



**T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA  
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**



**DOKTORA TEZİ**

**“BEDEN KİTLE İNDEKSİ (BKI) İLE BELİRLENMİŞ ZAYIF VE OBEZ  
BİREYLERDE BAĞIRSAK MİKROBİYOTA PROFİLİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI”**

**AYŞE HURİ ÖZKARABULUT**

**DANIŞMAN  
PROF.DR. FATMA KÖKSAL ÇAKIRLAR**

**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ  
DOKTORA**

**İSTANBUL-2020**

**TEZ ONAYI**

(Bu sayfa yerine, başarılı geçen Tez Sınavı sonrası sınav tutanağı ekinde yer alan Tez Onay sayfası gelecektir.)



**BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda 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.

Ayşe Huri ÖZKARABULUT

(İmza)

## İTHAF

Değerli Hocam Fatma Köksal Çakırlar'a/ Sevgili Eşime / Canım Çocuklarıma / Biricik Torunlarıma ithaf ediyorum.

## TEŞEKKÜR

Eğitimim boyunca deneyim ve bilgilerinden faydalanma olanağı bulduğum çok değerli bölüm başkanımız Sayın Prof. Dr. Ömer Küçükbasmacı'ya çok teşekkür ederim.

Bu çalışmanın her aşamasında değerli bilgilerini benimle paylaşan, kendisine ne zaman danışsam, kıymetli zamanını ayırıp sabırla ve ilgiyle, faydalı olabilmek için, elinden gelenden fazlasını yapan, her sorun yaşadığımda yanına çekinmeden gidebildiğim, beni yüreklendiren, güler yüzünü ve samimiyetini benden esirgemeyen kıymetli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Fatma Köksal Çakırlar'a çok teşekkür ederim.

Çok saygı duyduğum, değerli bilgilerini büyük emeklerle sunan, her zaman yanımda olan, doktora devam sürecimde beni hep destekleyen hocam Sayın Prof. Dr. Bekir Kocazeybek'e, çok teşekkür ederim.

Hep sevgi, sıcaklık ve dostluğunu hissettiğim çok sevgili hocam Sayın Prof. Dr. Hrisi Bahar'a, bana kattıkları için çok teşekkür ederim.

Eğitimim süresince bana emek veren değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Gökhan Aygün'e, Sayın Prof. Dr. Nevriye Gönüllü'ye, Sayın Prof. Dr. Kenan Midilli'ye, Sayın Prof. Dr. Sevgi Ergin'e, Sayın Doç. Dr. Erdal Polat'a, tüm hocalarıma sonsuz teşekkürler ederim.

Tez çalışmamda sürekli destek aldığım, çok büyük fedakârlıklarla bana yardım etmeye çalışan kendisini tanımaktan onur duyduğum, bilgisi ve yardımseverliği ile çok değerli hocam Sayın Dr. Öğretim Üyesi Filiz Sağlam'a çok teşekkür ederim.

Çalışmamda yardımcı oldukları için Özel Başakşehir Cerrahi Tıp Merkezi Başhekimi Sayın Uz. Dr. Yahyahan Güney'e, laboratuvar çalışanlarına ve tüm çalışanlara, her zaman benim yanımda olan ve beni destekleyen sevgili eşim Dr. Celal Özkarabulut'a çok teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: ID:31930

## İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI .....	ii
BEYAN.....	iii
İTHAF.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER .....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	x
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ .....	xi
ÖZET .....	xiv
ABSTRACT.....	xv
ZUSAMMENFASSUNG / RESUME.....	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Obez ve Zayıf Bireylerin Mikrobiyota Farklılıkları: .....	2
2.2. Zayıflık ve Obezitenin Tanımı, Tanı Kriterleri ve Tedavisi: .....	2
2.3. Obezite - Mikrobiyota İlişkisi .....	8
2.4. Mikrobiyota.....	12
2.4.1. Mikrobiyota Tanımı .....	12
2.4.2. Mikrobiyota Tarihçesi:.....	13
2.4.2.1. İnsan Genom Projesi .....	14
2.4.2.2. İnsan Mikrobiom Projesi(Hmp) .....	14
2.4.3. Bağırsak Mikrobiyotasının Gelişimi .....	14
2.4.3.1. Doğum Şekli.....	15
2.4.3.2. Anne Sütü.....	16
2.4.3.3. Genler .....	17
2.4.3.4. Mikrobiyota Oluşumunda Sanitasyon ve Hijyen Koşulları .....	18
2.4.3.5. Çevre Şartları .....	18
2.4.3.6. Antibiyotik Kullanımının Etkisi.....	20
2.4.3.7. Bağırsak Mikrobiyotasının Yaşla Değişimi .....	20
2.4.3.8. Diyet Çeşitliliğinin Mikrobiyotaya Etkisi .....	21
2.4.4. Sağlıklı İnsan Mikrobiyotası.....	26

2.4.4.1. Mikrobiyota- Bağışıklık Sistemi İlişkisi .....	28
2.4.4.2. Bağırsak Bütünlüğü, Bağırsak Geçirgenliğin Önemi.....	29
2.4.5. Bozulmuş Bağırsak Mikrobiyotası (Disbiyozis) ve Obezite ilişkisi.....	29
2.5. Moleküler Çalışmalar.....	29
2.6. Obezite Tedavisinde Mikrobiyotanın Değiştirilmesi.....	32
2.6.1. Probiyotik-Prebiyotik ve Sinbiyotikler .....	32
2.6.1.1. Probiyotikler.....	32
2.6.1.2. Prebiyotikler .....	34
2.6.1.3. Sinbiyotikler .....	35
2.6.2. Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu: .....	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
3.1. Araştırmanın Modeli .....	37
3.2. Araştırmanın Evren ve Örneklemi .....	37
3.3. Araştırmanın Veri Toplama Araçları: .....	38
3.4. Verilerin Analizi .....	39
3.5. İstatistiksel Yöntem: .....	39
3.6. Dışkı Örneklerinin İncelenmesi .....	39
4. BULGULAR.....	46
TARTIŞMA .....	72
KAYNAKLAR .....	82
FORMLAR .....	95
ETİK KURUL KARARI .....	101
PATENT HAKKI İZİNİ .....	102
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	103
ÖZGEÇMİŞ .....	104

## TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1.Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) BKİ Sınıflandırması .....	3
Tablo 2.2.Yetişkinlerde Bel Çevresi Ölçümü .....	4
Tablo 2.3. Glisemik İndeks'li besinlerin referans seçilen besine göre sınıflandırılması ..	6
Tablo 2.4. Orta Yoğunlukta Aktivite İçin Süre .....	6
Tablo 2.5. NIH 1991 Bariyatrik Cerrahi Uygulanacak Hasta Kitleleri İçin Consensus: ....	7
Tablo 2.6. Bağırsak Mikrobiyotası-Kalori Alımı-Enerji Homeostazisi .....	9
Tablo 2.7. Diyetin Bağırsak Mikrobiyotasına Etkisi).....	25
Tablo 4.1. Demografik Bilgiler Tablosu.....	46
Tablo 4.2. Kan Grupları-BKİ Ortalaması .....	47
Tablo 4.3. Obez ve Zayıf Bireylerin Tahlil Sonuçları .....	47
Tablo 4.4. Obezite Tipini Belirleyen Bel Ölçüm Sonuçlarının Değerlendirilmesi .....	48
Tablo 4.5. Obez ve Zayıflarda Doğum Şekli Değerlendirmesi .....	48
Tablo 4.6. Obez ve Zayıflarda Mamaya Erken Başlama .....	48
Tablo 4.7. Obez ve Zayıflarda Anne Sütü Alım Süresi .....	49
Tablo 4.8. Obez ve Zayıflarda Bebeklik Kilo.....	49
Tablo 4.9. Obez ve Zayıflarda Bebeklik Antibiyotik Kullanımı .....	50
Tablo 4.10. Obez ve Zayıflarda Bebek-Çocuklukta Balık Tüketimi .....	50
Tablo 4.11. Yetişkinlikde Balık Tüketimi .....	51
Tablo 4.12. Çocuklukta Paketli Ürün, Kurubaklagil ve Fastfood Kullanımı .....	51
Tablo 4.13. Yetişkinlikde Fast-Food, Süt-Yoğurt, Kırmızı Et, Sebze, Meyve ve Yağlı Tohum Tüketimi .....	52
Tablo 4.14. Yetişkinlerde Probiyotik Ürün Kullanımı .....	53
Tablo 4.15. Yetişkinlerde İlave Probiyotik Ürün Kullanımı .....	53
Tablo 4.16. Yetişkinlerde Probiyotik Kullanımı ve Alerji .....	54
Tablo 4.17. Yetişkinlerde Probiyotik Kullanımı ve Bağırsak Tembelliği .....	54
Tablo 4.18. Çocuklukta Yağ Tüketimi ile Yetişkinlikte Pişirme Yöntemi Tercihi .....	55
Tablo 4.19. Yetişkinlerde Beslenme Bilgisi Alma ve Cinsiyet İlişkisi .....	55
Tablo 4.20. Numune adları ve özellikleri .....	56
Tablo 4.21. En Sık Tespit Edilen Filumların İki Grup Arasındaki Dağılımları ve Karşılaştırılması .....	59



Tablo 4.22. Obez Hastalardan Bacteroidetes Oranı Çok Düşük Olan Bireylerin Demografik Özellikleri .....	59
Tablo 4.23. Hiyerarşik Kümeleme.....	60
Tablo 4.24. Firmicutes/Bacteroidetes Oranının Her İki Gruptaki Değeri ve Karşılaştırılması .....	60
Tablo 4.25. Gruplar arasında biyoçeşitlilik endekslerinin karşılaştırılması .....	60
Tablo 4.26. Phylum Taksonlarının BKİ Değerleri ile Korelasyonları.....	61
Tablo 4.27. Class Taksonlarının BKİ Değerleri ile Korelasyonları .....	61
Tablo 4.28. Order Taksonlarının BKİ Değerleri ile Korelasyonları .....	62
Tablo 4.29. Family Taksonlarının BKİ Değerleri ile Korelasyonları.....	62
Tablo 4.30. Genus Taksonlarının BKİ Değerleri ile Korelasyonları .....	63
Tablo 4.31. Tür Taksonlarının BKİ Değerleri ile Korelasyonları .....	63
Tablo 4.32. Phylum Taksonlarının Obezite Kategorileri ile Korelasyonları.....	65
Tablo 4.33. Class Taksonlarının Obezite Kategorileri ile Korelasyonları.....	65
Tablo 4.34. Order Taksonlarının Obezite Kategorileri ile Korelasyonları .....	65
Tablo 4.35. Family Taksonlarının Obezite Kategorileri ile Korelasyonları .....	66
Tablo 4.36. Genus Taksonlarının Obezite Kategorileri ile Korelasyonları .....	67
Tablo 4.37. Tür Taksonlarının Obezite Kategorileri ile Korelasyonları.....	67

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Micromonosporaceae.....	12
Şekil 2.2. Sindirim Sisteminde Bakterilerin Dağılımı (Özden, 2013 p19 )‘dan uyarlanmıştır. ....	13
Şekil 2.3. Hipokrat.....	13
Şekil 2.4. Mikrobiyota Kompozisyonunu Etkileyen Etmenler.....	15
Şekil 2.5. Diyete Yanıt Olarak Mikrobiyomdaki Dinamik Değişiklikler.....	19
Şekil 2.6. Diyetin Mikrobiyotaya Etkisi ve Obeziteye Yansımaları.....	23
Şekil 2.7. Bağırsak Mikrobiyotası İnsülin Direnci Obezite İlişkisi.....	24
Şekil 2.8. Sağlıklı Mikrobiyota.....	26
Şekil 2.9. Yeni Nesil Dizileme .....	31
Şekil 2.10. Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu.....	36
Şekil 4.1. Jel görüntüsü , son amplikon boyu .....	57
Şekil 4.2. En Sık Tespit Edilen phylumların İki Grup Arasındaki Dağılımları.....	58
Şekil 4.3. Numunelerin Beden Kitle İndeks Değerleri ve Micromonosporaceae Sıklıkları .....	63
Şekil 4.4. Numunelerin obezite kategorileri ve Aeromonadales sıklıkları .....	66
Şekil 4.5. Phylum Taksonomik Basamağında Diğer Taksonlar ile En Fazla Korelasyon Gösteren 10 Takson .....	68
Şekil 4.6. Order taksonomik basamağında diğer taksonlar ile en fazla korelasyon gösteren taksonlar .....	68
Şekil 4.7. Class taksonomik basamağında diğer taksonlar ile en fazla korelasyon gösteren taksonlar .....	69
Şekil 4.8. Family taksonomik basamağında diğer taksonlar ile en fazla korelasyon gösteren taksonlar .....	69
Şekil 4.9. Genus taksonomik basamağında diğer taksonlar ile en fazla korelasyon gösteren taksonlar .....	70
Şekil 4.10. Species taksonomik basamağında diğer taksonlar ile en fazla korelasyon gösteren taksonlar .....	70

## SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

<b>WHO</b>	<b>: Dünya Sağlık Örgütü</b>
<b>FAO</b>	<b>: Gıda ve Tarım Örgütü</b>
<b>BKI</b>	<b>: Beden Kitle İndeksi</b>
<b>KZYA</b>	<b>: Kısa zincirli yağ asitleri</b>
<b>DMH</b>	<b>: Dinlenme Metabolizma Hızı</b>
<b>GİS</b>	<b>: Gastrointestinal Sistem</b>
<b>GI</b>	<b>: Glisemik İndeks</b>
<b>CNS</b>	<b>: Merkezi Sinir Sistemi</b>
<b>LPS</b>	<b>: Lipopolisakkarit</b>
<b>FMT</b>	<b>: Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu</b>
<b>F/B</b>	<b>: Firmicutes/Bacteroidetes</b>
<b>TBSA</b>	<b>: Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırmaları</b>
<b>TurdepI</b>	<b>: Türkiye Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyolojisi Araştırması-II</b>
<b>PCR</b>	<b>: Polimeraz Zincir Reaksiyonu</b>
<b>NGS</b>	<b>: Yeni Nesil Sekanslama</b>
<b>IgA</b>	<b>: İmmunoglobülin A</b>
<b>Kg</b>	<b>: Kilogram</b>
<b>m<sup>2</sup></b>	<b>: Metrekare</b>
<b>PDX-1</b>	<b>: Pankreas-duodenum homeobox-1</b>
<b>KLA</b>	<b>: Konjuge linoleik asit</b>
<b>GF</b>	<b>: Germ-free(ginobiyotik)</b>
<b>BAP</b>	<b>: Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi</b>
<b>SBÜ</b>	<b>: Sağlık Bilimleri Üniversitesi</b>
<b>BIA</b>	<b>: Biyoelektik İmpedans Analizi</b>
<b>IBH</b>	<b>: İnflamatuar barsak hastalığı</b>
<b>FOS</b>	<b>: Fruktu-oligosakkarit</b>
<b>GOS</b>	<b>: Galacto-oligosakkarit</b>
<b>GOLD</b>	<b>: Genomes OnLine Database</b>
<b>GPR</b>	<b>: G protein reseptörü</b>

<b>NK</b>	<b>: Natural Killer</b>
<b>Hmp</b>	<b>: İnsan Mikrobiom Projesi</b>
<b>YY</b>	<b>: Tokluk Sinyal Peptidleri</b>
<b>TBSA</b>	<b>: Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırmaları</b>
<b>LPL</b>	<b>: Lipoprotein lipaz</b>
<b>FIAF</b>	<b>: Fasting-Induces Adipos Factor</b>
<b>ABD</b>	<b>: Amerika Birleşik Devletleri</b>
<b>CHO</b>	<b>: Karbonhidrat</b>
<b>AKŞ</b>	<b>: Açlık kan şekeri</b>
<b>TLR</b>	<b>: Toll-Like reseptör</b>
<b>Th</b>	<b>: Thelper</b>
<b>DNA</b>	<b>: Deoxyribonucleic acid</b>
<b>AİD</b>	<b>: Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği</b>
<b>GWAS</b>	<b>: Genom Wide Association Studies</b>
<b>Angptl4/FIAF</b>	<b>: Angiopoietin-like protein4/fasting-induced adipose factor</b>
<b>AMPK</b>	<b>: Adenosine monophosphate activated protein kinase</b>
<b>LPL</b>	<b>: Lipoprotein lipaz</b>
<b>NIH</b>	<b>: National Institute of Health</b>
<b>MAC</b>	<b>: Mikrobiyotanın Erişebildiği Karbonhidratlar</b>
<b>Jpgm</b>	<b>: Japon bağırsak mikrobiyomu</b>
<b>TBT</b>	<b>: Tıbbi Beslenme Tedavisi</b>
<b>C/S</b>	<b>: Sezeryan (sectio)</b>
<b>PAMP</b>	<b>: Patojenle ilişkili model</b>
<b>HIF3A</b>	<b>: Hypoxiainducible faktör 3 alpha</b>
<b>HOMA-IR</b>	<b>: İnsülin Direnci</b>
<b>HbA1c</b>	<b>: Glikolize Hemoglobin</b>
<b>TSH</b>	<b>: Troid Uyarıcı Hormon</b>
<b>CRP</b>	<b>: C-Reaktif Protein</b>
<b>LDL</b>	<b>: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein</b>
<b>HDL</b>	<b>: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein</b>

<b>Hb</b>	<b>: Hemoglobin</b>
<b>Hct</b>	<b>: Hematokrit</b>
<b>ALT</b>	<b>: Alanin Aminotransferaz</b>
<b>AST</b>	<b>: Aspartat Aminotransferaz</b>
<b>H2O2</b>	<b>: Hidroksi Peroksid</b>



## ÖZET

Özkarabulut A.H. (2020).“Beden Kitle İndeksi (BKI) ile belirlenmiş zayıf ve obez bireylerde mikrobiyota profilinin karşılaştırılması ” İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji ABD. Doktora Tezi İstanbul.

Obezite birçok hastalığa eşlik ettiği için hayat kalitesini düşüren, tedavisi önem taşıyan bir halk sağlığı sorunudur. Gelişen tedavi yöntemleri ve teknolojiye rağmen obezite bütün toplumlarda hızla artmaktadır.

Obezite vücuda besinlerle alınan enerjinin harcanan enerjiden fazla olmasından yani enerji dengesinin bozulmasından kaynaklanan ve vücut yağ kitlesinin, yağsız vücut kitlesine oranla artması ile karakterize kronik bir hastalıktır. Son yıllarda mikrobiyota ile ilgili çalışmalarla bağırsak mikrobiyotasının enerji dengesi üzerinde rol oynayarak obezitenin ortaya çıkmasına yol açtığına dair kanıtlar hızla artmaktadır. Çalışmalar beslenme şeklinin bağırsak mikrobiyotasını etkilediğini göstermektedir. Mikrobiyotadaki çeşitliliğin ve faydalı bakteri sayısının azalması obeziteyi tetiklemektir. Moleküler yöntemlerdeki son gelişmeler sayesinde polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve yeni nesil sekanslama (NGS) uygulaması ile mikrobiyota profili çıkarıldığında, obez hastalarda zayıf hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı farklar bildirilmiştir. Bulgular bağırsak mikrobiyotasının ağırlık kontrolünde önemli rol oynadığını doğrulamaktadır. Zayıf insanların obezite tedavisinde yeni tedavilere yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Ülkelerin yaşam şekli ve beslenme alışkanlıkları farklı olduğundan bağırsak mikrobiyota profilinin farklı olduğu belirtilmektedir. Batılıların, Japonların, Afrika halkının mikrobiyota profili değişiktir.

Türk popülasyonunda mikrobiyota profilini araştırmak amaçlı yapılan çalışmaya Özel Başakşehir Cerrahi Tıp Merkezi diyet polikliniğine müracaat eden danışanlardan ölçütleri uyan, BKİ (16.1- 41.7 kg/m<sup>2</sup>) 15 obez ve 15 zayıf gönüllü alınmıştır. PCR ve NGS ile mikrobiyota profili çıkarılarak, yarı yapılandırılmış bilgi formuyla mikrobiyota oluşumuna ilişkin bilgiler alınmış, değerlendirilmiş, mikrobiyota profilleri ile ilişkilendirilmiştir. Zayıf ve obez bireylerin besin tüketimlerinin benzer olduğu görülmüştür. Çocuklukta paketli ürün kullanımı, anne sütü alma süresi ve yetişkinlikte fast-food kullanımı, çocuklukta ve yetişkinlikte yağlı yiyecekleri sevme ile anlamlı sonuçlar bulunmuştur. Ülkemiz popülasyonunda obez ve zayıflara ait mikrobiyota profilinde Firmicutes, Proteobacteria, Actinobacteria arasında fark anlamlı bulunmamış, Bacteroides arasındaki fark ve Firmicutes/Bacteroides oranı anlamlı bulunmuştur. BKİ ile en yüksek korelasyon gösteren taksonun Micromonosporaceae ailesi olduğu tespit edilmiştir. Başka toplumlara ait popülasyonda, bakteri biyoçeşitliliği ve bolluğu zayıflarda fazla iken, Türk toplumuna ait popülasyonda, obezlerde, daha fazla bakteri biyoçeşitliliği ve bolluğu görülmüştür ve sonuç anlamlı bulunmuştur. Obez insanlarda bakteri çeşitliliğinin ve bolluğunun zayıflara göre daha yüksek olması dikkat çekicidir. Diğer ülke popülasyonlarının mikrobiyota profilinde görülmeyen, ülkemizde görülen Mikromonosporaceae'nin BKİ ile ilişkilendirilmesi farkı daha net ortaya koymaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Bağırsak Mikrobiyotası, Obezite, Probiyotik, Disbiyozis, Mikrobiyom

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: ID:31930

## ABSTRACT

Özkarabulut A.H. (2020). " Comparison of the gut microbiota profile in lean and obese individuals determined by Body Mass Index (BMI)" Istanbul University-Cerrahpaşa Institute of Graduate Studies, Medical Microbiology Department Ph.D. Thesis, Istanbul.

Since obesity accompanies many diseases, it is a public health problem that reduces the quality of life and is important to treat. Despite advancing treatment methods and technology, obesity is increasing rapidly in all societies.

Obesity is a chronic disease characterized by an increase in body fat mass compared to lean body mass, resulting from the fact that the energy taken into the body with food is more than the energy consumed, that is, the energy balance is disrupted. In recent years, evidence has been increasing rapidly with studies on microbiota that intestinal microbiota plays a role in the energy balance and causes obesity. Studies show that diet affects gut microbiota. The reduction in diversity and the number of beneficial bacteria in the microbiota triggers obesity. Thanks to the recent advances in molecular methods, when microbiota profile is obtained with polymerase chain reaction (PCR) and next-generation sequencing (NGS), statistically significant differences have been reported in obese patients compared to lean patients. The findings confirm that the gut microbiota plays an important role in weight control. It is thought that frail people can help with new treatments to treat obesity. It is stated that the intestinal microbiota profile is different because the lifestyle and eating habits of the countries are different. The microbiota profile of Westerners, Japanese and African people is different.

In the study conducted to investigate the microbiota profile in the Turkish population, 15 obese and 15 lean volunteers with BMI (16.1- 41.7 kg / m<sup>2</sup>) who applied to the diet outpatient clinic of Private Başakşehir Surgical Medical Center were included. Microbiota profiling with PCR and NGS was obtained, information on microbiota formation was obtained, evaluated and associated with microbiota profiles with semi-structured information form.

It was observed that the food consumption of lean and obese individuals was similar. Significant results were found with the use of packaged products in childhood, the duration of breastfeeding, and the use of fast-food in adulthood, and liking fatty foods in childhood and adulthood. No significant difference was found between Firmicutes, Proteobacteria, Actinobacteria in the microbiota profile of obese and underweight people in our population, and the difference between Bacteroides and Firmicutes / Bacteroides ratio was found to be significant. It was determined that the taxon showing the highest correlation with BMI was the Micromonosporaceae family. In the population belonging to other societies, bacterial biodiversity and abundance are high in the weak, whereas in the population belonging to the Turkish population, more bacterial biodiversity and abundance were observed in obese people, and the result was found to be significant. It is noteworthy that the variety and abundance of bacteria in obese people is higher than in the lean ones. Associating Micromonosporaceae, which is not seen in the microbiota profile of other country populations, with BMI reveals the difference more clearly.

**Keywords:** Gut Microbiota, Obesity, Probiotics, Dysbiosis, Microbiome

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University-Cerrahpaşa. Project No: ID : 31930

## ZUSAMMENFASSUNG / RESUME

Özkarabulut A.H. (2020). "Vergleich des Mikrobiota-Profiles bei dünnen und fettleibigen Personen, bestimmt durch den Body Mass Index (BMI)" Istanbul University-Cerrahpaşa Graduate Education Institute, Abteilung für Medizinische Mikrobiologie. Doktorarbeit Istanbul.

Da Fettleibigkeit mit vielen Krankheiten einhergeht, ist es ein Problem der öffentlichen Gesundheit, das die Lebensqualität beeinträchtigt und wichtig zu behandeln ist. Trotz fortschreitender Behandlungsmethoden und -technologien nimmt die Fettleibigkeit in allen Gesellschaften rapide zu. Fettleibigkeit ist eine chronische Krankheit, die durch eine Zunahme der Körperfettmasse im Vergleich zur mageren Körpermasse gekennzeichnet ist. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die mit der Nahrung in den Körper aufgenommene Energie höher ist als die verbrauchte Energie, dh der Energiehaushalt ist gestört. In den letzten Jahren hat mit den Studien zu Mikrobiota der Nachweis, dass die intestinale Mikrobiota eine Rolle im Energiehaushalt spielt und das Auftreten von Fettleibigkeit verursacht, rapide zugenommen. Studien zeigen, dass die Ernährung die Darmmikrobiota beeinflusst. Die Verringerung der Diversität und der Anzahl nützlicher Bakterien in der Mikrobiota löst Fettleibigkeit aus. Dank der jüngsten Fortschritte bei molekularen Methoden wurden statistisch signifikante Unterschiede bei adipösen Patienten im Vergleich zu schlanken Patienten berichtet, wenn ein Mikrobiota-Profil mit Polymerasekettenreaktion (PCR) und Sequenzierung der nächsten Generation (NGS) erhalten wird. Die Ergebnisse bestätigen, dass die Darmmikrobiota eine wichtige Rolle bei der Gewichtskontrolle spielt. Es wird angenommen, dass gebrechliche Menschen neuen Behandlungen zur Behandlung von Fettleibigkeit helfen können. Es wird angegeben, dass das Darm-Mikrobiota-Profil unterschiedlich ist, da der Lebensstil und die Essgewohnheiten der Länder unterschiedlich sind. Das Mikrobiota-Profil von Westlern, Japanern und Afrikanern ist unterschiedlich.

In die Studie zur Untersuchung des Mikrobiota-Profiles in der türkischen Bevölkerung wurden 15 übergewichtige und 15 schwache Freiwillige mit BMI (16,1-41,7 kg / m<sup>2</sup>) einbezogen, die sich an die Diät-Ambulanz des Private Başakşehir Surgical Medical Center wandten. Es wurde ein Mikrobiota-Profil mit PCR und NGS erhalten, Informationen zur Mikrobiota-Bildung wurden mit einer halbstrukturierten Informationsform erhalten, es wurde bewertet und mit Mikrobiota-Profilen assoziiert. Es wurde beobachtet, dass der Lebensmittelkonsum von mageren und fettleibigen Personen ähnlich war. Signifikante Ergebnisse wurden bei der Verwendung von verpackten Produkten im Kindesalter, der Stilldauer und der Verwendung von Fast Food im Erwachsenenalter sowie bei der Vorliebe für fetthaltige Lebensmittel im Kindes- und Erwachsenenalter erzielt. Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen Firmicutes, Proteobacteria, Actinobacteria im Mikrobiota-Profil von übergewichtigen und untergewichtigen Menschen in unserer Bevölkerung gefunden, und der Unterschied zwischen Bacteroides und Firmicutes / Bacteroides-Verhältnis wurde als signifikant befunden. Es wurde festgestellt, dass das Taxon mit der höchsten Korrelation mit BKI die Familie der Micromonosporaceae war.

In der Bevölkerung anderer Gesellschaften sind die Artenvielfalt und -häufigkeit der Bakterien bei den Schwachen hoch, während in der Bevölkerung der türkischen Bevölkerung bei übergewichtigen Menschen eine größere Artenvielfalt und -häufigkeit der Bakterien beobachtet wurde und das Ergebnis signifikant war. Es ist bemerkenswert, dass die Vielfalt und Häufigkeit von Bakterien bei übergewichtigen Menschen höher ist als bei schlanken. Die Assoziation von Micromonosporaceae, die im Mikrobiota-Profil anderer Länderpopulationen nicht zu sehen ist, mit dem BMI zeigt den Unterschied deutlicher.

Schlüsselwörter: Darmmikrobiota, Fettleibigkeit, Probiotikum, Dysbiose, Mikrobiom

Diese Arbeit wurde von der Abteilung für wissenschaftliche Forschungsprojekte der Universität Istanbul-Cerrahpasa unterstützt. Projektnummer: ID: 31930



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bağırsak mikrobiyotasının obezite ve metabolik bozuklukları etkilediği mekanizmalar giderek daha fazla araştırmanın konusu olmuştur. Bağırsak mikrobiyotasının obez farelerde bağırsak geçirgenliğini etkilediği, böylece obezite ve insülin direncine neden olduğu gösterilmiştir (Verdam ve ark. 2013). Örneğin obez farelerden yağsız, mikropsuz farelere intestinal mikrobiyota transplantasyonu yapıldığında zayıf farelerde yağ birikimi ile sonuçlanan obezite görülmektedir.

Amaç çok sayıda sağlık sorunlarına neden olan obezitenin tedavisine katkı sağlamaktır. Diğer ülkelerde yapılmış, bizim ülkemizde henüz yayın haline getirilmemiş, zayıf ve obez bireylerin mikrobiyota profilini ortaya çıkarmak ve karşılaştırmaktır. Bu nedenle İstanbul'da yaşayan Türk popülasyonuna ait bir grup örnek olarak alınmıştır.

Çalışma bulguları, obeziteyi tedavi etmek için yeni radikal tedavilere dönüştürülebilir, anti obezite tedavileri için sağlıklı besleyici gıdalar geliştirilebilir. Ayrıca bağırsak mikrobiyota profilini değiştiren fekal transplantasyon çalışmaları obezitenin tedavi edilebileceği konusunda umut vaat etmektedir. Prebiyotik kullanımına bağlı olarak artan kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) özellikle bütiratın artması ile sağlıklı bakterilerin artması sayesinde obezitenin tedavi edilebileceği konusunda bilgilendirme yapmak için de pek çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Yapılan bir çalışmada bütiratın farelerde kolonik Treg hücrelerinin farklılaşmasını sağladığı gösterilmiştir (Furusawa, 2013).

Obezite mücadelesinde yeni tedavi yollarının açılmasında, ülkelerin kendi popülasyonlarının mikrobiyota profilini çıkarmak yardımcı olacaktır. Buna göre geliştirilen gıdaların ve probiyotiklerin kullanılması gerekecektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

Son yıllarda yapılan çalışmalar zayıf ve obez bireylerin mikrobiyota profillerinin farklı olduğunu, sağlıklı zayıf bireylerin obezite tedavisinde yeni tedavilere yardımcı olabileceklerini göstermektedir.

### 2.1. Obez ve Zayıf Bireylerin Mikrobiyota Farklılıkları:

Yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda obez ve zayıf bireylerin mikrobiyota profillerinin farklı olduğu bulunmuştur. St-Louis'deki Washington Üniversitesi Tıp Fakültesi bilim adamları araştırmaların bağırsaklardaki mikropların türlerinin ve sayılarının değiştirilerek obezite ile mücadelede yeni tedavilere yol açabileceğini açıklamışlardır (Walker ve Parkhill, 2013). Obez bireylerin bağırsak mikrobiyotalarının, zayıf bireylere kıyasla daha fazla Firmicutes ve daha az Bacteroidetes içerdiği, Firmicutes/Bacteroidetes oranının da zayıf bireylere göre fazla olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.011$ ). Lactobacillus, obez grupta zayıf gruptan yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildir (Armougom ve ark 2009). Çalışmalar daha çok farelerle yapılmıştır (Ley ve ark. 2006). Düşük kalorili diyet ve kilo kaybının bağırsak mikrobiyota profilinde değişim meydana getirdiği ile ilgili çalışmalar olduğu gibi farklı sonuçlar da vardır (Demirel ve Karabudak, 2019). Gelecekte ise zayıf bireylerden yapılacak fekal transplantasyon obezitenin tedavisi için umut vadetmektedir.

### 2.2. Zayıflık ve Obezitenin Tanımı, Tanı Kriterleri ve Tedavisi:

**Zayıflık:** Obeziteye çok fazla dikkat çekildiği için zayıflık göz ardı edilmektedir. Günümüzde ise bağırsak mikrobiyotasının önemi ve zayıf bireylerin obez kişilerin tedavisinde umut olabileceği gerçeği bu konuya daha yakından bakmamızı gerektirmektedir.

Zayıflık boya göre istenilen ideal ağırlığın %15-20 altında olma durumudur. Beden kitle indeksi ( BKI ) 21-18.5 kg/m<sup>2</sup> arası inceliği, 18.5 altı zayıflığı gösterir. Aşırı zayıflık anoreksiya nervozaya neden olabilir (Baysal, 2019 p 61).

Aşırı zayıflığın nedenleri, aşırı fiziksel aktivite, iştahsızlık nedeniyle besin alımının yetersiz olması, alınan besinlerin metabolizmasında ve emiliminde bozukluklar, kanser ve hipertroidizm gibi enerji harcamasını artırıcı hastalıklar, psikolojik ve coşkusal streslerdir (Krause, 2019 p 402).

Çalışmaya yeterli örnek bulunamadığı için bazı çalışmalarda da olduğu gibi daha çok sağlıklı zayıflık olarak adlandırabileceğimiz, BKİ  $21\text{kg}/\text{m}^2$  altındaki ince bireyler alınmıştır (Kasai ve ark.2015).

**Obezite:** Sağlığın korunması, kaliteli yaşamın sürdürülmesi, hastalıklardan korunma, hastalıklarda tedavilerin etkin sürdürülmesi yeterli ve dengeli beslenme ile yakından ilgilidir. Ancak çeşitli faktörlerin bileşimi ile ortaya çıkan sağlıksız beslenme insülin direncine neden olmakta ve obezite sürecini hızlandırmaktadır. Obeziteye eşlik eden, kalp hastalığı, diyabet, hipertansiyon, kanser vb. gibi hastalıklarda düşünüldüğünde obezite gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde hayat kalitesini düşüren, enerji dengesizliği sonucu oluşan, morbidite ve mortalite artışı nedeni ile önlenmesi ve tedavisi gereken, çok önemli ve ciddi halk sağlığı sorunlarından birisidir (Armougom ve ark. 2009).

