kolesterol/HDL kolesterol değerlerinin azaldığı görülmüştür.

16. Probiyotik II grubunda yer alan katılımcıların müdahale öncesi ve sonrası AKŞ, HOMA-IR kolesterol, HDL, trigliserit ve homosistein değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Probiyotik II grubunda yer alan bireylerin müdahale sonrası ölçülen AKŞ, kolesterol, HDL, trigliserit ve homosistein değerleri müdahale öncesine göre daha düşük bulunmuştur.
17. Plasebo grubunda yer alan bireylerin müdahale öncesi ve sonrası AKŞ, CRP ve homosistein değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Plasebo grubu bireylerin müdahale sonrası AKŞ ve CRP değerleri azalırken, homosistein değerlerinin arttığı görülmüştür.
18. Araştırma kapsamına alınan bireylerin gruplarına göre müdahale öncesi enerji, protein (%), yağ (%), karbonhidrat (g), karbonhidrat (%), suda çözünmez lif, suda çözünebilir lif, B1 vitamini, toplam folik asit, bakır, çoklu doymamış yağ ve omega 6 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar olduğu görülmüştür ($p<0,05$).
19. Probiyotik II grubunda yer alan bireylerin müdahale öncesinde protein (%) değerleri Probiyotik I ve Plasebo grubu bireylere göre düşük bulunurken, enerji, yağ (%), karbonhidrat (g), karbonhidrat (%), suda çözünmez lif, suda çözünebilir lif, B1 vitamini, toplam folik asit, bakır, çoklu doymamış yağ ve omega 6 değerleri yüksek bulunmuştur.
20. Katılımcıların gruplarına göre müdahale sonrasında ölçülen enerji, su, yağ (g), karbonhidrat (g), lif, suda çözünmez lif, suda çözünebilir lif, E vitamini, K vitamini, B1 vitamini, niasin, niasin eşdeğeri, B6 vitamini, biotin, potasyum, bakır, mangan, magnezyum, fosfor, demir, çinko ve tekli doymamış yağ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$).

21. Probiyotik II grubu katılımcıların müdahale sonrasında ölçülen enerji, su, yağ (g), karbonhidrat (g), lif, suda çözünmez lif, suda çözünebilir lif, E vitamini, K vitamini, B1 vitamini, niasin, niasin eşdeğeri, B6 vitamini, biotin, potasyum, bakır, mangan, magnezyum, fosfor, demir, çinko ve tekli doymamış yağ değerleri Probiyotik I ve Plasebo grubu bireylere göre daha yüksektir.
22. Araştırmaya dahil edilen Probiyotik I grubu bireylerin müdahale öncesi ve sonrası ölçülen niasin ve kalsiyum değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve Probiyotik I grubu bireylerin müdahale sonrası niasin ve kalsiyum alımının arttığı saptanmıştır ($p<0,05$).
23. Probiyotik I grubunda yer alan bireylerin niasin ve kalsiyum dışında müdahale öncesi ve sonrası diğer besin öğelerine ilişkin ölçümler arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).
24. Probiyotik II grubunda yer alan katılımcıların müdahale öncesi ve sonrası ölçülen protein (g), protein (%), niasin, niasin eşdeğeri, flor ve kolesterol değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu görülmüştür ($p<0,05$).
25. Probiyotik II grubunda yer alan bireylerin müdahale sonrası protein (g), protein (%), niasin, niasin eşdeğeri, flor ve kolesterol alım miktarlarının arttığı tespit edilmiştir. Araştırmaya katılan Probiyotik II grubu bireylerin protein (g), protein (%), niasin, niasin eşdeğeri, flor ve kolesterol değerleri dışındaki diğer besin öğesi alım miktarları müdahale sonrasında anlamlı düzeyde değişmemiştir.
26. Araştırmaya dahil edilen Plasebo grubunda olan katılımcıların müdahale öncesi ve sonrası niasin, kalsiyum ve doymuş yağ asidi alım miktarları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmış olup, müdahale

sonrası niasin, kalsiyum ve doymuş yağ asidi alım miktarlarının müdahale öncesine göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$).

27. Plasebo grubu bireylerin müdahale öncesi ve sonrası niasin, kalsiyum ve doymuş yağ asidi alım miktarları dışındaki diğer besin öğeleri alım miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır.

28. Probiyotik II grubunda yer alan bireylerin müdahale öncesi biyokimyasal ölçümleri değerleri ile enerji alımı ve enerji harcamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$).

29. Probiyotik I ve Probiyotik II grubunda yer alan bireylerin müdahale sonrası biyokimyasal ölçümleri değerleri ile enerji alımı ve enerji harcamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$).

6.2. Öneriler

Tüm dünyada ve ülkemizde yaygınlığı her geçen gün artan kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde koruyucu girişimler primer korunma için temel hedefler arasında olduğu bilinmektedir. Buna paralel olarak KVH riskini azaltmak ve primer olarak kabul edilen yüksek riskli bireylerde, yaşam tarzı değişikliği, hastalığın oluşumunun önlenmesinde temel hedef olmalıdır. Yaşam tarzı değişikliğinin ana komponentleri ideal vücut ağırlığının korunması ile birlikte yeterli ve dengeli beslenme ve beslenmeye eşlik eden düzenli fiziksel aktivitedir. Yaşam tarzı değişiklikleri, kardiyovasküler hastalık için risk teşkil eden kan parametrelerini olumlu yönde değiştirdiği bilinmektedir.

National Cholesterol Education Program (NCEP II-Ulusal. Kolesterol. Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli) belirtmiş olduğu gibi belirtildiği gibi ilaç tedavisinin gerekliliği dışında yaklaşık 12 hafta, yaşam tarzı değişikliği, beslenme ve uygun fiziksel aktivite ile lipit profili ideal düzeylere ulaşılmaması durumunda ilaç tedavisine başlanması uygun olacaktır. Serum kolesterol düzeyleri yüksek olan ve KVH risk taşıyan bireylere önerilen ilaç grubu genellikle statin türevleridir. Ancak yapılan çalışmalarda statin türevi ilaçların bazı yan etkileri ortaya çıkmaktadır. Bu bağlamda son dönemlerde toplumda, kolesterol düzeyi yüksek veya KVH riski olan kişiler ilaç kullanımına gerek duymadan alternatif yöntemler ile serum kolesterol düzeylerini düşürülmesi hedeflenmektedir. Alternatif olabilecek ve son dönemlerde üzerinde durulan probiyotik kullanımının lipit profili üzerinde olumlu etkileri çeşitli çalışmalarca ortaya konmaktadır. Bu çalışmanın sonuçları ışığında düzenli probiyotik tüketiminin kan lipitlerini olumlu yönde etkilerken, glisemik kontrol üzerinde de oldukça etkili olduğu ve riskli bireylerde kardiyovasküler riskin azaltılmasında olumlu yönde destek olabileceği gösterilmiştir. Çalışma da birçok birey probiyotik kullanımı ile olumlu sonuç elde ederken, minimal bir kitlenin probiyotik kullanımı ile olumlu bir etki sağlayamaması, çalışmadan elde edilen sonuçların genellenmesini mümkün kılmamaktadır.

7. KAYNAKLAR

- 1.Kurucuoğlu E. Lefkoşa'da Yaşayan 19-65 Yaş Grubu Bireylerin Diyet Kalite İndekslerinin Belirlenmesi Üzerine Bir Çalışma. YDÜ. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Lefkosa, 2010 (Danışman: Doç. Dr. E ÖZER).
- 2.World Heart Federation, Cardiovascular risk factors bilgi notu. 12.03.2019. <https://www.world-heart-federation.org/resources/risk-factors/>
- 3.Naqvia AZ, Davis RB, Mukamala KJ. Dietary fatty acids and peripheral artery disease in adults. *Atherosclerosis*. 2012; 545– 550.
- 4.Fernveez ML, West KL. Mechanisms by which dietary fatty acids modulate plasma lipids. *The Journal of Nutrition*. 2005; 135: 2075–2078.
- 5.Sabate J, Fraser GE, Burke K, Knutsen SFM, Bennett H, Lindsted KD. Effects of walnuts on serum lipid levels and blood pressure in normal men. *New Englv Journal of Medicine*. 1993; 328: 603-607.
- 6.Kültürsay H. Koroner kalp hastalığı primer ve sekonder korunma. *Argos Matbaacılık*. 2001; 4-29: 113-190.
- 7.Expert Panel on Detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; 285: 2486.
- 8.Sultan S, Hynes N. Theuglyside of statins. Systemic appraisal of the contemporary unknown unknowns, *Open J. Endocr. Metab. Dis*. 2013; 03: 179– 185. 10.
- 9.Guardamagna O, Amaretti A, Puddu PE, Raimondi S, Abello F, Cagliero P, Rossi M. *Bifidobacteria* supplementation: effects on plasmalipid profilis in dyslipidemic children. *Nutrition*. 2014; 30(7-8): 831-6.
- 10.Trautvetter U, Ditscheid B, Kiehntopf M, Jahreis G. A combination of calciumphosphate and probiotics beneficially influences intestinal *Lactobacilli* and cholesterol metabolism in humans, *ClinNutr*. 2012; 31(2): 230-7.
- 11.Weingartner O, Bohm M, Laufs U. Cholesterol-lowering foods ve reduction in serum cholesterol levels. *JAMA*. 2011; 306 (20): 2217-2218.
- 12.Hassan BAR. Overview on hyperlipitemia. *Chromat separation techniq*.2013; 4:2.
- 13.Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP. Braunwald's Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine. 8. baskı. Philadelphia, SaundersElsevier. 2007; 1071-91.
14. National Cholesterol Education Panel. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143-3421.
- 15.Samur G. Kalp Damar Hastalıklarında Beslenme, TC Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Genel Müdürlüğü. 2006; 975-590-181-7.
- 16.Champe PC. Harvey RA: Biyokimya. 2. baskı. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 1997: 205.
- 17.Chiang JY. Bile acid metabolism and signaling. *Compr Physiol*. 2013; 3(3): 1191–1212.
- 18.Russell DW. The enzymes, regulation, and genetics of bile acid synthesis. *Annual review of biochemistry*. 2003; 72: p.137-74.
- 19.American Heart Association and American Stroke Association . Nutrition & cardiovascular diseases. Nutrition & CVD -Statistical Fact Sheet. 2013.
- 20.Kishor JS, Kathivarin MK, Rahul S, Chamanal J. The biology ve chemistry of hyperlipidemia. *Bioorganic ve Medicinal Chemistry*. 2007; 15: 4674-4699.
- 21.Dünya Sağlık Örgütü, Kardiyovasküler hastalıklar, bilgi notu. 12 Haziran 2019; [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
- 22.Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, Ginsberg H, Amarenco P, Catapano A, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgözoğlu L, Tybjaerg-Hansen A. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010; 31 (23): 2844-2853.
- 23.Bowen KJ, Sullivan VK, Kris-Etherton PM, Petersen KS. Nutrition and cardiovascular disease— an update. *Current atherosclerosis reports*. 2018; 20:8.
- 24.Krummel DA. Medical nutrition therapy for cardiovascular disease, In: Krause,s food & nutrition therapy. Mahan K & Scott-Stump S, 12th ed. Philadelphia: Saunders, 2008:833-864.