Obezite vücuda besinlerle alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olmasından kaynaklı vücut yağ kitlesinin, yağsız vücut kitlesine oranla artması ile karakterize olan kronik bir hastalıktır. Obezite, kısaca vücutta aşırı yağ depolanması olarak tanımlanmaktadır (Mayo Clinic 2020). BKİ  $30\text{ kg}/\text{m}^2$  nin üzerinde olan bireyler obez olarak kabul edilmektedir (Willett ve ark., 1999).

Obezitenin saptanmasında ve sınıflamasında BKİ yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir (WHO Body Mass Index Classification 2006). Kilogram cinsinden kişinin ağırlığının metre kare cinsinden boy uzunluğuna bölünmesi  $\text{BKİ} = \text{ağırlık (kg)} / \text{boy (m}^2\text{)}$  olarak tanımlanır ve (Tablo 2.1) de gösterildiği gibi sınıflandırılır.

**Tablo 2.1.Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) BKİ Sınıflandırması (WHO-2006)**

Sınıflama	( $\text{kg}/\text{m}^2$ )
Zayıf	<18.5
Normal	18.5-24. 9
Fazla kilolu	25-29. 9
<b>Obezite</b>	<b><math>\geq 30</math></b>
1.derece obez	30-34. 9
2.derece obez	35-39. 9
3.derece obez	$\geq 40$

BKİ pratik bir yöntem olmasına rağmen vücuttaki yağ kitlesini ve yağ dağılımını tam olarak vermemektedir. Bu amaçla vücut yağ dağılımının bir göstergesi olarak

epidemiyolojik araştırmalardan geliştirilen ilk antropometrik yöntem Bel/Kalça oranının hesaplanmasıdır. Aynı zamanda obezite tipini belirlemek için de Bel/Kalça oranına bakılır. Karın çevresindeki yağ birikimi, kalça ve vücudun diğer bölgelerindeki yağ birikiminden daha fazla hastalık risklerine neden olmaktadır.

WHO 2011 yılında Bel / Kalça oranının erkeklerde  $<0.90$  ve kadınlarda  $<0.85$  olmasını önermiştir. Fazlası abdominal tip obezite olarak adlandırılmakta diyabet ve kalp hastalıkları için daha riskli obezite olarak kabul edilmektedir.

Vücut yağ dağılımının saptanması da riskli obezite tipini belirlemede önemlidir.

Obezite takiplerinde (Tablo 2.2) de gösterilen bel çevresi ölçümü tanım için iyi bir kriterdir. Viseral yağ dokusunu (karın bölgesinde toplanan yağı) gösterir.

Obezitenin komplikasyonları en çok abdominal obezite ile ilişkilidir (Saleh, 2015).

**Tablo 2.2. Yetişkinlerde Bel evresi lm (Tuzun ve ark. 2019)**

Bel evresi (cm)	Vücut ağırlığıyla sağlık riski
Erkek: $<94$ Kadın : $<80$	Vücut ağırlığıyla ilgili sağlık riski düşük
Erkek: $>94-102$ Kadın : $>80-88$	Vücut ağırlığı ile ilgili sağlık riski yüksek
Erkek: $>102$ Kadın : $>88$	Vücut ağırlığıyla ilgili sağlık riski çok yüksek

Tablo 2 de görüldüğü gibi erkeklerde bel çevresi (cm)  $>94$  riskli,  $>102$  yüksek riskli, kadınlarda bel çevresi(cm) $>80$  riskli,  $>88$  yüksek risklidir (WHO, 2008).

Abdominal bölgede yağın fazla olduğu obezite ile bulaşıcı olmayan hastalıklar (Tip2-diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, inme, riskli kas ve iskelet sistemi bozuklukları, kanser) riski ve mortalitesi de artmaktadır (Jamy ve ark. 2016).

**Vücut yağ dokusu oranı kilolu** olmakla **şişman** olmak tanımının yapılması için önemlidir. Sporcular yağ oranları düşük ama kilolu olabilirler.

- \* Erkeklerin vücudunda %25 den,
- \* Kadınlarda vücudunda %30 dan fazla yağ birikmesi şişmanlık (obezite) sayılır.

İngiltere'de 2008 yılında yapılan kapsamlı bir araştırmada, 20 yaş üzeri yaklaşık olarak 297 milyon kadın ve 205 milyon erkek obez olduğu tespit edilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) 'de ise yetişkin erkeklerin %32.2 si ve yetişkin kadınlarda %35.5 u obez olarak tanımlanmıştır (Wolf and Lorenz,2012). Genç yaş grubunda da obezite

prevalansında büyük artış olduğu gözlenmiştir (Craig, 2017). 2016 yılı WHO verilerine göre ise 650 milyondan fazla insanın obez olduğu bildirilmektedir ve yaygınlığı yalnızca gelişmiş ülkelerde değil gelişmekte olan ülkelerde de artmaktadır (Armougom, 2016). 18 yaş üzeri erişkinlerin %39 u fazla kilolu, %13 ü (erkeklerin % 11'i ve kadınların % 15'i) obez'dir (WHO, 2017).

Ülkemizde Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırmaları (TBSA-2010 ) verilerine göre obezite 18 yaş ve üzeri erişkinlerde % 30.3 iken erkeklerde % 20.5 ve kadınlarda % 41 dir. 26.499 kişinin tarandığı, Türkiye Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyolojisi Araştırması-II (TURDEP II) çalışmasının sonuçlarına göre kadınlarda fazla olmak üzere, yetişkin yaşdaki Türk toplumunun 2/3 sinin kilolu ve obez olduğu saptanmıştır. Yaş dağılımına göre incelendiğinde ise prevalansın, 30'lu yaşlarda artmakta olduğu, 45-65 yaşları arasındaysa zirveye ulaştığı görülmüştür. Obezite prevalansının kırsal alanda % 19,6 iken, kentsel alanda % 23,8 olduğu tespit edilmiştir. Türkiye'nin bölgelerine göre baktığımızda ise Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde, diğer bölgelere göre daha az obeziteye rastlandığı gösterilmektedir (Satman ve ark, 2014).

Obezite tedavisi geniş bir ekiple multi disiplinler çalışmayı gerektirmektedir. Tedavi nedenlere, eşlik eden komplikasyon olup olmamasına bağlıdır (NHLBI-2018). Obezite tedavisinin temelini enerji açığı oluşturan bir diyet alımı sağlamak (Jamy ve ark.2016), düşük kalorili, düşük yağlı beslenme modeli, fiziksel aktivitenin artırılması ve yaşam tarzı değişikliği oluşturmaktadır (Wolf, 2016). Diyetler kişiye özgü olmalıdır. Tıbbi Beslenme Tedavisi (TBT) uygulanmalıdır (Baysal, 2019 p 276). Araştırmalar düşük kalorili diyetle kilo kaybının obezlelerde F/B oranını değiştirdiğini ve Bacteroidetes oranını artırdığını göstermiştir (Ley ve ark. 2006). Beslenme eğitimi tedavinin önemli bir parçasıdır (Kayar ve Utku, 2013). Diyete probiyotik ve prebiyotik eklemenin önemi vurgulanmalıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda önem kazandığından obezite-insülin direncinde etkili olan yiyeceklerin glisemik indeksi, lifli beslenmenin önemi ve mikrobiyota ile ilgili eğitimler de verilmelidir (Debast ve ark. 2014).

Glisemik İndeks (GI) aynı birey tarafından tüketilen 50 g karbonhidratlı bir test besinin referans olarak alınan glikoza göre 2 saatte kan şekerini yükseltme etkisidir. Besinlerin glisemik indekslerine göre sınıflandırılması (Tablo 2.3) de gösterilmiştir (Caferoğlu ve Özel, 2018)).

**Tablo 2.3. Glisemik İndeks’li besinlerin referans seçilen besine göre sınıflandırılması (Caferoğlu ve Özel, 2018)**

Glisemik İndeks	
<55	Düşük (Meyve ve sebzelerin çoğu, salatalar, balık, kurubaklagiller, yogurt, tam buğday ekmeği)
56 – 69	Orta (Basmati pirinç, tatlı patates,şeker)
>70	Yüksek (Beyaz pirinç, fırınlanmış patates, beyaz ekmek)

GI Değeri 70 ve üzeri olan yiyecekler, yüksek GI’li CHO lardır. Glisemik indeksi etkileyen faktörler, CHO türü, besinin pişirilme şekli, besinin posa içeriği, besinlerin olgunluk derecesi, yavaş yemek yeme, besinin emilim ve sindirimi olarak sıralanabilir. Yüksek GI ‘li besinler obezite oluşumunda artışa neden olmaktadır (Baysal, 2019 p 277).

Fiziksel aktivite, diyet kısıtlaması ile beraber yağsız vücut kütlelerinin korunması ve kilo kaybının oluşması için fayda sağlayan en etkili yoldur (Amerikan Kalp Derneği / Obezite Topluluğunun 2014 obezite yönergesine göre), orta yoğunlukta aktivite süresi (Tablo 2.4) de gösterilmiştir (Sabuncu ve ark. 2018).

**Tablo 2.4. Orta Yoğunlukta Aktivite İçin Süre (Sabuncu ve ark. 2018)**

Sağlıkta hedef	Haftalık Fiziksel aktivite süresi
Sağlıklı yaşam	150 dakika
Kilo almayı önleme	150-250 dakika
Kilo kaybı	225-420 dakika
Zayıfladıktan sonra	200-300 dakika

Obezite tedavisinde ve ağırlık kaybı sonrasında ağırlık kaybı korumada yapılacak olan egzersizin kalp hızını artıracak ve büyük kas gruplarını çalıştıracak nitelikde olması gerekir (Wolf ve Lorenz, 2012). Beslenme şeklini değiştirmek ve fiziksel aktivite alışkanlığı kazanmak bunları yaşam tarzı haline getirmek, planlı ve programlı yapmak, sağlıklı mikrobiyota oluşumuna yardımcı olarak, sağlıklı kilo kaybını sağlayabilir (Jensen ve Ark. 2014).

Medikal Tedavi, obezite tedavisinde bir yöntemdir, kullanılan ilaçların bir kısmı yağ emilimini azaltır ve bir kısmı iştahı baskılayarak etki gösterir. Kullanılacak ilaçların

güvenilirliği önemlidir. Uzun süre kullanımdan sonra yan etkisi olmamalıdır ve mutlaka doktor tarafından önerilmelidir (Kang ve Park, 2012).

Bütün bunları denemesine rağmen başarılı olamayan insan sayısı oldukça fazladır. Obezite düzeyi arttıkça eşlik eden hastalıklar ve ölüm riski artmaktadır.

Bariyatrik cerrahinin morbid obezlerde ve obezite ile ilişkili komorbiditelerin tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir (Şanlıer, 2019 p 198). Dünyada ve ülkemizde bariyatrik/metabolik cerrahi sayısı hızla artmaktadır. Hasta seçiminin doğru yapılması, doğru endikasyon ve doğru zamanlama çok önemlidir (Merdol, 2015). ABD Ulusal Sağlık Enstitüsünün (NIH) 1991 yılındaki konsensus kararlarına göre bu yöntemin uygulanacağı hedef hasta kitlesi (Tablo 2.5) de olduğu gibi belirlenmiştir.

**Tablo 2.5. NIH 1991 Bariyatrik Cerrahi Uygulanacak Hasta Kitlesi İçin Consensus: (Width ve Reinhard, 2018)**

BKI >40 kg/m <sup>2</sup> Morbid obez veya BKI >35 kg/m <sup>2</sup> beraberinde eşlik eden
(Tip-2 diyabet, hipertansiyon, uyku apnesi, hiperlipidemi) hastalıklardan en az ikisinin olduğu obez bireyler ameliyat edilebilir
Müracaat eden kişilerin cerrahi dışı tedavileri denemiş ve başarısız olması,
Psikiyatrik durumun uygun olması,
Motivasyonun iyi olması,
Alkol ve ilaç bağımlılığının olmaması,
Herhangi bir besin ögesi eksikliği olmaması,
Aile ve sosyal çevre desteğinin tam olması gerekir.

Bariyatrik cerrahi sonrası hastaların takibi çok önemlidir. Bu takiplerin multidisipliner bir ekip tarafından yapılması gerekir.

Ameliyat sonrası sıvı diyet, sonra yumuşak diyet modifiye normal diyet aşamalı olarak uygulanır (Cummings ve Ison, 2015 p 194). Whey, kazein protein verilir. Vitamin destekleri yapılır. Katı ve sıvı yiyecekler bir arada önerilmez.

Diyet düzenlemelerinin yanı sıra derin ven trombozunu önlemek için düzenli yürüyüş tavsiye edilir (Width ve Reinhard, 2018).

Kısaca evrensel bir sorun olan obezite tedavisinde bugüne kadar tıbbi beslenme tedavisi, medikal tedavi ve bariyatrik cerrahi yöntemleri ile istenilen başarıya ulaşılamamıştır.

Obezite prevalansı artmaya devam etmekte ve etkisi olabilecek potansiyel müdahalelerin yeniden değerlendirilmesini zorunlu kılmaktadır. Mikrobiyota ve obezite arasındaki etkileşim potansiyel bir anlayış sağlamaktadır (Wolf ve Lorenz, 2012).

### **2.3. Obezite - Mikrobiyota İlişkisi**

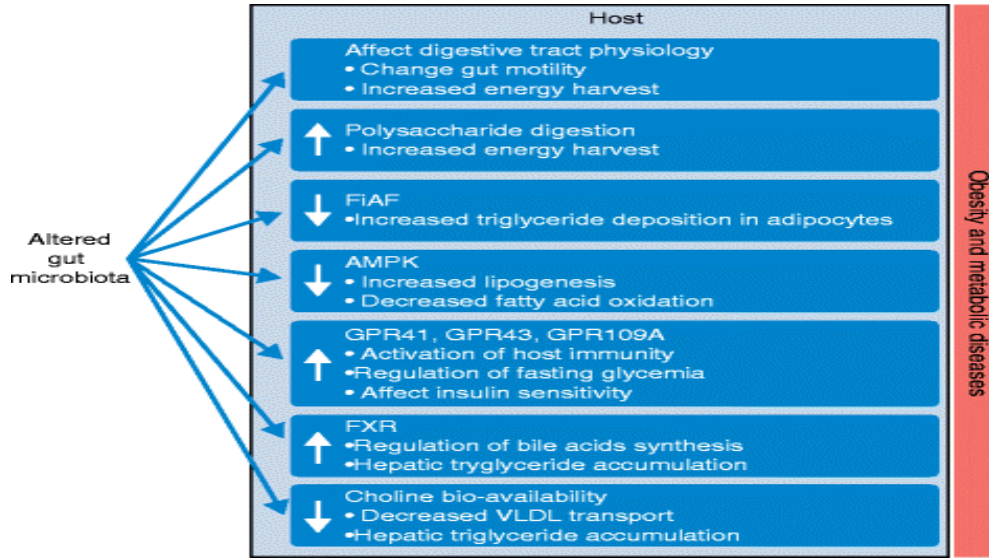
Son yıllarda elde edilen kanıtlar bağırsak mikrobiyotasının obezite, obezite ile ilişkili enflamasyon ve insülin direncinin gelişiminde önemli bir rol oynadığını göstermektedir (Davis, 2016). Bu çalışmalar da obezite ve birçok hastalığın tedavisine farklı bir bakış açısı getirmiştir. Bağırsak mikrobiyotasının yapısındaki, kişilerarası farklılıklar (örneğin, Bacteroidetes ve Firmicutes'in oranı) ve BKİ arasındaki ilişki hakkında çelişkili raporlar vardır. Farelerle yapılan araştırmalarda obez farelerde Firmicutes'in yüksek olduğu, gönüllü insanlarla yapılan çalışmalarda sadece aşırı kilolu ve obez bireylerde Methanobacteriales'in fazla olduğu gösterilmiştir (Million ve ark. 2013). Obez ve zayıf bireyler için araştırmalarla bulunan taksonomik profiller, insan popülasyonları arasında farklılık göstermektedir, bağırsak örneklerinin 16SrRNA gen dizilimi ile nasıl tanımlandığına ilişkin teknik konular da farklılıklarda rol oynamaktadır. Mikrobiyom ve diyet bileşenlerinin obeziteye katkıları belirsizdir ve muhtemelen çok yönlüdür (Ridaura ve Faith, 2013). Bağırsak mikrobiyotasının enerji alımına, dönüşmesine ve depolanmasına katılımı nedeniyle enerji dengesi üzerinde rol oynayarak obezitenin ortaya çıkmasına yol açtığına dair kanıtlar hızla artmaktadır (Rosa ve ark.2012, Davis, 2016).

Bağırsaklar önemli metabolik yetenekleri olan ve kullanılmamış enerji substratlarını hazmaderek enerji üretiminde kullanılmasını sağlayan mikroorganizmalardan oluşan mikrobiyota topluluğunu barındırır. Mikrobiyotadaki çeşitliliğin azalması faydalı bakteri sayısının azalması (disbiyozis) obeziteyi tetiklemektedir. 28 yetişkinle Hollanda da yapılan bir çalışmada obez bireylerdeki bağırsak mikrobiyotasının lokal ve sistemik enflamasyonla ilişkili olduğuna dair ilk kanıtlar sunulmuştur, bu da obezite ile ilgili mikrobiyota bileşiminin proinflamatuvar bir etkiye sahip olduğunu düşündürmektedir (Verdam ve ark. 2013).Yüksek verimli sekanslama metodlarındaki ilerlemeler, vücut ağırlığı ve adipoz doku bağırsak mikrobiyota kompozisyonu ilişkisini, hastalık ve sağlık durumlarında, bağırsak mikrobiyal topluluğunun bolluk ve çeşitliliğini, profilini ortaya koymamıza yardımcı olmaktadır. Farelerde yapılan çalışmalar Tablo (2.6) da görüldüğü gibi, barsak



mikrobiyotası kalori elde etme sürecini etkilemekte, sağlıklı mikrobiyota daha az kalori alımı sağlamakta, insülin direncini azaltmaktadır (Claire ve ark.2016). Beyaz ve kahverengi yağ dokusundan ve barsak epitel hücrelerinden üretilen fasting-induced adipocyte factor (FIAF), “Angiopoietin-like protein 4 / fasting-induced adipose factor“ (Angptl4/FIAF)’ün supresyonu da obeziteyi tetiklemektedir (Parekh ve ark. 2014).

**Tablo 2.6. Bağırsak Mikrobiyotası-Kalori Alımı-Enerji Homeostazisi (Claire ve ark.2016)**



Obez insanlarda yapılan çalışmalarda da hayvan çalışmalarına benzer şekilde bakteriyel çeşitliliğin azaldığı, ayrıca Bacteroidetes azalması ve Firmicutes artışının ortaya çıktığı, bakteriyel çeşitlilikte de azalma olduğu saptanmıştır (Arslan, 2014). Ayrıca obezlerde yüksek Firmicutes/ Bacteroidetes (F/B) oranı da rapor edilmiştir. 16SrRNA dizileme, obez ve zayıf bireylerde mikrobiyota profilinin farklı olduğunu gösteren, bağırsak mikrobiyotasının obezitenin gelişimindeki rolünü inceleyen genetik bir yaklaşımdır (Armougom ve ark. 2009). Mikrobiyota ve obezite ilişkisinde diyet çeşitliliğinin etkisi vardır.

Gram negatif bakterilerin çoğu hücre duvarındaki Lipopolisakkarit (LPS) içeriğiyle endotoksin özeliğinden dolayı patojendir (Claire, 2016). Yapılan çalışmalar obez kişilerde çok yağlı beslenme sonucu LPS düzeyinin artmasının enflamasyona ve obezite gibi hastalıkların gelişimine ve ilerlemesine neden olduğunu göstermektedir. LPS bir enflamasyon reseptörü olan Toll-like reseptör 4 üzerinden insülin sinyal yolağını aktifler, insülin sekresyonu baskılanır, pankreas-duodenum homeobox-1(PDX-1) Mrna azalarak insülin direnci oluşur (Maruvada ve ark. 2017). Obezlerde insülin direnci önemli bir faktördür.

Toll-like reseptör 5 (TLR-5) ise bakteriyel flagelli 'i tanıyan transmembran bir reseptördür, eksikliğinde obezite gelişmektedir. TLR-5 bağırsaklarda enflamasyon sinyallerini azaltır, aynı zamanda insülin duyarlılığını ve metabolik sendromunu azaltır. TLR-5 eksik farelerde metabolik sendrom görülmüştür (Jumpertz ve ark, 2011).

Polisakkaritlerin (prebiyotikler, diyet posası) fermentasyonu sonucu meydana gelen KZYA ise özellikle Bütirat immünomodulatör özelliklere sahiptir ve insülin direncini azaltır (Claire, 2016).

Bakteri oranının değişimi, GIS kanal hücrelerine zarar vererek, geçirgen (sızdıran) bir bağırsak bariyeri (leaky gut) nedeniyle bağışıklık sisteminde yanlış reaksiyonlar ve enflamasyona neden olur (Wolf ve Lorenz, 2012). Probiyotikler bağırsaktaki koruyucu mukoza bariyerini güçlendirir, bağırsak geçirgenliğini engeller, ayrıca sekretuar immünoglobülin A (IgA) antikor yapımını artırarak mukozal bağışıklığı artırır (Fujimura ve ark. 2016).

“Adenosine monophosphate activated protein kinase“(AMPK) enzimi hücrel enerjiyi kontrol eder.Yağlı diyetle beslenen farelerde karaciğer ve kaslarda bulunan ve yağ asitlerinin beta oksidasyonunu artıran AMPK ekspresyonu azalır ve enerji kaybı azalır, obeziteye neden olur.

Bağırsak mikrobiyotası ve obezite arasındaki potansiyel bir diğer faktör bağırsak bakterilerinin, besinlerden enerji üretilmesinin yanı sıra, bu enerjinin vücuda alınması ve kullanılması için bazı düzenlemeler yapmasıdır (Jumpertz ve ark. 2011, Demirel ve Karabudak, 2017).“Germ free” farelerin bağırsaklarında FİAF fazla üretilir. “Germ-free” farelerin kilo alamamasının nedenleri arasında FİAF’ın aktivasyonuna bağlı hepatik lipogenezisin baskılanması ve trigliseridlerin yağ dokusunda depolanmasının önlenmesidir. FİAF lipoprotein lipazı (LPL) inhibe eder, trigliseridlerden yağ asitlerinin ayrılmasını ve dokular tarafından alınmasını önler. FİAF supresyonu LPL aktivitesinin artmasına ve yağ dokusunda enerji depolanmasına ve yağ asidi metabolizmasının artışı ile obezite oluşumuna neden olur, FİAF’ın aktivasyonu ise obeziteyi önler. (Parekh ve ark.2014, Backhed ve ark. 2004).

Obezite- mikrobiyota ilişkisi ile ilgili çalışmalar daha ziyade Batı ülkelerinde yapılmış, Avrupa çocukları ve zayıf Afrika çocukları arasındaki mikrobiyal fark ortaya konmuştur (Andoh, 2016). Beslenme ve yaşam şekli farkları nedeniyle Batı ve Asya

popülasyonları arasında farklar olabileceği olasılığı vardır. Örneğin Japon popülasyonunda aynı bulgular analiz edilememektedir.

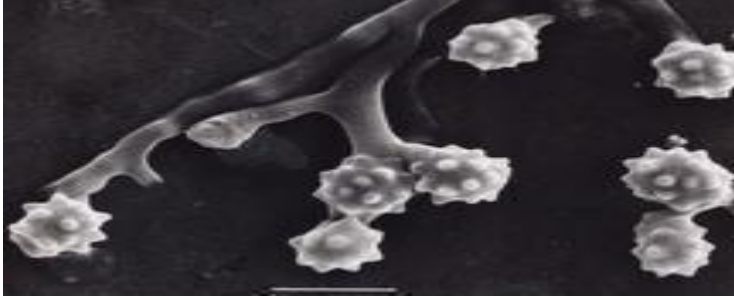
Obezite mikrobiyota arasındaki ilişkiyi göstermek için yapılan çalışmalarda zayıf ve obez kadınların bağırsak mikrobiyotaları, mikrobiyotası olmayan farelere verildiğinde zayıf kadınlardan fekal transfer alanların zayıfladığı, obez kadınlardan fekal transfer alanların şişmanladığı görülmüştür. Zayıf insanların obezite tedavisinde yeni tedavilere yardımcı olacakları düşünülmektedir (Walker ve Parkhill, 2013). Bu konuda farelerle yapılmış pek çok deney vardır (Maruvada ve ark.2017).

Bağırsak mikrobiyotaları 16S rRNA genler bakılarak çeşitlilik ve ekoloji anlaşılır. Dizileri karşılaştırmak için tamamlayıcı filogenetik ve takson tabanlı yöntemler kullanılır. Bu metotları, Identification (ayırma, tanımlama) takip eder. Çalışmaların bazıları F/B oranının arttığını, bazıları ise vücut kitle indeksi ile F/B oranı arasında ilişki olmadığını veya ters ilişki olduğunu göstermektedir. Obez hastalarda zayıf hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı sayıda fazla Lactobacillus türünün (Firmicutes ailesinden) olduğunu bildiren çalışmalar da yayınlanmıştır (Andoh, 2016). Bir çok araştırmada azalmış Bifidobacterium sayısı ile obezite arasında ilişki bulunmuştur. Ley ve arkadaşları çalışmalarında F/B oranındaki artmanın zamanla kilo ile ilişkili olduğunu ve obezite tedavisinde faydalı bakteri topluluğunun bolluğunun modüle edilmesinin yararlı olabileceğini göstermiştir (Armougom ve ark.2009).

Enerji artımı ve depolanmasına ek olarak mikrobiyotanın proinflatuar ve anti-inflatuar özellikleri de obezite gelişimi ile ilişkili olabilir. Yapılan çalışmalar ülkelerin yaşam şekli ve beslenme alışkanlıkları, probiyotik ve prebiyotik kullanımı farklı olduğundan bağırsak mikrobiyota profilinin farklı olduğunu göstermektedir (Zhang ve ark. 2015). Batılıların, Japonların, Afrika halkının mikrobiyota profili birbirinden farklıdır. Japonlarda Bifidobacterium cinsindeki Actinobacteria diğer milletlerden daha fazla bulunmuştur.

Türk toplumuna ait popülasyonda ise (BKI) ile en yüksek korelasyon gösteren taksonun (Şekil 2.1) de gösterilen Actinobacteria sınıfından Micromonosporaceae ailesi olduğu (adj.p.val =0.07) tespit edilmiştir. Başka toplumlara ait popülasyonla karşılaştırıldığında farklı bir profil olduğu ortaya çıkmıştır. Çin'de, Japonya'da bitkilerle yapılan pek çok çalışmada Micromonosporaceae'un filogenetik ağacında farklı yeni bir sınıf oluşturduğu gösterilmiştir (Wiese ve ark. 2008, Inahashi ve ark. 2010). Gram

pozitifdir, üst sınıfı Actinomycetales dir (Zhi ve ark. 2009). Aerobiktir. Dallı miselyum oluşturur. Pürüzsüz bir yüzeye sahip oval veya çubuk benzeri bir spor, substrat, miselyumun ucunda tek başına bulunmaktadır (Liu ve ark. 2017).



**Şekil 2.1. Micromonosporaceae (Zhi ve ark, 2009).**

## **2.4. Mikrobiyota**

### **2.4.1. Mikrobiyota Tanımı**

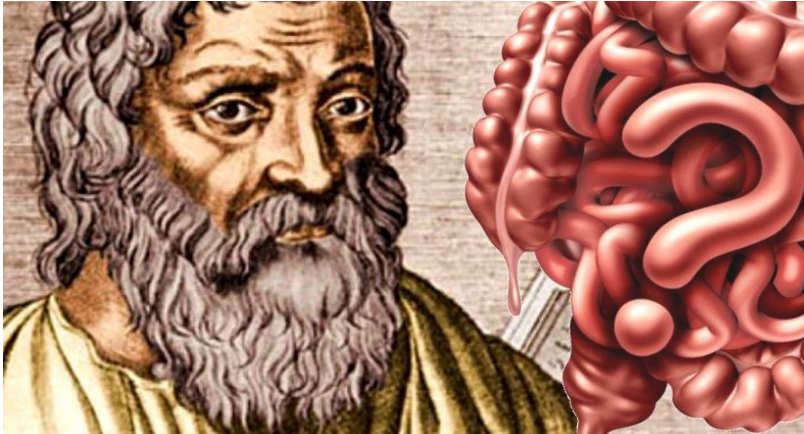
İnsan vücudunun spesifik bir yerinde yaşayan mikroorganizmaların (bakteriler, virüsler, mantarlar) oluşturduğu topluluğa mikroflora veya mikrobiyota denir (Tayfur ve Ayhan, 2015. p 313). Bu mikroorganizmaların toplu genomları da mikrobiyom olarak adlandırılır. İnsan mikrobiyomu, insan genomundan 150 kat daha büyüktür (Kasai, 2015).

Amerika da bulunan National Institutes of Health (NIH), 2007-2014 yılları arasında üzerinde çalıştığı Mikrobiyom Projesi ile bilim dünyasında sesini duyuran yeni bir süper organı incelemiştir (Aslan ve Altındış, 2017). Genom projesi ile mikroorganizmaların insan sağlığı üzerine etkisini ortaya çıkaran pek çok araştırma yapılmıştır. 2007 de başlanan proje sonunda insan vücudunda 9271 tür bakteri, 332 arke (prokaryot), 183 ökaryot, 1193 plazmid ve 2809 virüs bulunduğu saptanmıştır. Vücudumuzun içinde ve üzerinde bulunan mikroplar deri, genito üreter sistem, solunum sistemi en çok da gastrointestinal sistemde (GİS) vardır. (Şekil 2.2) de gösterildiği gibi mikroorganizmaların %70 i GİS de yer almaktadır. Gastrointestinal sistem zengin besi yeri öğeleri bulundurması nedeniyle daha fazla mikrobiyota barındırmaktadır, kaç genom olduğu PCR ile 16SrRNA sekanslamayla tür ve miktar olarak saptanır. Bu taksonomik sınıflamaya göre klinik paternler tanımlanır. Gastrointestinal kanaldaki bakteriyal flora kişisel farklılar göstermekte ve parmak izi kadar bireye özgü özellikler taşımaktadır (Wolf ve Lorenz, 2012).

Sindirim Sisteminde Bakterilerin Dağılımı			
MİDE	Duodenum-Jejenum	İleum	Kalın Bağırsak
0-1000 BAKTERİ/ML	100-100,000 bakteri/ml	100,000-10 <sup>9</sup> bakteri/ml	10 <sup>10</sup> -10 <sup>12</sup> bakteri/gr
Lactobacillus	Lactobacillus	Bifidobacterium	Bifidobacterium
Streptokok	Streptokok	Bacterides	Bacteroides
Stafilokok	Bifidobacterium	Lactobacillus	Eubacterium
	Stafilokok	Streptokok	Peptostreptokok
	Enterobacteri	Stafilokok	Lactobacillus
	Maya	Clostridium	Streptokok
		Enterobacteria	Fusobacterium
		Maya	Clostridium
			Enterobacteria(E. Coli)
			Maya

Şekil 2.2. Sindirim Sisteminde Bakterilerin Dağılımı (Özden, 2013 p 19)‘dan uyarlanmıştır.

#### 2.4.2. Mikrobiyota Tarihçesi:



Şekil 2.3. Hipokrat (<https://www.diyetlifi.com/blog/icerik/butun-hastaliklar-bagirsaklarda-baslar>)

Hipokrat (Şekil 2.3.) 2000 yıl kadar önce “bütün hastalıklar bağırsakta başlar, bağırsak hasta ise vücudun geri kısmı da hastadır” demiştir. Mikrobiyoloji ilk altın çağını Louis Pasteur ve Robert Koch zamanında 19. Yüzyılda yaşamıştır. Elie Metchnikoff modern immünolojinin kurucusu kabul edilir. Barsaklarda bulunan zararlı bakterilerin çoğalmasını önlemek için fermente süt ürünlerini önermiştir (Özden, 2010. p 130). Kefir fermente süt olarak yıllardır kullanılmaktadır. Kefir ilk olarak Orta Asya'da göçebe olarak yaşamlarını sürdüren Türkler tarafından 5000 yıl önce keçi sütünün fermente edilmesi ile bulunmuştur (Kwak, 1996).

### **2.4.2.1. İnsan Genom Projesi**

İnsan genom projesi, genetik yapının, doğrudan sağlık ve hastalık durumuyla ilgili olduğu konusunu ele almaktadır, DNA daki nükleotit yapı bloklarının dizilişini belirlemiş ve yaklaşık 19.000 gen için bilgi kodlanarak projelenmiştir. Proje 2003 yılında tamamlanmıştır (Brown, 2006). Bu çalışmadan oluşan yeni disipline Omiks denilmektedir. DNA dizileme analizi, patojen organizmaları tanımlamak için kullanılır. Bu disiplinlerin ortaya çıkardığı veri bilişim birimi, informasyon bilimi, biyoloji, ve tıp kavramlarının kesişme noktasında yer alan biyoinformatik alanında hızlı bir büyüme sağlamıştır. Gelişmiş bilgisayarlar çok yardımcı olmaktadır.

Omiks disiplinleri, nutrisyonel genomik beslenme uzmanları için önemli bir alandır. Diyetel etmenlerle DNA arasındaki iletişimi inceler (Krause, 2019 p 65 ).

### **2.4.2.2. İnsan Mikrobiom Projesi(Hmp)**

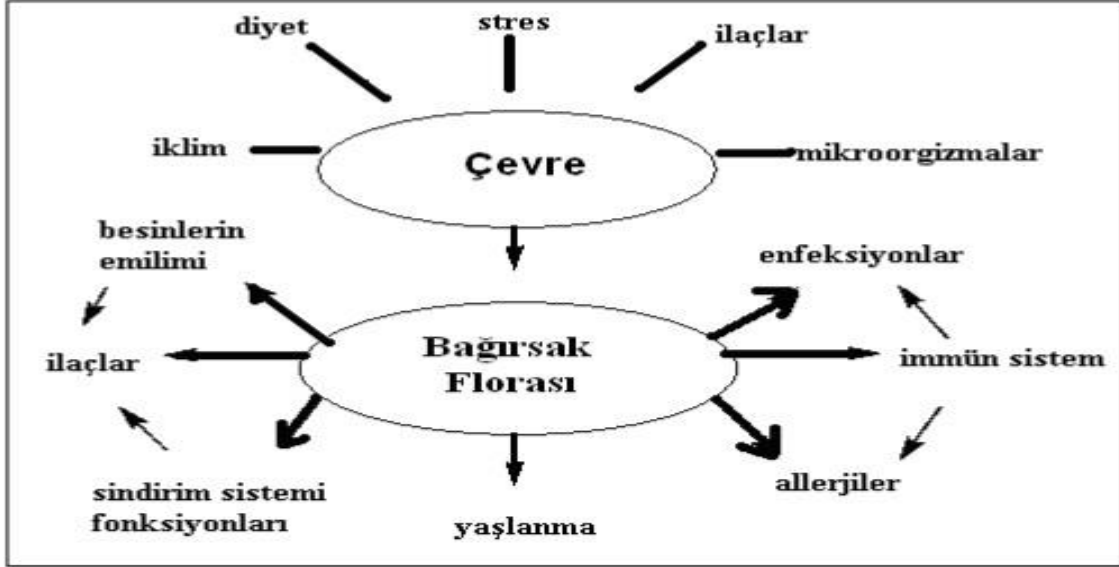
2007 yılında NIH (National Institute of Health) İnsan Mikrobiyom Projesi'ni başlattı. Bu projenin amacı insan vücudundaki bu devasa mikroorganizma topluluğunun bileşenlerini tüm detaylarıyla ortaya koymak ve sağlık-hastalıkla ilişkisini göstermekti. Her bireyin ayrı bir genomu olduğu gibi, ayrı bir mikrobiyotası da vardır. Bu proje insan genetik ve metabolik ortamının mikrobiyal bileşenlerini ve bunların normal fizyolojiye ve hastalığa yatkınlığa nasıl katkıda bulunduğunu anlama stratejisidir. Elde edilen bilgiler insan sağlığını anlamak ve geliştirmek için araştırmacılar tarafından dünya çapında kullanılmaktadır (Turnbaugh ve ark.2007).

### **2.4.3. Bağırsak Mikrobiyotasının Gelişimi**

Doğduğumuz andan itibaren vücudumuzda bize eşlik eden mikroorganizmalar, belirtildiği gibi çoğunluğunu bakterilerin oluşturduğu mantar, virüs ve protozoonları içeren mikrobiyal popülasyon barındıran dinamik bir topluluktur, insan hücre sayısının 10 katı kadardır.

İnsan mikrobiyom projesiyle bağırsak florası sekanslaması yapılmış sağlıklı insanda olması gereken bakteri türleri belirlenmiştir. Kaç genom olduğu PCR ile 16SrRNA sekanslamayla tür ve miktar olarak saptanır. Dışkı testleri, gelişmiş moleküler genetik analizlerle tamamlanır. İnsan bağırsak mikrobiyota kompozisyonunda aerop, anaerop enterotipler tanımlanmıştır (Bauer ve ark. 2009). Son yıllarda teknolojiye gelişmeler konak mikrop ilişkisinin karmaşıklığını tam olarak anlamamızı sağlamıştır.

Yapılan çalışmalar mikrobiyota kompozisyonunun (Şekil 2.4) de görüldüğü gibi antibiyotik kullanımı, probiyotik, prebiyotik kullanımı, beslenme alışkanlıkları, yaşam şekli, coğrafi ortam gibi zamansal ve çevresel faktörlerden etkilendiğini göstermiştir.



Şekil 2.4. Mikrobiyota Kompozisyonunu Etkileyen Etmenler (Andoh, 2016).

#### 2.4.3.1. Doğum Şekli

Doğum şeklinin mikrobiyota üzerine en etkili faktörlerden birisi olduğu düşünülmektedir. Bireye özgü kolonik floranın oluşmasında doğum şeklinin (vajinal doğum, sezeryan), yanı sıra annenin vajinal ve kolonik florası, doğum sonrası beslenme şekli (anne sütü, hazır mama), yakın çevre florası etkilidir. Doğum şeklinin etkisi değerlendirilirken annenin gebelik dönemi ve öncesinde vajinal mikrobiyota içeriğindeki *Lactobacillus* türü, annenin yaşı (matürasyon genellikle 18 yaşından sonra tamamlanmaktadır) ve annenin gebelikte/doğumda antibiyotik kullanımının da olup, olmadığı belirlenmelidir. Doğumdan hemen sonra kolonizasyon başlar. Yeni doğan mekonyumunda da bakteriler vardır. Prenatal dönemde 34. hafta mekonyum oluşurken mikrobiyota oluşmaktadır. Anneden çocuğa transfer olmaktadır (Kolodziejczyk ve ark. 2019). Vajinal yolla doğan bebeklerde; *Lactobacillus*, *Provetella* ve *Sneathia* spp fazladır, Normal doğum bebeğin ilk aşısıdır (Amenyogbe ve ark.2017). Sezeryanla (C/S) doğan bebeklerde flora gelişimi geç olur. *Staphylococcus*, *Cornebacterium* gibi, çevreden alınan mikroorganizmaları içerir. Sezaryen ile doğan bebeklerde astım ve alerjinin daha fazla görülmesi de bu şekilde açıklanmaktadır.

### 2.4.3.2. Anne Sütü

Sağlıklı bağırsak mikrobiyotasının oluşması ve gelişmesi bağışıklık sisteminin gelişimi için çok önemlidir, anne sütü de bu konuda etkin rol oynamaktadır (Güney ve Çınar, 2017). Anne sütü bebeğin büyümesi ve gelişmesi için ihtiyaç olan karbonhidratları (130 dan fazla çeşitte oligosakkarit), proteini, yağları (PUFA formunda esansiyel yağ asitleri), vitaminleri, su ve mineralleri içerir. Ancak bunun dışında bebeğin sağlığı için gerekli çeşitli biyoaktif bileşenleri de bulundurur. Bir çok farklı mikroorganizmanın oluşturduğu anne sütü mikrobiyotası, üzerinde durulması gereken biyoaktif bileşenlerden biridir (Carlos ve ark. 2016). Son yıllarda yapılan araştırmalarda anne sütünde 200'den çok bakteri filotipi olduğu gösterilmiştir (Hunt ve ark. 2011, Murphy ve ark. 2017). Anne sütündeki mikroorganizmaları inceleyen çalışmalar gözden geçiren LaTuga ve ark. 32 anne sütünde en yaygın olarak Stafilokok, Streptokok, Veillonella, Gemella, Enterokok, Clostridia, Bifidobacteri, Laktobasil, Propionibacteri, Actinomyces, Corynebacterium, Pseudomonas, Sphingomonas, Serratia, Escherichia, Enterobacter, Ralstonia, Bradyrhizobium ve Prevotella bakterilerinin saptandığını ifade etmektedir. Çalışmalar emziren bebeklerin, immünolojik, metabolik, ve biyosentetik aktivitelerle ilgili genleri birlikte taşıdığını göstermektedir. Anne sütü bebeğe yalnızca bakteri sağlamakla kalmaz, bağırsak mikrobiyotasının gelişimi için bakterilere besin de sağlar. Anne sütünde bulunan oligosakkaritler bebeğin sindirim sistemindeki bakterilerin çoğalması için çok önemlidir (Güney ve Çınar, 2017 pp19-22). Formül mama ile beslenen bebeklerde annesütüyle beslenenlere göre Actinobacteria ve Bifidobacterium cinsi bakteriler azdır (Kuzu,2017). Anne sütünde bulunan Bifidobacteri aynı zamanda allerjik reaksiyonları engellemektedir. Anne sütünde Stafilokok ve Streptokoklara da rastlandığı bildirilmiştir. Yaşanılan çevre, annenin sağlık durumu, diyet, obezite, atopi, doğum şekli, immünolojik durum, gestasyonel yaş, antibiyotik kullanımı ve süt verme süreci, anne sütü mikrobiyotasının yapısını etkileyen en önemli etkenlerdir. Anne sütünde bulunan mikroorganizmaların bebek için yararlı özellikler taşıması, anne sütünün probiyotik olduğunu göstermektedir. Astım, egzama, allerjiler gibi pek çok sağlık sorununun önlenmesinde yardımcı olmaktadır. Anne sütü alanlarda leptin seviyesinin yüksek olduğu, obezite ile ilişkilendirildiği belirtilmektedir (Amenyogbe ve ark. 2017). Yapılan başka bir çalışmada anne sütünden izole edilen Lactobacillus Gasseri BNR17'nin kilo alımını baskılayıcı etkisi araştırılmıştır. Sıçanlara 12 hafta karbonhidratdan zengin bir diyet uygulanmış, aynı zamanda günde iki kez BNR17 verilmiştir. Sonuç olarak elde edilen veriler BNR17' nin



diyet kaynaklı fazla kiloyu önleyebileceğini ve kilo problemleri ve obezitenin tedavisi için alternatif bir yöntem haline gelebileceğini göstermektedir (Kang ve ark. 2010).

Sadece anne sütü alan bebeklerin bağırsaklarındaki Lactococcus düzeylerinin formula ile beslenen bebeklere göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Hem anne sütü, hem de formula alan bebeklerin ise, sadece formula ile beslenen bebekler ile benzer mikrobiyota kompozisyonuna sahip olduğu gösterilmiştir (Özdemir ve Demirel, 2017 p 26). Anne sütü kullanımından sonra bebeklerde 3 yaşında yetişkinlere benzer bağırsak mikrobiyotası görülür (Güney ve Çınar 2017, p 20).

### 2.4.3.3. Genler

Çevresel pek çok faktör mikrobiyota profilini etkilemektedir ama mikrobiyota kompozisyonunda genler de önemlidir (Tumbaugh ve ark. 2009). Bunu anlamak için yapılan çalışmalar, ikiz çiftler arasında benzer bir eş varyasyon derecesinin olduğunu, fakat spesifik bakteri soylarında değişiklik olduğunu ortaya koymaktadır. Bebeklik ve çocukluk çağındaki ikizlerde benzer profiller görülmesine rağmen yetişkinlikte değişmektedir. Bunu daha iyi anlamak için yapılan, doğumdan yetişkinliğe geçişte zaman süreci çalışmaları sonuçlarına göre insan mikrobiyomunun aile üyeleri arasında paylaşıldığı, obezite ile ilişkili olan organizmal soydan ziyade gen ekspresyonunda bir 'çekirdek mikrobiyom' olduğu belirtilmiştir. Japonlarla yapılan çalışmalarda bağırsak mikrobiyota profilinde özellikle Bifidobacterium cinsindeki Actinobacteria diğer milletlerden daha fazla olduğu bulunmuştur. Mikrobiyal fonksiyonlarda da farklılıklar görülmüştür. Japon halkının çeşitli geleneksel yiyecekleri yemek, düşük BKİ ve uzun ömür sergilemek gibi çeşitli karakteristik özelliklere sahip olduğu bilinmektedir. Japonya'da yapılan araştırmalarda bağırsak mikrobiyomundaki asetogenez genlerinin farklı ülke popülasyonları ile kıyaslandığında zenginleşmiş olduğu ve bağırsaktaki hidrojen metabolizmasında fark oluşturduğu gösterilmiştir, dolayısıyla, Japonların bağırsak mikrobiyomunun sadece diyetle açıklanamayan diğer popülasyonlardan oldukça farklı genetik yapılarıyla açıklanabilen özellikte olduğu görülmektedir (Nishijima ve ark.2016).

Yakın zamanlarda obezite patogeneğinde rolü olan önemli bir gen hypoxia inducible factor 3 alpha (HIF3A)'nın gerek hayvan gerek insan üzerinde yapılmış araştırmalar sonucu keşfi önemlidir. Obeziteyle ilişkili olarak gen ve promotorların epigenetik değişiklikleri önemli oranda birliktelik göstermektedir (Koban ve ark.2017).

Genetiğin mikrobiyomu şekillendirmede potansiyel olarak ilginç ve önemli bir role sahip olduğu gerçektir. Genom çalışmaları; Genom Wide Association Studies (GWAS) temel olarak çok örnekli grupların karşılaştırılarak (hedef – kontrol) hedef grubuna ait farklı genetik özellikleri ortaya çıkarma çalışmalarıdır (Peter ve ark.2012).

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

Mikrobiyota oluşumunda sanitasyon ve hijyen koşulları, ilk 1000 günün önemi artık sürekli vurgulanmaktadır. Florayı etkileyen faktörler, hijyen hipotezine göre erken yaşlarda uygulanan katı hijyen kuralları, hayatın erken döneminde çeşitli mikroorganizmalara maruz kalmayı engellediğinden, mukozal bağışıklık sisteminin olgunlaşması ve immün toleransın sağlanması ve şekillenmesi mümkün olmamaktadır, Çocukların fazla hijyenik ortamlarda olması mikrobiyota gelişimlerini engellemektedir (Özdemir ve Demirel, 2017). Bunun tersi durumda, bazı enfeksiyonların oluşmasını, bağırsak florasının bozulmasını, astım başta olmak üzere çeşitli, allerjik hastalıkların oluşmasını önlemektedir (Okada ve ark. 2010).

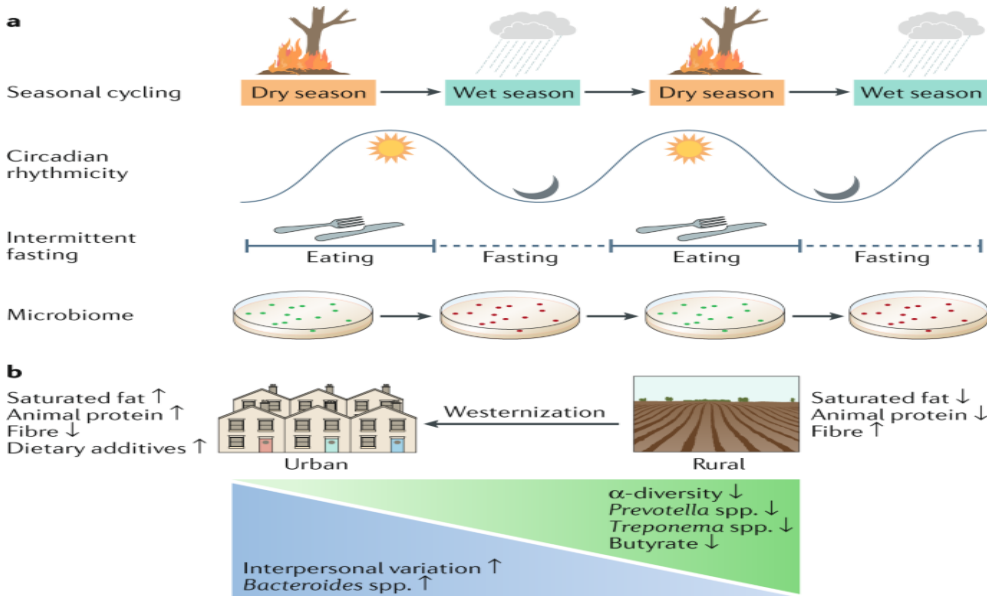
İlk 1000 gün, gebe kalmaktan, yaşamın ikinci yılının sonuna kadar sürmektedir. İlk 1000 günlük dönemde çocukluktan erişkinliğe, tüm yaşam boyunca mikrobiyota üzerine etkili faktörlerin büyük bölümünün anne ile ilgili olduğu gösterilmiştir. Annenin gebelik dönemi, doğum şekli, emzirme (anne sütü) ve diğer beslenme ilişkili faktörlerin mikrobiyota kompozisyonunda geçici ya da kalıcı değişiklikleri tanımlanmıştır (Amenyogbe, 2017). Yaşam boyunca fayda sağlayacak bu dönemin sağlıklı geçirilmesi çok önemlidir (Cunha ve ark.2015).

#### **2.4.3.5. Çevre Şartları**

Göçler bunu açıklayan en güzel örneklerdir. ABD ye göçenlerde 6 ay içinde oraya ait mikrobiyota oluşmaktadır. Batı toplumu işlenmiş paketli ürün yerken batılı olmıyan, çiğ ve doğal gıda tüketen gruplarda mikrobiyota çeşitliliği fazladır ve BKI ları düşüktür (Kolodziejczyk ve ark.2019). Çevresel şartların mevcut genotipi nasıl etkilediğini anlamak için zayıflık ve obezite için uyumlu, yetişkin kadın monozigotik ve dizigotik ikiz çiftlerin ve onların annelerinin gaitaya ait mikrobiyal toplulukları analiz edilmiştir. Sonuçlar insan mikrobiyomunun aile üyeleri arasında paylaşıldığını, ancak her bireyin bağırsak mikrobiyal topluluğunun, yetişkin ikiz çiftler arasında benzer olduğunu, fakat spesifik bakteri soylarında değişiklik olduğunu ortaya koymaktadır (Tumbaugh ve ark. 2009).

Ayrıca sigara içme, fiziksel aktivite yapmama (kahverengi hücrelerin artmamış olması) gibi faktörler de yaşam tarzı olarak etkilemektedir. Stres de bağırsak-beyin eksenini aracılığıyla bağırsak mikrobiyota profilini değiştiren başka bir yaşam tarzı faktörüdür.

Coğrafya ve mevsimler bağırsak mikrobiyota profilini etkilemektedir. (Şekil 2.5)'de görüldüğü gibi yiyeceğin az bulunduğu kurak mevsimlerdeki mikrobiyota ile bol yiyecek bulunan mevsimlerdeki mikrobiyota değişmektedir. Özellikle geleneksel toplumlarda mevsimsel değişikliklere bağlı olarak insan bağırsağı mikrobiyotasındaki mevsimsel değişiklikler, mikrobiyotayı şekillendirmede beslenmenin ne kadar güçlü olduğunun en önemli göstergesidir. Meyvenin çok tüketildiği, lifli besinlerin bol olduğu, yağışlı mevsimde *Bacteroides* (özellikle *Prevotella*) in bol olduğu, kuraklık zamanlarında avcılığın ön plana çıktığı mevsimde az olduğu bulunmuştur.



**Şekil 2.5. Diyetle Yanıt Olarak Mikrobiyotadaki Dinamik Değişiklikler (Kolodziejczyk, 2019).**

Şehirlerde daha çok yiyecek bulunması, şehirleşme, antibiyotik kullanımı, kirlilik ve iyileştirilmiş hijyen bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğini etkiler (Kolodziejczyk ve ark.2019).

Afrikanın kırsal bölgesinde fekal mikropların çeşitliliği fazla iken, AB gibi gelişmiş ülkelerde özellikle şehirlerde çocuklarda fekal mikrobiyal çeşitlilik azdır (Michael ve Anthony, 2015).

#### **2.4.3.6. Antibiyotik Kullanımının Etkisi**

Antibiyotikler tıp alanında yoğun kullanılan vazgeçilmez ilaçlardır ve yalnız hedef patojene seçici etki yapmadıklarından vücuda ve bağırsak florasına da bazı istenmeyen etkilere neden olurlar (Kılıç ve Altındış 2017). Zararlı bakteriler kadar faydalı bakterileri de öldürmektedirler (Özden 2010 p 72). Yoğun ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı mikrobiyota üzerinde büyük bir etki oluşturmaktadır. Kısa süreli antibiyotik tedavisinden sonra hızlı iyileşme tanımlanmaktadır (Million ve ark. 2013). Geniş spektrumlu ve yoğun antibiyotik kullanımının mikrobiyotada kısa dönem ve uzun dönem etkileri olmaktadır. Bunun sonucunda taksonomik ve fonksiyonel olarak çeşitliliği azalmış, patojen mikroorganizmaların kolonizasyonuna karşı koruyuculuğu azalmış ‘disbiyotik mikrobiyota’ oluşmuştur. Başta beta-laktam antibiyotikler mikrobiyotanın bileşimini olumsuz yönde etkilemektedir ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisinin olumsuz etkilerini ortaya çıkaran çalışmalar yapılmaktadır (Kılıç ve Altındış 2017). Birçok antibiyotik erişkinlerde ve çocuklarda kilo alımı ile ilişkilendirilmektedir (Million ve ark. 2013). Antibiyotik kullananlara probiyotik verilmeli, tedavi bittikten sonra da probiyotik vermeye devam edilmelidir. Bu şekilde bağırsaklarda disbiyozis oluşumu önlenmeye çalışılmalıdır (Özden, 2010 p 72).

#### **2.4.3.7. Bağırsak Mikrobiyotasının Yaşla Değişimi**

Yaşam boyunca sürekli değişim halinde olan mikrobiyotada yaşlanma devam ettikçe, atrofik gastrit ve hipoasidite gibi sindirim sistemi değişiklikleri nedeniyle hem bakteri sayısında hem de çeşitliliğinde belirgin azalmalar görülmektedir (Özden, 2010 p 118). Çünkü asidik ortam zararlı bakterilerin bağırsağa ulaşmasını engeller. Mide asidi azaldığında bu koruma mekanizması bozulur, disbiyozis oluşur. Bacteroidetes phylum bakterileri, gençlerde sayısal olarak fazla iken yaşlılıkta önemli ölçüde azalır. Firmicutes phylum bakterileri ise tersine artış gösterir (Michael ve Anthony, 2015). Diğer taraftan yaşlılıkta, mikrobiyotadaki değişiklikler, yaşlının diğer sistemik hastalıkları, diyet alışkanlıkları, kullanılan ilaçlar ve bireyin yaşadığı çevre (bakım evi, hastane, ev vb.) ile sıkı ilişki göstermektedir. 65 yaş üstü 161 kişiyle yapılan bir çalışmada yaşlı deneklerin çekirdek mikrobiyotasının daha çok Bacteroides spp. ve Clostridium gruplarını içerdiği, Bifidobacterium (yararlı bakterilerin) azaldığı gösterilmiştir. Çalışmalar bakım evlerinde toplu olarak kalan yaşlılara verilen diyetlerin, mikrobiyota ve sağlık durumu arasındaki ilişkiyi desteklediğini ve diyet kaynaklı mikrobiyota değişikliklerinin rolünü

göstermektedir (Claesson ve ark. 2011). 178 yaşlı ile yapılan çalışma uzun süreli bakım evlerinde kalan yaşlıların bireysel mikrobiyotalarının, toplumda, evlerinde aileleri ile yaşayanlardan önemli ölçüde daha az çeşitlilik gösterdiğini açıklamaktadır (Claesson ve ark. 2012).

Mikrobiyotayı, yaşla ilgili hastalıklarla ilişkilendiren başlıca mekanizmalardan birisi de nöroinflamasyondur. Yaşın ilerlemesi nörodejeneratif hastalıkların gelişmesine neden olur. Yaş ilerledikçe, gastrointestinal sistemde oluşan fizyolojik değişiklikler, bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler bilişsel ve immün fonksiyonlarda değişikliğe neden olur (Salazar ve ark. 2017). Probiyotikler; azalmış nörotransmitter seviyelerini, kronik enflamasyon ve oksidatif stres gibi yaşlanmanın birçok zararlı etkisini engeller ve bağırsak florasında bozulan dengeyi düzeltir (Özden 2010 p 119).

#### **2.4.3.8. Diyet Çeşitliliğinin Mikrobiyotaya Etkisi**

Diyet içeriğinin değişimi ile mikrobiyotanın değişimi söz konusudur. Yapılan çalışmalar kişiselleştirilmiş beslenme yoluyla konak-mikrobiyota etkileşimlerinin yeniden şekillenebileceğini ve hastalık kontrolünde, önlenmesinde yeni bir tedavi alanı olduğunu göstermektedir (Kolodziejczyk ve ark.2019). Bağırsak mikrobiyota kompozisyonunun değişiminde çeşitliliğin %57'sinin diyet değişimi ile ilişkili olduğu sadece %12'lik kısmının genetik farklılık ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Demirel ve Karabudak, 2019).

Proteinden zengin diyetle Bacteroidetes artar. Hayvansal proteinler ve yağlar fazla tüketildiğinde bunları sindirmek için Bacteroides enterotipi artarken, karbonhidrat ve bitkisel proteinler fazla tüketildiğinde Prevotella enterotipi artmaktadır (Wu ve ark. 2011). Protein etkisi ile ilgili en eski çalışmalarından birinde, kırmızı et tüketiminin fazla olduğu dönemde, etin tüketilmediği döneme göre, Bifidobacterium adolescentis sayısının düştüğü, Bacteroides ve Clostridia sayısının arttığı gösterilmiştir. Daha sonra yapılan pek çok çalışma, yüksek proteinli diyetlerin kolonda fermantasyonu artırdığını göstermektedir. Fermantasyon sonucu açığa çıkan metabolitler riskli bir bağırsak ortamı (disbiyozis) oluştururlar (Sheflin ve ark. 2014). Bu nedenle, sağlıklı bağırsak mikrobiyotası için diyetle alınan hayvansal protein miktarı gereksinme kadar olmalıdır.

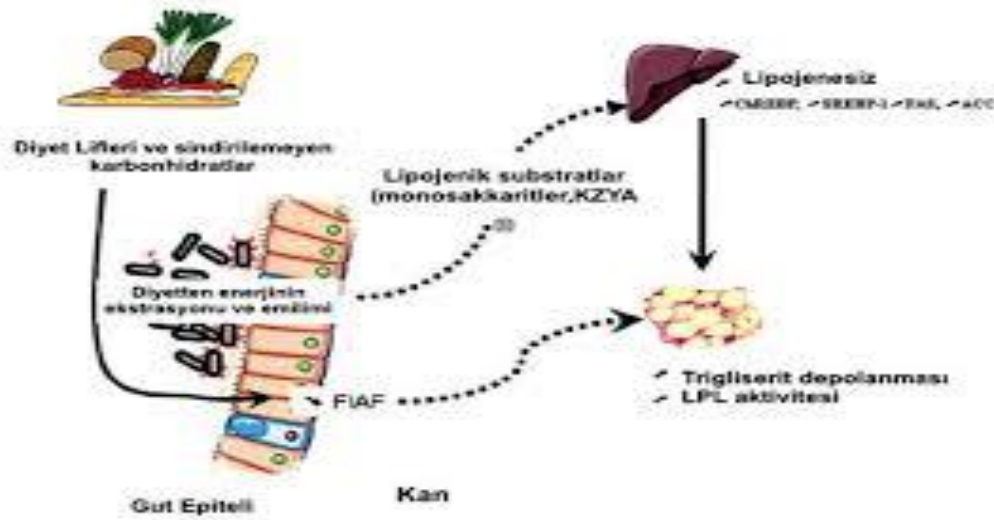
Diyette yüksek yağ CD14/TLR4 Reseptör kompleksinin aktivasyonuna ve lipopolisakkaritlerin artışına neden olmaktadır. Gram negatif bakterilerin çoğu hücre duvarındaki LPS içeriğiyle endotoksin özeliğinden dolayı patojendir. Yapılan çalışmalar

çok yağlı beslenme sonucu LPS düzeyinin artmasının enflamasyona, insülin direncine ve obezite gibi hastalıkların gelişimine ve ilerlemesine neden olduğunu göstermektedir (Maruvada ve ark. 2017).

LPS bir enflamasyon reseptörü olan TLR-5 üzerinden yeme davranışını düzenleyerek insülin sinyal yolağını aktifler, TNF-alfa sinyali oluşur, insülin sekresyonu baskılanır, insülin direnci oluşur (Demirel ve Karabudak, 2019). Diyetin yağ miktarı kadar, yağın türünün de önemli olduğu belirtilmiştir. Doymuş yağ disbiyozisi artırmaktadır. Balık yağı gibi çoklu doymamış yağların ise Lactic asid bakterilerinin düzeyini artırdığı gösterilmiştir (Ceasar ve ark. 2015).

Diyet posasında bulunan mikrobiyotanın erişebildiği karbonhidratlar (MAC) mikrobiyal ekosistemin düzenlenmesinde kritik rol oynamaktadırlar. Sonnenburg ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptıkları çalışmada, düşük diyet posası ile mikrobiyal çeşitliliğin önemli oranda azaldığı ve mikrobiyota kompozisyonunda önemli değişiklikler oluşturulduğu gösterilmiştir (Sonnenburg ve ark. 2016). Posa ile Prevotella artar. Yapılan bir çalışmada bitkisel kaynaklı posa ile beslenen Afrikalı çocuklarının mikrobiyotaları özellikle Prevotella ve Xylanibacter bakımından zengin, Avrupa'lı çocuklara oranla, Firmicutes içeriği bakımından düşük bulunmuştur. Afrikalı çocukların bağırsak mikrobiyotalarında fazla miktarda KZYA ve az Enterobacteriaceae olduğu gösterilmiştir (De Filippo ve ark.2010).

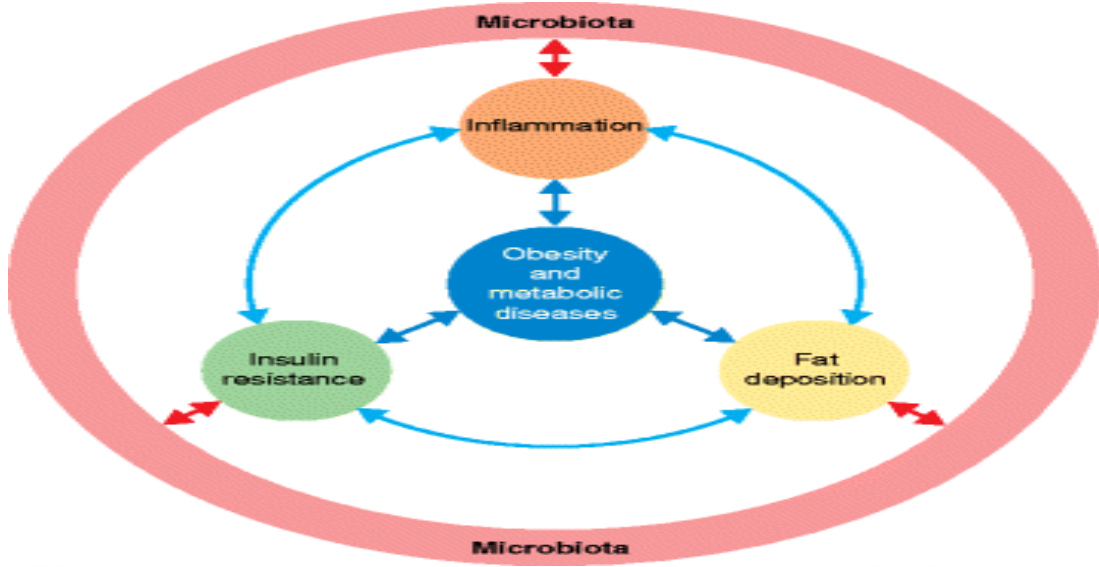
Diyet karbonhidratlarının bağırsak mikrobiyotası üzerine etkisi kimyasal yapılarına, sindirilmeden kolona ulaşip ulaşamamaları ve konağın karbonhidratı enerji kaynağı olarak kullanabilme özelliğine bağlıdır. Vücudun en önemli enerji kaynağı olan CHO mikrobiyotanın da temel enerji kaynağıdır, diyetin prebiyotik özellik gösterebilen karbonhidratlardan zengin olması gerekmektedir (İpek ve Yılmaz, 2018). Sindirilmeyen CHO lar (dirençli nişasta, nişasta olmayan polisakkaritler, oligosakkaritler ve inülin) içeren prebiyotik tüketimi Faecalibacterium Prausnitzii ve Bifidobacteriumların (Şekil2.6)' de görüldüğü gibi florada daha baskın hale gelmesine neden olur (David ve ark. 2015).



**Şekil 2.6. Diyetin Mikrobiyotaya Etkisi ve Obeziteye Yansımaları (Cani ve Delzenne 2009).**

Vücuda alınan sindirilemeyen karbonhidratlarının 40 g'na yakını her gün kolona ulaşmaktadır. Diyet karbonhidratlarının mikrobiyota üzerine etkilerinin uzun sürede görüldüğüne dair çeşitli kanıtlar vardır. Yapılan bir çalışmada dirençli nişasta tüketenlerin gaita örneklerinde *Romimococcus bromii* ve *Eubacterium rectale*'nin arttığı görülmüştür (Martinez ve Kim, 2010). Birçok çalışmada galoktooligosakkaritlerin (GOS) ve fruktanların diyetle fazla olmasının, *Bifidobacteria*'yı artırdığı gösterilmiştir (Tannock ve Munro, 2004). Bir başka çalışmada ise günlük alınan 10 g inülin/FOS karışımının *Bifidobacteria* artışı sağladığı gösterilmiştir. KZYA özellikle Bütirat spesifik G proteini reseptörü (GPR 41/43) ile etkileşime girerek insülin duyarlılığına etki eder ve enerji metabolizmasını düzenler. Propiyonat ve asetatın da tokluğu artırdığı bulunmuştur.

Bağırsak mikrobiyotası fitokimyasallarla da ilişkilendirilmektedir. Bunların başında polifenoller gelmektedir. Meyve, sebze, tam tahıl, çay, kahve, kakao gibi çeşitli bitkisel kaynaklı besinlerde yaygın olarak bulunan polifenollerin, bağırsak bariyerini koruduğu bilinmektedir (Kim ve ark. 2019). Bu bakteriler arasında *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides ovatus*, *Enterococcus casseliflavus*, *Eubacterium cellulosolvens*, *Lachnospiraceae* CG19-1 ve *Eubacterium ramulu*'dur (Marin ve ark. 2015). *Bacteriodes* cinsi mikroorganizmaların diyabet ve obezite önleyici, hipolipidemik ve bağırsıklığı düzenleyen linoleik asit sentezlediği de bilinmektedir (Million ve ark.2013). (Şekil 2.7) bize bağırsak mikrobiyotasının insülin direnci, yağ dokusu artışı ve düşük dereceli enflamasyonu etkilediğini göstermektedir.



**Şekil 2.7. Bağırsak Mikrobiyotası İnsülin Direnci Obezite İlişkisi (Claire ve ark. 2016).**

Batı yaşam tarzı ve batı tarzı beslenme, rafine edilmiş paketli ürünleri tanımlamaktadır. Bu diyetler yüksek enerji, hayvansal protein, doymuş yağlar, basit şekerler içermektedir. Sebze, meyve, kurubaklagil gibi bitkisel besinlerin tüketimi azdır. Bu nedenle lifden fakir bir beslenmedir, Bu tarz beslenme ile bağırsak mikrobiyotasının nasıl etkilendiği çeşitli çalışmalarla gösterilmektedir (Michael ve Anthony, 2014). Tablo 2.7 de beslenme tarzları ve bağırsak mikrobiyotasına etkileri obezite ile ilişkileri verilmiştir.



**Tablo 2.7. Diyetin Bağırsak Mikrobiyotasına Etkisi (Kim ve ark. 2019)**

<b>Beslenme Tarzı</b>	<b>Bağırsak mikrobiyotasına etkisi ve obezite ilişkisi</b>
Batı tarzı Yüksekmiktarda doymuş yağ, rafine tahıl, şeker, tuz ve yüksek fruktozlu mısır şurubu ve düşük lif alımı	Enflamasyonu teşvik eder ve mikrobiyota profilini obez modele değiştirir. Toplam mikrobiyota miktarında ve faydalı bakterilerde ( <i>Lactobacillus</i> sp. ve <i>Bifidobacterium</i> sp.) azalma olur.
Vejetaryen ve vegan diyetler: bitki bazlı ve diyet lifi yönünden zengin besinler	Koruyucu mikrobiyota bolluğunda artış, bağırsak bariyer koruyucularında ( <i>Bifidobacteria</i> ve <i>Lactobacillus</i> ) artış, bütirat üreten bakterilerde ( <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> ve <i>Roseburia</i> ) artış Enflamasyona neden olan lipopolisakkarit üreticilerinde ( <i>Escherichia coli</i> ve <i>Enterobacteres cloacae</i> ) azalma olur.
Glutensiz diyet	<i>Bifidobacterium</i> . Sp <i>Lactobacillus</i> . Sp <i>Ruminokokkus bromii</i> ve <i>Roseburia faecis</i> azalma <i>Victivallaceae</i> ve <i>Clostridiaceae</i> artış olur.
Akdeniz diyeti: sebzeler, zeytinyağı, meyveler, orta düzeyde kümes hayvanı alımı ve düşük miktarda kırmızı et ve süt ürünlerinden oluşur	<i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> ve <i>Prevotella</i> 'daki artış → obeziteyi önler ve lipid ve kolesterol profillerini iyileştirir. <i>Clostridium</i> 'da inflamasyona neden olabilen azalma olur.
Geleneksel Kore diyeti: yüksek sebze ve fermente gıda tüketimi, orta düzeyde baklagil ve balık alımı	<i>Bacteroides</i> ( <i>Bacteroidaceae</i> ) ve <i>Bifidobacteriumun</i> ( <i>Bifidobacteriaceae</i> - <i>Actinobacteria</i> 'lar ) artar <i>Prevotella</i> ( <i>Prevotellaceae</i> ) daki artış obeziteyi önler.