25. Onat A, Büyüköztürk K, Sansoy V. Türk kardiyoloji derneği koroner kalp hastalığı korunma ve tedavi kılavuzu. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 2002; 30: 568-594.
26. Yüksel H. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklarda primer ve sekonder korunma. *Ateroskleroz; koroner, serebral, periferik arter tutulumu sempozyum dizisi no.* 2006; 52: s.77-88.
27. Fuster V, Alexveer RW, Rourke R. *Hurt's the heart. 10. Baskısının türkçe çevirisi ve danışmanlık eğitim yayıncılık ve organizasyon ltd. şti. 1. basım.* 2002; S:1065-1169.
28. Onat A, Can G, Yüksel H, Ademoğlu E, Erginel-Ünaltuna N, Kaya A, Altay S. TEKHARF, Tıp dünyasının kronik hastalıklara yaklaşımına öncülük. 2017; 978-975-349-081-8.
29. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Soliman EZ, Sorlie PD, Sotoodehnia N, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB. Heart disease ve stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2012; 3:125 (1): e2-e220.
30. Haffner SM, Mykkanen L, Stern MP, Paidi M, Howard BV. Greater effect of diabetes on LDL size in women than in men. *Diabetes Care.* 1994; 17:1164-1171.
31. Hopkins PN, Williams RR. Human genetics and coronary heartD disease: A public heart perspective. *Annu Rev Nutr.* 1989; 9:303-345.
32. Williams RR, Hopkins PN, Wu LL. Evaluating family history to prevent early coronary heart disease. In: Person TA, ed. *Primer in Preventive Cardiology.* Dallas: American Heart Association. 1994; 93:173-184.
33. Demircan S. Atherosclerosis: Primary and secondary prevention. *J. Exp. Clin. Med.* 2012; 29: S141-S146.
34. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ.* 1994; 308:367-72.
35. Lee TH, Cleeman JI, Grundy SM. Clinical goals ve performance measures for cholesterol management in secondary prevention of coronary heart disease. *JAMA.* 2000; 283:294.
36. Ballantyne CM, Jones PH. Overview of general approach to management of elevated low-density lipoprotein cholesterol and mixed dyslipidemia, high triglycerides, and low high-density lipoprotein cholesterol. C. M. Ballantyne (Ed.). 2009.
37. Kızırlarlanoğlu MC, Güven GS. Düşük HDL kolesterol düzeyine yaklaşım nasıl olmalıdır? *Hacettepe Tıp Dergisi.* 2011; 42, 196-201.
38. Gordon DJ, Probstfelt JL, Garrison JW. High density lipoprotein cholesterol ve cardiovascular disease: Four perspective American Studies. *Circulation.* 1989; 79:8-15.
39. Han SH, Nicholls SJ, Sakuma I, Zhao D, Koh KK. Hypertriglyceridemia and cardiovascular diseases: Revisited. *Korean Circ J,* 2016; 46(2):135-144.
40. Grundy SM, Vega GL. Two different views of the relationship of hypertriglyceridemia to coronary heart disease: Implications for treatment. *Arch Intern Med.* 1992; 152:28-34.
41. Assman G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol ve triglycerides to incidence of atherosclerosis ve coronary artery disease (the PROCAM experience). *Am J Cardiol.* 1992; 70:733-737.
42. Fletcher GF, Balady G, Blair SN. Statement on exercise: Benefits ve recommendations for physical activity. *Circulation.* 1996; 94:857-862.
43. Lachman S, Boekholdt SM, Luben RN, Sharp SJ, Brage S, Khaw KT, Peters RJG, Wareham NJ. Impact of physical activity on the risk of cardiovascular disease in middle-aged and older adults: EPIC Norfolk prospective population study. *European Journal of Preventive Cardiology.* 2017; 25(2).
44. Ahmed HM, Blaha MJ, Nasir K, Rivera JJ, Blumenthal RS. Effects of physical activity on cardiovascular disease. *The American Journal of Cardiology.* 2012; 15:109(2):288-95.
45. National task force on the prevention ve treatment of obesity. Dieting and the development of eating disorders in overweight ve obese adults. *Arch Int Med.* 2000; 160: 2581-2589.
46. Sansone RA, Sansone LA, Wiederman MW. The relationship between obesity and medical utilization among women in a primary care setting. *Int J Eat Disord.* 1998; 23:161-167.
47. James PT, Leach R, Kalamara E, Shayeghi M. The worldwide obesity epidemic. *Obes Res Nov.* 2001; 9:228-233.
48. US preventive Services Task Force. Screening for obesity in adults: Recommendations and rationale. *Ann Intern Med.* 2003; 139:930-932.

49. Jousilahti P, Tuomilehto J, Vartiainen E. Body weight, cardiovascular risk factors, and coronary mortality. *Circulation*. 1996; 93: 1372-1379.
50. Veersen RE, Wadden TA, Bartlett SJ. Relation of weight loss to changes in serum lipids and lipoproteins in obese women. *Am J Clin Nutr*. 1995; 62: 350-357.
51. Riaz H, Khan MS, Siddiqi TJ, Usman MS, Shah N, Goyal A, Khan SS, Mookadam F, Krasuski RA, Ahmed H. Association between obesity and cardiovascular outcomes a systematic review and meta-analysis of mendelian randomization studies. *JAMA Network Open*. 2018;1(7): e183788.
52. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT-LLT). *JAMA*. 2002; 288(23).
53. American Heart Association Nutrition Committee, Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch HA, Franklin B, Kris-Etherton P, Harris WS, Howard B, Karanja N, Lefevre M, Rudel L, Sacks F, Van Horn L, Winston M, Wylie-Rosett J. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation*. 2006;114(1):82-96.
54. Freeman AM, Morris PB, Barnard N, Esselstyn CB, Ros E, Agatston A, Devries S, O'Keefe J, Miller M, Ornish D, Williams K, Kris-Etherton P. Trending cardiovascular nutrition controversies. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(9):1172-87.
55. Muzio F, Mondazzi L, Harris WS, Sommariva D, Branchi A. Effects of moderate variations in the macronutrient content of the diet on cardiovascular disease risk factors in obese patients with the metabolic syndrome. *American Journal of Clinical Nutrition* 2007;86(4):946-51.
56. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein ve LDL cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2002; 347: 1557-1565.
57. Heidal K, Lewis N, Evans S. Survey of omega 3 fatty acid intakes and omega 3 food selections in cardiac patients living in a section of the Midwestern United States. *Nutrition Research*. 2004; 741-747.
58. Kuipers RS, Graaf DJ, Luxwolda MF, Muskiet MHA, Dijck-Brouwer DAJ, Muskiet FAJ. Saturated fat, carbohydrates and cardiovascular disease. *The Netherlands Journal of Medicine*. 2011; 6(9): 9.
59. De Oliveira E Silva ER, Foster D, McGee Harper M, Seidman CE, Smith JD, Breslow JL, Brinton EA. Alcohol consumption raises HDL cholesterol levels by increasing the transport rate of apolipoproteins a-i and a-ii, *Circulation*. 2000; 102: 2347-52.
60. Natarajan P, Ray KK, Cannon CP. High-density lipoprotein and coronary heart disease: current and future therapies. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(13):1283-99.
61. Harris WS. The omega-3 index: clinical utility for therapeutic intervention. *Curr Cardiol Rep*. 2010; 12: 503e8.
62. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of human colonic microbiota: Introducing the concept of prebiotics. *J Nutr*. 1995; 125: 1401-12.
63. Guarner F, Sanders ME, Eliakim R, Fedorak R, Gangl A, Garisch J, Kaufmann P, Karakan T, Khan AG, Kim N, Andrés De Paula J, Ramakrishna B, Shanahan F, Szajewska H, Thomson A, Le Mair A. World gastroenterology organisation global guidelines-probiotics and prebiotics. February, 2017;69(9):1172-1187
64. Nino Binns. ILSI Europe Concise Monograph Series. Probiotics, prebiotics and the gut microbiota.
65. Schrezenmeier J, de Vrese M. Probiotics, prebiotics and synbiotics approaching a definition, *Am J Clin Nutr*. 2001; 73: 361-4. 31
66. Gibson GR, Probert HM, Loo JV, Rastall RA, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics, *Nutr Res Rev*. 2004; 17(2):259-75.
67. Caselato de Sousa VM, Freitas dos Santos E, Sgarbieri VC. The importance of prebiotics in functional foods and clinical practice. *Food and Nutrition Sciences*. 2011; 2;133-144.
68. Metin M. Deneysel Kısa Barsak Modelinde Probiyotiklerin Barsak Motilitesi Üzerine Etkisi, CÜ. Adli Tıp ve Adli Bilimler Enstitüsü, Uzmanlık tezi, Sivas, 2008 (Danışman: Doç. Dr. G Köylüoğlu).
69. Çakır İ, Çakmakçı MA. Probiyotikler: tanımı, etki mekanizması, seçim ve güvenilirlik kriterleri, *Gıda*. 2004; 29: 427-34.
70. Yağcı RV. Probiyotik ve prebiyotikler. *Güncel gastroenteroloji*. 2005; 9(4): 223-225.