Bu tabloda olmayan fakat pek çok çalışmada gösterilen Japonların beslenme tarzı deniz ürünleri ve yosundan zengin o kültüre ait geleneksel beslenmedir. Mikrobiyota profillerine baktığımızda Actinobacteria (*Bifidobacterium*)'un diğer milletlerden fazla olduğu, Bacteroidetes ve Proteobacteria'nın az olduğu görülmektedir. Japonların

bağırsak mikrobiyomunun sadece diyetle açıklanamadığı ve diğer popülasyonlardan oldukça farklı olduğu belirtilmektedir (Nishijima, 2016).

Besin alımının Merkezi Sinir Sistemi (CNS) tarafından kontrolü da mikrobiyota bileşimini etkiler. GİS'den çıkan tokluk sinyal peptidleri (YY ) yemekten sonra tokluk üzerine etkisini ortaya çıkarmak için kan yolu ile beyine taşınır, GPR 41 eksikliği olduğunda “peptit YY” ekspresyonunun da az olduğu bağırsak geçiş süresinin kısaldığı ve besinlerden fazla enerji açığa çıkarıldığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar, GPR 41'in bağırsak mikrobiyotasına bağlı enerji dengesinin bir düzenleyicisi olduğunu ortaya koymaktadır (Samuel ve ark. 2008).

Kalori değişikliği bağırsak mikrobiyotası içeriğini 3 gün içinde değiştirebilir (Jamy ve Ark, 2016). Fazla kalori (1800>) Bacteroides sayılarını (%20) azaltır. Bozulmuş mikrobiyotada LPS artar, enterosit geçirgenliği artar, insülin reseptör fosforizasyonu olur, insülin direnci görülür. Yeni tedavi seçeneği olarak Lactobacillus reuteri insülin düzenleyici olabilir. GLP-1 ve GLP-2 hormonlarını artırır, bu hormonlar % 49 insülin üretiminin artmasına neden olur.

Bağırsak- Santral Sinir Sistemi (CNS) arasındaki önemli bağ nedeniyle bağırsak bariyeri de olumsuz etkilenebilir. Çalışmalar, bağırsak mikrobiyotası ile beyin sinyalleşmesi nedeniyle beynin, otonom sinir sistemi üzerinden sırasıyla mikrobiyota ve davranışı değiştirebileceğini öne sürmektedir. Probiyotik verilmesi, bağırsak bariyer fonksiyonunu iyileştirir, bağışıklık sistemini güçlendirir. Diyetin etkisi ve diyet değişikliği konularında halen pek çok çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

#### 2.4.4. Sağlıklı İnsan Mikrobiyotası



**Şekil 2.8. Sağlıklı Mikrobiyota**

<https://i4.hurimg.com/i/hurriyet/75/750x0/5efd705b45d2a04258b8a6e3>

İnsan mikrobiyom projesiyle Bağırsak florası sekansklama yapılmış sağlıklı insanda olması gereken bakteri türleri belirlenmiştir. Sağlıklı insan mikrobiyotasının (Şekil.2.8.) %90'ını Gram pozitif bakteriler olmak üzere altı kümeye ayrılmıştır:

1.Firmicutes (Clostridium, Eubacterium, Ruminococcus, Butyrivibrio, Roseburia, Anaerostipes, Faecalibacterium Gram pozitif cinsleri), 2. Bacteroidetes (Bacteroides, Prevotella vb. Gram negatif cinsleri), 3.Proteobacteria (Enterobacteriaceae gibi Gram negatif cinsleri), 4.Actinobacteria (Gram pozitif Bifidobacterium cinsini), 5.Fusobacteria, 6.Verrucomicrobia (Akkermansia vb.) cinslerini kapsamaktadır (Lozupone ve ark. 2012). Yaklaşık %60' ı Bacteroidetes veya Firmicutes phylum' a aittir (Michael ve Anthony, 2015).

Aslında mikroplar yıllardır bizimle yaşamaktadır. Sayabildiğimiz pek çok faydaları vardır. Bağırsak mikrobiyomlarının 3 kategoride fonksiyonu olduğu ve faydalı olduğu kabul edilir.

1-İnce bağırsak epitel bariyerini güçlendirir ve dokulara bakteri penetrasyonunu sınırlamak için IgA'yı indükler.

2-Sindirilmeyen diyet bileşenlerini metabolize ederek besin öğelerinin emilimini güçlendirerek, sindirimi kolaylaştırır.

3-Antimikrobiyal bakteriler üreterek savunma sistemini güçlendirir. Patojen kolonizasyonu önler.

Faydalı bakteriler vitamin (B vit., K vit.) sentezi, kısa zincirli serbest yağ asitleri (KZYA), konjuge linoleik asit (KLA) üretimleri, sindirilemeyen besinlerin fermantasyonu, safra asitlerinin biyo transformasyonu, amonyak sentezi ve detoksifikasyon gibi biyolojik ve kimyasal olaylarda da yer alırlar (İpek ve Yılmaz, 2018). Bu şekilde Sağlıklı Mikrobiyota bağışıklık sistemini güçlendirir, sindirimi kolaylaştırır, enerji depolanmasını ve enerji dengesini düzenler, depresyonu hafifletir, isal ve kabızlığı önler.

Sağlıklı mikrobiyotanın diyet polisakkaritlerinden ürettiği KZYA'yi mevcut yolakları aktive ederek, insülin direnci ve obeziteye karşı koruyucu özelliğinden dolayı izole bütirat uygulamasıyla ilgili çalışmalar yapılmıştır. Bazı bakteriler bütirat üreten bakterilerdir. Bütiratın deneysel çalışmalarında insülin direncinde düzelmeler

görülmüştür. Bütirat aynı zamanda kolon düzenleyici T hücrelerinin farklılaşmasına neden olur (Furusawa ve ark. 2013). Son yapılan birkaç deneysel çalışmada E.Hallii'nin oral olarak uygulanmasının, insülin sensitivitesi üzerinde olumlu etki yaptığı gösterilmiştir (Claire ve ark.2016). Faydalı bakteriler besin olarak probiyotikler ekşi mayalı ekmek, yoğurt, peynir, kefir, sirke, boza, tarhana, turşudur. Prebiyotikler ise fermente polisakkaritlerdir. Ör. Soğan, sarmısak, prasa, enginar, bezelye, domates, kuşkonmaz, mürdüm eriği, buğday, fındık sayılabilir. Probiyotik, prebiyotik ajanları içeren sağlıklı beslenme önerileri obezite ve diyabet tedavisinde gelecek vadettmektedir (Zhang ve ark. 2015, Molimaro 2012).

#### **2.4.4.1. Mikrobiyota- Bağışıklık Sistemi İlişkisi**

İmmün yanıt oluşumunda bağırsak mikrobiyotası büyük öneme sahiptir. Sağlıklı bağırsak mikropları, çeşitli T hücresinin farklılaşmasını ve genişlemesini düzenleyerek mukozal bağışıklık sistemini şekillendirir. İkinci beyin olarak da kabul edilmektedir. Kommensal mikroplar çeşitli yollarla bağışıklığı sağlar, patojen mikroorganizmalarla savaşarak savunucuları harekete geçirir (Belkaid ve Hand, 2014). Hem doğal, hem de edinsel bağışıklık sistemlerimizin gelişimleri esnasında mikrobiyal etkileşimlere ihtiyaç vardır ve bağışıklık sistemimiz bu şekilde gelişmiştir. Bağırsak mikropları sağlığı etkileyebilecek pek çok biyoaktif bileşen üretirler. Burada Ph gibi pek çok faktörün etkisi vardır. Bazı vitaminler (Kvit. B12 vit. Biotin, Folat) faydalıdır. Protein fermantasyonu ürünleri olan amonyak, fenoller, hidrojen sülfür gibi ürünler zararlıdır. Toksik olabilirler, bağırsak bariyerini geçerlerse dokularda immün fonksiyonu ve enflamasyonu etkileyebilirler. Mukus bariyeri, bağırsak boyunca konakçı bağırsak savunmasına yardımcı olur (Kalip ve Atak, 2018). Zararlı bakterilerin dokulara zarar vermesini önlemeye çalışır, o nedenle sağlıklı bakterilerin korunması gerekir. Özellikle lifli besinlerin kullanılması, sağlıklı bağırsak mikrobiyota popülasyonunun sürdürülmesinin en iyi yoludur, probiyotikler gibi canlı bakterilerin alınması da sağlığın korunmasında yardımcı olabilecektir (Micheal ve Anthony, 2015).

Normal şartlarda mikrobiyota, Ig A salgılayan plazma hücreleri, T helper (Th17) hücreleri, düzenleyici Treg hücreleri, doğal katil hücreleri (NK), T hücreleri makrofajlar dendritik hücreler ve doğuştan gelen lenfositler gibi bağışıklık sistemi hücre popülasyonlarının gelişimini ve fonksiyonunu etkiler. Doğal bağışıklık tepkisine TLR 5

aracılık eder, patojenle ilişkili modelleri (PAMP)'ı tanır ve etkili bağışıklığın geliştirilmesi için gerekli sitokinlerin üretimini sağlar. (Hayashi ve Smith, 2001).

#### **2.4.4.2. Bağırsak Bütünlüğü, Bağırsak Geçirgenliğin Önemi**

Bağırsaklar mekanik bariyer ve bağışıklık bariyeri yoluyla IgA'yı artırarak patojen bakterilere karşı koyar, edinsel bağışıklığı başlatır. Hem de bu yapı sayesinde vücudun gereksinim duyduğu her türlü besin ögesi ve kimyasal moleküllere karşı seçici geçirgenlik sağlanmış olur. Mekanik bariyer tek tabakalı intestinal epitelyal hücreler, enterositler ve mukusdan oluşur. Öte yandan salgılanan IgA intra epitelyal lenfositler, makrofajlar, nötrofiller, NK hücreler, peyer plakları bağışıklık bariyerini oluşturur. Kommensal bakteriler ve probiyotikler bağırsak bariyerinin bütünlüğünü destekler (Michael ve Anthony, 2015). Bakteri oranının değişimi, GIS kanal hücrelerine zarar vererek, geçirgen (sızdıran) bir bağırsak bariyeri (leaky gut) nedeniyle, zararlı yabancı maddeler bariyeri aşarak vücuda girer, bağışıklık sisteminde yanlış reaksiyonlar ve enflamasyon oluşur (Wolf ve Lorenze, 2012). Gıda duyarlılıkları, allerjiler gelişir. Enflamasyon aynı zamanda insülin direncine ve obeziteye neden olur.

#### **2.4.5. Bozulmuş Bağırsak Mikrobiyotası (Disbiyozis) ve Obezite ilişkisi**

Bağırsaklardaki faydalı bakterilerin azalıp zararlı bakterilerin artması, mikrobiyal disbiyozis olarak adlandırılmaktadır. Bağırsak duvarının bütünlüğünün bozulması, geçirgenliğin artması söz konusudur (Michael ve Anthony, 2015). Bu durumda karbonhidrat ve proteinlerin fermentasyonu yolu ile zararlı metabolitler artmakta ve bunlar vücuda geçebilmekte çeşitli hastalıkların oluşumuna neden olabilmektedirler, ayrıca safra asitlerinin bileşiminde değişiklikler olmaktadır. Sonuçta oluşan insülin direnci obezite ve diyabet sürecini hızlandırmaktadır. Mikrobiyom dengesinin bozulması (bakteri sayı ve çeşitliliğinin bozulması) sonucu obezite, diyabet, arterioskleroz, allerjiler, inflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) gibi bağırsak hastalıkları, otizm ve psikiyatrik hastalıklar görülmektedir.

Faydalı bakteri sayısını artırmak için Probiyotik ve Prebiyotikler önerilir. Antibiyotikler disbiyozise neden olarak uzun süreli ve kalıcı hasara yol açabilirler.

### **2.5. Moleküler Çalışmalar**

Moleküler biyolojik yöntemlerdeki son gelişmeler ve yeni nesil sıralama teknolojisinin artan faydası sayesinde mikrobiyota çalışma alanı dikkate değer bir

ilerleme göstermiştir. 16SrRNA dizilimi bağırsak mikrobiyotasının obezitenin gelişimindeki rolünü incelemek için genetik bir yaklaşımdır. Dışkı testleri, (Şekil 2.9) de aşamaları belirtilen Yeni Nesil Dizileme (NGS) gibi gelişmiş moleküler genetik analizlerle tamamlanarak, insan bağırsak mikrobiyota kompozisyonu tanımlanmaktadır. NGS, tüm genomları sıralamak için kullanılabilir (Behjati and Tarpey, 2013) Bağırsak mikrobiyomunun incelenmesi, tek bir kişiden dışkı örnekleri alarak bu "organı" uzun süreler boyunca incelemek için eşsiz bir fırsattır. Bu tür analizler bağırsak mikrobiyomunun “enterotipleri” kavramına yol açmıştır. Bununla birlikte, dışkı örneklerinden elde edilen veriler dikkatle yorumlanmalıdır. Mikrobiyomu inceleme, ölçme ve modifiye etme teknikleri alana özgüdür.

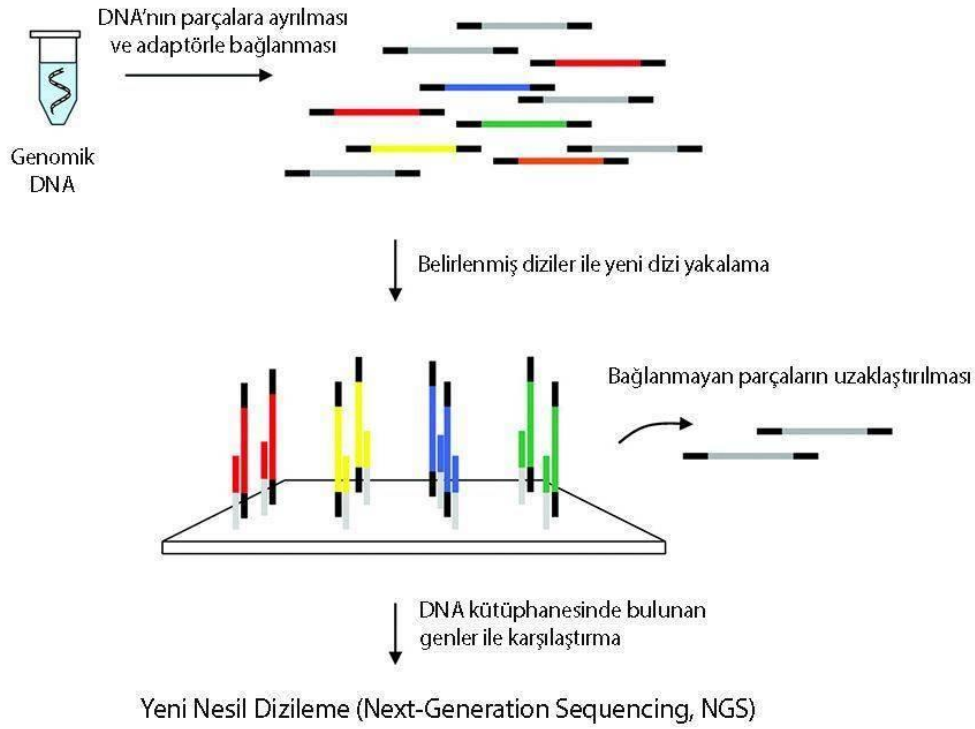
Bu deneysel yaklaşımları detayladırırsak

1-Bakteri Kültürü ve Tanımlanması: Bakterilerin bileşenlerini tanımlamak için kullanılır. Bu yöntemde motilite, şekil, koloni yapısı, fenotipik tanımlama uygulamaları yapılır.

2-DNA Hibridizasyonu: Bu aşamada bakterilerin kesin yerleşimini gösterir, fakat kantitatif sonuçlar vermez (Vaahtovu ve ark. 2005).

3-Kantitatif Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR): Doku örneklerinde bulunan bakteri sayısını saymak için bir yöntemdir, çok yüksek hassasiyet ve tekrarlanabilirliğe sahiptir ve çok hızlıdır (Zhag ve Fang, 2006).

4-Jel Elektroforezi: Bakteriyel çeşitliliğin fiziksel bir resmini oluşturma yöntemidir (Satokari ve ark. 2003). NGS ve Biyoinformatikle sonuçlara ulaşılır, grafikler ve karşılaştırmalı tablolar yapılır. Şekil 2.9 ‘de NGS aşamaları gösterilmektedir



**Şekil 2.9. Yeni Nesil Dizileme, (NGS) Kamps ve ark. 2017**

GİS, zengin besiyeri öğeleri bulundurması nedeniyle daha fazla (%70) mikrobiyota barındırmaktadır ve %60' ı bakteridir, kaç genom olduğu polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile 16SrRNA sekanslamayla tür ve miktar olarak saptanır. Bu taksonomik sınıflamaya göre klinik paternler tanımlanır. Bu hızlı ve kapsamlı sekanslama tekniklerinin kullanılması gastrointestinal sistem mikrobiyotasının bolluk ve çeşitliliğini de göstermektedir (Wolf ve Lorenz, 2012).

Çalışmalarda daha çok fare modelleri kullanılmıştır. Her bir bakteri grubunun mikrobiyom ve konakçıya nasıl katkıda bulunduğu hakkında bilgi edilebilmiştir. Çalışmada kullanılan Germ-Free (GF) fare modelleri tamamen bakteri içermeyen fareler veya sıçanlardır (McCracken ve Lorenz, 2001). Obezitede mikrobiyotanın rolünü gösteren önemli çalışmalardan birinde obez mikrobiyota veya zayıf mikrobiyota ile kolonize edilen GF fareler kullanılmıştır. Obez mikrobiyota transferi yapılan farelerde, vücut yağında artış olmuştur. Bu sonuçlar bağırsak mikrobiyotasının obeziteye katkıda bulunan bir faktör olduğunu açıklamaktadır (Turnbaugh ve ark.2006).

İnsanlarla yapılan çalışmalarda obez insanların zayıf insanlara göre bağırsak profili Bacteroidetesin azalmış, artmış Firmicutes ile karakterizedir. Çalışmalar daha

ziyade Batı ülkelerinde yapılmış, Avrupa çocukları ve zayıf Afrika çocukları arasındaki mikrobiyal farkı ortaya koymuştur (Andoh, 2016).

Beslenme ve yaşam şekli farkları nedeniyle Batı ve Asya popülasyonları arasında farklar vardır. Örneğin Japon popülasyonunda aynı bulgular analiz edilememektedir.

Obezite mikrobiyota arasındaki ilişkiyi göstermek için yapılan çalışmalarda zayıf ve obez kadınların bağırsak mikrobiyotaları, mikrobiyotası olmayan farelere verildiğinde zayıf kadınlardan fekal transfer alanların zayıfladığı, obez kadından fekal transfer alanların şişmanladığı görülmüştür. Zayıf insanların obezite tedavisinde yeni tedavilere yardımcı olabilecekleri düşünülmektedir (Walker ve Parkhill,2013). Bu konuda farelerle yapılmış pek çok deney vardır (Maruvada ve ark.2017).

Ülkeler kendi popülasyonlarının mikrobiyota profilini çıkarmak durumundadır (Nishijima, 2016).

Bulgular yeni sağlıklı gıdaların üretilerek veya bağırsak mikrobiyota profili değiştirilerek obezitenin tedavi edilebileceği konusunda umut vaat etmektedir.

## **2.6. Obezite Tedavisinde Mikrobiyotanın Değiştirilmesi**

### **2.6.1. Probiyotik-Prebiyotik ve Sinbiyotikler**

Probiyotiklerin bağırsak mikrobiyotasına iyi geldiği, enerji alımını azalttığı, kilo kaybına yardımcı olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (Wolf ve Lorenz, 2012). Bazı yeni çalışmalarda prebiyotik ve probiyotik kullanımının barsak florasını dengelediği ve ağırlık kaybına yardım ettiği de belirlenmiştir. Sonuç olarak, prebiyotikler, probiyotikler ve bunların kombinasyonları gibi bazı tedavilerin barsak mikrobiyotası üzerine olan etkilerinin ve böylece obezitenin tedavisi ve önlenmesinde kullanımı araştırılmaya devam etmektedir (Aslan, 2014).

Çalışmalar arttıkça, sağlıklı bağırsak mikrobiyotasına sahip olmak için beslenmede yeterli enerji alınmasının, makro besin öğelerinin dengeli olmasının, probiyotik, prebiyotik, sinbiyotik kaynaklarının vücuda alınmasının çok önemli olduğu belirtilmektedir (Tekin ve ark. 2018).

#### **2.6.1.1. Probiyotikler**

Probiyotikler, WHO ve FAO (Gıda ve Tarım Örgütü) tarafından besinlerle beraber uygun miktar ve zamanda alındığında bağırsakta üreyerek bulunduğu konağa



yarar sağlayan sindirime dirençli canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanmıştır. Probiyotikler laktik asit bakterileridir. (Lactobacillus, Bifidobacterium, cinsine aittir) (Taşdemir, 2017). Çalışmalar Lactobacillus ve Enterococcus şuşlarının anne sütü örneklerinde ve bebeklerin dışkısında olduğunu göstermiştir (Million ve ark. 2013).

Probiyotik konusunda dünyada yoğun araştırmalar devam etmektedir. Çalışmalarda probiyotiklerin etki etmesi için doğru miktarda, doğru süre kullanılması gerektiği belirtilmektedir. Probiyotiklerin farklı şuşları ve farklı dozları, farklı etkiye sahiptir ve farklı hastalıklarda etkilidir. Bu nedenle tüm şuşların ayrı, ayrı değerlendirilmesi gerektiği bildirilmektedir (Özden, 2010 p 55).

Probiyotik mikroorganizmaların, genel olarak aşağıdaki özelliklere sahip olması istenir. İnsan orijinli olmalı, zararsız olmalı, mide asidine, safra asitlerine, pankreas salgılarına dirençli olmalı, antibiyotiklere dirençli olmalı, patojen bakterileri engelleyebilmeli, gıdalara konulan koruyuculara karşı dirençli olmalı, intestinal epitele yapışabilmeli, teknolojik işlemlere dayanıklı olmalı, antimikrobiyal madde üretebilmelidir, immün yanıtları düzenleyebilmelidir (Uymaz, 2009).

Probiyotikler binlerce yıldır besinlerle, ör. peynir, turşu, süt ürünleri, yoğurt, kefir vb. ile vücuda alınmaktadır. İlk defa 1908 da Rus araştırmacı tarafından fark edilmiş, bu gıdaları fazla tüketen Bulgar köylülerinin daha sağlıklı olduğunu gözlemlenmiş ve bu bakteriye Lactobacillus bulgaricus adını vermiştir. Laktik asit bakterileri olarak bildiğimiz bu bakteriler faydalı bakterilerdir, mikrobiyotanın en önemli kısmını oluşturmaktadırlar. Obez olan bireylerde bağırsak mikrobiyotasına probiyotik (L. plantarum, L.curvatus) takviyesi yapıldığında yağ dokusu oranı değişikliği gözlemlenmiş, yağ dokusunda azalma meydana geldiği, proinflamatuvar sitokinleri azalttığı görülmüştür. Yine probiyotik olarak L. rhamnosus obez farelere sekiz hafta süre ile verildiğinde, kilo kaybı ve beyaz adipoz dokuda azalma sağlamıştır (Batman ve Altuntaş, 2017). İnsanlarla yapılan farklı çalışmalarda elde edilen bulgular probiyotik kullanımının yine özellikle yağ metabolizmasını düzenleyerek etki ettiğini göstermektedir. Bu çalışmalar probiyotiklerin mukozal geçirgenliği ve endotoksemiye, tümör nekrozis faktör alfa düzeyini azalttığını göstermiştir.

Probiyotikler, FİAF ekspresyonunu artırarak, leptini düşürüp adiponektini artırarak, insülin sensitivitesini artırmaktadır. Oksidatif stresi azaltarak, yağ dokusunda termogenezi uyarıp, lipolizi artırmakta, diyetle aldığımız linoleik asitten konjuge linoleik asit üretimini sağlamakta ve yağ dokusunda azalma meydana gelmektedir.

Probiyotiklerin antiobezite etkilerini düzenleyen altta yatan yollar belirsizliğini korumaktadır (Arora ve ark. 2013). Bu konuda daha pek çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

### 2.6.1.2. Prebiyotikler

Prebiyotikler, kolonda bir veya birkaç sınırlı sayıdaki bakterinin büyümesini veya aktivitesini seçici olarak uyararak sağlığı iyileştiren, sindirilemeyen gıda bileşenleri olarak tanımlanır (Özden, 2010 p 55). Sindirime uğramadan kalın bağırsağa ulaşabilen, faydalı bakterilerin, çoğalmasına yardımcı olan besinlerdir. Kısaca sindirilmeyen karbonhidratlardır. Probiyotik olan Lactobacilli, Eubacteria, Bifidobacteria bakterilerinin çoğalmasını desteklerler (Özen, 2015). İnulin, Laktilol, Laktuloz, Galakto-oligosakkaritler (GOS), Frukto-oligosakkaritler (FOS), Soya oligosakkaritleri, Laktosukroz, Gluko-oligosakkaritler emilime uğramadan kalın bağırsağa gelirler, bunlarda obezite başta olmak üzere birçok hastalığın oluşumunun önlenmesinde ve tedavisinde fayda sağlarlar. Prebiyotiklerin, konakçıya fayda sağlamak için bağırsak bakterilerinin bileşimini etkileyebileceği kanıtlanmıştır (Zhang ve ark. 2015).

Prebiyotik oligosakkarit tipleri; frukto-oligosakkaritler (sarımsak, kuşkonmaz, soğan, domates, şeker kamışı, arpa, çavdar), galakto-oligosakkaritler (anne sütü, inek sütü), izomalto-oligosakkarit (nişasta), gluko-oligosakkaritler (meyve, sebze, süt, bal), rafinoz-oligosakkaritleri (bezelye, mercimek), laktuloz (süt), laktosukroz (süt), palatinoz (sükroz), enzime dirençli dekstrin (patates nişastası), arabinoksilo-oligosakkaritler (buğday kepeği), soyaoligosakkaritleri (soya), siklodekstrinler (glukanlar)'dır (Özyurt ve Ötleş, 2014). Prebiyotik oligosakkaritleri içeren çalışmaların çoğu inülin FOS ve GOS ile gerçekleştirilmiştir (Macfarlane ve ark. 2008). Birçok çalışma göstermiştir ki son zamanlarda GOS'un diyetle eklenmesi Bifidobacteria'yı arttırmaktadır (Van ve ark. 2011). FOS'unda bağırsakta Bifidobacterium'un büyümesini seçici olarak uyardığı bilinmektedir. Bifidobacterium bolluğunu in vitro ve in vivo artırarak bağırsak mikrobiyotasının profilini değiştirdiği kanıtlanmıştır (Gu ve ark.2019).

Bağırsak mikrobiyotasında prebiyotiklerin iştahı azaltma yönünde de etkileri vardır (Taşdemir, 2017).

Prebiyotikler konak adipozitesini ve glikoz metabolizmasını, olumlu yönde etkilemektedir. Obezite tedavisi için potansiyel rolü tartışılmaktadır (Molinaro ve ark. 2012).

### 2.6.1.3. Sinbiyotikler

Gibson ve Roberfroid 1995 yılında, sinerjik etki gösteren probiyotikler ve prebiyotiklerin bir bileşimini tanımlamak için “sinbiyotik” terimini kullanmıştır (Gibson ve Roberfroid, 1995). Sinbiyotikler bağırsak mikrobiyotasının gelişmesini ve aktive olmasını sağlarlar. Bir sinbiyotik ürün oluştururken, uygun bir probiyotik ve prebiyotik seçimi olması gerekir. En fazla kullanılan probiyotik ve prebiyotik bileşimleri şu şekildedir: Lactobacillus cinsleri + İnülin Lactobacillus, Streptococcus ve Bifidobacterium cinsleri + FOS, Lactobacillus, Bifidobacterium, Enterococcus cinsleri + FOS, Lactobacillus ve Bifidobacterium cinsleri + Oligofruktoz Lactobacillus ve Bifidobacterium cinsleri + İnülin. Sinbiyotiklerin sağlık etkileri, kullanılan probiyotik ve prebiyotik bileşimi ile ilişkilidir. Sinbiyotiklerin tüketiminin başlıca amacı, gastrointestinal sistemde probiyotik mikroorganizmaların hayatta kalmasını arttırmaktır (Markowiak ve Slizewska, 2017). Prebiyotikler, probiyotikler için gerekli besin kaynağı sağlamaktadır. Prebiyotikler olmazsa probiyotikler sindirim sisteminde oksijen, düşük pH ve sıcaklığa karşı dayanıksızlık nedeniyle fazla hayatta kalamamaktadırlar (Gibson ve Roberfroid, 1995, Sekhon ve Jairath, 2010). Aynı şekilde ticari ürünlerde (özellikle yoğurt gibi süt ürünlerinde) pH, Hidrojen Peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), organik asitler, oksijen, nem vb. faktörler probiyotiklerin canlılığını da etkilemektedirler (Özdemir ve Demirel, 2017). Bu yüzden, prebiyotikler ve probiyotiklerin bileşiminin kolonda mikroorganizmaların canlı kalabilmesinin yanı sıra, besin endüstrisinde depolama süresi boyunca ürünün stabilitesinde ki avantajlar için de çok önemlidir (Markowiak ve Slizewska,2017).

Anne sütü sinbiyotik bir üründür (Özen, M. 2015 p 19).

Bifidobacterium’lar + FOSLactobacillus’lar + Laktilol

Bifidobacterium’lar + GOS içerir.

### 2.6.2. Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu:

Sağlıklı bağırsak mikrobiyotasının, bağışıklık sisteminin güçlenmesinde, pek çok hastalığın önlenmesinde ve tedavisinde önemli derecede rol oynadığı bilinmektedir. Sağlıklı bağırsak mikrobiyotası oluşturmak için fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT)’ nun etkili bir yol olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (Yalçın ve Kanatlı, 2015). FMT, sağlıklı bireylerden (donörden) alınan gaitanın, hastalıklı donörün GİS’ine yerleştirilmesi işlemidir (Vindigni ve Surawicz, 2017). Alıcıda sorun oluşmaması için alınan gaitanın sağlıklı donörden olup olmadığı incelenmelidir. Sağlıklı donörler

genellikle akraba ve yakın arkadaşlardan seçilmelidir, fakat ilgisiz kişilerden toplanan gaita ve gaita bankalarından da gaita alınabilir (Uygun, 2017). FMT yoluyla alıcının yeni bir hastalığa maruz kalmaması için donörlerin ayrıntılı bir şekilde incelenmesi gerekmektedir; BKİ (18-25 kg/m<sup>2</sup>) olmalıdır. Bulaşıcı hastalık ve kronik hastalık gibi ölçütlere bakılarak donörler seçilir, kanda antijen, antikor testleri yapılarak mikroorganizma durumuna karar verilir.



**Şekil 2.10. Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu (Tozoğlu, N. 2019)**

Basit yöntemi (Şekil 2.10)' da gösterilen fekal transplantasyon için farklı yollar kullanılmaktadır. Nazogastrik, kolonoskopi, endoskopi veya retansiyon enema yöntemleri kullanılır. En çok kullanılan yöntem kolonoskopik yöntemdir. Metabolik hastalıklarda koloskopide en iyi sonuç elde edilmektedir. Transplantasyonda materyalin en az 4 saat lümeninde kalması önerilir (Roniadis ve Brandt, 2013).

Önceleri kronik diyare tedavisi için kullanılmakta olan FMT, günümüzde kanser ve sistemik hastalıkların tedavisi için de uygulanmaktadır, obezite tedavisinde kullanılması ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (Kalip ve Atak, 2018). Obezite tedavisinde FMT adipoz dokudaki yağlanmayı azaltmakta ve LPS seviyesini düşürmektedir. Bu konuda farelerle yapılmış pek çok deney vardır (Maruvada ve ark. 2017). Yapılan bu çalışmalar, zayıf veya şişman (obez) bireylerden mikropsuz farelere bağırsak mikrobiyotası, transfer edildiğinde, zayıflardan transfer edilenlerin zayıfladığını, şişmanlardan transfer alanların şişmanladığını, bağırsak mikrobiyotasının ağırlık kontrolünde önemli rol oynadığını göstermektedir, ilgili çalışmalar devam etmektedir (Walker ve Parkhill, 2013).

Modern tıpta ilk defa 1958 de Eiseman ve arkadaşları tarafından psedomembranöz enterokolit tedavisinde fekal lavman kullanılmıştır. Türkiye de ilk kez Prof.Dr. Ahmet Uygun tarafından Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Gastroenteroloji kliniğinde gaita nakli gerçekleştirilmiştir. Çinden sonra gaita naklini en çok yapan ikinci merkez durumundadır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Araştırmanın Modeli

Bu çalışma BKİ ile belirlenmiş 15 zayıf 15 obez bireyin mikrobiyotayı etkileyen etmenleri tarama modeliyle incelemek ve yeni nesil dizileme ile gaita örneklerinin mikrobiyota profiline etkisini karşılaştırmak amacıyla yapılmıştır. Bu amaç çerçevesinde şu sorulara cevap aranmıştır.

1-Obezlerde bağırsak mikrobiyota profili nasıldır?

2-Zayıf bireylerde bağırsak mikrobiyota profili nasıldır?

3-Obez ve Zayıf bireylerin bağırsak mikrobiyotası arasındaki farklar nedir?

4-Diğer ülkelerde yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında ne gibi benzerlikler ve farklar vardır?

5-Araştırmaya katılanların demografik özellikleri nelerdir?

6-Bağırsak mikrobiyota çeşitliliğini ve sayısını etkileyen etkenlerden, doğum şekli, anne sütü kullanımı ve süresi, antibiyotik kullanımı, probiyotik, prebiyotik kullanımı, besin tüketim miktar ve sıklığının etkisi nedir?

7- Bebeklik, çocukluk, adolesan ve yetişkinlik dönemlerinde neler mikrobiyota oluşumunu daha çok etkilemektedir?

Çalışma 03.04.2018 tarihinde İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. 12.11.2018 tarihinde alınan kararla İstanbul Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (BAP) tarafından desteklenmiş ve Türk Tabipleri Birliği'nce, Tıp Etiği ve klinik araştırmalar alanlarında uzmanlarca gözden geçirilerek hazırlanmış, 18 Aralık 2013 Helsinki Bildirgesi'nin revize edilmiş sürümüne göre yapılmıştır.

#### 3.2. Araştırmanın Evren ve Örneklemi

Aralık 2018-Kasım 2019 tarihleri arasında, BKİ (16.1 – 41.7 kg/m<sup>2</sup>) olan 30 (15 Obez, 15 Zayıf) yetişkin birey çalışmaya alınmıştır. Katılımcıların 7 (%23,3)' sini erkek, 23 (%76,7)' ünü kadın bireyler oluşturmaktadır. Obez grubun 4 (%26,7)' ünü erkek, 11 (%73,3)' ini kadın, zayıf grubun 3(%20)' ünü erkek ve 12 (%80)' sini kadın bireyler oluşturmaktadır. Obezlerin yaş ortalaması 46,53±7,87 olup, yaş aralıkları 37 ile 68 arasında değişmektedir. Zayıfların yaş ortalaması 35,80±7,97 olup, yaş aralığı 24 ile 46

arasında değişmektedir. Katılımcıların ortalama yaşları  $41,17 \pm 9,50$  ve yaş aralıkları 24-68 arasında değişmektedir.

### 3.3. Araştırmanın Veri Toplama Araçları:

Çalışmaya alınan bireylere araştırma anlatılarak, gönüllü olur formu alınmıştır. Son 6 ay içinde antibiyotik tedavisi alma, anti-enflamatuar ilaç kullanma, bu çalışmada dışlanma ölçütleri olmuştur. Aynı aileden kimse çalışmaya alınmamıştır. Diğer dışlama ölçütleri, katılımcıların Tip 1-2 diyabet, insülin direnci, hipertroidi, tüberküloz, bağırsak paraziti tanısı alma durumu olarak kabul edilmiştir.

Çalışmaya, hastane mesul müdürlüğünden onaylanan izinle Özel Başakşehir Cerrahi Tıp Merkezi Beslenme ve Diyetetik polikliniğine başvuran danışanlar arasından, uygun şartları taşıyan gönüllü kişiler alınmıştır. Bunun için birimde kullanılan InBody markalı vücut analiz cihazıyla BIA (biyoelektrik impedans analizi) tekniğiyle kilo ve doğrudan vücut kompozisyonu (yağ, kas, sıvı oranları) gibi antropometrik ölçümler yapılmıştır.

Boy ölçümü yapılarak BKİ hesaplanmıştır. Obezite tipini belirlemek üzere BKİ  $25 >$  bireylerin bel ölçümleri yapılarak kaydedilmiştir. Danışanlardan rutin olarak istenen kan testlerine (AKŞ, HOMA-IR, HbA1c, TSH, Hemoğram vs.) bakılarak diyabet, hipertroidi, tbc tanısı konulmamış, insülin kullanmayan 24 – 68 yaş arası BKİ'ye göre belirlenmiş, 15 zayıf ve 15 obez danışan çalışma için davet edilmiştir.

Seçilen ve gönüllü olur formu imzalayan bireylerden istenen, Özel Başakşehir Cerrahi Tıp Merkezi Laboratuvarı'na bırakılan steril tüpteki gaita örnekleri İstanbul Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Ekrem Kadri Unat Araştırma Laboratuvarı'na götürülmüş ve burada incelenmiştir. Katılımcılardan, kan grubu, demografik özellikler (yaş, cinsiyet, eğitim durumu, gelir durumu, medeni durum) mikrobiyota oluşumuna ilişkin (doğum şekli, anne sütü alma durumu, antibiyotik kullanma durumu, çocukluk-yetişkinlik beslenme alışkanlıkları ile ilgili) 43 sorunun bulunduğu yarı yapılandırılmış bilgi alma formunu yanıtlamaları istenmiştir. Katılımcılara ait dosyada; Inbody markalı biyoelektrik impedans analiz tekniği ile çalışan tartı çıktısı, tahlilleri, anketleri, gönüllü olur formu ve sorumluluk paylaşım formu bulunmaktadır.

### 3.4. Verilerin Analizi

Katılımcılar tarafından doldurulan yarı yapılandırılmış bilgi alma formları SPSS 22.0 Paket Programı kullanılarak değerlendirilmiş ve tablolaştırılmıştır. Öncelikle çalışmada kullanılacak değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri yapılmıştır.

### 3.5. İstatistiksel Yöntem:

Kategorik verilerde “n” ve “frekans”; sürekli verilerde ortalama, standard sapma ve minimum maksimum değerleri kullanılmıştır. Veriler normal dağılıma sahip olmadığı için ( $p < 0,05$ ) nonparametrik testler kullanılmıştır. İki bağımsız grup ortalamaları arasındaki farklılığı ölçmek için Mann-Whitney, U Test ve iki kategorik değişken arasındaki ilişkileri ölçmek için ise Ki-Kare Testleri kullanılmıştır. Tüm analizlerde anlamlılık düzeyi 0,05 olarak verilmiştir. Gaita numunelerinde tespit edilen her bir taksonun sıklık değerleri ile numunelerin önceden hesaplanmış beden kitle indeks değerleri (BKI) arasındaki ilişki, Pearson korelasyon testi ile hesaplanmış ve Bonferroni düzeltmesi gerçekleştirilmiştir. Bu ilişkilendirme çalışmaları her bir taksonomik basamak (Phylum, Class, Order, Family, Genus, Species) için tekrarlanmış ve en yüksek korelasyon gösteren 10 takson tablolarda listelenmiştir.

### 3.6. Dışkı Örneklerinin İncelenmesi

Laboratuvara ulaşan dışkı örnekleri öncelikle makroskobik, sonrasında mikroskobik olarak incelenerek, elde edilen sonuçlar kaydedildi. Bu işlemler tamamlandıktan sonra dışkı miktarları tartıldı ve eşit miktarda serum fizyolojik ile homojenizasyon işlemleri gerçekleştirildi. Homojenizasyonu yapılan örnekler 1,5ml’lik mikrosantrifüj tüplerine paylaştırılarak DNA izolasyonuna alınana kadar  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ ’de saklanmak üzere depolandı. Fekal topluluklar arasında 16SrRNA dizilerini karşılaştırmak için tamamlayıcı filogenetik ve takson tabanlı yöntemler kullanıldı. Genin V3-V4 bölgesi incelendi.

#### Makroskobik İnceleme

Steril dışkı kabında laboratuvara ulaşan dışkı örneğinin tamamı homojenizasyon torbasına boşaltıldı. Renk ve yoğunluğu değerlendirilip kaydedildi, hassas tartı ile kütlesi gram olarak ölçüldü. Homojenizasyon işlemi sonrasında dijital Ph metreyle pH ölçüldü, kaydedildi.

### **Mikroskopik İnceleme**

Homojenizasyon işlemi gerçekleştirilmeden önce örneğin rastgele üç yerinden alınan numuneye üç adet lam-lamel arası preparat hazırlandı ve mikroskop altında incelendi. Birinci preparat serum fizyolojik ile hazırlandı ve eritrosit, lökosit ve helmint yumurtası açısından değerlendirildi. İkinci preparat dışkı, lügol solüsyonu ile hazırlandı ve parazit kistleri ve nişasta sindirimi açısından değerlendirildi. Üçüncü preparat hidroklorik asit muamelesi sonrasında Sudan III boyasıyla hazırlandı ve yağ emilimi açısından değerlendirildi. Elde edilen sonuçlar kaydedildi.

### **Homojenizasyon İşlemi**

Homojenizasyon torbasına alınan dışkıya kütesine eşit miktarda milimetre cinsinden serum fizyolojik eklenerek homojenizasyon cihazında maksimum devirde 5 dakika işleme kondu. Homojen hale gelen örnek, pastör pipetleri yardımıyla 1,5 ml'lik mikrosantrifüj tüplerine paylaştırıldı.

DNA izolasyonu yapılanaya kadar -80 °C'de saklanmak üzere depolandı.

### **DNA izolasyonu**

Dışkıdan DNA izolasyonu Amerika Birleşik Devletlerinde yürütülen Human Microbiome Project'te (<https://www.hmpdacc.org/hmp/>) belirlenen ekstraksiyon protokolü ve ekstraksiyon kiti kullanılarak yapıldı. Homojenizasyon işleminden geçirildikten sonra -80 °C'de saklanan 1,5 ml'lik mikrosantrifüj tüplerindeki dışkı örneklerden biri alınarak +4 derecede 4 saat, oda ısısında 1 saat bekletilerek eritildi ve işleme alındı. Her örnek için işlem tekrarlandı.

Dışkı örneğinden DNA elde etme işlemi altı basamakta, kit üreticilerinin tavsiye ettiği şekilde, kitten çıkan tüp ve solüsyonlar kullanılarak gerçekleştirildi.

1. Örneğin hazırlanması: Bu aşamada oda ısısına getirilen örnek içerdiği hücrelerinin DNA'sı bozulmayacak şekilde parçalanması için boncuk içeren mikrosantrifüj tüpüne yerleştirildi.

Örnek 13000 RPM'de 10 dakika santrifüj edildi ve supernatant atıldı. Dipte kalan örnekten 200 mg yeni bir mikrosantrifüj tüpüne (2 ml'lik) aktarıldı ve üzerine daha sonra karıştırılacağı boncukların lizis solüsyonundan 750 uL alınarak karıştırıldı. 10 dakika 65°C'de, 10 dakika da 95 °C'de bekletildi. Karışım boncuklu tüpe aktarıldı.

2. Hücrelerin parçalanması: Bu aşamada yüksek hızda ve vibrasyonda boncuklu tüpler karıştırılarak örnekteki hücreler parçalanıp içlerindeki DNA'nın ortama salınması sağlanmıştır. Boncuklu tüpler cihaza yerleştirildikten sonra maksimum devirde 45 saniye



kariştırma ve 1 dakika dinlendirme olarak hücre parçalama gerçekteştirildi. Bu işlem 10 kez tekrarlandı.

3. İnhibitör maddelerin uzaklaştırılması: Kitte bulunan patentli C2 ve C3 solüsyonlarıyla muamele edilerek DNA dışındaki protein, inorganik maddelerin çökmesi ve ortamdan uzaklaştırılması sağlanmıştır.

Kariştırıcıdan alınan boncuklu tüpler 13000 RPM'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra oluşan süpernatantın tümü (tahmini hacim 500 -600 uL kadar) yeni bir 2 ml'lik mikrosantrifüj tüpüne aktarıldı. Elde edilen karişıma kitteki C2 solüsyonundan 250 uL eklendi, vortekslendi ve 4 °C'de 5 dakika bekletildi. 13000 g'de 1 dakika santrifüj edildi. Dipte birikenlere dokunmadan süpernatant yeni 2 ml'lik mikrosantrifüj tüpüne aktarıldı. Elde edilen süpernatana 200 uL kitteki C3 solüsyonundan eklendi ve +4 °C'de 5 dakika bekletildi. 13000 g'de 1 dakika santrifüj edildi. Dipte birikenlere dokunmadan süpernatanttan 750 uL yeni 2 ml'lik mikrosantrifüj tüpüne aktarıldı.

4. DNA'nın silika zara bağlanması: Kitte bulunan silika zarlı tüplere DNA'nın bağlanması sağlandı. Kitteki yüksek tuz değerine sahip C4 solüsyonundan faydalanıldı.

Kullanmadan önce, kitteki C4 solüsyonu iyice çalkalandı. Bir önceki adımdan elde edilen süpernatana 1200uL C4 eklendi ve 5 saniye vortekslendi. Süpernatanttan 650 uL filtreli kolonlara aktarıldı ve 13000 g'de 1 dakika santrifüj edildi, membranlı kolon yeni tüpe aktarıldı ve yeniden 650 uL süpernatant aktarıldı ve 13000 g'de 1 dakika santrifüj edildi. Tüm süpernatandaki DNA'ların membrana bağlanabilmesi için işlem bir önceki adımda elde edilen süpernatant tükenene kadar devam edildi.

5. Silika membranlı kolon tüpün yıkanması: Etanol bazlı yıkama solüsyonlarıyla DNA bağlı silika membran yıkandı.

Membranlı kolon yeni bir tüpe aktarıldı ve üzerine 500 uL C5 solüsyonundan eklendi. 13000 g'de 1 dakika santrifüj edildi. Filtreli membranlı yeni tüpe aktarıldı. Yeniden 13000 g'de 1 dakika santrifüj edildi.

6. DNA'nın elüsyonu: Silika membrana bağlı DNA elüsyon sıvısına aktarıldı.

Membranlı kolon yeni 2 ml'lik santrifüj tüpüne aktarıldı ve üzerine 100 uL C6 solüsyonundan eklendi. 13000 g'de 1 dakika santrifüj edildi, tüpte biriken sıvıda örnekteki DNA konsantrite halde elde edildi. İzole edilen DNA miktarı hem QUBIT, hem nanodrop cihazında ölçüldü, jelde yürütülerek görüntüledi. DNA işlemlerine ve Yeni Nesil Sekanslamaya (16 S Metagenomik Sekanslama) alınana kadar -20 °C'de saklandı.

### **16S Metagenomik Sekanslama**

Fekal örneklerde bulunan bakteriyel içeriklerin taksonomik tespiti için yeni nesil dizileme (NGS= Next Generation Sequencing) yöntemiyle Illumina MiSeq platformunda analizler gerçekleştirildi.

16S metagenomik analizler dört temel aşamada gerçekleştirildi:

1. Konvansiyonel PCR ile ampliconların elde edilmesi ve PCR sonrası, magnetik boncuklar kullanarak ürünün pürifikasyonu (PCR Clean-up).
2. Kısa bir PCR ile ampliconlara Illumina sekanslama adaptörlerinin ve endeks barkodlarının eklenmesi (Index PCR) ve Index PCR sonrası magnetik boncuklarla ürünün pürifikasyonu (PCR Clean-up 2).
3. Kütüphanenin kantifikasyonu, normalizasyonu, havuzun hazırlanması ve MiSeq platformuna sekans dizilerini elde etmek üzere yüklenmesi.
4. Reporter-The Metagenomics biyoinformatik yazılımları kullanılarak elde edilen verilerin analizi.

-20° C saklanan 1.5 luk mikrosantrifüj tüpleri içinde bulunan DNA örnekleri çıkarıldı.

Saflikları nanogram olarak nanodrop cihazında ölçüldü. QUBIT ölçümü yapıldı. PCR çalışması için konsantrasyonlarının uygun olup olmadığına bakıldı.

Örneklerin çift zincirli DNA'ları ölçüldü. 50 nanogram olan DNA konsantrasyonu DNaz-RNAs içermeyen distile su ile dilüe edilerek 5 nanograma indirildi. Bu DNA'lar sonraki aşamalarda kullanıldı.

**PCR Amplicon yapıldı** 16SrRNA genlerinin V3-V4 değişken bölgelerine özgü, Forward ve Reverse primerleri kullanılarak PCR ile amplifiye edildi, diğer çalışmalarla kolayca karşılaştırmak amacıyla 16SrRNA genlerinin bu iki değişken bölgesi seçildi. PCR koşulları standartlara göre yapıldı.

DNA polimeraz olarak (KAPA HİFİ Hot Start Ready Mix) kiti kullanılarak işlem gerçekleştirildi.

Tanımlı ileri ve geri primerler, genomik DNA şablonlarını yükseltmek için kullanıldı. Bu PCR aşamasında, 95°C'de 3 dk. ardından 25 döngü boyunca 95°C-30sn. +55°C-30sn. + 72°C-30sn. ve son olarak tek döngü 72°C'de 5dk. koşulları uygulandı. Toplam 1saat 20 dakika da tamamlandı, kapatıldı plate alındı.

### **16S Amplikon PCR Forward Primer**

(5'TCGTCGGCAGCGTCAGATGTGTATAAGAGACAGCCTACGGGNGGC  
WGCAG)

### **16S Amplikon PCR Forward Reverse Primer**

(GTCTCGTGGGCTCGGAGATGTGTATAAGAGACAGGACTACHVGGGT  
ATCTAATCC

**Amplifikasyon sonrasında PCR ürünleri %2 'lik agaroz jel üzerinde görüntülendi.**

Biyogüvenlik kabininde bir kutuya jel döküldü, donması için biraz bekletildi, donmuş levhaya 4 µl ürün kuyucuklara konuldu, jele yüklendi. 100 voltta (Jel elektroforez tankında) 45 dak. Yürütülerek görüntü alındı. Çalışmaya değer olup olmadığına bakıldı teyit edildi. Doğru hedef bölge büyüklüğünü işaret eden ve "non-spesific" bant içermeyen PCR ürünleri, AMPure XP Beads manyetik boncuk temelli yöntemle saflaştırıldı.

V3-V4 illuminata primerleri olan küçük tüpler 30 san. santrifüj edildi. 21µl Amplifikasyon PCR ürünü MIDI plate kuyucuklara konuldu, üstüne 20µl'lik boncuklar (AMPure XP Beads boncukları) kuyucuklara konuldu. Tabana manyetik stand yerleştirildi, bitler kahverengi bir görüntü olarak bir köşeye toplandı. Kahverengilere değmeden şeffaf kısım pipetle atıldı, gerektiğinde işlem birkaç kez tekrarlandı. Amplikon PCR plate manyetik stand üzerindeyken, 200 µl %80 lik fresh etanolla yıkama yapıldı.

Konan etanol 30 saniye bekletildikten sonra yine kahverengilere değmeden tekrar çekildi. 2. kez aynı şekilde yıkama yapıldı. Kalan etanol çekildi, saat kurup 5 dak. uçması için beklendi. Amplikon PCR plate manyetik standdan çıkarıldı. PCR plate in her kuyucuğuna 52.5 µl saf su eklendi. Homojen hale getirmek için her sütunda uçlar değiştirilerek aşağı yukarı 10 kez pipetaj yapıldı. Kahverengi bulanık bir görünüm elde edildi 2 dak beklendi. Boncukların yeniden süspanse edildiğinden emin olundu. Saflaştırma işlemi tamamlandı.

Yeni bir PCR plate numaralandırıldı, diğer plate den 50 µl yeni plate'e aktarıldı.

**İndeks PCR Aşaması İllumina index ve adaptor dizilerinin (primer) eklenmesi için yapıldı.** Yeni bir PCR plate tekrar numaralandırıldı. İndeks PCR yapmak için her bir bireye ait saflaştırılmış amplikon PCR ürününden 5µl buraya aktarıldı. Kalan 45 µl örneklerin olduğu plate de üzeri kapatılıp yazılarak -20°C soğutucuya kaldırıldı (yedek olarak).

Bu aşamada Nextera XT Index Kit içeriğindeki kahverengi ve beyaz kapaklı N7XX ve 55XX endeks barkodları, her birey için farklı kombinasyonlarda kullanılarak, bireylere ait bireysel kütüphaneler oluşturuldu. İndeks PCR aşaması da KAPA HİFİ Hot Start Ready Mix kiti ile gerçekleştirildi. Önerilen reaksiyon koşullarında yapıldı. Son hazırlanan plate deki 5 ng/μl örneklerin üzerine, 5'er μl primer konuldu. 25 μl KAPA HİFİ Hot Start Ready Mix, üstüne 10 μl saf su konuldu. Toplam 50 μl örnek İlluminata primerleri dibe çöksün diye 10 kez pipetaj yapıldı. Primerlerin kapakları değiştirilerek kaldırıldı.

Ürünlerle eşleştirilen primerler önce kâğıda yazıldı. Bu bilgiler MiSeq İllumina cihazı Exceline de yüklendi. Saf su ile beraber toplam 50 μl ürünün olduğu plate bantlandı. Santrifüjde dibe çökmesi için 2 dak döndürüldü. Plate thermal cycler'a yerleştirildi. Bu PCR aşamasında, 95°C'de 3 dak. ardından 8 döngü boyunca 95°C-30sn + 55°C-30sn + 72°C-30sn ve son olarak tek döngü 72°C'de 5dk. koşulları uygulanmıştır. PCR 28 dak sürdü, bitince kapatıldı, plate alındı. İndeks PCR sonrası, PCR ürünleri manyetik boncuk temelli yöntem ile saflaştırıldı.

**İndeks PCR sonrası 2.kez Clean-up yapıldı.** PCR dan alınan numune dibe çöksün diye santrifüj edildi, +4°C de saklanan manyetik bit, santrifüjde homojenize edildi. Plate üstü açıldı örneklerin üstüne 56 μl manyetik bit (boncuk) konuldu, her ürün için uç değiştirilerek pipetaj yapıldı. Manyetik taban konuldu, primer kahverengi olarak toplansın diye 5 dak beklendi, sıvı kısmı (süpernatantı) atıldı. 200 μl % 80 lik fresh etanol konuldu bekleyip etanol çekildi, tekrar 200 μl etanol konuldu tekrar çekildi. 27.5 μl saf su konuldu, homojenize edildi, manyetik tabanda 2 dak. bekletildi.

Yeni bir plate numaralandırıldı. İndeks PCR plate' den 25 μl yeni plate'ye aktarıldı. Bantlanıp, -20 °C ye kaldırıldı, kartuş eritilene kadar bekletildi.

Daha sonra florometrik yöntemler ile çift zincirli DNA ürünlerinin konsantrasyon ölçümleri yapıldı. Hazırlanan bireysel kütüphanelerin kalite kontrolü için hedef bölge ortalama ampikon uzunluğunun ölçülmesi amaçlandı. Bu amaçla % 2'lik agaroz jelle, jel elektroforez yöntemi ile ortalama ampikon uzunluğu belirlendi. (Toz Agaroz eritilip sıvı hale getirildi, biyo güvenlik kabininde bir kutuya dökülerek donması için beklendi, kartuj hazırlandı.) Donunca kuyucuklara 4 μl ürün konuldu. Jel kapatılıp tepsiye kondu. Gel Doc Ez Mager bas çifte konarak 45 dak. yürütüldü. Resmi çekildi.

Kütüphane hazırlanırken, dengelemesi için 16S kütüphaneye dahili kontrol görevi gören Phix Control DNA Kit karıştırıldı.

Hazırlığı tamamlanan ve kalite kontrolünden geçen bireysel kütüphanelerin her biri eşit molariteye getirildikten sonra tek bir tüp içinde birleştirildi. Birleştirilmiş kütüphane, 12-20 Pm konsantrasyon aralığına getirilerek, **yeni nesil sekanslama platformuna** yüklenmeye hazır hale getirildi.

**Kartuşun hazırlanması:** MiSeq kartuşu 9 saat oda sıcaklığında üzerine ağırlık konularak bekletilerek eritildi. Elde birkaç kez çevrildi. Sert zemine bastırıldı. Kullanıma hazır hale getirildi. Tek turuncu delinme yerine 20 µl ürün yüklendi. MiSeq açıldı sekanslama yazınca kartuj konuldu, başlatıldı.

MiSeq de bulunan programa Excel tabloya, önceden yapılan eşleştirmeler girildi (ürün numaraları ve kahverengi ve beyaz primerlerin numaraları). Sekanslama basamağında, Illumina MiSeq yeni nesil sekanslama platformu ve MiSeq Reagent Kit v3 (600-cycles), üretici yönergeleri takip edildi. 24 saat sonra dataların olduğu dosya oluştu.

**Veri Kalite Kontrolü ve Biyoinformatik Analiz:** Sekanslama uygulaması sonrasında, veri çıktı miktarı ve niteliği MiSeq Reporter Software (Illumina) ile incelendi. Örnekler Qubitde ölçülerek not alındı. Hepsi suyla 10 nanomolara çekilip tekrar ölçüldü. 5 µl çekilerek mikrosantrifüj tüpüne konuldu, kütüphanede kullanılmak için 10 µl alıp başka bir tüpe alındı üzerine 90 µl su ile 1 nanomolara düşürüldü.

Takip eden kalite kontrol basamaklarında

FastQC (<https://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/>) programı kullanıldı. Kalite kontrol sonuçlarına göre her bir örneğin, veri miktarları, okuma kaliteleri, GC dağılımları, kmer dağılımları, olası adaptör kontaminasyonları incelendi. Kalite kontrol sonrasında düşük okuma kalitesine sahip okumalar tüm veriden çıkarıldı. Reporter-The Metagenomics biyoinformatik yazılımları kullanılarak elde edilen verilerin analizi yapılarak raporlandı, istatistik analizleri yapıldı, tablolar oluşturuldu, karşılaştırmalar yapıldı.

#### 4. BULGULAR

SPSS 22.0 Paket Programı kullanılarak değerlendirilen ve tabloları oluşturulanyarı yapılandırılmış bilgi alma sonucu bulguları.

**Tablo 4.1. Demografik Bilgiler Tablosu**

	Obez (n=15)			Zayıf (n=15)	
	n=30	n (Ort±sd)	% (Min-maks)	n (Ort±sd)	% (Min-maks)
<b>Cinsiyet</b>	Erkek	4	%26,7	3	%20
	Kadın	11	%73,3	12	%80
<b>Eğitim Durumu</b>	Yalnızca okuma yazma	1	%6,7		
	İlköğretim	8	%53,3		
	Ortaöğretim	1	%6,7	2	%13,3
	Lisans	3	%20,0	7	%46,7
	Yüksek Lisans	2	%13,3	6	%40,0
<b>Gelir Durumu</b>	Gelir=Gider	8	%53,3	9	%60,0
	Gelir<Gider	3	%20,0	1	%6,7
	Gelir>Gider	4	%26,7	5	%33,3
<b>Medeni Durum</b>	Bekar	1	%6,7	6	%40,0
	Evli	14	%93,3	9	%60,0
<b>Yaş</b>		46,53±7,87	37-68	35,80±7,97	24-52
<b>BKI</b>		31,69±3,73	26,6-41,7	19,46±1,48	16,1-22,0

Obez grubun 4 (%26,7)' ü erkek olup, 11 (%73,3)' i kadın, zayıf grubun 3(%20)'ü erkek ve 12 (%80)' i kadındır.

Obez olan bireylerin %53,3'ü ilkokul mezunu olup zayıf bireylerin %86,7' si, lisans ve yüksek lisans mezunudur. Eğitim seviyesi zayıf olma durumunu etkilemektedir.

Obez bireylerin %53,3' ünün gelir giderleri eşit, %20,0' sinin geliri giderinden az ve %26,7' sinin geliri giderinden fazladır. Zayıf bireylerin %60,0' mın geliri giderine eşit %6,7' sinin geliri giderinden az ve %33,3' ünün geliri giderinden fazladır. Zayıf bireylerin gelir durumunun daha iyi olduğu görülmektedir, eğitim seviyesi ile paralel olduğu düşünülmektedir.

30 bireyin 7 (%23,3)' si bekar, 23 (%76,7)' ü evlidir. Obez bireylerin % 6,7 'si bekar ve %93,3 'ü evlidir.

Zayıf bireylerin %40' ı bekar ve %60'ı evlidir. Evli bireylerde obezite yüzdesinin daha fazla olduğunu görülmektedir.

Obezlerin yaş ortalaması  $46,53 \pm 7,87$  olup yaş aralıkları 37 ile 68 arasında değişmektedir. Zayıfların yaş ortalaması  $35,80 \pm 7,97$ , yaş aralıkları 24 ile 52 arasında değişmektedir. Zayıf bireylerin yaş ortalamasının daha düşük olduğu ortaya çıkmaktadır. Yaş ilerledikçe obezite artmaktadır.

**Tablo 4.2. Kan Grupları-BKI Ortalaması**

	N	BKI Ortalaması $\pm$ Std sapma
<b>0 Rh-</b>	1	-
<b>0 Rh+</b>	8	$31,66 \pm 6,2$
<b>A Rh+</b>	9	$23,04 \pm 6,13$
<b>B Rh-</b>	3	$27,06 \pm 6,4$
<b>B Rh+</b>	6	$23,53 \pm 5,1$
<b>AB Rh+</b>	3	$18,8 \pm 0,5$

Kan grubuna baktığımızda 0Rh + olanların BKI sınırın daha fazla olduğu görülmektedir.

**Tablo 4.3. Obez ve Zayıf Bireylerin Tahlil Sonuçları**

Obez	n	Min-Maks	Ortalama	Standart Sapma
AKŞ	15	86-124	101,79	12,45
HOMA-IR	8	1,76-5,15	2,63	1,16
HbA1c	13	5,09-6	5,58	0,33
TSH	13	0,4-3,71	1,90	1,03
LDL	13	89-192	136,41	30,25
Zayıf	n	Min-Maks	Ortalama	Standart Sapma
AKŞ	5	82,59-95,94	89,90	4,93
HbA1c	13	4,85-5,8	5,22	0,28
TSH	12	0,91-2,88	1,58	0,56
CRP	13	0,02-1,09	0,42	0,33
Hb	14	12,6-19,4	13,95	1,81
Hct	14	37-60,8	41,72	6,05

Diyet polikliniğine başvuran danışanlardan rutin olarak istenen kan testlerine, açlık kan şekeri (AKŞ), insülin direnci testi (HOMA-IR), üç aylık şeker ortalaması (HbA1c), tiroid uyarıcı hormon (TSH), hemoğram (Hb), hematokrit (Hct), C-Reaktif protein (CRP) vs. bakılarak diyabet, hipertroidi, tbc tanısı konulmamış, insülin kullanmayan bireyler çalışmaya alınmıştır.

**Tablo 4.4. Obezite Tipini Belirleyen Bel Ölçüm Sonuçlarının Değerlendirilmesi**

Obez Bel Ölçüsü	n	Durum
Erkek	≥102	3 Riskli obezite
	<102	1
Kadın	≥88	8 Riskli obezite
	<88	3

Obez bireylerin bel ölçümleri yapılarak, sonuçlarını değerlendirdiğimizde tablo 4.4 de olduğu gibi riskli obezite dediğimiz abdominal obezitenin daha yüksek bir orana sahip olduğu görülmektedir. Kadınlarda riskli obezitenin daha fazla olduğu saptanmıştır.

**Tablo 4.5. Obez ve Zayıflarda Doğum Şekli Değerlendirmesi**

	Normal n (%)	Sezeryan n (%)	p
Obez	14 (%53,80)	1 (%25,00)	0,299
Zayıf	12 (%46,20)	3 (%75,00)	
Toplam	26 (%100,00)	4 (%100)	

\*Fisher Exact Test

Normal şekilde doğan bireylerin 14 (%53,80)' ü obez, 12 (%46,20)' si zayıf bireylerden oluşmaktadır. Sezeryan doğan bireylerin 1 (%25,00)' i obez ve 3 (%75,00)' ü zayıf bireylerden oluşmaktadır. Doğum şekli ve obezlik ya da zayıflık arasında anlamlı bir ilişki görülmemektedir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.6. Obez ve Zayıflarda Mamaya Erken Başlama**

	İlk 3 ay	6. ay	hiç	Toplam	p
Obez	1 (%7,7) (%25,0)	2 (%15,4) (%22,2)	10 (%76,9) (%83,3)	13(%100,0) (%52,0)	<b>0,018*</b>
Zayıf	3 (%25,0) (%75,00)	7 (%58,3) (%77,8)	2 (%16,7) (%16,7)	12(%100,0) (%48,0)	
Toplam	4 (%13,3) (%100,00)	9 (%30,0) (%100,00)	12 (%30,0) (%100,00)	25 (%100,0) (%100,0)	

\*Likelihood Ratio

Obez bireylerin 10 (%76,9)'u, zayıf bireylerin 2 (%16,7)'si mamaya erken başlamamışlarken, obez bireylerin 2 (%15,4)' si 6. Ay ve 1 (%7,7)' i ilk 3 ayda başlamış, zayıf bireylerin 7 (%58,3)' si 6. Ay ve 3 (%25,0)' ünün ilk 3 ayda mamaya başladıkları görülmektedir.



Mamaya erken başlama ile zayıf ve obez olma arasında anlamlı bir ilişki görülmektedir. ( $p<0,05$ ). Mamaya erken başlayanların zayıf erken başlamayanların ise obez olduğu görülmektedir. Bu beklemediğimiz ters bir ilişkidir. Erken dönem mikrobiyota oluşumuna etkisi olduğu, değişen beslenme durumu nedeniyle bunu yetişkinlikte göremediğimiz veya araştırmaya katılanların sayısının az olmasına bağlı olabileceği söylenebilir.

**Tablo 4.7. Obez ve Zayıflarda Anne Sütü Alım Süresi**

	3-6ay	9 ay	12 ve daha fazla	Toplam	p
Obez	2 (%13,3) (%25,0)	2 (%13,3) (%33,3)	11 (%73,4) (%68,7)	15 (%100,0) (%50,0)	0,079
Zayıf	6 (%40,0) (%75,0)	4 (%26,7) (%66,7)	5 (%33,3) (%31,3)	15 (%100,0) (%50,0)	
Toplam	8 (%26,7) (%100,0)	6 (%20,0) (%100,0)	16 (%53,3) (%100,0)	30 (%100,0) (%100,0)	

\*Likelihood Ratio

Anne sütü alım süresi 12 ay ve daha fazla olanların %68,7' si obez ve %31,3' ü zayıftır. Anne sütü alım süresi 3-6 ay olan bireylerin %66,7' si zayıf iken %33,3' ü obezdir. Anne sütü alım süresi 9 ay olan bireylerin %33,3'ü obez ve %66,7 'si zayıftır.

Obez bireylerin %73,4' ü zayıf bireylerin %33,3' ü 12 ay ve daha fazla anne sütü aldığı görülmektedir.

Anne sütü alım süresi ile obezlik ya da zayıflık arasında bir ilişki bulunamamıştır ( $p>0,05$ ). İstatiksel olarak anlamlı sonuç olmasada anne sütünü 9 ay alanların %66,7' sinin zayıf olduğu görülmektedir.

**Tablo 4.8. Obez ve Zayıflarda Bebeklik Kilo**

	Kilolu	Normal	Zayıf	Toplam	p
Obez	3 (%20,0) (%42,9)	7 (%46,7) (%50,0)	5 (%33,3) (%55,6)	15 (%100,0) (%50,0)	0,88
Zayıf	4 (%26,7) (%57,1)	7 (%46,7) (%50,0)	4 (%26,6) (%44,4)	15(%100,0) (%50,0)	
Toplam	7 (%23,3) (%100,0)	14 (%46,7) (%100,0)	9(%30,0) (%100,0)	30 (%100,0) (%100,0)	

\*Likelihood Ratio

Obez bireylerin 3 (%20,0)' ü kilolu, 7 (%46,7)' si normal ve 5 (%33,3)' i zayıf iken, zayıf bireylerin 4 (%26,7)' ü kilolu, 7 (%46,7)' si normal ve 4 (%26,6)' ünün zayıf olduğu görülmektedir.