71. Corthier G. The health benefits of probiotics, Danone Nutritopics No: 29, Route Departementale 128, 91767 Palaiseau Cedex, France. 2004; 17p.
72. Yaşar B, Kurdaş OÖ. Probiyotikler ve gastrointestinal sistem. Güncel gastroenteroloji. 2009; 13(1): 23-28.
73. Guidelines for the evaluation of probiotics in food (2002), Joint FAO/WHO working group report on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. <ftp://ftp.fao.org/es/esn/food/wgreport2.pdf> (07.05.2019).
74. Fao Food and Nutrition Paper 85, World Health Organization Food and Agriculture Organization of the United Nations Rome (2006), Health and nutrition properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria report of a joint FAO/WHO expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria, Argentina, <http://www.fao.org/3/a-a0512e.pdf> (07.05.2019).
75. Gupta V, Garg R. Probiotics. Indian J Med Microbiol. 2009;27(3):202-9.
76. Özdemir A, Demirel Z. Beslenme ve mikrobiyaya ilişkisi. J Biotechnol and Strategic Health Res. 2017; 1: 25-33.
77. Anonim. *Lactiferm, Streptococcus faecium* M74, Mediapharm, Engelholm, Sweden. 1986; 31pp.
78. T.C. Resmi Gazete. Tük gıda kodeksi yönetmeliği fermente süt ürünleri tebliği . Sayı: 27143, Tebliğ No: 2009/25, Başbakanlık Basımevi, Ankara. 16 Şubat 2009.
79. Huys G, Botteldom N, Delvigne F, Vuyst LD, Heyndrickx M, Pot B, Daube G. Microbial characterization of probiotics-advisory report of the working group “8651 Probiotics” of the Belgian Superior Health Council (SHC). Mol. Nutr. Food Res. 2013; 57, 1479-1504.
80. Erten Ö. Diş çürüklerine karşı probiyotiklerin kullanılma olanakları, Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Isparta, 2005 (Danışman: Prof. Dr. Aynur Gül Karahan).
81. Mombelli B, Gismondo MR. The use of probiotics in medical practice, Antimicrobial Agents. 2000; 16: 531-536.
82. Yılsoy TO, Kurdal E. Probiyotik süt ürünlerinin beslenme ve sağlık üzerine etkisi. VI. Süt ve süt ürünleri sempozyumu (Ed. M. Demirci). Tekirdağ. 2000; 279-286.
83. Özden A. Gastrointestinal Sistem ve Probiyotik, Prebiyotik Synbiyotik. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Başkanı, Ankara. 2005; 9 (3): 124-133.
84. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. Cell. 2014;157:121–41.
85. Altuntaş Y, Batman A. Mikrobiyota ve metabolik sendrom. Turk Kardiyol Dern Ars. 2017;45(3):286–296.
86. Ottman N, Smidt H, de Vos WM, Belzer C. The function of our microbiota: who is out there and what do they do? Front Cell Infect Microbiol. 2012;9:104.
87. Lin HV, Frassetto A, Kowalik EJ Jr, Nawrocki AR, Lu MM, Kosinski JR, Hubert JA, Szeto D, Yao X, Forrest G, Marsh DJ. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms. PLoS One. 2012;7:35240.
88. Brown AJ, Goldsworthy SM, Barnes AA, Eilert MM, Tcheang L, Daniels D, Muir AI, Wigglesworth MJ, Kinghorn I, Fraser NJ, Pike NB, Strum JC, Stepkowski KM, Murdock PR, Holder JC, Marshall FH, Szekeres PG, Wilson S, Ignar DM, Foord SM, Wise A, Dowell SJ. The Orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids. J Biol Chem. 2003;278:11312–9.
89. Rodes L, Khan A, Paul A, Coussa-Charley M, Marinescu D, Tomaro-Duchesneau C, Shao W, Kahouli I, Prakash S. Effect of probiotics *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* on gut-derived lipopolysaccharides and inflammatory cytokines: an in vitro study using a human colonic microbiota model. J Microbiol Biotechnol. 2013;23:518–26.
90. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF, Gordon JI. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004;101:15718–23.
91. de Wit N, Derrien M, Bosch-Vermeulen H, Oosterink E, Keshtkar S, Duval C, de Vogel-van den Bosch J, Kleerebezem M, Müller M, van der Meer R. Saturated fat stimulates obesity and hepatic steatosis and affects gut microbiota composition by an enhanced overflow of dietary fat to the distal intestine. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2012;303:589–99.
92. Churrucá I, Fernandez-Quintela A, Portillo MP. Conjugated linoleic acid isomers: differences in metabolism and biological effects. Biofactors. 2009;35:105–11.

93. Chaplin A, Parra P, Serra F, Palou A. Conjugated linoleic acid supplementation under a high-fat diet modulates stomach protein expression and intestinal microbiota in adult mice. *PLoS One*. 2015;10:e0125091.
94. Davila AM, Blachier F, Gotteland M, Andriamihaja M, Benetti PH, Sanz Y, Tomé D. Re-print of "Intestinal luminal nitrogen metabolism: role of the gut microbiota and consequences for the host". *Pharmacol Res*. 2013;69(1):114–26.
95. Windey K, De Preter V, Verbeke K. Relevance of protein fermentation to gut health. *Mol Nutr Food Res*. 2012;56:184–96.
96. Tang WH, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, Wu Y, Hazen SL. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2013;368:1575–84.
97. Çakır İ, Çakmakçı MA. Probiyotikler: tanımı, etki mekanizması, seçim ve güvenilirlik kriterleri, *Gıda*. 2004; 29: 427-34.
98. Özden A. Sağlıklı yaşam için yararlı dost bakteriler, Fersa Matbaacılık Ltd. Şti, Ankara. 2010.
99. Maruyama T, Miyamoto Y, Nakamura T, Tamai Y, Okada H, Sugiyama E, Nakamura T, Itadani H, Tanaka K. Identification of membrane-type receptor for bile acids (M-BAR). *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;298(5):714–9.
100. Ceyhan N, Aliç H. Bağırsak mikroflorası ve probiyotikler. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*. 2012;(1):107-113.
101. Yetkin İ, Yetiş H, Satış NK. Bağırsak mikrobiyotasının insülin direnci, diabetes mellitus ve obezite ile ilişkisi. *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi*. 2017;2(1):1-8.
102. Chen D, Yang Z, Chen X, Huang Y, Yin B, Guo F, Wu Y. The effect of *Lactobacillus rhamnosus* HSRYFM 1301 on the intestinal microbiota of a hyperlipidemic rat model. *BMC complementary and alternative medicine*. 2014; 14(1): 386.
103. Stancu CS, Sanda GM, Deleanu M, Sima AV. Probiotics determine hypolipidemic and antioxidant effects in hyperlipidemic hamsters. *Molecular nutrition & food research*. 2014; 58(3): 559-568.
104. Nguyen TDT, Kang JH, Lee MS. Characterization of *Lactobacillus plantarum* PH04, a potential probiotic bacterium with cholesterol-lowering effects. *International journal of food microbiology*. 2007;113(3): 358-361.
105. Mohania D, Kansal VK, Shah D, Nagpal R, Kumar M, Gautam SK, Behare PV. Therapeutic effect of probiotic dahi on plasma, aortic, and hepatic lipid profile of hypercholesterolemic rats. *Journal of Cardiovascular pharmacology and Therapeutics*. 2013;18(5): 490-497.
106. Zhang XL, Wu YF, Wang YS, Wang XZ, Piao CH, Liu JM, Wang YH. The protective effects of probiotic-fermented soymilk on high-fat diet-induced hyperlipidemia and liver injury. *Journal of Functional Foods*. 2017; 30: 220-227.
107. Agerholm-Larsen L, Raben A, Haulrik N, Hansen AS, Manders M, Astrup A. Effect of 8 week intake of probiotic milk products on risk factors for cardiovascular diseases. *European journal of clinical nutrition*. 2000; 54(4):288.
108. Huang WC, Chen YM, Kan NW, Ho CS, Wei L, Chan CH, Huang CC. Hypolipidemic effects and safety of *Lactobacillus reuteri* 263 in a hamster model of hyperlipidemia. *Nutrients*. 2015; 7(5): 3767-3782.
109. Mohan JC, Arora R, Khalilullah M. Short term hypolipidemic effects of oral *Lactobacillus sporogenes* therapy in patients with primary dyslipidemias. *Indian Heart Journal*. 1990; 42(5): 361-364.
110. Pereira DI, Gibson GR. Effects of consumption of probiotics and prebiotics on serum lipid levels in humans. *Critical reviews in biochemistry and molecular biology*. 2002; 37(4): 259-281.
111. Taranto MP, Medici M, Perdigon G, Holgado AR, Valdez GF. Effect of *Lactobacillus reuteri* on the prevention of hypercholesterolemia in mice. *Journal of Dairy Science*. 2000; 83(3): 401-403.
112. Hosono A. Effect of administration of *Lactobacillus gasseri* on serum lipids and fecal steroids in hypercholesterolemic rats. *Journal of dairy science*. 2000; 83(8): 1705-1711.
113. Hatakka K, Mutanen M, Holma R, Saxelin M, Korpela R. *Lactobacillus rhamnosus* LC705 together with *Propionibacterium freudenreichii* ssp *shermanii* JS administered in capsules is ineffective in lowering serum lipids. *Journal of the American College of Nutrition*. 2008; 27(4): 441-447.
114. Simons LA, Amansec SG, Conway P. Effect of *Lactobacillus fermentum* on serum lipids in subjects with elevated serum cholesterol. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2006;16(8): 531-535.

- 115.Sun J, Buys N. Effects of probiotics consumption on lowering lipids and CVD risk factors: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Med.* 2015;47(6):430-40.
- 116.Shimizu M, Hashiguchi M, Shiga T, Tamura HO, Mochizuki M. Metaanalysis: Effects of probiotic supplementation on lipid profiles in normal to mildly hypercholesterolemic individuals. *PLoS One.* 2015;10(10):0139795.
- 117.Cho YA, Kim J. Effect of probiotics on blood lipid concentrations: A metaanalysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94(43): 1714.
- 118.Sharma S, Kurpad AV, Puri S. Potential of probiotics in hypercholesterolemia: A meta-analysis. *Indian J Public Health.* 2016;60(4):280-6.
- 119.Hendijani F, Akbari V. Probiotic supplementation for management of cardiovascular risk factors in adults with type II diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr.* 2017;37(2):532-41.
- 120.Lye HS, Rahmat-Ali GR, Liong M-T. Mechanisms of cholesterol removal By *Lactobacilli* under conditions that mimic the human gastrointestinal tract. *Int Dairy J.* 2010;20(3):169-75.
- 121.Zhuang G, Liu XM, Zhang QX, Tian FW, Zhang H, Zhang HP, Chen W. Research advances with regards to clinical outcome and potential mechanisms of the cholesterol-lowering effects of probiotics, *Clinical Lipidology.*2012; 7:5: 501-507.
- 122.Hatakka K, Mutanen M, Holma R, Saxelin M, Korpela R. *Lactobacillus rhamnosus* LC705 together with *Propionibacterium freudenreichii ssp shermanii JS* administered in capsules is ineffective in lowering serum lipids. *J Am Coll Nutr.* 2008;27(4):441-7.
- 123.Simons LA, Amansec SG, Conway P. Effect of *Lactobacillus fermentum* on serum lipids in subjects with elevated serum cholesterol. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2006;16(8): 531-5.
- 124.Ooi LG, Liong MT. Cholesterol-lowering effects of probiotics and prebiotics: a review of in vivo and in vitro findings. *Int. J. Mol. Sci.* 2010;11: 2499–2522.
- 125.Gilliland SE, Nelson CR, Maxwell C. Assimilation of cholesterol by *Lactobacillus acidophilus*. *Appl Environ Microbiol.* 1985; 49: 377.
- 126.Tanaka H, Doesburg K, Iwasaki T, Mierau I. Screening of lactic acid bacteria for bile salt hydrolase activity. *J Dairy Sci.* 1999; 82: 2530.
- 127.Gilliland SE, Walker DK. Factors to consider when selecting a culture of *Lactobacillus acidophilus* as a dietary adjunct to produce a hypocholesterolemic effect in humans. *J Dairy Sci.* 1990; 73: 905.
- 128.Walker DK, Gilliland SE. Relationships among bile tolerance, bile salt deconjugation, and assimilation of cholesterol by *Lactobacillus acidophilus*. *J Dairy Sci.* 1993; 76: 956.
- 129.Tomaro-Duchesneau C, Jones ML, Shah D, Jain P, Saha S, Prakash S. Cholesterol assimilation by *Lactobacillus* probiotic bacteria: An in vitro investigation. *BioMed Research International.* 2014.
- 130.Noh DO, Kim SH, Gilliland SE. Incorporation of cholesterol into the cellular membrane of *Lactobacillus acidophilus* ATCC 43121. *J Dairy Sci.* 1997; 80: 3107.
- 131.Belviso S, Giordano M, Zeppa PDG. In vitro cholesterol-lowering activity of *Lactobacillus plantarum* and *Lactobacillus Paracasei* strains isolated from the italian castelmagno PDO cheese. *Dairy Sci. Technol.* 2009; 89: 169–176.
- 132.Usman HA. Bile tolerance, taurocholate deconjugation, and binding of cholesterol by *Lactobacillus gasseri* strains. *J Dairy Sci.* 1999; 82: 243.
- 133.Nakajima H, Suzuki Y, Hirota T. Cholesterol lowering activity of ropy fermented milk. *Food Scie.* 1992; 57: 1327.
- 134.Choi EA, Chang C. Cholesterol-lowering effects of a putative probiotic strain *Lactobacillus plantarum* EM isolated from kimchi. *Food science and technology.* 2015; 62:210-217.
- 135.Duboc P, Mollet B. Applications of exopolysaccharides in the dairy industry”. *International Dairy Journal.* 2001; 11: 759- 768.
- 136.Soyuçok A, Ekiz T, Başığit Kılıç G. Ekzopolisakkaritlerin özellikleri ve gıda sanayindeki önemi. *Neşehir Bilim ve Teknoloji Dergisi, Targid Özel Sayı.*2016;332-344.
- 137.Wang J, Zhao X, Tian Z, Yang Y, Yang Z. Characterization of an exopolysaccharide produced by *Lactobacillus plantarum* YW11 isolated from Tibet Kefir carbohydrate polymers.2015; 125: 16–25.
- 138.Lindström C, Holst O, Nilsson L, Öste R, Andersson KE. Effects of *Pediococcus parvulus* 2.6 and its exopolysaccharide on plasma cholesterol levels and inflammatory markers in mice. *AMB Express.* 2012;2: 66.