Bireylerin bebeklik kiloları ile obez ve zayıf olma durumları arasında anlamlı bir ilişki görülmemektedir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.9. Obez ve Zayıflarda Bebeklik Antibiyotik Kullanımı**

	Kullanılmış		Kullanılmamış	Toplam	p
Obez	5 (%33,3)	(%41,7)	10 (%66,7) (%58,8)	15 (%100,00) (%51,7)	0,324
Zayıf	7 (%50,0)	(%58,3)	7 (%50,0) (%41,2)	14 (%100,00) (%48,3)	
Toplam	12 (%41,4)	(%100,00)	17 (%58,6) 100,00)	29 (%100,00) (%100,00)	

\*Fisher Exact Test

Obez bireylerin 10 (%66,7)' u ve zayıf bireylerin 7 (%50,0)' si bebeklikte antibiyotik kullanmamış, obezlerin 5 (%33,3)' i, zayıfların 7 (%50,0)' si bebeklikte antibiyotik kullanmıştır. Bebeklikte antibiyotik kullanımı ile zayıf ve obez olma arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.10. Obez ve Zayıflarda Bebek-Çocuklukta Balık Tüketimi**

		Az	Çok	Hiç	Toplam	p
Bebek-Balık Tüketimi	Obez	5 (%33,3) (%35,7)	2 (%13,3) (%50,0)	8 (%53,4) (%66,7)	15 (%100,0) (%50,0)	0,284
	Zayıf	9 (%60,0) (%64,3)	2 (%13,3) (%50,0)	4 (%26,7) (%33,3)	15 (%100,0) (%50,0)	
	Toplam	14 (%46,7) (%100,0)	4 (%13,3) (%100,0)	12 (%40,0) (%100,0)	30 (%100,0) (%100,0)	
Çocuk-Balık Tüketimi	Obez	8 (%53,3) (%47,1)	3 (%20,0) (%50,0)	4 (%26,7) (%57,1)	15 (%100,0) (%50,0)	0,904
	Zayıf	9 (%60,0) (%52,9)	3 (%20,0) (%50,0)	3 (%20,0) (%42,9)	15 (%100,0) (%50,0)	
	Toplam	17 (%56,7) (%100,0)	6 (%20,0) (%100,0)	7 (%23,3) (%100,0)	30 (%100,0) (%100,0)	

\*Likelihood Ratio

Obez bireylerin 5 (%33,3)' i bebeklikte az balık tüketirken 2 (%13,3)' si çok tüketmiş ve 8 (%53,4)' i hiç balık tüketmemiştir. Zayıf bireylerin 9 (%60,0)' u az balık tüketirken, 2 (%13,3)' si çok balık tüketmiş ve 4 (%26,7)' ü hiç balık tüketmemiştir. Bebeklikte balık tüketimi ile obez ve zayıf olma durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p>0,05$ ).

Obez bireylerin 8 (%53,3)' i çocuklukta az balık tüketirken 3 (%20,0)' ü çok tüketmiş ve 4 (%26,7) ü hiç balık tüketmemiştir. Zayıf bireylerin 9 (%60,0)' u az balık tüketirken, 3 (%20,0)' ü çok balık tüketmiş ve 3 (%20,0)' ü hiç balık tüketmemiştir. Çocuklukta balık tüketimi ile obez ve zayıf olma durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.11. Yetişkinlikte Balık Tüketimi**

	Evet	Hayır	Toplam	p
Obez	6 (%40,0) (%75,0)	9 (%60,0) (%58,8)	15 (%100,0) (%50,0)	0,107
Zayıf	2 (%13,3) (%25,0)	13 (%86,7) (%59,1)	15 (%100,0) (%50,0)	
Toplam	8 (%26,7) (%100,0)	22 (%73,3) (%100,0)	30 (%100,0) (%100,0)	

\*Fisher Exact Test

Yetişkinlikte obez bireylerin 6 (%40,0)'sı balık tüketmiş ve 9 (%60,0)' u tüketmemiştir, zayıf bireylerin 2 (%13,3)' si balık tüketmiş 13 (%86,7)' ü tüketmemiştir. Yetişkinlikte balık tüketme ile obez ve zayıf olma durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.12. Çocuklukta Paketli Ürün, Kurubaklagil ve Fastfood Kullanımı**

	Az	Çok	Hiç	Toplam	p	
Paketli Ürün	Obez	7 (%46,7) (%46,7)	0 (%0,00) (%0,00)	8 (%53,3) (%80,0)	15(%100,0) (%51,7)	<b>0,013*</b>
	Zayıf	8 (%57,1) (%53,3)	4 (%28,6) (%100,00)	2 (%14,3) (%20,0)	14(%100,0) (%48,3)	
	Toplam	15 (%100,00)	4 (%100,00)	10 (%100,00)	29	
Kurubaklagil	Obez	2 (%13,3) (%28,6)	11 (%73,3) (%52,4)	2 (%13,3) (%100,0)	15(%100,0) (%50,0)	0,126
	Zayıf	5 (%33,3) (%71,4)	10 (%66,7) (%47,6)	0 (%0,0) (%0,0)	15(%100,0) (%50,0)	
	Toplam	7 (%23,3) (%100,0)	21(%70,0) (%100,0)	2 (%6,7) (%100,0)	30(%100,0) (%100,0)	
Fastfood	Obez	2 (%13,3) (%25,0)		13 (%86,7) (%59,1)	15(%100,0) (%50,0)	0,107
	Zayıf	6 (%40,0) (%75,0)		9 (%60,0) (%40,9)	15(%100,0) (%50,0)	
	Toplam	8 (%26,7) (%100,00)		22 (%73,3) (%100,00)	30(%100,0) (%100,0)	

\*Likelihood Ratio

Obez bireylerin 7 (%46,7)' si çocuklukta az paketli ürün kullanırken 8 (%53,3)' i hiç kullanmamış, zayıf bireylerin ise 8 (%57,1)' i az kullanırken 4 (%28,6)' ü çok ve 2 (%14,3) si hiç kullanmamıştır.

Çocuklukta paketli ürün kullanımı ile obez ve zayıf olma durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

Obez bireylerin 2 (%13,3)' si çocuklukta az kurubaklagil tüketirken, 11 (%73,3) i çok, 2 (%13,3)' si hiç tüketmemiş, zayıf bireylerin ise 5 (%33,3)' i az tüketmişken 10 (%66,7)' u çok tüketmiştir.

Çocuklukta kurubaklagil tüketimi ile obez ve zayıf olma durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p>0,05$ ).

Obez bireylerin 2 (%13,3)' si çocuklukta az fastfood tüketmişken 13 (%86,7)' ü hiç tüketmemiş, zayıf bireylerin ise 6 (%40,0)' sı az tüketmişken 9 (%60,0)'u hiç tüketmemiştir.

Çocuklukta fastfood tüketimi ile obez ve zayıf olma durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.13. Yetişkinlikte Fast-Food, Süt-Yoğurt, Kırmızı Et, Sebze, Meyve ve Yağlı Tohum Tüketimi**

		Ayda 1	Günaşırı	Haftada 1-2	Hergün	Hiç	Toplam	
Fastfood	Obez	3 (%21,4) (%30,0)	1 (%7,2) (%100,0)	0 (%0,0) (%0,0)		10 (%71,4) (%76,9)	14(%100,0) (%48,3)	<b>0,04*</b>
	Zayıf	7 (%46,7) (%70,0)	0 (%0,0) (%0,0)	5 (%33,3) (%100,0)		3 (%20,0) (%23,1)	15(%100,0) (%51,7)	
	Toplam	10 (%34,5) (%100,0)	1 (%3,45) (%100,0)	5 (%17,2) (%100,0)		13 (%44,8) (%100,0)	29(%100,0) (%100,0)	
Süt-Yoğurt	Obez	1 (%6,7) (%33,3)	3 (%20,0) (%50,0)	4(%26,6) (%57,1)	7 (%46,7) (%50,0)		15(%100,0) (%50,0)	0,923
	Zayıf	2 (%13,3) (%66,7)	3(%20,0) (%50,0)	3 (%20,0) (%42,9)	7 (%46,7) (%50,0)		15(%100,0) (%50,0)	
	Toplam	3 (%10,0) (%100,0)	6 (%20,0) (%100,0)	7 (%23,3) (%100,0)	14 (%46,7) (%100,0)		30(%100,0) (%100,0)	
Kırmızı Et	Obez	2 (%13,3) (%50,0)	2 (%13,3) (%25,0)	9 (%60,1) (%69,2)	2 (%13,3) (%50,0)	0 (%0,0) (%0,0)	15(%100,0) (%50,0)	0,244
	Zayıf	2 (%13,3) (%50,0)	6 (%40,0) (%75,0)	4 (%26,7) (%30,8)	2 (%13,3) (%50,0)	1 (%6,7) (%100,0)	15(%100,0) (%50,0)	
	Toplam	4 (%13,3) (%100,0)	8 (%26,7) (%100,0)	13 (%43,3) (%100,0)	4 (%13,3) (%100,0)	1 (%3,3) (%100,0)	30(%100,0) (%100,0)	
Sebze	Obez		4 (%26,7) (%40,0)	4 (%26,7) (%66,7)	7 (%46,6) (%58,3)	0 (%0,0) (%0,0)	15(%100,0) (%51,7)	0,381
	Zayıf		6 (%42,8) (%60,0)	2 (%14,3) (%33,3)	5 (%35,7) (%41,7)	1 (%7,2) (%100,0)	14(%100,0) (%48,3)	
	Toplam		10(%34,5) (%100,00)	6 (%20,7) (%100,00)	12(%41,4) (%100,0)	1(%3,4) (%100,00)	29(%100,0) (%100,0)	
Meyve	Obez	2 (%14,3) (%50,0)	2 (%14,3) (%40,0)	1 (%7,2) (%25,0)	9 (%64,2) (%56,3)		14(%100,0) (%48,3)	0,577
	Zayıf	2 (%13,3) (%50,0)	3 (%20,0) (%60,0)	3 (%20,0) (%75,0)	7 (%46,7) (%43,7)		15(%100,0) (%51,7)	
	Toplam	4 (%100,0) (%13,8)	5(%100,0) (%17,2)	4 (%100,0) (%13,8)	16 (%100,0) (%55,2)		2(%100,0) (%100,0)	
Yağlı Tohum	Obez	3(%21,4) (%75,0)	0 (%0,00) (%0,00)	5 (%35,8) (%50,0)	3 (%21,4) (%100,0)	3 (%21,4) (%42,8)	14(%100,0) (%50,0)	0,054
	Zayıf	1 (%7,1) (%25,0)	4 (%28,6) (%100,0)	5 (%35,7) (%50,0)	0 (%0,0) (%0,0)	4 (%28,6) (%57,2)	14(%100,0) (%50,0)	
	Toplam	4 (%14,3) (%100,0)	4 (%14,3) (%100,0)	10 (%35,7) (%100,0)	3 (%10,7) (%100,0)	7(%25,0) (%100,0)	28(%100,0) (%100,0)	

Obez olan bireylerin 3 (%21,4)' ü yetişkinlikte ayda 1 kere fastfood tüketirken, 1 (%7,2)' i gün aşırı, 10 (%71,4)' u hiç tüketmemiştir. Zayıf olan bireylerin 7 (%46,7)' si ayda 1 kere fastfood tüketirken, 5 (%33,3)'ü haftada 1 gün ve 3 (%20,0)' ü hiç tüketmemektedir.

Yetişkinlikte fastfood tüketme durumu ile obez ve zayıf olma durumu arasında anlamlı bir ilişki görülmektedir ( $p < 0,05$ ).

Bireylerin yetişkinlikte süt-yoğurt, kırmızı et, sebze, meyve ve yağlı tohum tüketimi ile obez ya da zayıf olma durumları ile bir ilişkisi yoktur ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 4.14. Yetişkinlerde Probiyotik Ürün Kullanımı**

	Evet	Hayır	Toplam	p
Obez	7 (%46,7) (%46,7)	8 (%53,3) (%53,3)	15 (%100,0) (%50,0)	0,715
Zayıf	8 (%53,3) (%53,3)	7 (%46,7) (%46,7)	15 (%100,0) (%50,0)	
Toplam	15 (%50,0) (%100,0)	15 (%50,0) (%100,0)	30 (%100,0) (%100,0)	

\*Pearson Chi-Square

Obez bireylerin 7 (%46,7)' si probiyotik ürün kullanırken 8 (%53,3)' i kullanmamaktadır.

Zayıf bireylerin 8 (%53,3)' i kullanırken 7 (%46,7)' si kullanmamaktadır. Probiyotik kullanımı ile obez ve zayıf olma durumu arasında anlamlı bir ilişki yoktur ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 4.15. Yetişkinlerde İlave Probiyotik Ürün Kullanımı**

	Evet	Hayır	Toplam	p
Obez	3 (%20,0) (%60,0)	12 (%80,0) (%48,0)	15 (%100,0) (%50,0)	0,50
Zayıf	2 (%13,3) (%40,0)	13 (%86,7) (%52,0)	15 (%100,0) (%50,0)	
Toplam	5 (%100,00) (%16,7)	25 (%100,00) (%83,3)	30 (%100,0) (%100,0)	

\*Fisher Exact Test

Obez bireylerin 3 (%20,0)'ü ilave probiyotik ürün kullanırken 12 (%80,0)' si kullanmamaktadır.

Zayıf bireylerin 2 (%13,3)' si kullanırken 13 (%86,7)' ü kullanmamaktadır. İlave probiyotik kullanımı ile obez ve zayıf olma durumu arasında anlamlı bir ilişki yoktur ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 4.16. Yetişkinlerde Probiyotik Kullanımı ve Alerji**

		Alerji			
		Evet	Hayır	Toplam	p
Probiyotik Ürün Kullanımı	Evet	1 (%6,7) (%50,0)	14 (%93,3) (%50,0)	15 (%100,0) (%50,0)	0,75
	Hayır	1 (%6,7) (%50,0)	14 (%93,3) (%50,0)	15 (%50,0) (%100,0)	
Toplam		2 (%6,67) (%100,00)	28 (%93,3) (%100,00)	30 (%100,0) (%100,0)	

\*Fisher Exact Test

Probiyotik ürün kullananların 1 (%6,7)' inin alerjisi var iken 14 (%93,3)' ünün alerjisi yoktur.

Probiyotik ürün kullanmayanların 1 (%6,7)' i alerjisi var iken 14 (%93,3)' ünün alerjisi yoktur.

Probiyotik ürün kullanımı ile alerji durumu arasında anlamlı bir ilişki yoktur ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.17. Yetişkinlerde Probiyotik Kullanımı ve Bağırsak Tembelliği**

		Bağırsak Tembelliği			
		Evet	Hayır	Toplam	p
Probiyotik Ürün Kullanımı	Evet	4 (%26,7) (%57,1)	11 (%73,3) (%47,8)	15 (%100,0) (%50,0)	0,500
	Hayır	3 (%20,0) (%42,9)	12 (%80,0) (%52,2)	15 (%100,0) (%50,0)	
Toplam		7 (%23,3) (%100,00)	23 (%76,7) (%100,00)	30 (%100,0) (%100,0)	

\*Fisher Exact Test

Probiyotik ürün kullananların 4 (%26,7)' ünün bağırsak tembelliği var iken 11 (%73,3)' inin bağırsak tembelliği yoktur.

Probiyotik ürün kullanmayanların 3 (%20,0)' ünün bağırsak tembelliği var iken 12 (%80,0)' inin bağırsak tembelliği yoktur.

Probiyotik ürün kullanımı ile bağırsak tembelliği arasında anlamlı bir ilişki yoktur ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.18. Çocuklukta Yağ Tüketimi ile Yetişkinlikte Pişirme Yöntemi Tercihi**

			Buğulama	Fırlama	Haşlama	Kızartma	Toplam	p
Obez	Çocuklukta Yağ Tüketimi	Yağlı Besin Sevmeme	2 (%33,3)	3 (%50,0)	0 (%0,0)	1 (%16,7)	6 (%100,0)	<b>0,008*</b>
		Yağlı Kızartma	0 (%0,0)	1 (%11,11)	6 (%66,67)	2 (%22,2)	9 (%100,0)	
		Toplam	2 (%13,33)	4 (%26,67)	6 (%40,00)	3 (%20,00)	15 (%100,0)	
Zayıf	Çocuklukta Yağ Tüketimi	Yağlı Besin Sevmeme		2 (%66,7)	1 (%33,3)	0 (%0,0)	3 (%100,0)	0,155
		Yağlı Kızartma		2 (%16,7)	6 (%50,0)	4 (%33,3)	12 (%100,0)	
		Toplam		4 (%26,67)	7 (%46,7)	4 (%26,67)	15 (%100,0)	
Toplam	Çocuklukta Yağ Tüketimi	Yağlı Besin Sevmeme	2 (%22,2)	5 (%55,56)	1 (%11,11)	1 (%11,11)	9 (%100,0)	<b>0,004*</b>
		Yağlı Kızartma	0 (%0,0)	3 (%14,3)	12 (%57,1)	6 (%28,6)	21 (%100,0)	
		Toplam	2 (%6,7)	8 (%26,7)	13 (%43,3)	7 (%23,3)	30 (%100)	

Obez olan bireylerde çocuklukta yağlı besin sevmeyenlerin 1 (%16,7)' i yetişkinlikte kızartma severken, zayıf olan bireylerde çocuklukta yağlı kızartma sevenlerin 2 (%22,2)' si yetişkinlikte kızartma sevmektedir. Çocuklukta yağlı besin tüketimi ile yetişkinlikte yağlı besin tüketme arasında anlamlı bir ilişki görülmüştür ( $p<0,05$ ).

Zayıf olan bireylerde çocuklukta yağlı besin tüketimi ile yetişkinlikte yağlı besin tüketme arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir ( $p>0,05$ ).

Çocuklukta yağlı besin sevmeyenlerin 1 (%11,11)' i pişirme yöntemi olarak kızartma tüketirken 5 (%55,56)'i fırınlama ve 2 (%22,22)'si buğulama yöntemini kullanmaktadır. çocuklukta yağlı kızartma tüketenlerin 12 (%57,1)' si pişirme yöntemi olarak haşlama, 6 (%28,6)'sı kızartma, 3 (%14,3)' ü fırınlama yöntemini kullanmaktadır. Çocuklukta yağlı besin tüketim durumu ile yetişkinlikte pişirme yöntemi arasında da anlamlı bir ilişki görülmektedir ( $p<0,05$ ).

**Tablo 4.19. Yetişkinlerde Beslenme Bilgisi Alma ve Cinsiyet İlişkisi**

		Erkek	Kadın	Toplam	p
Beslenme Yardım	Evet	1 (%8,3)	11 (%91,7)	12 (%100,0)	0,162

Kadınların beslenme bilgisi almak için daha çok yardım aldıkları görülmektedir.

**Gaita Numelerine Ait Bulgular** Proje kapsamında, 30 bireye ait gaita numunesinin mikrobiyal popülasyon sıklıkları, 16SrRNA tabanlı metagenomik analiz

yöntemi ile (NGS) belirlenmiştir. En sık görülen filumların obez ve zayıf bireyler için listelenmesi ve karşılaştırması yapılmıştır. Firmicutes/Bacteroidetes bakılmış, bakteri biyoçeşitliliği ve bolluğu karşılaştırılmış farkın anlamlı olma durumu ele alınmıştır. Gaita numunelerinin fenotip özellikleri (cinsiyet ve beden kitle indeksi) ile mikrobiyal içerikleri karşılaştırılmıştır. Ayrıca, görülme sıklığı açısından korelasyon gösteren taksonlar tespit edilip yazılmıştır. Gaita örneklerinin makroskobik ve mikroskobik inceleme sonucu değerler listelenmiştir. Mikroskopda karbonhidrat, yağ, protein emilimi çok sayıda alanda taranıp yazılmıştır. Tablo 4.20’ de Numune adları ve özellikleri gösterilmiştir. Protein tüm örneklerde sıfır olduğu için tabloda gösterilmemiştir. Ph değerleri not edilmiştir.

**Tablo 4.20. Numune adları ve özellikleri**

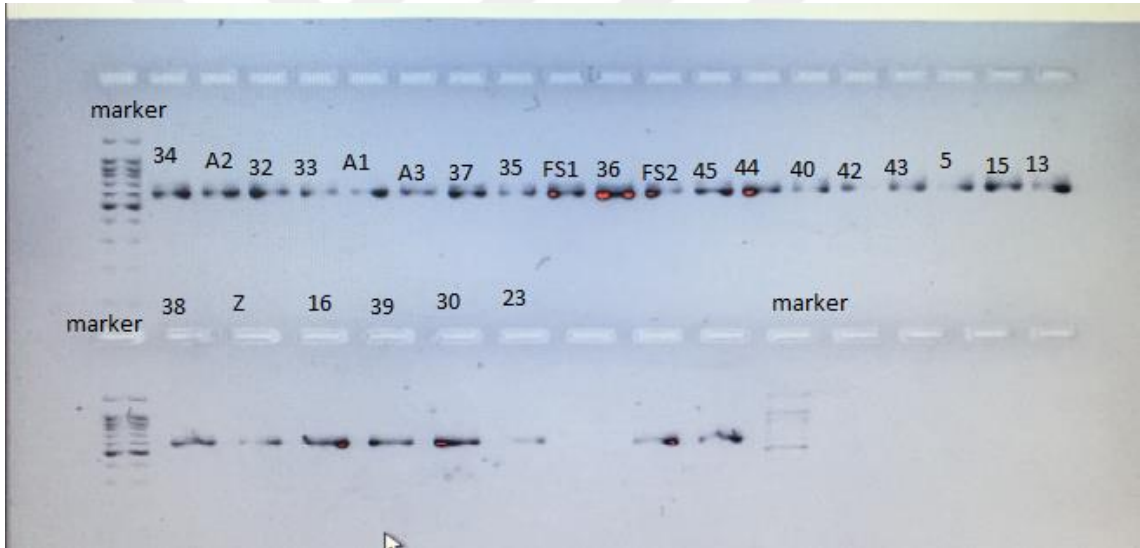
Form no	Kan grubu	Cinsiyet	Yaş	Boy	Kilo	BMI	Grup	Ekstra ksiyon no	pH	Renk	Kıvam	Nişasta	Yağ	Protein
1	ORH+	kadın	54	152	80	34,7	Obez	A1	7	Kahverengi	Normal	0	0	0
2	ORH+	kadın	39	173	89	29,7	O	A2	6,5	Kahverengi	Normal	0	0	0
3	BRh+	kadın	43	165	84,7	31,1	O	A3	7,2	Kahverengi	Normal	0	0	0
4	Arh+	kadın	37	158	75	30,1	O	32	6,3	Kahverengi	Normal	0	0	0
5	Orh+	kadın	47	150	80	36,2	O	33	7,2	Koyu kahverengi	Normal	0	0	0
6	Orh+	kadın	42	166	87	31,4	O	34	6,4	Kahverengi	Normal	0	0	0
7	Orh+	kadın	47	152	96	41,7	O	35	7	Kahverengi	Normal	1-2	0	0
8	Orh+	erkek	52	173	88	29,4	O	36	7	Kahverengi	Sert	2-3	2-3	0
9	Arh+	kadın	45	159	87,1	34,5	O	37	6,5	Kahverengi	Normal	0	2-3	0
10	Orh+	kadın	52	150	45	20,1	Zayıf	38	6,7	Açık kahverengi	Normal	0	2-3	0
11	Brh+	kadın	46	172	61	20,5	Z	B6	6,8	Kahverengi	Normal	0	0	0
12	Orh+	kadın	41	168	85	30,1	O	J7	6,8	Kahverengi	Normal	0	0	0
13	Arh+	erkek	36	159	54	20,5	Z	I16	8,5	Koyu kahverengi	Sert	0	1-2	0
14	Arh+	kadın	40	158	65	26,6	O	39	7	Kahverengi	Normal	0	0	0
15	BRh-	kadın	45	151	68	29,5	O	40	7,5	Kahverengi	Normal	4-5	1-2	0
16	ABRh+	kadın	30	175	56	18,2	Z	42	6,5	Kahverengi	Normal	4-5	0	0
17	ABRh+	kadın	43	168	52	19,1	Z	43	7,1	Kahverengi	Normal	0	1-2	0
18	Arh+	erkek	40	168	57	20,1	Z	44	7	Kahverengi	Normal	0	0	0
19	BRh+	erkek	54	165	80	29,3	O	45	7,4	Kahverengi	Normal	0	0	0
20	BRh-	erkek	44	177	100	31,9	O	FS2	7,1	Kahverengi	Normal	0	1-2	0
21	BRh+	erkek	68	155	70	29,2	O	FS1	7	Kahverengi	Normal	0	0	0
22	BRh+	kadın	34	157	50	20,3	Z	Z	6,8	Kahverengi	Normal	0	0	0
23	Arh+	kadın	38	172	61	20,5	Z	5	8	Kahverengi	Normal	0	0	0
24	Brh+	kadın	32	173	58	19,6	Z	15	6,5	Kahverengi	Normal	0	0	0
25	Brh+	erkek	44	180	66	20,5	Z	J30	6,5	Kahverengi	Normal	0	0	0
26	Arh+	kadın	24	157	54,2	22	Z	13	6,8	Kahverengi	Normal	0	0	0
27	ORh-	kadın	32	163	49	18,5	Z	23	7	Kahverengi	Normal	0	0	0
28	ABRh+	kadın	25	165	49	18,5	Z	16	6,5	Kahverengi	Normal	0	0	0
29	Arh+	kadın	29	153	41	17,5	Z	30	6,8	Kahverengi	Normal	0	0	0
30	Arh+	kadın	32	165	44	16,1	Z	N14	7,5	Kahverengi	Normal	0	0	0



Sonuçlara bakıldığında zayıf ve obez deneklerin gaita örnekleri görünümünde, renk, kıvam açısından çok fazla fark görülmemiştir. Sağlıklı gaita Ph referans değeri kaynaklarda 6.5-7.5 olarak verilmektedir. Bizim deneklerimizde zayıf hastalarımızdan bir tanesi 8, bir diğeri 8.5 olarak alkali bulunmuştur. Diğer denekler oldukça benzerdir. Bunu da beslenme şekillerinin benzer olmasıyla yorumlayabiliriz.

### PCR Çalışması bulguları

Yeni Nesil Sekanslama öncesi örneklerin çalışmaya değer olup olmadıklarını anlamak için, ampikon uzunluğu ölçülmüştür. Bu amaçla % 2'lik agaroz jelle, jel elektroforez yöntemi ile ortalama ampikon uzunluğu belirlenmiştir. Buradan 630 basçifti olarak görüntü alınmıştır. (Şekil 4.1)' de jel görüntüsü gösterilmiştir. (Jel elektroforezde istenen ampikon uzunluğu görüldüğünde Illumina MiSeq kartuju eritilmiştir).



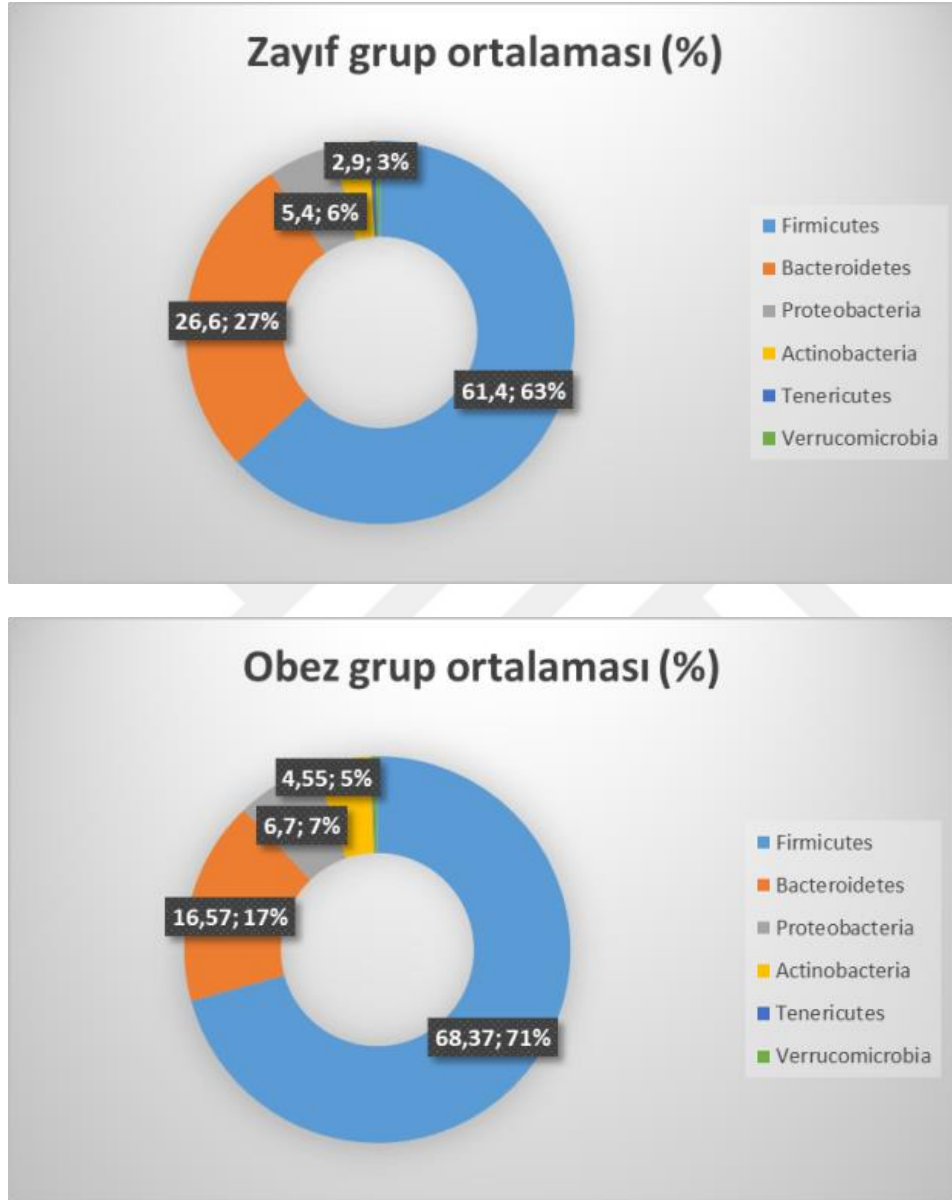
Şekil 4.1. Jel görüntüsü , son ampikon boyu

(Yüklenen markerlar referans olarak alınmaktadır)

**Analiz Yaklaşımları ve Sonuçların Beden Kitle İndeksi (BKI) İlişkilendirmesi** Numunelerde obez ve zayıf bireylere ait mikrobiyota profili çıkarılmış, Firmicutes/Bacteroidetes oranına bakılmış bunlar kıyaslanmıştır. Bakteri bolluğu ve çeşitliliği açısından karşılaştırmalar yapılmış anlamlı olup olmadığına bakılmıştır. Numunelerde tespit edilen her bir taksonun sıklık değerleri ile numunelerin önceden hesaplanmış beden kitle indeks değerleri (BKI) arasındaki ilişki, Pearson korelasyon testi ile hesaplanmış ve Bonferroni düzeltmesi gerçekleştirilmiştir. İlişkilendirme çalışmaları

her bir taksonomik basamak (Phylum, Class, Order, Family, Genus, Species) için tekrarlanmış ve en yüksek korelasyon gösteren taksonlar tablolarında gösterilmiştir.

#### Bulgularda en sık görülen phylumlardan dağılımı



**Şekil 4.2. En Sık Tespit Edilen phylumlardan İki Grup Arasındaki Dağılımları**

Şekil 4.2 deki grafikde ve aşağıdaki 4.21 nolu tabloda obez ve zayıf bireylerde en çok görülen bakterilerin oranları verilmiştir. Bu karşılaştırmada sadece Bacteroidetes oranının zayıf bireylerde % 26,6, obez bireylerde %16,57 olduğu ve aradaki farkın anlamlı olduğu görülmüştür.

**Tablo 4.21. En Sık Tespit Edilen Filumların İki Grup Arasındaki Dağılımları ve Karşılaştırılması**

Filum	Obez grup ortalaması (%)	Zayıf grup ortalaması (%)	P
Firmicutes	68,37	61,35	0,08
Bacteroidetes	16,57	26,6	0,01
Proteobacteria	6,7	5,38	0,24
Actinobacteria	4,55	2,93	0,14
Tenericutes	0,13	0,45	0,59
Verrucomicrobia	0,38	0,42	0,44

Obez ve zayıf grup arasındaki mikrobiyota farklılığında Firmicutes, Proteobacteria, Actinobacteria, Tenericutes, Verrucomicrobia yüzdeleri anlamlı görülmemiş, Bacteroidetes yüzdesi obez grupta %16,57, zayıf grupta %26,6 ile aradaki fark anlamlı bulunmuştur (p 0.01). Bazı obez bireylerin Bacteroidetes oranları özellikle çok düşük bulunmuş, bu bireylere ait demografik özellikler incelenmiştir.

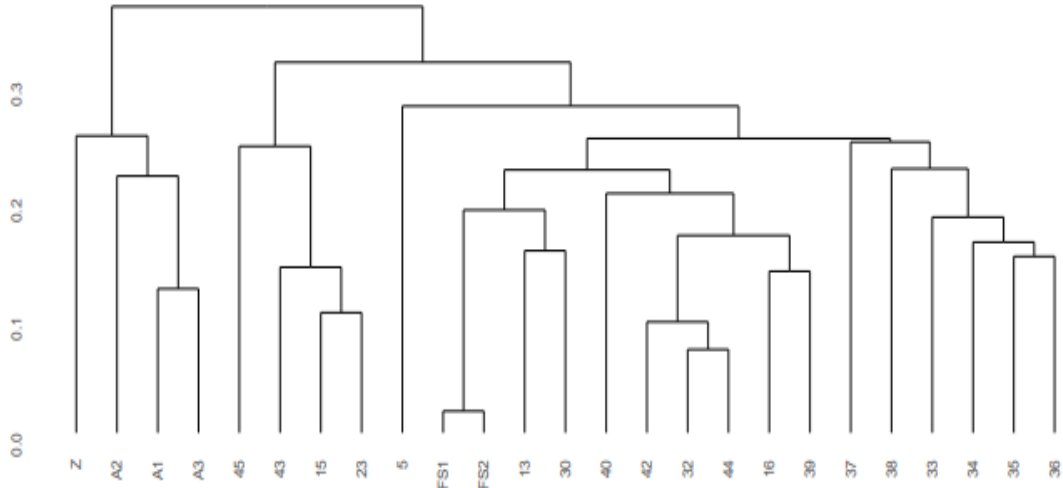
**Tablo 4.22. Obez Hastalardan Bacteroidetes Oranı Çok Düşük Olan Bireylerin Demografik Özellikleri**

No	BKI	Cinsiyet	Yaş	Kan Grubu	Eğitim Durumu	Medeni Durum	Meslek	Anne sütü	Bebeklik kilo
5(33)	36.2	K	47	0Rh+	Orta öğ	Evli	Temizlikci	12 ay	Kilolu
6(34)	31.4	K	42	0Rh+	İlk öğ.	Evli	Ev ha.	12 ay	Zayıf
7(35)	41.7	K	47	0Rh+	Okur-yazar	Evli	Ev ha.	6 ay	Normal
8(36)	29.4	E	52	0Rh+	Yüksek lisans	Evli	Doktor	9 ay	Normal
9(37)	34.5	K	45	ARh+	İlk öğ.	Evli	Ev ha.	6 ay	Zayıf
11(39)	26.6	K	40	ARh+	Lisans	Evli	Muhasebe	12 ay	Zayıf
12(40)	29.5	K	45	BRh-	İlk öğ.	Evli	Temizlikci	12 ay	Kilolu

Bu özelliklere baktığımızda kan grubunun çoğunluk 0Rh+ olması dışında bir özellik yoktur. Beklenmeyen bir durum 33(436), 36(485), 37(470), 40(402) çalışma kodu olan obez hastaların parantez içinde verilen Simpson endeksi ortalamalarına göre

biyoçeşitlilik ve bakteri bolluğunun zayıf hastalardan çok fazla olmasıdır. Bu konu daha fazla araştırılmalıdır. Tablo 4.23 de olduğu gibi hiyerarşik kümeleme de benzer mikrobiyal profil dağılımı gösteren örnekler birbirine yakın dallarda gösterilmektedir.

**Tablo 4.23.** Hiyerarşik Kümeleme



**Tablo 4.24.** Firmicutes/Bacteroidetes Oranının Her İki Gruptaki Değeri ve Karşılaştırılması

Grup	Ortalama	Standart Sapma	En düşük değer	En yüksek değer	P
Obez (n=15)	25.77	41.8	1.72	159.43	0,025
Zayıf (n=15)	2.97	2.0	0.6	7.9	

Obez ve zayıf bireylere ait mikrobiyota profilinde Firmicutes/Bacteroidetes anlamlı bulunmuştur (p 0,025). Obezlerde bulunan ortama (25,77), zayıflarda bulunan ortalama (2,97)'den fazladır.

**Tablo 4.25.** Gruplar arasında biyoçeşitlilik endekslerinin karşılaştırılması

Grup	Ortalama	Shannon endeksi Standart sapma	P	Ortalama	Simpson endeksi Standart sapma	P	Ortalama	Tür Sayısı Standart sapma	P
Obez n=15	<b>3,37</b>	<b>0,49</b>		<b>0,9</b>	<b>0,05</b>		<b>369,1</b>	<b>72,3</b>	
Zayıf n=15	<b>3,52</b>	<b>0,38</b>	<b>0,162</b>	<b>0,92</b>	<b>0,04</b>	<b>0,28</b>	<b>313,8</b>	<b>51</b>	<b>0,01</b>

Diper ülkelerde görüldüğünün aksine zayıflarda değil, obezlerde biyoçeşitlilik ve bakteri bolluğu dikkat çekmektedir, zayıflara göre fazladır ve anlamlıdır (p 0,01).

### Taksonların BKİ Değerleri ile Korelasyonu

Çalışma kapsamında, 30 farklı gaita örneğine ait mikrobiyal popülasyon sıklıkları, 16SrRNA tabanlı metagenomik analiz yöntemi ile belirlenmiştir. Bu tablolarda ilgili örneklerin taksonlarının BKİ değerleri ile korelasyonları gösterilmiştir.

**Tablo 4.26. Phylum Taksonlarının BKİ Değerleri ile Korelasyonları**

Takson	Korelasyon Katsayısı	İstatistik	P Değeri	Alt Güven Aralığı	Üst Güven Aralığı	Düzeltilmiş P Değeri
Bacteroidetes	-0.4070	-2.1371	0.0434	-0.6910	-0.0142	1
Thermodesulfobacteria	0.3267	1.6578	0.1109	-0.0786	0.6393	1
Crenarchaeota	0.2989	1.5024	0.1466	-0.1091	0.6207	1
Tenericutes	-0.2901	-1.4536	0.1596	-0.6147	0.1187	1
Chrysiogenetes	0.2554	1.2669	0.2179	-0.1554	0.5909	1
Actinobacteria	0.2523	1.2505	0.2237	-0.1586	0.5888	1
Caldiserica	0.2509	1.2432	0.2263	-0.1601	0.5878	1
Firmicutes	0.2003	0.9804	0.3371	-0.2116	0.5518	1
Euryarchaeota	0.1969	0.9633	0.3454	-0.2149	0.5493	1
Chlorobi	0.1896	0.9261	0.3640	-0.2222	0.5440	1

**Tablo 4.27. Class Taksonlarının BKİ Değerleri ile Korelasyonları**

Takson	Korelasyon Katsayısı	İstatistik	P Değeri	Alt Güven Aralığı	Üst Güven Aralığı	Düzeltilmiş P Değeri
Erysipelotrichi	0.5593	3.2355	0.0037	0.2107	0.7817	0.1864
Bacteroidia	-0.4137	-2.1796	0.0398	-0.6952	-0.0223	1.0000
Leptospirae	0.3677	1.8961	0.0706	-0.0321	0.6660	1.0000
Thermodesulfobacteria	0.3282	1.6661	0.1093	-0.0769	0.6403	1.0000
Bacilli	0.3207	1.6241	0.1180	-0.0852	0.6354	1.0000
Thermoprotei	0.2961	1.4865	0.1507	-0.1122	0.6188	1.0000
Mollicutes	-0.2892	-1.4490	0.1608	-0.6142	0.1196	1.0000
Chrysiogenetes	0.2553	1.2664	0.2180	-0.1555	0.5908	1.0000
Actinobacteria	0.2528	1.2531	0.2228	-0.1581	0.5891	1.0000
Caldisericia	0.2509	1.2432	0.2263	-0.1601	0.5878	1.0000

**Tablo 4.28. Order Taksonlarının BKİ Değerleri ile Korelasyonları**

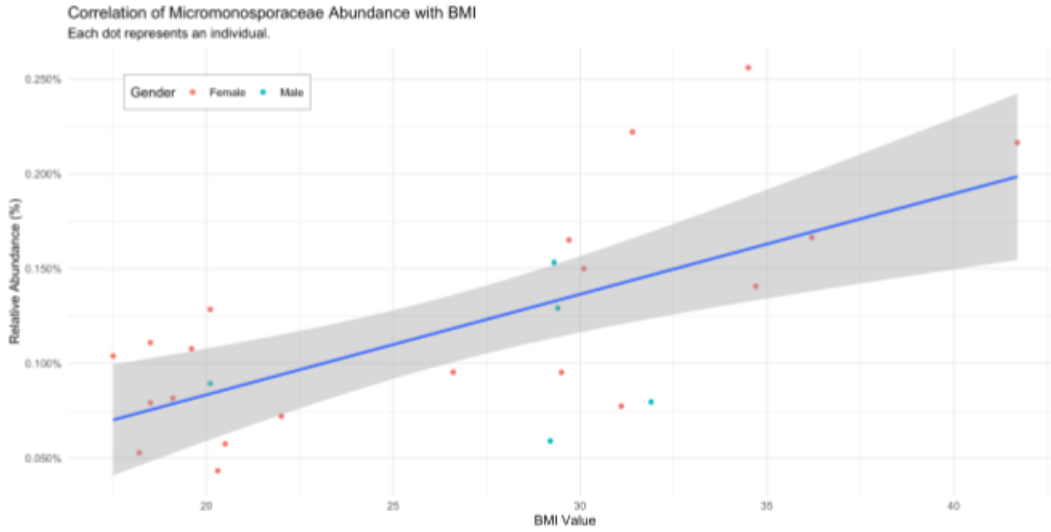
Takson	Korelasyon Katsayısı	İstatistik	P Değeri	Alt Güven Aralığı	Üst Güven Aralığı	Düzeltilmiş P Değeri
Erysipelotrichales	0.5598	3.2399	0.0036	0.2114	0.7820	0.3580
Coriobacteriales	0.5180	2.9039	0.0080	0.1544	0.7580	0.7919
Bacillales	0.4319	2.2963	0.0311	0.0443	0.7064	1.0000
Spirochaetales	0.4138	2.1797	0.0398	0.0223	0.6952	1.0000
Bacteroidales	-0.4131	-2.1757	0.0401	-0.6948	-0.0215	1.0000
Entomoplasmatales	0.4002	2.0941	0.0475	0.0060	0.6867	1.0000
Anaeroplasmatales	-0.3771	-1.9529	0.0631	-0.6721	0.0211	1.0000
Leptospirales	0.3661	1.8868	0.0719	-0.0339	0.6650	1.0000
Xanthomonadales	-0.3463	-1.7701	0.0900	-0.6522	0.0566	1.0000
Actinomycetales	0.3417	1.7439	0.0945	-0.0617	0.6492	1.0000

**Tablo 4.29. Family Taksonlarının BKİ Değerleri ile Korelasyonları**

Takson	Korelasyon Katsayısı	İstatistik	P Değeri	Alt Güven Aralığı	Üst Güven Aralığı	Düzeltilmiş P Değeri
Micromonosporaceae	0.6575	4.1848	0.0004	0.3544	0.8355	0.0767
Contubernalisaceae	0.5904	3.5084	0.0019	0.2547	0.7991	0.4080
Kineosporiaceae	0.5791	3.4066	0.0024	0.2386	0.7928	0.5226
Bacteroidaceae	-0.5233	-2.9454	0.0073	-0.7611	-0.1616	1.0000
Desulfuromonadaceae	0.5218	2.9337	0.0075	0.1596	0.7602	1.0000
Coriobacteriaceae	0.5120	2.8582	0.0089	0.1464	0.7545	1.0000
Actinomycetaceae	0.5035	2.7946	0.0103	0.1353	0.7495	1.0000
Streptosporangiaceae	0.5011	2.7770	0.0107	0.1321	0.7481	1.0000
Erysipelotrichaceae	0.4854	2.6625	0.0139	0.1117	0.7388	1.0000
Coprobacillaceae	0.4814	2.6339	0.0148	0.1065	0.7364	1.0000

Çalışmaya göre bireylerin beden kitle indeksleri (BKİ) ile en yüksek korelasyon gösteren taksonun Actinobacteria phylumundan Micromonosporaceae ailesi olduğu (adj.p.val =0.07) tespit edilmiştir.

Şekil 4.3.de bireylerin BKİ değerleri ve Micromonosporaceae'un sıklıkları, bireylerin cinsiyetleri ile birlikte görselleştirilmiştir.



Şekil 4.3. Numunelerin Beden Kitle İndeks Değerleri ve Micromonosporaceae Sıklıkları

Tablo 4.30. Genus Taksonlarının BKİ Değerleri ile Korelasyonları

Takson	Korelasyon Katsayısı	İstatistik	P Değeri	Alt Güven Aralığı	Üst Güven Aralığı	Düzeltilmiş P Değeri
Micromonospora	0.6705	4.3340	0.0002	0.3746	0.8424	0.1286
Desulfuromonas	0.6135	3.7262	0.0011	0.2883	0.8119	0.5814
Coriobacterium	0.5966	3.5652	0.0016	0.2636	0.8025	0.8634
Candidatus Contubernalis	0.5959	3.5589	0.0017	0.2626	0.8022	0.8767
Kineosporia	0.5843	3.4529	0.0022	0.2459	0.7957	1.0000
Eubacterium	0.5626	3.2633	0.0034	0.2153	0.7835	1.0000
Propionispora	-0.5611	-3.2506	0.0035	-0.7827	-0.2132	1.0000
Acinetobacter	-0.5459	-3.1249	0.0048	-0.7741	-0.1923	1.0000
Thermoanaerobacter	0.5408	3.0835	0.0052	0.1853	0.7712	1.0000
Slackia	0.5291	2.9901	0.0065	0.1693	0.7644	1.0000

Tablo 4.31. Tür Taksonlarının BKİ Değerleri ile Korelasyonları

Takson	Korelasyon Katsayısı	İstatistik	P Değeri	Alt Güven Aralığı	Üst Güven Aralığı	Düzeltilmiş P Değeri
Slackia heliotrinireducens	0.6641	4.2600	0.0003	0.3647	0.8391	0.3083
Micromonospora rifamycinica	0.6426	4.0218	0.0005	0.3316	0.8276	0.5579
Coriobacterium glomerans	0.6312	3.9025	0.0007	0.3145	0.8214	0.7501
Slackia piriformis	0.5865	3.4732	0.0021	0.2492	0.7970	1.0000
Candidatus Contubernalis alkalaceticum	0.5816	3.4287	0.0023	0.2421	0.7942	1.0000
Treponema succinifaciens	0.5815	3.4282	0.0023	0.2420	0.7942	1.0000
Bacteroides graminisolvans	-0.5795	-3.4100	0.0024	-0.7930	-0.2391	1.0000
Eubacterium bifforme	0.5735	3.3574	0.0027	0.2306	0.7897	1.0000
Acholeplasma palmae	0.5725	3.3485	0.0028	0.2292	0.7891	1.0000
Actinomyces turicensis	0.5697	3.3242	0.0030	0.2253	0.7875	1.0000

Çalışmaya dahil ettiğimiz tüm (n=30) katılımcıların BKİ değerleri ve her takson seviyesinde elde edilmiş olan bakteri sıklığı arasında Pearson katsayısı elde edilerek korelasyon değerlendirilmiştir (Tablo 4.26'dan Tablo 4.31'a kadar) phylum düzeyinde

istatistiksel olarak anlamlı tek bir korelasyon saptanmıştır, Bacteroidetes phylum' u ile arasındaki negatif korelasyon (Pearson katsayı değeri  $-0,4$ )' dür, yani, bir kişide BKİ değeri arttıkça, Bacteroidetes phylum'a ait bakterilerin bulunma ihtimali azalmaktadır. Diğer phylumlarda istatistiksel olarak anlamlı olan bir korelasyon saptanmamıştır, ancak negatif korelasyon Bacteroidetes dışında sadece Tenericutes phylum' da elde edilmiştir. Diğer phylumlar ile BKİ değeri arasında pozitif korelasyon olduğu görülmektedir. Yani, mikrobiyotada bu phylumlara ait bakterilerin miktarı arttığı zaman, BKİ' de artış gösterir.

Class düzeyinde BKİ ve bakteri miktarı incelendiğinde, Firmicutes phylumunda olan Erysipelotrichi ve Bacteroidetes filumunda olan Bacteroidia arasında istatistiksel olarak anlamlı olan korelasyon değerlerinin saptandığı görülmektedir. Erysipelotrichi ile pozitif korelasyon (0,5), yani bu class'taki bakteri miktarı arttıkça BKİ değeri de artmaktadır. Bacteroidia ile negatif korelasyon ( $-0,4$ ) saptanmıştır, yani bu class'staki bakteri miktarı arttıkça BKİ değeri azalmaktadır.

Order düzeyinde korelasyon katsayısı incelendiğinde, altı order'da anlamlı değerlerin elde edildiği görülmektedir. Negatif korelasyon ( $-0,4$ ), bu altı order'dan sadece Bacteroidales orderıyla tespit edilmiştir. Firmicutes phylumundan Erisipelotrichales ve Bacillales orderları ile, Actinobacteria phylumundan Coriobacteriales orderı, Spirochaetes phylumundan Spirochaetales orderı ve Tenericutes phylumundan Entomoplasmatales orderı ile pozitif korelasyon saptanmıştır.

Family düzeyinde, negatif korelasyonun Bacteroidetes phylumundan Bacteroidaceae ailesiyle görüldüğü, diğer family düzeyindeki bakterilerle pozitif korelasyon bulunduğu görülmektedir. Bu taksonda tespit edilen ilk 10 ailede elde edilen Pearson katsayısı istatistiksel olarak anlamlıdır. Actinobacteria phylumundan Micromonosporaceae ( $p 0,07$ ), Kineosporiaceae, Coriobacteriaceae, Ctinomycetaceae ve Streptosporangiaceae aileleriyle, Firmicutes phylumundan Contubernalisaceae, Erysipelotrichaceae ve Capribacillaceae aileleriyle ve son olarak Proteobacteria phylumundan Desulfuromonadaceae aileleriyle pozitif korelasyon bulunmaktadır.

Genus ve tür düzeyinde en anlamlı ilişkinin Micromonospora cinsi ve Slackia heliotrinireducens türü arasında olduğu görülmektedir.

**Obezite Durumu İlişkilendirmeleri** Numunelerde tespit edilen her bir taksonun, popülasyon-İçi sıklık değerleri ile numunelerin obezite durumları (obez ve zayıf) kategorik olarak karşılaştırılmıştır. Elde edilen p değerlerine Bonferroni düzeltmesi ile gerçekleştirilmiştir. Bu ilişkilendirme çalışmaları her bir taksonomik basamak (Phylum,



Class, Order, Family, Genus, Species) için tekrarlanmış ve en yüksek korelasyon gösteren 10 takson aşağıdaki tablolarda gösterilmiştir.

**Tablo 4.32. Phylum Taksonlarının Obezite Kategorileri ile Korelasyonları**

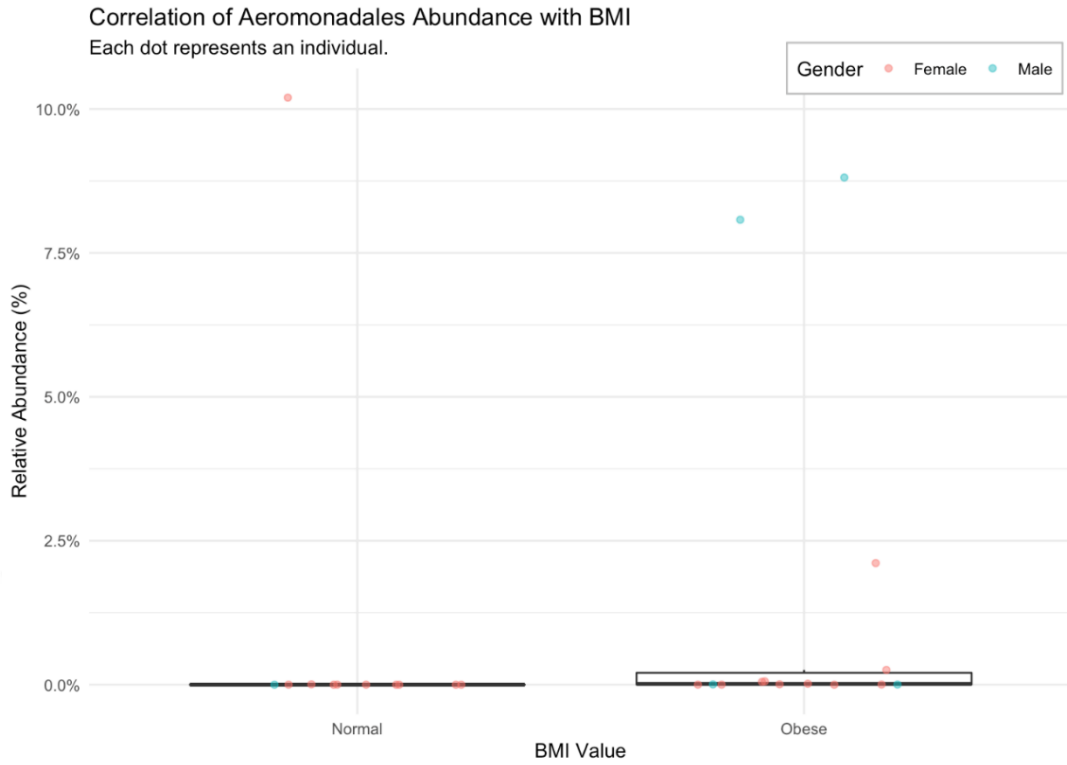
Takson	Korelasyon Katsayısı	İstatistik	P Değeri	Alt Güven Aralığı	Üst Güven Aralığı	Düzeltilmiş P Değeri
Euryarchaeota	0e+00	250.5	0.1496	0.0000	1e-04	1
Nitrospirae	0e+00	246.0	0.1630	-0.0004	0e+00	1
Proteobacteria	0e+00	246.0	0.1710	-0.0267	0e+00	1
Cyanobacteria	0e+00	250.0	0.1985	-0.0003	1e-04	1
Chloroflexi	0e+00	256.0	0.2454	-0.0004	0e+00	1
Actinobacteria	-1e-04	262.0	0.2997	-0.0099	0e+00	1
Synergistetes	0e+00	267.0	0.3506	-0.0001	0e+00	1
Firmicutes	0e+00	270.0	0.3837	-0.2569	0e+00	1
Thermotogae	0e+00	270.0	0.3837	-0.0001	0e+00	1
Tenericutes	0e+00	271.0	0.3951	-0.0004	0e+00	1

**Tablo 4.33. Class Taksonlarının Obezite Kategorileri ile Korelasyonları**

Takson	Korelasyon Katsayısı	İstatistik	P Değeri	Alt Güven Aralığı	Üst Güven Aralığı	Düzeltilmiş P Değeri
Gammaproteobacteria	-6e-04	229.0	0.0852	-0.0079	0e+00	1
Methanobacteria	0e+00	250.5	0.1496	0.0000	1e-04	1
Nitrospira	0e+00	245.0	0.1567	-0.0003	1e-04	1
Nostocophycideae	0e+00	245.0	0.1646	-0.0003	0e+00	1
Erysipelotrichi	0e+00	247.0	0.1776	-0.0295	0e+00	1
Bacilli	0e+00	248.0	0.1844	-0.0201	0e+00	1
Anaerolineae	0e+00	256.0	0.2454	-0.0004	0e+00	1
Actinobacteria	0e+00	262.0	0.2997	-0.0101	0e+00	1
Synergistia	0e+00	267.0	0.3506	-0.0001	0e+00	1
Alphaproteobacteria	0e+00	270.0	0.3837	-0.0008	0e+00	1

**Tablo 4.34. Order Taksonlarının Obezite Kategorileri ile Korelasyonları**

Takson	Korelasyon Katsayısı	İstatistik	P Değeri	Alt Güven Aralığı	Üst Güven Aralığı	Düzeltilmiş P Değeri
Aeromonadales	0e+00	201.0	0.0122	-0.0001	0e+00	0.4261
Bacillales	-2e-04	226.0	0.0745	-0.0012	0e+00	1.0000
Enterobacteriales	-1e-04	231.0	0.0930	-0.0035	1e-04	1.0000
Coriobacteriales	0e+00	238.0	0.1248	-0.0248	1e-04	1.0000
Methanobacteriales	0e+00	250.5	0.1496	-0.0001	1e-04	1.0000
Nitrospirales	-1e-04	245.0	0.1567	-0.0003	1e-04	1.0000
Erysipelotrichales	0e+00	247.0	0.1776	-0.0296	1e-04	1.0000
Nostocales	0e+00	247.0	0.1776	-0.0003	0e+00	1.0000
Entomoplasmatales	0e+00	253.5	0.2208	-0.0001	0e+00	1.0000
Alteromonadales	0e+00	253.0	0.2211	-0.0001	0e+00	1.0000



**Şekil 4.4. Numunelerin obezite kategorileri ve Aeromonadales sıklıkları**

Çalışmaya göre bireylerin obezite kategorilerinde en fazla ayrıışan order taksonun Aeromonadales olduğu (adj.p.val=0.4261) tespit edilmiştir. Şekil 4.4 de bireylerin obezite kategorileri ve Aeromonadales sıklıkları, bireylerin cinsiyetleri ile birlikte görselleştirilmiştir.

**Tablo 4.35. Family Taksonlarının Obezite Kategorileri ile Korelasyonları**

Takson	Korelasyon Katsayısı	İstatistik	P Değeri	Alt Güven Aralığı	Üst Güven Aralığı	Düzeltilmiş P Değeri
Succinivibrionaceae	0e+00	217.0	0.0290	0.0000	0	1
Paenibacillaceae	-1e-04	216.0	0.0465	-0.0004	0	1
Micromonosporaceae	-1e-04	227.0	0.0779	-0.0009	0	1
Enterobacteriaceae	-1e-04	231.0	0.0930	-0.0036	0	1
Coriobacteriaceae	0e+00	238.0	0.1248	-0.0236	0	1
Erysipelotrichaceae	0e+00	241.0	0.1409	-0.0112	0	1
Methanobacteriaceae	0e+00	250.5	0.1496	0.0000	0	1
Thermodesulfobivibrionaceae	0e+00	245.0	0.1567	-0.0004	0	1
Actinomycetaceae	0e+00	245.0	0.1646	-0.0005	0	1
Prevotellaceae	-1e-04	246.0	0.1710	-0.0024	0	1

**Tablo 4.36. Genus Taksonlarının Obezite Kategorileri ile Korelasyonları**

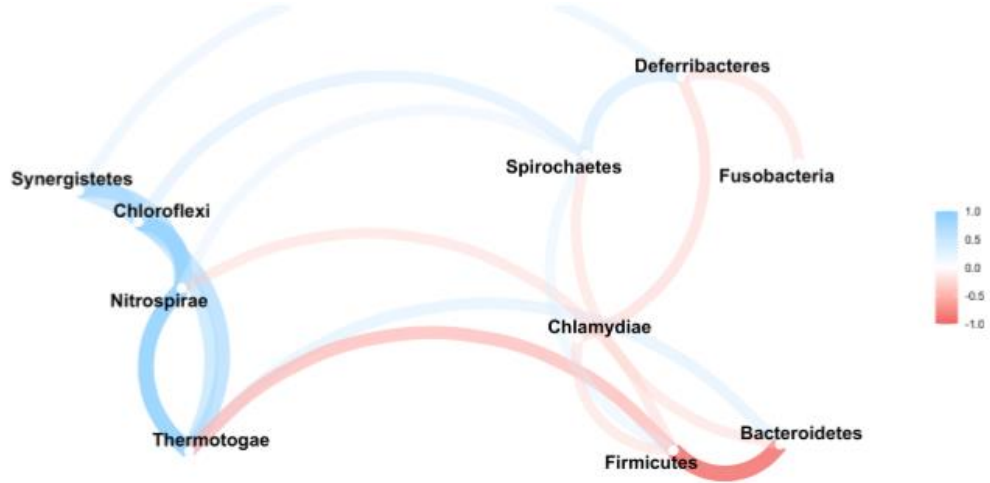
Takson	Korelasyon Katsayısı	İstatistik	P Değeri	Alt Güven Aralığı	Üst Güven Aralığı	Düzeltilmiş P Değeri
Klebsiella	-1e-04	204.0	0.0081	-0.0001	0e+00	0.7317
Mitsuokella	0e+00	228.0	0.0246	0.0000	0e+00	1.0000
Succinivibrio	-1e-04	217.0	0.0290	0.0000	0e+00	1.0000
Catenibacterium	0e+00	215.0	0.0359	-0.0001	-1e-04	1.0000
Coriobacterium	-1e-04	214.5	0.0372	-0.0001	0e+00	1.0000
Enterobacter	0e+00	230.5	0.0458	-0.0001	0e+00	1.0000
Dialister	0e+00	253.0	0.0578	-0.0001	0e+00	1.0000
Eubacterium	-1e-04	223.5	0.0640	-0.0026	0e+00	1.0000
Negativicoccus	-1e-04	230.0	0.0831	-0.0006	0e+00	1.0000
Micromonospora	-1e-04	229.0	0.0852	-0.0008	0e+00	1.0000

**Tablo 4.37. Tür Taksonlarının Obezite Kategorileri ile Korelasyonları**

Takson	Korelasyon Katsayısı	İstatistik	P Değeri	Alt Güven Aralığı	Üst Güven Aralığı	Düzeltilmiş P Değeri
Klebsiella granulomatis	0e+00	202.0	0.0032	0.0000	0e+00	0.5378
Collinsella tanakaei	0e+00	204.0	0.0081	-0.0001	0e+00	1.0000
Eubacterium biforme	-1e-04	191.5	0.0083	-0.0051	0e+00	1.0000
Lactobacillus ruminis	0e+00	224.0	0.0108	0.0000	0e+00	1.0000
Succinivibrio dextrinosolvens	0e+00	226.0	0.0305	0.0000	0e+00	1.0000
Klebsiella variicola	-1e-04	230.0	0.0337	0.0000	0e+00	1.0000
Coriobacterium glomerans	0e+00	213.5	0.0353	-0.0004	1e-04	1.0000
Clostridium perfringens	0e+00	249.0	0.0428	0.0000	0e+00	1.0000
Catenibacterium mitsuokai	0e+00	225.0	0.0455	-0.0001	0e+00	1.0000
Klebsiella pneumoniae	0e+00	250.0	0.0462	0.0000	1e-04	1.0000

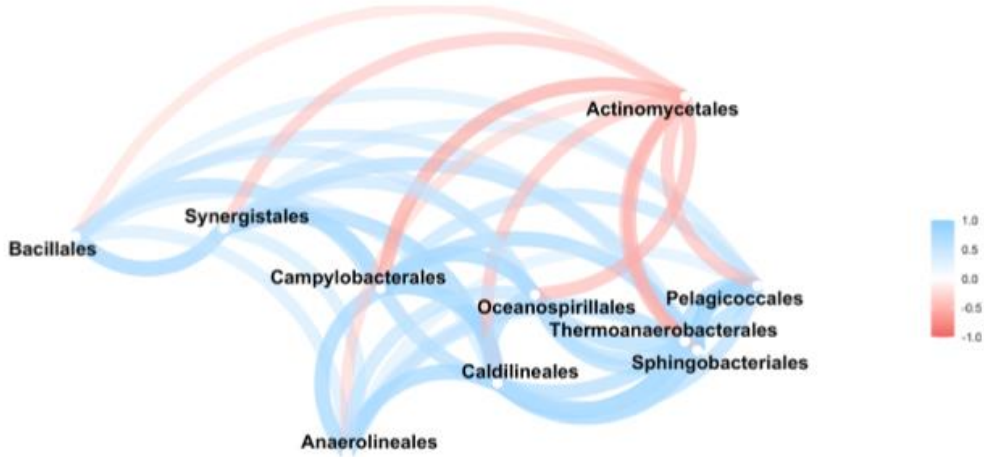
Tablo 4.32’den Tablo 4.37’e kadar her takson düzeyinde tespit edilmiş bakteri oranları ile obez ya da zayıf olma arasında bir ilişki olup olmadığı istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Phylum ve Class düzeyinde anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. Order düzeyinde Aeromonadales orderıyla obez olma arasında pozitif bir ilişki tespit edilmiştir. Family düzeyinde, Succinovibrinaceae ile obez olma arasında pozitif bir korelasyon, Paenibacillaceae ailesiyle obez olma arasında negatif bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir.

**Taksonlar Arası İlişkilendirmeler** Analiz kapsamında, popülasyon içi sıklığı açısından pozitif veya negatif korelasyon gösteren taksonlar, numunelerin obezite kategorilerinden bağımsız olarak incelenmiştir. Türler arası ikili ilişkilendirme analizlerinde Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. Şekil 4.5. de farklı taksonomik basamaklarda yer alan taksonların ilişkileri görselleştirilmiştir. Mavi renk sıklık değerleri arasında pozitif korelasyonu, kırmızı ise negatif korelasyonu ifade etmektedir.

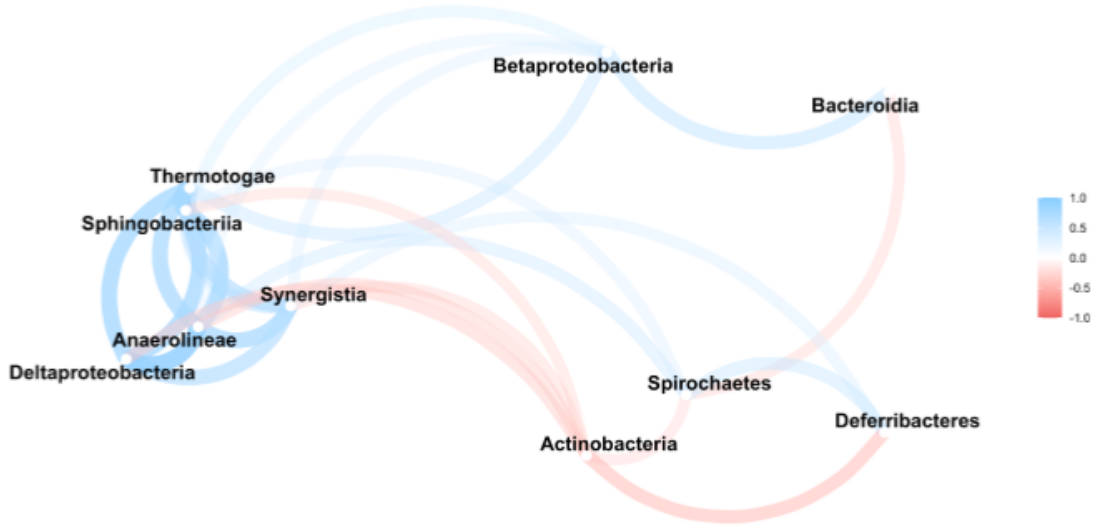


**Şekil 4.5. Phylum Taksonomik Basamağında Diğer Taksonlar ile En Fazla Korelasyon Gösteren 10 Takson**

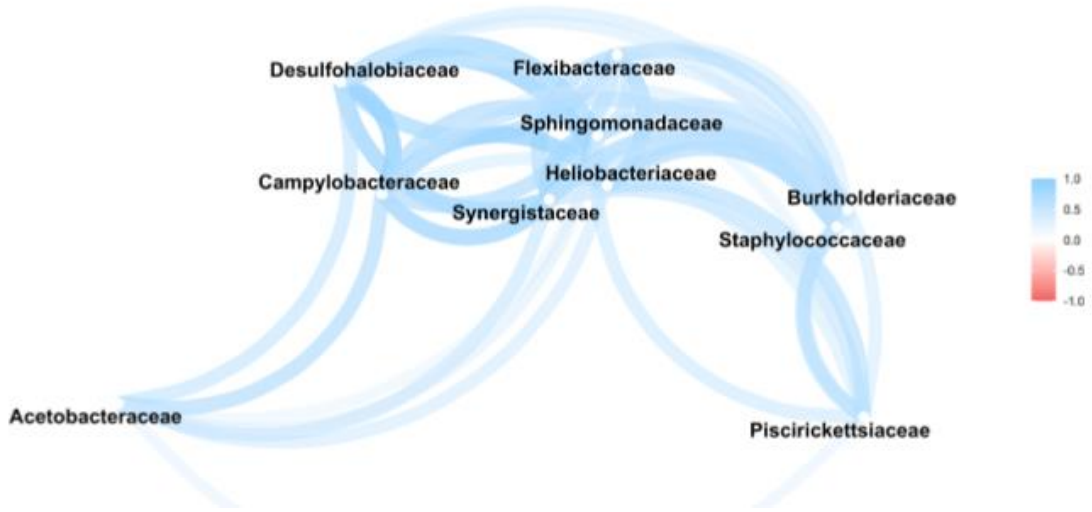
Çalışmamızda en fazla negatif korelasyon Firmicutes, Bacteroidetes arasında görülmüştür.