- 139.Tok E, Aslım B. Probiyotik olarak kullanılan bazı laktik asit bakterilerinin kolesterol asimilasyonu ve safra tuzları dekonjugasyonundaki rolleri. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi.2007;37 (1): 62-68.
- 140.Dilna S, Surya H, Aswathy RG, Varsha KK, Sakthikumar DN, Pandey A, Nampoothiri KM. Characterization of an exopolysaccharide with potential health benefit properties from a probiotic *Lactobacillus plantarum* RJF4. Food Science and Technology. 2015;64: 1179-1186.
- 141.Lye HS, Rusul G, Liong MT. Removal of cholesterol by *Lactobacilli* via incorporation and conversion to coprostanol. J Dairy Sci. 2010 Apr;93(4):1383-92.
- 142.Delzenne NM, Williams CM. Prebiotics and lipid metabolism. Curr.Opin.Lipidol.2002; 13:61-67.
- 143.Perira DIA, GibsonGR. Cholesterol assimilation by lactic acid bacteria and *bifidobacteria* isolated from the human gut. Applied Environ.Microbiol. 2002; 68: 4689-4693.
- 144.Kimoto H, Ohmomo S, Okamoto T. Cholesterol removal from media by *Lactococci*. J. Dairy Sci. 2002; 85, 3182–3188.
- 145.Liong MT, Shah NP. Bile salt deconjugation ability, bile salt hydrolase activity and cholesterol co-precipitation ability of *Lactobacilli* strains. Int. Dairy. J. 2005; 15, 391–398.
- 146.De Boever P, Wouters R, Verschaeve L, Berckmans P, Schoeters G,Verstraete W. Protective effect of the bile salt hydrolase-active *Lactobacillus reuteri* against bile salt cytotoxicity. App. Microbiol. Biotechnol. 2000; 53; 709-714.
- 147.Ahn YT, Kim GB, Lim KS, Baek YJ, Kim HU. Deconjugation of bile salts by *Lactobacillus acidophilus* isolates. International Dairy Journal. 2003; 13: 303– 311.
- 148.Song M, Park S, LeeH, Min B, Jung S, Park S, Kim E, Oh S. Effect of *Lactobacillus acidophilus* NS1 on plasma cholesterol levels in diet-induced obese mice. J. Dairy Sci. 2015;98:1492–1501.
- 149.Pereira DI, Mccartney AL, Gibson GR. An in vitro study of the probiotic potential of a bile-salt hydrolyzing *Lactobacillus fermentum* strain, and determination of its cholesterol-lowering properties. Applied and Environmental Microbiology. 2003; 69,(8): P. 4743–4752.
- 150.Taranto MP, Murga MLF, Lorca G, Valdez GF. Bile salts and cholesterol induce changes in the lipid cell membrane of *Lactobacillus reuteri*. Journal of Applied Microbiology. 2003; 95:86–91.
- 151.Begley M, Hill C, Gahan CGM. Bile salt hydrolase activity in probiotics. Applied and Environmental Microbiology. 2006;72(3): 1729–1738.
- 152.Corzo G, Gilliland SE. Bile salt hydrolase activity of three strains of *Lactobacillus acidophilus*. J Dairy Sci. 1999; 82: 472.
- 153.Tsai CC, Lin P, Hsieh YM, Zhang Z, Wu CW, Huang C1. Cholesterol-lowering potentials of lactic acid bacteria based on bile-salt hydrolase activity and effect of potent strains on cholesterol metabolism in vitro and in vivo. Scientific World Journal. 2014; 10.
- 154.Jones ML, Chen H, Ouyang W, Metz T, Prakash S. Microencapsulated genetically engineered *Lactobacillus plantarum* 80 (pCBH1) for bile acid deconjugation and its implication in lowering cholesterol. Journal of Biomedicine and Biotechnology. 2004; 1: 61–69.
- 155.De Smet I, Van Hoorde L, De Saeyer N, Vande Woestyne M, Verstraete W. In vitro study of bile salt hydrolase (Bsh) activity of Bsh isogenic *Lactobacillus plantarum* 80 strains and estimation of cholesterol lowering through enhanced Bsh activity. Microbial Ecology in Health and Disease. 1994; 7: 315-329.
- 156.Buck LM, Gilliland SE. Comparisons of freshly isolated strains of *Lactobacillus acidophilus* of human intestinal origin for ability to assimilate cholesterol during growth. J. Dairy Sci. 1994; 77: 2925-2933.
- 157.Gilliland SE, Speck ML. Deconjugation of bile acids by intestinal *Lactobacilli*. Appl Environ Microbiol. 1977 Jan;33(1):15-8.
- 158.Rossi EA, Vendramini RC, Carlos IZ, Pey IC, de Valdez GF. Development of a novel fermented soymilk product with potential probiotic properties. Eur. Food Res. Technol. 1999; 209: 305-307.
- 159.Xiao JZ, Kondo S, Takahashi S. Effects of milk products fermented by *Bifidobacterium longum* on blood lipids in rats and healthy adult male volunteers. J. Dairy Sci. 2003; 86: 2452–2461.
- 160.Guo Z, Liu XM, Zhang QX, Shen Z, Tian FW, Zhang H, Sun ZH, Zhang HP, Chen W. Influence of consumption of probiotics on the plasma lipid profile: a meta-analysis of randomised controlled trials. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2011; 21: pp. 844-850.
- 161.Perova NV, Metelskaya VA. [Plant sterols and stanols as the dietary factors lowering hypercholesterolemia by inhibition of intestinal cholesterol absorption.] Kardiologiya. 2008; 48: 62–69.

162. Jia L, Betters JL, Yu L. Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) protein in intestinal and hepatic cholesterol transport. *Annu. Rev. Physiol.* 2011; 73: 239–259.
163. Davis Hr Jr, Zhu LJ, Hoos LM, Tetzloff G, Maguire M, Liu J, Yao X, Iyer SP, Lam MH, Lund EG, Detmers PA, Graziano MP, Altmann SW. Niemann-Pick C1 Like 1 NPC1L1 is the intestinal phytosterol and cholesterol transporter and a key modulator of wholebody cholesterol homeostasis. *J. Biol Chem.* 2004; 279: 33586–33592.
164. Huang Y, Wang J, Cheng Y, Zheng Y. The hypocholesterolaemic effects of *Lactobacillus acidophilus* american type culture collection 4356 in rats are mediated by the down-regulation of Niemann-Pick C1-Like 1. *Br. J. Nutr.* 2010; 104: 807–812.
165. Duval C, Touche V, Tailleux A, Fruchart JC, Fievet C, Clavey V, Staels B, Lestavel S. Niemann-Pick C1 like 1 gene expression is down-regulated by LXR activators in the intestine. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006; 340: 1259–1263.
166. Huang Y, Zheng YC. The probiotic *Lactobacillus acidophilus* reduces cholesterol absorption through the down-regulation of Niemann-Pick C1-like 1 in Caco-2 cells. *Br. J. Nutr.* 2010; 103: 473–478.
167. Ikonen E. Mechanisms for cellular cholesterol transport: defects and human disease. *Physiol. Rev.* 2006; 86: 1237–1261.
168. Tomaro-Duchesneau C, Saha S, Malhotra M, Coussa-Charley M. “*Lactobacillus fermentum* NCIMB 5221 has a greater ferulic acid production compared to other ferulic acid esterase producing *Lactobacilli*,” *International Journal of Probiotics and Prebiotics.* 2012; 7: pp. 23–32.
169. Tomaro-Duchesneau C, Saha S, Malhotra M, Coussa-Charley M, Kahouli I, Jones ML, Labbé A, Prakash S. “Probiotic ferulic acid esterase active *Lactobacillus fermentum* NCIMB 5221 APA microcapsules for oral delivery: preparation and in vitro characterization,” *Pharmaceuticals.* 2012; 5(2): pp. 236–248.
170. Kim HK, Jeong T-S, Lee M-K, Park YB, Choi M-S. “Lipid-lowering efficacy of hesperetin metabolites in high cholesterol fed rats,” *Clinica Chimica Acta.* 2003; 327 (1-2): pp. 129–137.
171. DeBose-Boyd RA. Feedback regulation of cholesterol synthesis: sterol-accelerated ubiquitination and degradation of HMG CoA reductase. *Cell Res.* 2008; 18: 609–619.
172. Jeun J, Kim S, Cho SY, Jun HJ, Park HJ, Seo JG, Chung MJ, Lee SJ. Hypocholesterolemic effects of *Lactobacillus plantarum* KCTC3928 by increased bile acid excretion in C57BL/6 mice. *Nutrition.* 2010; 26: 321–330.
173. Park YH, Kim JG, Shin YW, Kim SH, Whang KY. Effect of dietary inclusion of *Lactobacillus acidophilus* ATCC 43121 on cholesterol metabolism in rats. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2007; 17: 655–662.
174. Peterson DA, Frank DN, Pace NR, Gordon JI. Metagenomic approaches for defining the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Cell Host Microbe.* 2008; 3: 417–427.
175. Reis SA, Conceição LL, Rosa DD, Siqueira NP, Peluzio MCG. Mechanisms responsible for the hypocholesterolaemic effect of regular consumption of probiotics *Nutrition Research Reviews.* 2017; 30(1): pp. 36–49.
176. Pekcan G. Beslenme durumunun saptanması. A. Baysal ve diğ. (Eds.). *Diyet El Kitabı* Ankara: Hatipoğlu Yayınevi. 2011; s. 65–116.
177. Gibson RS. *Principles of nutritional assessment.* 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2005. *Global status report on noncommunicable diseases 2010.* Geneva, World Health Organization, 2011.
178. WHO. Use and interpretation of anthropometry. WHO Technical Report Series No:854. Geneva. 1995; pp:329.
179. Rakıcıoğlu N, Tek Acar N, Ayaz A, Pekcan G. *Besin ve yemek fotoğrafları kataloğu.* Ankara, Ata Ofset Matbaacılık. 2006.
180. Sahu S. Calculation of VLDL-cholesterol from triglycerides and total cholesterol levels. *ReserchGate.* 2008.
181. Treagust DV. Development and use of diagnostic tests to evaluate students’ misconceptions in science. *International Journal of Science Education.* 1988; 10(2):159–169.
182. Büyükoztürk, Ş. *Deneysel desenler.* Ankara: Pegem Akademi Yayıncılık. 2001.
183. Onat A, Türkmen S, Karabulut A, Yazıcı M, Can G, Sansoy V. Türk yetişkinlerinde hiperkolesterolemi ve hipertansiyon birlikteliği: sıklığına ve kardiyovasküler riski öngördürmesine ilişkin TEKHARF çalışması verileri. *Türk Kardiyol Dem Arş.* 2004; 32: 533–541

184. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, de Ferranti S, Després JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Willey JZ, Woo D, Yeh RW, Turner MB; American heart association statistics committee and stroke statistics subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015; 131(4):e29-322
185. Wong CW, Kwok CS, Narain A, Gulati M, Mihalidou AS, Wu P, Alasnag M, Myint PK, Mamas MA. Marital status and risk of cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2018;104:1937–1948.
186. KKTC 2006 genel nüfus ve konut sayımı kesin sonuçları. <http://nufussayimi.devplan.org/Nufus-nitelikleri-index.html>. 18.05.2019.
187. Paalanen L, Prattala R, Laatikainen T. Contribution of education level ve dairy fat sources to serum cholesterol in Russian ve Finnish Karelia: results from four cross-sectional risk factor surveys in 1992-2007. *BMC Public Health*. 2012; 12: 910.
188. Papatheanasiou G, Mamali A, Papafloratos S, Zerva E. Effects of smoking on cardiovascular function: The role of nicotine and carbon monoxide. *Health Science Journal*. 2014; 8:(2).
189. Davies MJ, Baer DJ, Judd JT, Brown ED, Campbell WS, Taylor PR. Effects of moderate alcohol intake on fasting insulin and glucose concentrations and insulin sensitivity in postmenopausal women: A randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association: JAMA*. 2002; 287:2559–2562.
190. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: Meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *British Medical Journal*. 1999; 319:1523–1528.
191. Slagter SN, van Vliet-Ostapchouk JV, Vonk JM, Boezen HM, Dullaart RP, Kobold AC, Feskens EJ, van Beek AP, van der Klauw MM, Wolffenbuttel BH. Combined effects of smoking and alcohol on metabolic syndrome: The Life Lines cohort study. *PLoS One*. 2014;9(4):96406.
192. Baik I, Shin C. Prospective study of alcohol consumption and metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(5):1455-63.
193. National Institutes of Health Consensus Development Panel on Physical Activity ve Cardiovascular Health: Physical activity ve cardiovascular health . *JAMA*. 1996; 276(3):241–246.
194. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of a WHO study group. Geneva, World Health Organization, 1990 (WHO Technical Report Series, No. 797).
195. Kulovitz MG, Kravitz LR, Mermier C, Gibson AL, Conn CA, Kolkmeier D. Potential role of meal frequency as a strategy for weight loss ve health in overweight or obese adults. *Nutrition*. 2014;30(4): 386- 392.
196. Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü. Türkiye’ye özgü beslenme rehberi. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Ankara. 2004; 9-62.
197. Stote KS, Baer DJ, Spears K, Paul DR, Harris GK, Rumpler WV, Strycula P, Najjar SS, Ferrucci L, Ingram DK, Longo DL, Mattson MP. A controlled trial of reduced meal frequency without caloric restriction in healthy, normal-weight, middle-aged adults. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2007; 85 (4): 981-988.
198. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması. Beslenme durumu ve alışkanlıklarının değerlendirilmesi sonuç raporu. Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü. Şubat 2014.
199. Heyward HV, Stolarczyk LM. Applied body composition assessment, champaign, IL: Human Kinetics. 1996
200. Despre JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease an update. *Circulation*. 2012;126:1301-1313.
201. World Health Organization. Global health observatory (GHO) data . (2015). Son erişim 10 Mayıs 2019. web: http://www.who.int/gho/ncd/ risk_factors/overweight/en/.
202. Sassi F, Cecchini M, Devaux M. Obesity and the economics of prevention: Fit not fat. OECD Publishing. 2010.
203. Katzmarzyk PT, Reeder BA, Elliott S, Joffres MR, Pahwa P, Raine KD, Kirkland SA, Paradis G. Body mass index and risk of cardiovascular disease, cancer and all-cause mortality. *Can J Public Health*. 2012 Mar-Apr;103(2):147-51.

204. Meeuwssen S, Horgan G, Elia M. The relationship between BMI ve percent body fat, measured by bioelectrical impedance, in a large adult sample is curvilinear ve influenced by age ve sex. *Clinical Nutrition*. 2010; 29 (5): 560-566.
205. Attard SM, Herring AH, Howard AG, Gordon-Larsen P. Longitudinal trajectories of BMI ve cardiovascular disease risk: the national longitudinal study of adolescent health. *Obesity* (Silver Spring). 2013;21(11):2180-8.
206. Seidell JC, Pérusse L, Després JP, Bouchard C. Waist ve hip circumferences have independent ve opposite effects on cardiovascular disease risk factors: the Quebec Family Study. *Am J Clin Nutr*. 2001; 74:3 15–21.
207. Dobbeltsteyn CJ, Joffres MR, MacLean DR, Flowerdew G. A comparative evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio ve body mass index as indicators of cardiovascular risk factors. The canadian heart health surveys. *International journal of obesity ve related metabolic disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2001; 25(5): 652-661.
208. World Health Organization. Waist circumference and waist-hip ratio: Report of a WHO expert consultation, Geneva: WHO. 2011.
209. Ünal B, Ergör G, Dinç Horasan G, Kalaça S, Sözman K. Türkiye kronik hastalıklar ve risk faktörleri sıklığı çalışması, Ankara. 2013.
210. Kayıkçıoğlu M, Tokgözoğlu L, Kılıçkap M, Gökşülük H, Karaaslan D, Özer N, Abacı A, Yılmaz MB, Barçın C, Ateş K, Bayram F, Şahin M, Ural D. Data on prevalence of dyslipidemia and lipid values in Turkey: Systematic review and meta-analysis of epidemiological studies on cardiovascular risk factors. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2018;46(7):556-574.
211. Arslan M, Atmaca A, Ayzav G, Başkal N, Beyhan Z, Bolu E, Can S, Çorakçı A, Dağdelen S, Güvener Demirağ N, Nar Demirel A, Erbaş T, Gürsoy A, Güllü S, Dağcı Ilgın Ş, Karakoç A, Kulaksızoğlu M, Şahin M, Tanacı N, Törüner F, Başçıl Tütüncü N, Üçkaya G, Yetkin İ, Yılmaz M. Metabolik sendrom kılavuzu. Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 2009.
212. Khalesi S, Sun J, Buys N, Jayasinghe R. Effect of probiotics on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension*. 2014;64(4):897-903.
213. Ruan Y, Sun J, He J, Chen F, Chen R, Chen H. Effect of probiotics on glycemic control: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *PLoS One*. 2015;10(7):0132121.
214. Kang JY, Park IK, Lee JY, Sung SH, Chang YK, Park YK, Choi TI. Use of serum homocysteine to predict cardiovascular disease in Korean men with or without metabolic syndrome. *J Korean Med Sci*. 2012; 27: 500-505.
215. Yousuf O, Mohanty BD, Martin SS, Joshi PH, Blaha MJ, Nasir K, Blumenthal RS, Budoff MJ. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: a resolute belief or an elusive link? *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jul 30;62(5):397-408.
216. Ridker PM. Cardiology patient page. C-reactive protein: A simple test to help predict risk of heart attack and stroke. *Circulation*. 2003; 108(12):81-5.
217. Kuoppamäki M, Salminen M, Vahlberg T, Irjala K, Kivela SL, Raiha I. High sensitive C-reactive protein (hsCRP), cardiovascular events and mortality in the aged: A prospective 9-year follow-up study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2015; 60(1):112-7.
218. Wu Y, Zhang Q, Ren Y, Ruan Z. Effect of probiotic *Lactobacillus* on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *PLoS ONE*. 2017; 12(6): e0178868.
219. Monda KL, Ballantyne CM, North KE. Longitudinal impact of physical activity on lipid profiles in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities Study[S]. *J Lipid Res*. 2009;50(8): 1685–1691.
220. Anderson JW, Gilliland SE. Effect of fermented milk (yoğurt) containing *Lactobacillus acidophilus* L1 on serum cholesterol in hypercholesterolemic humans. *Journal of the American College of Nutrition*. 1999;18: 43–50.
221. Agerholm-Larsen L, Bell ML, Grunwald GK, Astrup A. The effect of a probiotic milk product on plasma cholesterol: a meta-analysis of short-term intervention studies *Eur J Clin Nutr*. 2000;54: pp. 856-86.
222. Di Rienzo DB. Effect of probiotics on biomarkers of cardiovascular disease: implications for heart-healthy diets *Nutr Rev*. 2014; 72:pp. 18-29.
223. Ataie-Jafari A, Larijani B, Alavi Majd H, Tahbaz F. Cholesterol-lowering effect of probiotic yogurt in comparison with ordinary yogurt in mildly to moderately hypercholesterolemic subjects. *Ann Nutr Metab*. 2009;54 (1): 22-7.

224. Liong MT, Shah NP. Acid and bile tolerance and cholesterol removal ability of *Lactobacilli* strains. *J Dairy Sci.* 2005; 88 (1): 55-66.
225. Sudha MR, Chauhan P, Dixit K, Babu S, Jamil K. Probiotics as complementary therapy for hypercholesterolemia, *Biology and Medicine.* 2009;1(4).
226. De Rodas BZ, Gilliland SE, Maxwell CV. Hypocholesterolemic action of *Lactobacillus acidophilus* ATCC 43121 and calcium in swine with hypocholesterolemia induced by diet. *J Dairy Sci.* 1996;79: 2121–2128.
227. Klaver FAM, Meer RVD. The assumed assimilation of cholesterol by *Lactobacilli* and *Bifidobacterium bifidum* is due to their bile salt deconjugating activity. *Appl. Environ. Microbiol.* 1993;59: 1120-1124.
228. St-Onge MP, Farnworth ER, Savard T, Chabot D, Mafu A, Jones PJ. Kefir consumption does not alter plasma lipid levels or cholesterol fractional synthesis rates relative to milk in hyperlipidemic men: a randomized controlled trial [ISRCTN10820810], *BMC Complement Altern Med.* 2002; 2: 1.
229. Ryan JJ, Hanes DA, Schafer MB, Mikolai J, Zwickey H. Effect of the probiotic *Saccharomyces boulardii* on cholesterol and lipoprotein particles in hypercholesterolemic adults: A single-arm, open-label pilot study. *J Altern Complement Med.* 2015;21(5):288-93.
230. Ostadrahimi A, Taghizadeh A, Mobasser M, Farrin N, Payahoo L, Beyramalipoor Gheshlaghi Z, Vahedjabbari M. Effect of probiotic fermented milk (kefir) on glycemic control and lipid profile in type 2 diabetic patients: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial, *Iran J Public Health.* 2015; 44(2): 228-237.
231. Ivey KL, Hodgson JM, Kerr DA, Thompson PL, Stojceski B, Prince RL. The effect of yoghurt and its probiotics on blood pressure and serum lipid profile; a randomised controlled trial. *NutrMetabCardiovasc Dis.* 2015;25(1):46-51.
232. Nocianitri KA, Antara NS, Sugitha IM, Sukrama IDM, Ramona Y, Sujaya IN. The effect of two *Lactobacillus rhamnosus* strains on the blood lipid profile of rats fed with high fat containing diet. *International Food Research Journal.* 2017; 24(2): 795-802.
233. Rerksuppaphol S, Rerksuppaphol L.A Randomized Double-blind Controlled Trial of *Lactobacillus acidophilus* Plus *Bifidobacterium bifidum* versus Placebo in Patients with Hypercholesterolemia. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2015 Mar; Vol-9(3): KC01-KC04.
234. Ahn HY, Kim M, Ahn YT, Sim JH, Choi ID, Lee SH, Lee JH. The triglyceride lowering effect of supplementation with dual probiotic strains, *Lactobacillus curvatus* HY7601 and *Lactobacillus plantarum* KY032: Reduction of fasting plasma lysophosphatidylcholines in nondiabetic and hypertriglyceridemic subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015;25(8):724-33.
235. Valentini L, Pinto A, Bourdel-Marchasson I, Ostan R, Brigidi P, Turrone S, Hrelia S, Hrelia P, Bereswill S, Fischer A, Leoncini E, Malaguti M, Blanc-Bisson C, Durrieu J, Spazzafumo L, Buccolini F, Pryn F, Donini LM, Franceschi C, Lochs H. Impact of personalized diet and probiotic supplementation on inflammation, nutritional parameters and intestinal microbiota- the "Ristomed Project": Randomized controlled trial in healthy older people. *Clin Nutr.* 2015;34(4):593-602.
236. Barreto FM, Colado Simao AN, Morimoto HK, Batisti Lozovoy MA, Dichi I, Helena da Silva Miglioranza L. Beneficial effects of *Lactobacillus plantarum* on glycemia and homocysteine levels in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Nutrition.* 2014; 30(7-8):939-42.
237. Alihosseini N, Moahboob SA, Farrin N, Mobasser M, Taghizadeh A, Ostadrahimi AR. Effect of probiotic fermented milk (kefir) on serum level of insulin and homocysteine in type 2 diabetes patients. *Acta Endocrinologica (Buc).* 2017; vol. XIII (4): p. 431-436.
238. Fuentes MC, Lajo T, Carrion JM, Cune J. Cholesterol-lowering efficacy of *Lactobacillus plantarum* CECT 7527, 7528 and 7529 in hypercholesterolaemic adults. *Br J Nutr.* 2013;109(10):1866-72
239. Jones ML, Martoni CJ, Parent M, Prakash S. Cholesterol-lowering efficacy of a micro encapsulated bile salt hydrolase-active *Lactobacillus reuteri* NCIMB30242 yoghurt formulation in hypercholesterolaemic adults. *Br J Nutr.* 2012;107(10):1505-13.
240. Ivey KL, Hodgson JM, Kerr DA, Lewis JR, Thompson PL, Prince RL. The effects of probiotic bacteria on glycaemic control in overweight men and women: A randomised controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2014;68(4):447-52.

241. Gomes AC, de Sousa RG, Botelho PB, Gomes TL, Prada PO, Mota JF. The additional effects of a probiotic mix on abdominal adiposity and antioxidant status: A double-blind, randomized trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2017; 25(1):30-8.
242. Soleimani A, Zarrati Mojarrad M, Bahmani F, Taghizadeh M, Ramezani M, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P, Esmailzadeh A, Asemi Z. Probiotic supplementation in diabetic hemodialysis patients has beneficial metabolic effects. *Kidney Int*. 2017; 91(2): 435-42.
243. Greany KA, Bonorden MJ, Hamilton-Reeves JM, McMullen MH, Wangen KE, Phipps WR, Feirtag J, Thomas W, Kurzer MS. Probiotic capsules do not lower plasma lipids in young women and men. *Eur J Clin Nutr*. 2008; 62(2):232-7.
244. Cox AJ, West NP, Horn PL, Lehtinen MJ, Koerbin G, Pyne DB, Lahtinen SJ, Fricker PA, Cripps AW. Effects of probiotic supplementation over 5 months on routine haematology and clinical chemistry measures in healthy active adults. *Eur J Clin Nutr*. 2014; 68(11): 1255-7.
245. Asemi Z, Zare Z, Shakeri H, Sabihi SS, Esmailzadeh A. Effect of multispecies probiotic supplements on metabolic profiles, hs-CRP, and oxidative stress in patients with type 2 diabetes. *Ann Nutr Metab*. 2013; 63(1-2):1-9.
246. de Roos N, Schouten G, Katan M. Yoghurt enriched with *Lactobacillus acidophilus* does not lower blood lipids in healthy men and women with normal to borderline high serum cholesterol levels. *European Journal of Clinical Nutrition*. 1999; 53: 277-280.
247. Hata Y, Yamamoto M, Ohni M, Nakajima K, Nakamura Y, Takano T. A placebo-controlled study of the effect of sour milk on blood pressure in hypertensive subjects. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1996; 64: 767-771.
248. Mizushima S, Ohshige K, Watanabe J, Kimura M, Kadowaki T, Nakamura Y, Tochikubo O, Ueshima H. Randomized controlled trial of sour milk on blood pressure in borderline hypertensive men. *American Journal of Hypertension*. 2004; 17: 701-706.
249. Al-Muzafar HM, Amin KA. Probiotic mixture improves fatty liver disease by virtue of its action on lipid profiles, leptin, and inflammatory biomarkers. *BMC Complement. Altern. Med*. 2017;17: 43.
250. Kim SJ, Park SH, Sin HS, Jang SH, Lee SW, Kim SY, Kwon B, Yu KY, Young Kim S, Kwon Yang D. Hypocholesterolemic Effects of probiotic mixture on diet-induced hypercholesterolemic rats. *Nutrients*. 2017; 9: 293.
251. Wang L, Guo MJ, Gao Q, Yang JF, Yang L, Pang XL, Jiang XJ. The effects of probiotics on total cholesterol A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*. 2018; 97: 5(e9679).
252. Nikbakht E, Khalesi S, Singh I, Williams LT, West NP, Colson N. Effect of probiotics and synbiotics on blood glucose: A systematic review and metaanalysis of controlled trials. *Eur J Nutr*. 2018;57(1):95-106.
253. Han JL, Lin HL. Intestinal microbiota and type 2 diabetes: from mechanism insights to therapeutic perspective. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014;20(47):17737.
254. Cani PD, Knauf C, Iglesias MA, Drucker DJ, Delzenne NM, Burcelin R. Improvement of glucose tolerance and hepatic insulin sensitivity by oligofructose requires a functional glucagon-like peptide 1 receptor. *Diabetes*. 2006;55:1484-1490.
255. He C, Shan Y, Song W. Targeting gut microbiota as a possible therapy for diabetes. *Nutrition Research*. 2015;35(5):361-367.
256. Yang JY, Kweon MN. The gut microbiota: a key regulator of metabolic diseases. *BMB reports*. 2016 ;49(10): 536.
257. Grandt D, Schimiczek M, Beglinger C, Layer P, Goebell H, Eysselein VE, Reeve JR Jr. Two molecular forms of peptide YY (PYY) are abundant in human blood: characterization of a radioimmunoassay recognizing PYY 1–36 and PYY 3–36. *Regulatory peptides*. 1994; 51(2): 151-159.
258. Sun J, Buys NJ. Glucose- and glycaemic factor-lowering effects of probiotics on diabetes: A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Br J Nutr*. 2016;115(7):1167-77.
259. Samah S, Ramasamy K, Lim SM, Neoh CF. Probiotics for the management of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;118:172-82.
260. Yao K, Zeng L, He Q, Wang W, Lei J, Zou X. Effect of probiotics on glucose and lipid metabolism in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of 12 randomized controlled trials. *Med Sci Monit*. 2017;23:3044-53.
261. Zhang Q, Wu Y, Fei X. Effect of probiotics on glucose metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicina*. 2016;52: 28 – 34.

262. Barengolts E, Smith ED, Reutrakul S, Tonucci L, Anothaisintawee T. The effect of probiotic yoghurt on glycemic control in type 2 diabetes or obesity: A meta-analysis of nine randomized controlled trials. *Nutrients*. 2019; 11: 671.
263. Ejtahed HS, Mohtadi-Nia J, Homayouni-Rad A, Niafar M, Asghari-Jafarabadi M, Mofid V, Akbarian-Moghari A. Effect of probiotic yoghurt containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium lactis* on lipid profile in individuals with type 2 diabetes mellitus, *J Dairy Sci*. 2011; 94(7): 3288-94.
264. Tajabadi-Ebrahimi M, Sharifi N, Farrokhan A, Raygan F, Karamali F, Razzaghi R, Taheri S, Asemi Z. A randomized controlled clinical trial investigating the effect of synbiotic administration on markers of insulin metabolism and lipid profiles in overweight type 2 diabetic patients with coronary heart disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2017; 125(1): 21-7.
265. Yang JY, Kweon MN. The gut microbiota: a key regulator of metabolic diseases. *BMB reports*. 2016 ;49(10): 536.
266. Sayin SI, Wahlström A, Felin J, Jäntti S, Marschall HU, Bamberg K, Angelin B, Hyötyläinen T, Orešič M, Bäckhed F. Gut microbiota regulates bile acid metabolism by reducing the levels of tauro-beta-muricholic acid, a naturally occurring FXR antagonist. *Cell Metab*. 2013;17:225-235.
267. Swann JR, Want EJ, Geier FM, Spagou K, Wilson ID, Sidaway JE, Nicholson JK, Holmes E. Systemic gut microbial modulation of bile acid metabolism in host tissue compartments. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108 Suppl 1: 4523-4530.
268. Lescheid DW. Probiotics as regulators of inflammation: A review. *Functional foods in health and disease*. 2014;4(7):299-311.
269. Thomas CM, Versalovic J. Probiotics-host communication: Modulation of signaling pathways in the intestine. *Gut Microbes*. 2010;1(3):148-63.
270. Mazidi M, Rezaie P, Ferns GA, Vatanparast H. Impact of probiotic administration on serum C-reactive protein concentrations: Systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Nutrients*. 2017; 9: 20.
271. Raygan F, Rezavandi Z, Bahmani F, Ostadmohammadi V, Mansournia MA, Tajabadi-Ebrahimi M, Borzabadi S, Zatollah A. The effects of probiotic supplementation on metabolic status in type 2 diabetic patients with coronary heart disease. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2018; 10(51).
272. Ryan JJ, Hanes DA, Schafer MB, Mikolai J, Zwickey H. Effect of the probiotic *Saccharomyces boulardii* on cholesterol and lipoprotein particles in hypercholesterolemic adults: A single-arm, open-label pilot study. *J Altern Complement Med*. 2015;21(5):288-93.
273. Mobini R, Tremaroli V, Ståhlman M, Karlsson F, Levin M, Ljungberg M, Sohlin M, Bertéus Forslund H, Perkins R, Bäckhed F, Jansson PA. Metabolic effects of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in people with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017; 19(4): 579-89.
274. Hutt P, Songisepp E, Ratsep M, Mahlapuu R, Kilk K, Mikelsaar M. Impact of probiotic *Lactobacillus plantarum* TENSIA in different dairy products on anthropometric and blood biochemical indices of healthy adults. *Benef Microbes*. 2015;6(3):233-43.

EKLER

EK-1. Araştırmanın Etik Onayı



**Doğu Akdeniz
Üniversitesi**

**Eastern
Mediterranean
University**

"Virtue, Knowledge, Advancement"

99628, Gazimagusa, KUZEY KIBRIS /
Famagusta, North Cyprus,
via Mersin-10 TURKEY.
Tel: (+90) 392 630 1995
Faks/Fax: (+90) 392 630 2919
E-mail: bayek@emu.edu.tr

Etik Kurulu / Ethics Committee

Sayı: ETK00-2018-0277

31.10.2018

Konu: Etik Kurulu'na Başvurunuz Hk.

Sayın Gözde Okburan
Beslenme ve Diyetetik Bölümü Öğretim Görevlisi

Doğu Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu'nun **15.10.2018** tarih ve **2018/60-26** sayılı kararı doğrultusunda "**Hiperlipidemisi Olan Yetişkin Bireylerde Farklı Probiyotik Türlerinin Kan Parametreleri Üzerine Etkisi**" adlı çalışmanız, Prof. Dr. Murat Baş'ın danışmanlığında araştırmanız Bilimsel ve Araştırma Etiği açısından uygun bulunmuştur.

Bilginize rica ederim.


Doç. Dr. Şükrü TÜZMEN
Etik Kurulu Başkanı

ŞT/ba.

EK-2. Onam Formu

LÜTFEN BU DÖKÜMANI DİKKATLİCE OKUMAK İÇİN ZAMAN AYIRINIZ.

Sayın

Sizi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü'nde yürütülen **"Hiperlipidemisi Olan Yetişkin Bireylerde Farklı Probiyotik Türlerinin Kan Parametreleri Üzerine Etkisi"** başlıklı araştırmaya davet ediyoruz. Sizden elde edilecek bilgiler veya veriler, çalışmanın diğer grubundan elde edilecek bilgi veya verilerle karşılaştırılarak bir sonuca ulaşılabacaktır.

Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın niçin yapıldığını, nasıl yapılacağını ve bu araştırmanın müdahale grubu katılımcılarına getireceği olası faydaları, riskleri ve rahatsızlıklarını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. İsterseniz bu bilgileri aileniz, yakınlarınız ve/veya doktorunuzla tartışınız. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan noktalar varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz. Katılmayı kabul ettiğiniz takdirde, gerekli yerleri siz, doktorunuz ve kuruluş görevlisi bir tanık tarafından doldurup imzalanmış bu formun bir kopyası saklamanız için size verilecektir.

Araştırmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmama veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan çıkma hakkında sahipsiniz. Her iki durumda da bir ceza veya hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır.

Araştırma Sorumlusu

Gözde Okburan

Araştırmanın Amacı:

Bu çalışma, hiperlipidemisi olan yetişkin bireylerde farklı probiyotik türlerinin kan parametreleri üzerine etkisini inceleme amacı ile yürütülecektir

İzlenecek Olan Yöntem ve Yapılacak İşlemler:

- Hiperlipidemisi olan 45 kişi üzerinde yapılması hedeflenen çalışmada, 8 hafta boyunca, 15 kişi kontrol grubu (1.grup), 15 kişi Bifidobacterium türde probiyotik kapsülü (2.grup) ve 3. Grup ise, Lactobacillus türde probiyotik kapsülü kullanacaktır. Tüm katılımcılardan, biri çalışmanın başında diğeri de sonunda olmak üzere iki kez kan örneği alınacaktır. Hemşire ve biyokimya uzmanı tarafından alınan kanlar 5ml'lik gel kaplı tüplere konulacak ve gerekli analizler yapılacaktır.
- Tüm katılımcılar önceden bilgilendirilerek genel beslenme alışkanlıklarına müdahale edilmeden, sadece probiyotik ürünlerin kullanımı konusunda uyarılarak detaylı bir ön görüşme yapılacaktır. Tüm katılımcıların çalışma süresince bir başka probiyotik kapsül veya suş kullanmaması gerektiği, besinsel olarak probiyotik içeren gıdaların aşırı tüketiminden kaçınmaları gerektiği vurgulanacaktır.
- Hiperlipidemik bireylerin besin tüketimi; 3 günlük besin tüketim kaydı metodu ile iki günü hafta içine bir günü hafta sonuna gelen ard arda üç günde alınacaktır. Besin tüketim kaydı başlangıçta ve 15 günde 1 kez alınacaktır.
- Bireylerin fiziksel aktivitesi, 15 günde bir üç günlük besin tüketimlerinin alındığı gün fiziksel aktivite kaydı formu ile alınacaktır.
- Bireylerin tüm vücut ve segmental vücut analizleri, TANİTA BC420 kullanılarak alınacaktır. Böylece bireylerin vücut ağırlığı, standart ağırlıkları, vücut yağ kütlesi, yağsız vücut kütlesi, hücre içi sıvı, hücre dışı sıvı, BKİ(beden kütle indeksi), bazal metabolizma hızı ve vücut tipleri belirlenecektir.

Araştırmanın Süresi: Tüm veriler, katılımcılardan 8 hafta içerisinde elde edilecektir.

Katılması Beklenen Gönüllü Sayısı: 45 kişinin katılacağı bir araştırma planlanmaktadır.

Size Getirebileceği Olası faydalar:

- Vücut analizleri öğrenilerek, vücut yapıları hakkında farkındalık oluşturulması.
- '3 günlük besin tüketim kaydı' anketleri sonucunda elde edilen bilgiler doğrultusunda, yeterli/yetersiz tüketilen besin miktarlarının saptanması
- Fiziksel aktivite kayıtlarını doldurduktan sonra fiziksel aktivite seviyelerinin tespiti
- Çalışmanın sonucunda probiyotik kullanımının başta kan lipitleri olmak üzere kan parametrelerinde olumlu sonuçlar beklenmektedir. Bu bağlamda, orta düzeyde hiperlipidemisi olup ilaç kullanmayan katılımcıların tıbbi ilaç tedavisi almadan hekimlerine danışarak alternatif bir tedavi yöntemi oluşturabileceklerdir.

Araştırmanın Yapılacağı Yerler:

Gazimağusa Devlet Hastanesi ve Gazimağusa Tıp Merkezi Hastanesi

Araştırmaya Katılan Bireyler:**Katılma ve Çıkma:**

Araştırmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmama veya herhangi bir anda çalışmadan çıkma hakkına sahipsiniz. Ayrıca sorumlu araştırmacı gerek duyarsa sizi çalışma dışı bırakabilir. Çalışmaya katılmama, çalışmadan çıkma veya çıkarılma durumlarında bir ceza veya hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır.

İletişim Kurulacak Kişi:

Uzm. Dyt. Gözde Okburan , İletişim Numarası: 0542 887 54 54

Gizlilik:

Bu çalışmadan elde edilen bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacak ve kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli tutulacaktır.

Ben Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. Çalışma hakkında soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi ve araştırmadan ayrıldığım zaman mevcut tedavimin olumsuz yönde etkilenmeyeceğini biliyorum.

Bu koşullarda;

- 1) Söz konusu Klinik Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.
- 2) Gerek duyulursa kişisel bilgilerime mevzuatta belirtilen kişi/kurum/kuruluşların erişebilmesine,
- 3) Çalışmada elde edilen bilgilerin (*kimlik bilgilerim gizli kalmak koşulu ile*) yayın için kullanılma, arşivleme ve eğer gerek duyulursa bilimsel katkı amacı ile ülkemiz dışına aktarılmasına olur veriyorum.

Gönüllünün

Adı-Soyadı:

İmzası:

Adresi:

Telefon No:

Tarih (gün/ay/yıl): / /

Açıklamaları Yapan Araştırmacının

Adı-Soyadı:

İmzası:

Tarih (gün/ay/yıl):... / ... /

Onay Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin

Adı-Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih (gün/ay/yıl):..... / /

EK-3. Anket Formu

Hiperlipidemisi Olan Yetişkin Bireylerde Farklı Probiyotik Türlerinin Kan Parametreleri Üzerine Etkisi

TARİH:

ADI-SOYADI:

A. GENEL BİLGİLER

1	Cinsiyet:	1. Kadın 2. Erkek
2	Doğum tarihiniz:/...../..... (gün/ay/ yıl)
3	Medeni durumunu z:	1. Evli 2. Bekar 3. Boşanmış/ Dul
4	Eğitim durumunu z:	1.Okur-yazardeğil 4.Ortaokulmezunu 2.Okur-yazar 5. Lisemezunu 3.İlkokulmezunu6. Yüksekokulumezunu
5	Meslek:	1.Ev hanımı 5.Emekli 2.Serbestmeslek 6. İşçi 3.Memur 7. Üniversiteöğrencisi 4. Ücretli8.Diğer.....
7	Toplam eğitim süreniz:yıl
8	Yaşadığınız yer	1. Evde ailesi ile birlikte 2. Evde arkadaşları ile birlikte 3. Evde tek başına 4. Yurtta/Misafirhanede (Özel/Devlet) 5. Diğer
9	Doktor tarafından tanısı konulmuş herhangi bir sağlık sorununuz var mı?	1. Hayır 2. Evet (Açıklayınız.....)
10	Son bir yılda, doktor önerisi ile düzenli olarak kullandığınız herhangi bir ilaç var mı?	1. Hayır 2. (Açıklayınız.....)

11	Sigara kullanıyor musunuz?	1. Hayır	
		2.yıl içtim, bıraktım.	
		3. Evet, halen içiyorum. Adet..... a) gün b) hafta c)ay Süresi: a) ay b) yıl	
12	Alkol kullanıyor musunuz?	1. Hayır	
		2. Evet İçeceğin türü: İçeceğin miktarı: Tüketim sıklığı: a) Her gün b)Haftada Kez c)Ayda Kez	
13	Düzenli spor/egzersiz yapıyor musunuz?(son bir hafta içinde en az 3 kez günde 30dk ve üzeri aktivite yaptınız mı?)	1. Hayır	
		2. Evet Egzersiz/spor türü: Süresi:dk/ gün	
14	Çocuğunuz var mı ?	1. Evet,sayısı:.....	2. Hayır

B. BESLENME ALIŞKANLIKLARI

15	Aşağıdaki tabloda, öğünleri tüketip tüketmeme durumunuzu işaretleyiniz.			
		Sabah	Öğle	Akşam
	Tüketme Alışkanlığı			
	1. Tüketiyor			
	2. Tüketmiyor			
16	Aşağıdaki tabloda, öğünlerinizi genellikle neredetükettiğinizi işaretleyiniz.			
	Nerede	Sabah	Öğle	Akşam
	1.Ev			
	2.Lokanta			
	3.Yemekhane			
	4.Kantin			
	5. Yurt odası			

	6.Fast-food restoran				
	7.Diğer.....				
17	Aşağıdaki tabloda, öğünlerinizi genellikle kiminle tükettiğinizi işaretleyiniz.				
	Kiminle	Sabah	Öğle	Akşam	
	1.Aile 2.Arkadaş 3.Yalnız				
18	Öğün atlar mısınız?	1. Evet 2. Hayır 3. Bazen			
19	Cevabınız “evet” veya “bazen” ise genelde hangi öğünü atlıyorsunuz? 1. Sabah 2. Öğle 3. Akşam				
20	Öğün atlama nedeniniz nedir? (En fazla 3 seçenek işaretleyiniz) 1. Zaman yetersizliği 5. Alışkanlığı yok 2. Canı istemiyor, iştahsız 6. Maddi olanaksızlık 3. Hazır yemek olmadığı için 7. Diğer..... 4. Zayıflamak istiyor				

C. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER

Antropometrik Ölçümler	Ölçüm
Vücut ağırlığı (kg)	
Vücut yağı (kg)	
Boy uzunluğu (cm)	
BKI (kg/m ²)	
Bel çevresi (cm)	
Kalça çevresi (cm)	
Bel/kalça çevresi	

Kan parametreleri:

Kan parametreleri	Çalışma öncesi	Çalışma sonrası
Toplam kolesterol		
LDL-kolesterol		
HDL-kolesterol		
Trigliserid		
LDL-kol.:HDL-kol.		
Toplam kolesterol:HDL-kolesterol		
Açlık kan şekeri		
Açlık İnsulin		
Homosistein		

EK-4.Çalışmada Kullanılan Besin Tüketim ve Fiziksel Aktivite Formu
24 SAATLİK FİZİKSEL AKTİVİTE KAYDI

Aktivite türü	Aktivite Faktörü	Süre		Toplam	
		Saat	Dakika	Süre	SüreXAF
Dinlenme (Uyku, uzanma)	1				
Çok Hafif Aktivite (Oturarak çalışma; boya, araba kullanma, dikiş, örgü, laboratuvar,ütü, yemek yapma, masa başı oyun, müzik aleti çalma, TV seyretme)	1.5				
Hafif Aktivite (Yavaş yürüme, marangoz işleri, lokanta işleri, ev temizliği, çocuk bakımı, golf, yelken, masa tenisi)	2.5				
Orta aktivite (Hızlı yürüme, tarla işleri, yük taşıma, bisiklete binme, kayak, tenis, dans)	5				
Ağır aktivite (Yokuş yukarı yük taşıma, elle yorucu kazma işi, basketbol, tırmanma, futbol, inşaat işçiliği)	7				
Toplam					

ENERJİ HARCAMASI = (BMH*PAL) = _____

Ek 4: 24 Saatlik Besin Tüketim Formu

BESİN TÜKETİM FORMU

ÖĞÜNLER	YEMEK/ BESİN ADI	MİKTAR/ PORSİYON	İÇİNDEKİLER	Ölçü	Brüt Miktar (g)	Net Miktar (g)
SABAH						
KUŞLUK						
ÖĞLE						
İKİNDİ						
AKŞAM						
GECE						

EK 5: ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Gözde	Soyadı	Okburan
Doğum Yeri	Gazimağusa	Doğum Tarihi	25/02/1989
Uyruğu	KKTC	Telefon	05428875454
E-mail	gozdeokburan@hotmail.com		

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık	Acıbadem Kerem Aydınlar Üniversitesi	2019
Yüksek Lisans	Doğu Akdeniz Üniversitesi	2015
Lisans	Kingston Üniversitesi	2010
Lise	Doğu Akdeniz Koleji	2006

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (yıl-yıl)
1.	Diyetisyen	Kunter Güven Hastanesi	2012-2015
2.	Yarı zamanlı öğretim elemanı	Doğu Akdeniz Üniversitesi	2013-2015
3.	Öğretim Görevlisi	Doğu Akdeniz Üniversitesi	2015-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi

Yabancı Dil Sınav Notu									
KPDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE	DİĞER YÖKDİL
									88,75

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma Becerisi
Microsoft Word	Çok iyi
Microsoft Excel	Çok iyi
SPSS	İyi

Uluslararası ve Ulusal Yayınları/Bildirileri/Sertifika/Ödülleri/Diğer

7.1. Uluslararası hakemli dergilerde yayınlanan makaleler (SCI,SSCI,Arts and Humanities)

7.1.1 Okburan Gozde, Seyit M. Mercanlıgil, Seray Kabaran and Sultan Ogmen. Effects Of Walnut-Enriched Diet On Blood Lipids And Glucose Profiles In Hyperlipidemic Subjects: A Randomized-Controlled Trial. *Progress in Nutrition*. 4/2019, DOI is: 10.23751/pn.v21i4.7852.

7.2. Uluslararası diğer hakemli dergilerde yayınlanan makaleler

7.3. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler :

- 7.3.1 G. Okburan, Kahraman I. Association Between Maternal Serum 25 (OH) Vitamin D Levels And Fasting Glucose Levels In Pregnant Women, Oral Presentation. November 2018. 10th Cyprus Dietetic & Nutrition Association Conference with International Participation.
- 7.3.2 G. Okburan, Cinar, M. Association Of Plasma Lipid Profiles With Depression Symptoms. Poster Presentation. November, 2018. 10th Cyprus Dietetic & Nutrition Association Conference with International Participation.
- 7.3.3 Ziver Sarp T., Öztürk B., **Okburan G.**, Kocazeybek B. 4-24 aylık Bebeklerde Kullanılan Tamamlayıcı Mamaların Mikrobiyolojik Analizi. 4-8 Kasım 2018 tarihinde Antalya Uluslararası XXXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi'nde sunulmak üzere poster olarak kabul edilmiştir.
- 7.3.4 Ziver Sarp T., **Okburan G.**, Sarıbaş S., Kocazeybek B. Tahıl Bazlı Bebek Ek Gıdalarında Cronobacter spp.(Enterobacter sakazakii) Varlığının Araştırılması. 4-8 Kasım 2018

- tarihinde Antalya Uluslararası XXXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi'nde sözlü sunum olarak sunulmak üzere kabul edilmiştir.
- 7.3.5 G. Okburan, Effects of Fats and Fatty Acid Intake on Blood profiles in Hyperlipidemic Individuals. Oral presentation. February, 2018.
- 7.3.6 G. Okburan, Effect of Fiber intake on body composition in Healthy Women. Third World Congress on Public Health and Nutrition. Poster presentation. February, 2018.
- 7.3.7 Özge Dinç, Gözde Okburan. Doğu Akdeniz Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Öğrencilerinde Ortoreksiya Nervoza Prevelansı. 2. Ulusal Beslenme ve Diyetetik Kongresi. Poster sunumu, Kasım 2017.
- 7.3.8 G. Okburan, Is dietary fat or carbohydrate consumption have more potency to increase serum lipid profiles? 39th Espen Congress, The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. September, 2017.
- 7.3.9 G. Okburan and P. Başak, Effects Of Dietary Fat Intake On Blood Lipid Profiles. 9th International Conference of the Cyprus Dietetic & Nutrition Association themed 'Dietetics', Poster presentation. December, 2016.
- 7.3.10 G. Okburan, Effects of Dietary Fat on Blood Lipid Profiles. 9th International Conference of the Cyprus Dietetic & Nutrition Association themed 'Novelties in Nutrition and Dietetics'. Poster Presentation, December 2016.
- 7.3.11 S. Kabaran , on behalf of Nezire İnce, M. Yurt, B. Barbaros, S. Dal, **G. Okburan**, N. Hürer, K. Dağcılar, P. Gökensel, E. Şanlı, S. Bağcılar, N. Kahır, M. Kudret, C. Elmas, Ç. İçten, F. H. Eren, A. Y. Güngör. Prevalence Of Obesity In Elementary School Children Living In Famagusta. 38th Espen Congress, The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. September 2016.
- 7.3.12 G. Okburan , K. Uysal , S. Ögmen, Effects Of Meal Frequency On Body Composition. 38th Espen Congress, The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. Poster Presentation, September 2016.
- 7.3.13 G. Okburan, S. M. Mercanlıgil. Effects Of Walnut Consumption On Blood Lipids And Lipoproteins In Hyperlipidemic Individuals. 38th Espen Congress, The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. Poster Presentation, September 2016.
- 7.3.14 G. Okburan. What do Kingston University students eat? Relationship between their dietary habits and BMI. Uluslararası Kardiyometabolik Sendrom Doğu Akdeniz Kongresi ve Doğu Akdeniz Sağlık Bilimleri, *Sözel Bildiri*, Kasım 2014.
- 7.3.15 Sultan Nazif, **G. Okburan**, Dilara Topcan, Fikriye Üstün, Gizem Baloğlu, KKTC'de Yaşayan Tip 2 Diyabetli Bireylerin Beslenme Alışkanlıkları, Antropometrik Ölçümleri ve Diğer Hastalıkların varlığı Açısından Değerlendirilmesi. VIII *Uluslararası Beslenme ve Diyetetik Kongresi, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri, Sözel Bildiri, Nisan 2012.*
- 7.3.16 G. Okburan, Öğrencilerin Hızlı Hazır (fast-food) Besin Tüketimi ve BKİ Arasındaki İlişki Durumunun Saptanması, 1. *Ulusal Sağlıklı Yaşam Sempozyumu, 2011, Poster Bildiri, Ocak 2011.*

7.4. Yazılan uluslararası kitaplar veya kitaplarda bölümler

7.4.1.1 Kitaplar

-

7.5. Ulusal hakemli dergilerde yayınlanan makaleler

7.5.1 Okburan Gözde and Büyükkaragöz Aylin Hasbay, 2018. "Lifestyle Change in Type II Diabetes Treatment - Nutrition and Physical Activity". Journal of Nutrition and Dietetics 46 (3), 294-302. <https://doi.org/10.33076/2018.BDD.310>.

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler :

7.5.2 D. Özge, **G. Okburan**. Beslenme Bilgi Düzeyi İle Ortoreksiya Nervoza Prevalansı Arasındaki İlişkinin İncelenmesine Yönelik Bir Çalışma. 8 Ulusal Sağlıklı Yaşam Sempozyumu, İstanbul, Nisan 2018.

7.5.3 D. Özge, **G. Okburan**. Beslenme ve Diyetetik Bölümü Öğrencilerinde Ortoreksiya Nervoza Prevalansı. 2. İstanbul Ulusal Beslenme ve Diyetetik Kongresi, 23-26 Kasım 2017.