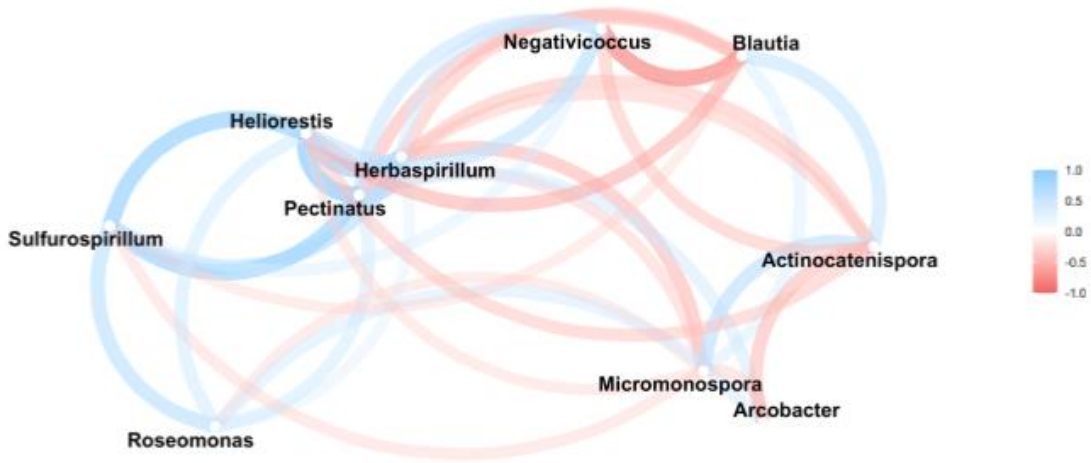
**Şekil 4.6. Order taksonomik basamağında diğer taksonlar ile en fazla korelasyon gösteren taksonlar**



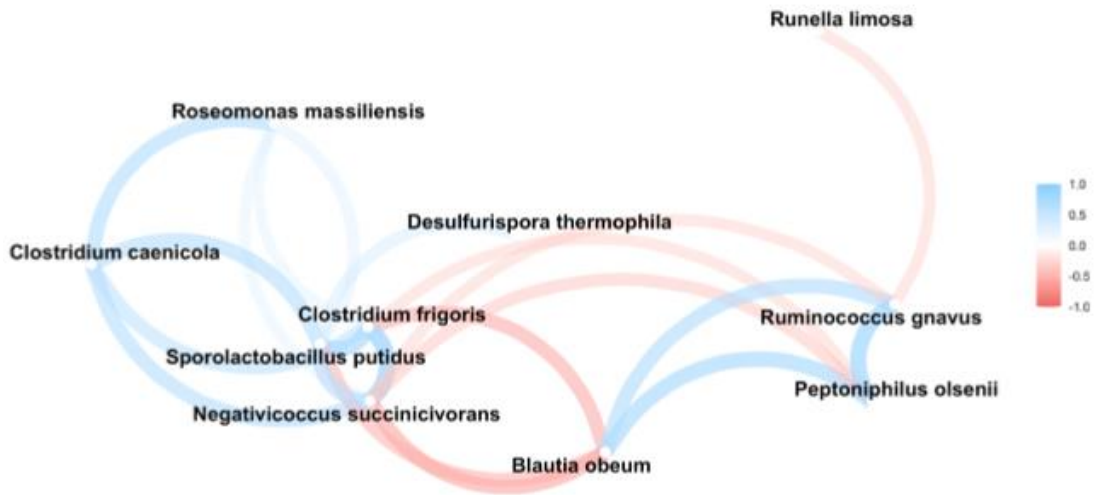
Şekil 4.7. Class taksonomik basamağında diğer taksonlar ile en fazla korelasyon gösteren taksonlar



Şekil 4.8. Family taksonomik basamağında diğer taksonlar ile en fazla korelasyon gösteren taksonlar



**Şekil 4.9. Genus taksonomik basamağında diğer taksonlar ile en fazla korelasyon gösteren taksonlar**



**Şekil 4.10. Species taksonomik basamağında diğer taksonlar ile en fazla korelasyon gösteren taksonlar**

Şekil 4.5'ten Şekil 4.10'a kadar şematik olarak her taksonda bulunan bakteriler arasındaki ilişki gösterilmiştir. Kırmızı ile birbirine bağlanan taksonlar arasında negatif ilişki bulunmaktadır, yani bir takson ne kadar fazla varsa, kendisine kırmızı çizgi ile bağlanan taksonun bulunma ihtimali o kadar azdır. Bu tür ilişki en belirgin olarak, phylum düzeyinde Bacteroidetes ve Firmicutes arasında görülmektedir.

Mavi ile birbirine bağlanan taksonların birbiriyle pozitif ilişkisi bulunmakta, biri olduğunda diğerinin de bulunma ihtimali artmaktadır. Bu ilişki en belirgin olarak family düzeyinde tespit edilen bakteriler arasında görülmektedir.



## TARTIŞMA

Çalışmaya BKİ' ye göre 30 birey (15 birey zayıf, 15 birey obez) alınmıştır. diğer uluslarla yapılmış çalışmalarda da benzer sayılarda birey çalışmaya alınmıştır (nishijima, 2016, armougom ve ark.2009, verdam, 2013).

Çalışmamızda bireylerinlerin yaş ortalamalarına bakıldığında obez bireylerde yaş ortalaması 46.53±7.8, zayıf bireylerde 35,80±7,97 olup zayıf olan bireylerin yaş ortalamalarının daha düşük olduğu görülmüştür. Japonlarla yapılan bir araştırmada ve pek çok çalışmada obez grupta yaş daha yüksek bulunmuştur (obezlerde 54.4± 8.2, zayıflarda 45.6± 9.6), (Kasai, 2015). Yaş ilerledikçe hipoasidite, vb nedenlerle bağırsak mikrobiyotasının değiştiği, bu nedenle obezitenin arttığı gösterilmiştir (Özden, 2010). Türkiye'de yapılan TURDEP II araştırmasında 30 yaş üstünde obezitenin artmakta olduğu, bu çalışmada olduğu gibi (obezlerde yaş ortalaması 46,53±7,8), 45-65 yaş üstü obezitenin daha da arttığı saptanmıştır. Bulgularımızla paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda seçilen popülasyonun büyük şehirden olması nedeniyle, başka araştırmalarda da gösterildiği gibi cinsiyet olarak bakıldığında obez bireylerin % 73' ünün kadın, zayıf bireylerin %80' inin kadın olduğu, obez bireylerin %26.7' sinin erkek, zayıf bireylerin %20' sinin erkek olduğu görülmektedir. Şehirlerde kırsal kesime göre erkeklerin daha şişman olduğunu doğrulamaktadır (Baysal, 2019).

Bizim çalışmamızda eğitim durumu ve gelir durumu zayıf grupta daha yüksek bulunmuştur. Eğitim seviyesinin ve beslenme bilincinin olması sağlıklı besin seçimini, mikrobiyota profilini ve zayıf olma durumunu etkilemektedir.

Mikrobiyota oluşumunu etkileyen doğum şekline (vaginal doğum ve sezaryanla doğum) (Tablo 4.5) baktığımızda bizim çalışmamızda zayıf ve obez olma durumu ile anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Doğum şeklinin etkilerinin, sadece bebeğin intestinal mikrobiyotası üzerine değil nazofaringeal ve ağız mikrobiyotası üzerine de etkili olduğu ve sezeryan ile doğan bebeklerde etkilenen nazofaringeal mikrobiyota içeriğinin sık enfeksiyonlar ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Tüm kaynaklarda doğum şeklinin daha çok erken dönem mikrobiyotayı etkilediği astım, atopik hastalıklar gibi, çocukluk allerjilerinde etkili olduğu belirtilmektedir (Bosch ve ark. 2016). Antibiyotikler, emzirme durumu ve doğum şeklinin tümü bebek mikrobiyotasını etkilemektedir, fakat erken



yaşlardaki mikrobiyota farklılıklarının yetişkin mikrobiyota kompozisyonunu etkileyip etkilemediği tam olarak anlaşılamamıştır (Lozupone ve ark. 2012).

Mikrobiyota oluşumunu etkileyen etmenlerden bir diğeri de anne sütü kullanımı ve süresidir. Çalışmamızda 9 ay anne sütü alanların % 66.7'sinin zayıf olduğu, %33,3'ünün obez olduğu görülmektedir. 12 aydan fazla anne sütü alanların ise %68.7'si obez, %33.1'ü zayıf bulunmuştur (Tablo 4.7). İstatiksel olarak anlamlı bulunmasa da (p 0,079) anne sütünün sağlıklı mikrobiyota oluşumunu etkilediği çalışmalarla gösterilmiştir. Farklı çalışmalarda anne sütü erken dönem mikrobiyota üzerine etkili, önemli bir faktördür denilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü yaşamın ilk 6 ayında tek başına, 2 yaşına kadar ise diğer besinler ile birlikte anne sütü verilmesini önermektedir (WHO, 2020).

Formüla mama, erken mamaya başlama da mikrobiyota oluşumunda etkilidir. Bizim çalışmamızda mamaya erken başlama ile obez ve zayıf olma durumu arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (p 0,018). Bizim çalışmamızda ilk üç ayda mamaya başlayanların %25'inin obez olduğu, %75'inin zayıf olduğu saptanmıştır (Tablo 4-6). Saptanan anlamlı ilişki beklenenin tersine bir ilişkidir. Mamaya erken başlayanların obez olması beklenirken, bizim çalışmamızda bu bireyler zayıf, mamaya erken başlamayanların zayıf olması beklenirken bizim çalışmamızda obez olduğu görülmüştür. Çalışmamızda bulduğumuz bu sonuçlar örnek sayısının az olması ile ilgili olabilir. Bazı çalışmalarda anne sütünün kesilip, formüla mama alanlarda 3 yaşından sonra yetişkin mikrobiyota oluştuğu belirtilmektedir (Güney ve Çınar 2017, p 20).

Bizim çalışmamızda, bebeklikte kilolu olma durumu ile zayıf ve obez olma durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Beslenme alışkanlıkları değişmekte, beslenme tarzı mikrobiyota oluşumunu etkilemektedir.

Çalışmamızda, bebeklikte antibiyotik kullanımı ile zayıf ve obez olma durumu arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır, erken mikrobiyota oluşumuna etkili olduğu düşünülmektedir. Antibiyotiklerin her yaş döneminde kullanılmasının değişik ölçülerde mikrobiyota kompozisyonu üzerine olumsuz etkileri bulunduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte özellikle yaşamın ilk 5 yılında, antibiyotik kullanımının ergenlik ve erişkin dönemde obezite ve enflamatuvar bağırsak hastalıkları ile ilişkili olabileceğine yönelik çalışmalar bulunmaktadır (Becattini ve ark.2016). Bu çalışmaya yetişkinlikte

uzun süredir antibiyotik kullanmayanlar alınmıştır. Bu nedenle yetişkinlikte antibiyotik kullanımı değerlendirilmemiştir.

Bizim çalışmamızda, çocuklukta paketli ürün kullanımı ile obezite arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (p 0,013). Toplamda paketli ürün kullanımında %58,7 obez, % 48,3 zayıf olduğu (Tablo 4.12)'de gösterilmiştir. Batı tarzı beslenme dediğimiz işlenmiş, paketli gıdaların sağlıksız mikrobiyota oluşumuna, disbiyozise, insülin direncine ve obeziteye neden olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (De Flippo ve ark.2010).

Çalışmamızda yetişkinlikde fast-food tarzı posasız beslenmenin yani batı tarzı beslenmenin de istatistiksel olarak (p 0,04) obezite ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Tablo 4.13). Avrupa ve Amerika toplumlarında obezitenin giderek artma nedeni olarak gösterilen beslenme şeklidir.

Batı tarzı beslenme yüksek miktarda doymuş yağ, rafine tahıl, şeker, tuz ve yüksek fruktozlu mısır şurubu ve düşük lif alımını tanımlar (Kim ve ark 2019).

Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada batı tarzı beslenen toplumlarda Bacteroides, Eubacterium, Ruminococcus, Streptococcus, Bifidobacterium türlerinin fazla olduğu, Lactobacillus, Bifidobacterium gibi faydalı bakterilerin azaldığı, enflamasyon ve obezite görüldüğü belirtilmiştir (Kim ve ark. 2019). Bizim çalışmamızda ise posa alımının yüksek olması nedeniyle Türk toplumuna ait örnek popülasyonda bağırsak mikrobiyota profilinin farklı olduğu görülmektedir.

Posa, sağlıklı mikrobiyota oluşumunda çok etkilidir. Aynı zamanda Prebiyotikler sayesinde faydalı bakteriler (Bifidobacteria ve Lactobacillus)'in miktarı artmakta bu da obezite oluşumunu engellemektedir (Zhang ve ark.2015). Çalışmamızda kurubaklagil tüketimi ile obez ve zayıf olma durumu arasında anlamlı ilişki bulunmama nedeni hem zayıf grubun (% 66.7) hem de obez grubun (%73.3) çok fazla kurubaklagil tüketiliyor olmasıdır. Süt, yoğurt, peynir, sebze, meyve, yağlı tohum tüketimi de her iki grupta benzer olduğundan istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulunamamıştır. Bakteri biyoçeşitliliği farkının anlamlı olması ve obezlerde zayıf gruptan fazla olması posa tüketimi ile ilişkilendirilebilir. Posa tüketimi açısından batı tarzı beslenmeye benzemediğimiz hem obez bireylerin, hem de zayıf bireylerin posa tükettikleri görülmektedir.

Vejeteryan beslenme tarzı, bitki bazlı, lif yönünden zengin beslenmedir. Vejeteryan beslenme ile, koruyucu mikrobiyota bolluğunda artış, bağırsak bariyeri koruyucularda (Bifidobacteria ve Lactobacillus), bütirat üreten bakterilerde (Faecalibacterium, Roseburia) artış, enflamasyona neden olan (E.Coli ve Enterobacter cloacae)' de azalma görülmektedir (Kim ve ark. 2019).

Geleneksel Kore diyeti de yüksek sebze ve fermente gıda tüketiminin olduğu, orta düzeyde baklagil ve balık alımı ile bilinmektedir.

Korelilere ait bağırsak mikrobiyota profiline baktığımızda Bacteroides (Bacteroidaceae) ve Bifidobacterium (Actinobacteria)'ların arttığı, Prevotella (Prevotellaceae) 'daki artışın obeziteyi önlediği görülmektedir (Kim ve ark. 2019).

Örnek aldığımız Türk toplumuna ait örnek popülasyonda beslenmenin tam olarak vejeteryan beslenme olmadığını görüyoruz. Geleneksel Kore diyetine benziyor olmasına rağmen, balık tüketimimizin az olması nedeniyle iki topluma ait mikrobiyota profillerinin de farklı olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda çocukluk döneminde yağlı besin tüketenlerin, yetişkinlikte de yağlı yemek yemeyi sevdikleri, pişirme yöntemi olarak kızartma tercih ettikleri ve obezite ilişkisinin anlamlı olduğu bulunmuştur ( $p < 0.004$ ), (Tablo 4.18). Yağlı beslenme de mikrobiyotayı olumsuz etkileyen etkenler arasındadır. Yağlı beslenme, LPS düzeyinde artma insülin direnci ve obeziye neden olmaktadır (Maravuda, 2017). Farelerde yapılan çalışmalarda mikrobiyota profili nasıl olursa olsun yağlı beslenmenin obeziteyi tetiklediği gösterilmiştir. Çalışmamızda posa tüketiliyor olmasına rağmen obezite görülme nedeni yağlı beslenme, fast-food tarzı beslenme ve paketli ürünler olarak görülmektedir. Ülkelerin beslenme şekli farklı olduğundan bağırsak mikrobiyota profilleri farklı olmaktadır (Kasai, 2015)

Çalışmamızda probiyotik kullanımının az miktarda olduğu görülmüştür, zayıf ve obez grupta benzer olduğundan anlamlı ilişki bulunamamıştır. Toplumumuzda probiyotik kullanımı konusunda henüz yeterli bilgi ve bilinç oluşmamıştır. Ev yoğurdu yapımının artmış olması bu yolla probiyotik tüketimini mümkün kılmaktadır. Sağlıklı mikrobiyota oluşumunda probiyotik ve prebiyotiklerin önemi giderek daha fazla önem kazanmıştır. Armougom, 2009 yılında yaptığı araştırmada faydalı bakterilerin diyetle eklenmesinin obeziteyi önlediğini göstermiştir (Armaugom, 2009). Bu çalışmada bakteri çeşitliliği ve bolluğunun obez grupta fazla olması (Tablo 4.25) ve obez grupta, zayıf grup

arasında anlamlı fark olması (p 0,01), buna rağmen obezite görülme yüzdelerinin artması, probiyotik konusunda bilinçlemeyi ve Türk toplumuna uygun probiyotiklerin üretilmesi gerektiğini göstermektedir. Bu konuda daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada, zayıf ve obez her iki grupta da balık az tüketildiği için balık ve balıkyağı tüketimi ile obezite ve zayıf olma durumu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Yapılmış pek çok çalışmada ise balık yağı gibi çoklu doymamış yağların Lactic asid bakterilerinin düzeyini artırdığı ve metabolik disfonksiyondan koruduğu gösterilmiştir (Ceasar ve ark. 2015). Japonların beslenme tarzı deniz ürünleri ve yosundan zengin o kültüre ait geleneksel beslenmedir. Nishijima'nın Japonlara ait bağırsak mikrobiyota profilleri ile ilgili 12 ülke ile yaptığı karşılaştırmalı çalışmada açıkladığı gibi, Actinobacteria (Bifidobacterium)'un diğer 12 ülke profilindeki oranlardan fazla olduğu, Bacteroidetes ve Proteobacteria'nın az olduğu görülmektedir. Japonların bağırsak mikrobiyomunun sadece diyetle açıklanamadığı ve diğer popülasyonlardan oldukça farklı olduğu belirtilmektedir (Nishijima, 2016).

Toplulukların mikrobiyotalarının karşılaştırıldığı çalışmalar uzun dönem beslenme alışkanlıklarının mikrobiyotaya etkisinin değerlendirilmesi açısından önemli kanıtlar ortaya koymuştur. özellikle, batı tarzı beslenme modelinin yaygın olduğu Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa Birliği ülkelerinde yaşayanlar ile Afrika ve Güney Amerika'nın kırsal bölgelerinde yaşayanların mikrobiyotalarında önemli farklılıklar tespit edilmiştir. Farklı coğrafyalarda yaşayan toplumların diyetlerini ve mikrobiyotalarını karşılaştıran en kapsamlı çalışmalardan biri De Filippo ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmadır (De Filippo ve ark. 2010).

Afrika ve Güney Amerika beslenme tarzı vejeteryan ve Akdeniz tipi beslenmeye benzemektedir. Az hayvansal kaynaklı protein, fazla kompleks karbonhidrat ve yüksek posanın olduğu bir beslenme şeklidir. Mikrobiyota profillerinde, KZYA oluşumunun, bakteri zenginliğinin ve çeşitliliğinin, Prevotella, Xylanibacter ve Treponema'nın fazla, Escherichia, Salmonella, Enterobacteria'nın az olduğu görülmektedir (De Filippo ve ark. 2010)

Bizim çalışmamızda besin tüketimine baktığımızda (Tablo 4.13), Türk toplumuna ait geleneksel beslenmeyi, sebze, meyve, kurubaklagiller tüketiminin olduğu, bol posalı, süt, yoğurt, peynirin tüketildiği, balığın az tüketildiği, hayvansal kaynaklı proteinin orta düzeyde tüketildiği bir beslenme şekli olarak tanımlayabiliriz, dolayısıyla hiç bir

toplumla tam benzerlik göstermemektedir. Beslenme ve yaşam şekli farkları nedeniyle ülkelerin kendi mikrobiyota profilini çıkarmaları gerekmektedir (Andoh,2016).

Çalışmamız kapsamında, 30 (15 obez, 15 zayıf) farklı gaita örneğine ait mikrobiyal popülasyon sıklıkları, 16SrRNA tabanlı metagenomik analiz yöntemi olan Yeni Nesil Sekanslam ile belirlenmiştir. Obez ve zayıf bireylere ait mikrobiyota profili çıkarılmış, tür ve miktar olarak saptanmıştır. Veriler vücut ağırlığı ile bakteriyel topluluk varyasyonları arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmak için kullanılmıştır. Firmicutes/Bacteroidetes oranına bakılmış bunlar kıyaslanmıştır. Bakteri bolluğu ve çeşitliliği açısından karşılaştırmalar yapılmış anlamlı olup olmadığına bakılmıştır. Bu çalışmada mikrobiyota profiline bakıldığında, en çok görülen altı phylum Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinobacteria, Tenericutes, Verrucomicrobia olarak görülmektedir (Tablo 4. 21). Kore’de yapılan bir çalışmada Kore toplumuna ait bağırsak mikrobiyotasında beş phylum hakim görülmüştür. Bizim çalışmamıza benzer olara Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, farklı olarak Fusobacteria vardır (Nam, 2011). Obez ve zayıf bireylerde görülme oranları karşılaştırıldığında, bizim çalışmamızda Türk toplumuna ait örnek popülasyonda bağırsak mikrobiyota profilinde obez grupta, zayıf gruba göre Bacteroidetes oranının az olduğu ( $p < 0,01$ ), Proteobacteria, Actinobacteria, Firmicutes oranlarının obez ve zayıf grupta çok farklı olmadığı ve aradaki farkın anlamlı olmadığı görülmüştür. Obez grupta Firmicutes fazla artmış (68,37), zayıflardaki Firmicutes miktarı (61,95) ile arada anlamlı fark ( $p < 0,08$ ) bulunamamıştır (Talo 4. 21). Başka toplumlarda yapılan pek çok çalışmada obez bireylerde yüksek Firmicutes, düşük Bacteroidetes olduğu gösterilmiştir (Kasai, 2015, Verdam ve ark. 2013). Batı tarzı beslenme ile Avrupa popülasyonunu temsil eden Fransada yapılan benzer bir çalışmada da obez ve zayıf bireylerde Bacteroidetes oranı istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ( $p < 0,01$ ), Firmicutes obez, zayıf ve anoreksia nervozalı bireylerde benzer miktarlarda görülmüştür (Armougom ve ark. 2009). Firmicutes’in obez ve zayıf bireylerde yakın oranlarda olması açısından bizim çalışmamız ile benzerlik göstermektedir.

Bizim çalışmamızı diğer ülkelerde yapılan çalışmalarla karşılaştırdığımızda (Andoh, 2016, Turnbaugh, 2009, Ley, 2006) bu çalışmalarda da görüldüğü gibi Türk toplumuna ait örnek popülasyonda da obez bireylerin, zayıf bireylere göre bağırsak mikrobiyota profilinde Firmicutes / Bacteroidetes oranında artış görülmüştür.

Çalışmamızda, obezlerde oran (25,77), zayıflarda (2,97) olup  $p < 0,025$  tir ve anlamlıdır (Tablo 4.24). Amerika’da yapılan bir çalışmada Firmicutes / Bacteroidetes oranının obez bireylerde, zayıf bireylere göre fazla olduğu istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ( $p < 0.011$ ), (Armougom ve ark 2009). İki toplumda F/B oranı açısından sonuç benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda Türk toplumuna ait örnek popülasyonun mikrobiyota profilinde, Beden Kitle İndeksleri (BKI) ile en yüksek korelasyon gösteren taksonun Actinobacteria phylumundan Micromonosporaceae ailesi olduğu (adj.p.val =0.07) tespit edilmiştir, bireylerin obezite kategorilerinde en fazla ayrışan order taksonun Proteobacteria (Aeromonadales ailesi ) olduğu (adj.p.val=0.4261) bulunmuştur. Çin’de, Japonya’da yapılan çalışmalarda Micromonosporaceae’nın daha çok toprakda, bitkilerde saptanmış, filogenetik ağaçta yeni bir bakteri ailesi olduğu gösterilmiştir (Wiese ve ark. 2008, İnahashi ve ark. 2010). Baklagiller (fasulye) başta olmak üzere aktinorizal bitkilerde, tatlı su ve deniz suyunda da izole edilmiştir (Trujillo ve ark. 2014). Bu bakterinin bizim çalışmamızda toplumumuza ait mikrobiyota profilinde ortaya çıkması oldukça farklı bir durumdur. Yeni çalışmalarla sonuçlar netlik kazanacaktır. Başka bir fark da diğer toplumlarda zayıflarda, bakteri çeşitliliği ve bolluğu fazla iken (Kasai, 2015), Türk toplumuna ait örnek popülasyonda **obezlerde bakteri çeşitliliği ve bolluğu istatistiksel olarak zayıflardan fazla görülmektedir ve anlamlıdır (p 0,011)**. Posa tüketimi ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

Japon halkının da çeşitli geleneksel yiyecekleri yemek, düşük BKI ve uzun ömür sergilemek gibi çeşitli karakteristik özelliklere sahip olduğu bilinmektedir. Japonlarla yapılan çalışmalarda, bağırsak mikrobiyomundaki asetogenez genlerinin farklı ülke popülasyonları ile kıyaslandığında zenginleşmiş olduğu ve bağırsaktaki hidrojen metabolizmasında fark oluşturduğu gösterilmiştir, dolayısıyla, Japonların bağırsak mikrobiyomunun, sadece diyetle açıklanamayan diğer popülasyonlardan önemli ölçüde farklı olduğu görülmektedir. İnsan bağırsak mikrobiyomlarında popülasyon düzeyinde çeşitliliğe katkıda bulunan şimdiye kadar bilinmeyen faktörlerin olduğu varsayılmaktadır.

Japonların batılı insanlarla karşılaştırıldığında bazı çekirdek genlere sahip olduğu, bununda beslenme kültürleri ile ilgili olduğu görülmüştür. Actinobacterilerin özellikle Bifidobacterium cinsinin diğer milletlerden fazla, Bacteroidetes ve Proteobacteria

bolluğunun diğer ülkelerin mikrobiyota profillerindekinden önemli ölçüde daha düşük olduğu bulunmuştur (Nishijima ve ark. 2016). Türk toplumuna ait genlerin de obeziteye etkili olma durumu ile ilgili çalışmalar yapılabilir.

Diğer toplumlara ait popülasyonda zayıf gruplarda bakteri biyoçeşitliliği ve bolluğu fazla iken, bizim çalışmamızda obezlerde biyoçeşitliliği ve bolluğu fazla görülmüş, anlamlı fark bulunmuştur (p 0.01). Beklenenin aksine obez bireylerde bakteri biyoçeşitliliği ve bolluğu zayıflardan fazladır. Bu durum toplumumuzda obez ve zayıf bireylerin posa tüketimlerinin benzer olduğu ile ilişkilendirilebilir.

Çalışmamızda Türk toplumuna ait örnek popülasyonda beslenme alışkanlıklarının Akdeniz beslenme tarzına, vejetaryan beslenmeye benzediğini, aslında kendine özgü bir beslenme tarzı olduğunu görmekteyiz. Çalışmamızdan aldığımız sonuçlara bakarak Türk toplumuna ait popülasyonda bağırsak mikrobiyota profillerinin hiçbir ülke profiline benzemeyen kendine özgü bağırsak mikrobiyota profili olduğunu görmekteyiz.

Yapılan karşılatırmalı çalışmalarla Japon bağırsak mikrobiyomunun, Avusturya ve İsveç mikrobiyomlarına benzediği gösterilmiştir. Actinobacteria (Bifidobacterium) fazla, Bacteroidetes ve Proteobacteria az görülmektedir. Çin ve Amerika toplumlarına ait bağırsak mikrobiyota profilinin birbirine benzer olduğu, Japon bağırsak mikrobiyomundan çok uzak olduğu gösterilmiştir. Veriler ülkeler arasındaki karşılaştırmalarda birçok tutarsızlık olduğunu ortaya koymuştur. Örneğin Çin yüksek tahıl, fasulye ve düşük hayvansal ürün düzeyi ile benzerliğinden dolayı Malavi ve Peru mikrobiyota profili ile, diğer taraftan Amerika, Danimarka, İspanya gibi bazı batı ülkeleri ile benzerlik göstermektedir. Batı tarzı beslenme ile beslenen ülkelerde, biyoçeşitlilik azdır. Lactobacillus ve Bifidobacteri azalmıştır (Nishijima, 2016). Türk toplumuna ait mikrobiyota profili, İtalya, Fransa, Amerika ve Çin gibi batı tarzı beslenmenin fazla olduğu toplumlara ait mikrobiyota profili ile karşılaştırıldığında obezlerde Firmicutes / Bacteroidetes oranının yüksek olması, Bacteroidetes'in az olma durumu ile bu ülkelerde yaşayan toplulukların mikrobiyota profiline benzerlik göstermektedir. Actinobacteria durumu ile ise farklılık göstermektedir. Afrika toplumuna ait mikrobiyota profili ile benzerlik yoktur. Türk ve Afrika toplumu arasında Firmicutes ve Bacteroidetes oranlarında büyük fark görülmüştür. Fakat bol posalı beslenme nedeniyle biyoçeşitlilik ve bolluk olarak benzemektedir.

Bu beslenme modellerinin mikrobiyota üzerine etkileri ile ilgili geçerli bir sonuca varabilmek ve bu konuda öneri geliştirebilmek için iyi planlanmış çalışmalara gereksinim vardır.

Bizim çalışmamızda, biyoçeşitliliğin ve bolluğun fazla olmasına rağmen, obez olma durumunda, posalı beslenmenin yanı sıra batı tarzı beslenmeye yakın yağlı beslenme (0,004), fast-food tüketimi (0,04), çocuklukta fazla paketli ürün tüketimi (0,013) anlamlı bulunmuştur. İlaveten hareketsiz yaşam, stres, sigara içme, çevre gibi faktörlerin de etkili olduğu düşünülebilir.

Çalışmamızda obezlerde özellikle kadınlarda bel çevresinin riskli olması abdominal obezitenin toplumumuzda daha fazla olduğunu göstermektedir. Abdominal bölgede istenenden fazla yağ olması obezitenin komplikasyonlarının daha fazla görülmesine neden olmaktadır. Obezite takiplerinde bel ölçümü çok önemlidir (Flegal, 2007).

Bizim çalışmada ORh+ kan grubu olan bireylerde obezite görülme oranının diğer kan grubu olan bireylerden daha fazla olduğu görülmüştür. Obez grupta Bacteroidetes miktarı çok düşük olan bireylerin demografik özellikleri incelendiğinde de ORh+ kan grubunda olan bireylerin daha fazla olduğu dikkat çekmektedir. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Sonuç ve öneriler:** Toplumların sonuçları birbirinden farklıdır. Çalışmamızın mikrobiyota profili Türk toplumuna özgü bulunurken, biyoçeşitlilik ve bakteri bolluğu olarak beklenmedik bir sonuca ulaşılmış, obezlerde bakteri çeşitliliği ve bolluğunun daha fazla olduğu ve zayıf gruba göre anlamlı olduğu görülmüştür. Bol posalı besleniyor olmanın sonucu olarak düşünülmüştür. Obez olma nedeni olarak fazla yağlı beslenme, fast-food tüketimi ve çocuklukta fazla paketli ürün tüketimi ve hareketsiz yaşam ön plana çıkmaktadır. O Rh+ kan grubu olan bireylerde daha fazla obezite görülmüştür. Bu konuda daha fazla çalışma yapılmalıdır. Kadınlarda görülen obezitenin abdominal obezite olması obezitenin komplikasyonları açısından önemlidir. Diyetle yağ miktarının azaltılması önerilmelidir. Sağlıklı mikrobiyota açısından da diyetle yağın azaltılması gerekmektedir. Yeterli miktarda su içme konusu göz ardı edilmemelidir.

Posa her iki grupta da kullanılmaktadır. Zayıflarda bakteri biyoçeşitliliğinin ve bolluğunun obezlerden az olma nedeni olarak zayıfların posa olarak yiyebiliyor oldukları miktar daha az kalori almayı sağlamakta ancak biyoçeşitlilik ve bolluk için yeterli posa



miktarını karşılamamaktadır şeklinde düşünülebilir. Bu durum bağışıklık sistemini olumsuz etkileyebilir. Önemli olan sağlıklı zayıf olmaktır. Bu nedenle Türk toplumunda posa ve probiyotik hatta sinbiyotik tüketimi artırılarak faydalı bakterilerin bolluğu ve çeşidi artırılmalıdır.

Obezite tedavisinde kahverengi adiposit artırılması da konuşulmaktadır, bu nedenle fiziksel aktivite önemlidir. Japnlarda olduğu gibi, Türklere ait gen yapısı nedeni ile de beslenmenin ötesinde faktörler söz konusu olabilir. Obezler için çevre, stres, sigara tüketimi, beslenme ile birlikte ele alınıp değerlendirilmelidir. Sonuç olarak Türk popülasyonunda zayıf ve obez bireyler arasında mikrobiyota profilinin farklı olduğu bulunmuştur. Obez insanlarda bakteri çeşitliliğinin ve bolluğunun zayıflara göre daha yüksek olması dikkat çekicidir. Toplumumuzun yeme alışkanlıkları diğer ülkelerle benzerlik göstermemektedir. Bu nedenle diğer ülkelerin mikrobiyota profillerinden farklı bir mikrobiyota profiline sahip oldukları saptanmıştır. Diğer ülke popülasyonlarının mikrobiyota profilinde görülmeyen Mikromonosporaceae'nin BKİ ile ilişkilendirilmesi farkı daha net ortaya koymaktadır. Daha net sonuçlara ulaşmak için, bu konuda ülkemizde daha fazla şehir ya da bölgede, fazla sayıda birey ile çalışmaya ihtiyaç vardır. Yaptığımız literatür çalışmalarına göre, bizim çalışmamız ülkemizde bu konuda yapılmış ilk çalışmadır.

## KAYNAKLAR

- Amenyogbe, N., Tobias, R., Kollmann and Rym Ben-Othman.**(2017). Early-Life Host-Microbiome Interphase: The Key Frontier for Immune Development. *Front Pediatr*, **5**:111.Erişim 17.07.2020, doi: 10.3389/fped.2017.00111.
- Andoh, A., Nishida, A., Takahashi, K., Inatomi, O., Imaeda, H.** (2016).Comparison of the gut microbial community between obese and lean peoples using 16S gene sequencing in a Japanese population. *J.Clin.Biochem.Nutr.July*, **vol 59 / 1** 65-70. Erişim 15.02.2018, doi: 10.3164/jcfn.15-152.
- Armougom, F.,Henry, M.,Violettes, B.** (2009). Monitoring Bacterial Community of Human Gut Mikrobiota Revels an Increase in Lactobacillus in Obese Patients and Methanogens in Anoreix Patients.*Plos ONE*, **4 (9)**: e7125.Erişim 15.02.2018, <https://doi.org/10.1371/journal.pone>.
- Arora,T., Singh, S., Sharma, RK.** (2013). Probiotics: Interaction with gut microbiome and antiobesity potential. *Nutrition*, **29**:591-596 PMID: 23287068.Erişim 13.08.2020, doi: [10.1016 / j.nut.2012.07.017](https://doi.org/10.1016/j.nut.2012.07.017)
- Arslan, N.** (2014).Obezite ile Barsak Mikrobiyotası İlişkisi ve Obezitede Prebiyotikler ve Probiyotiklerin Kullanımı.*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beslenme ve Diyet dergisi*, **Cilt 42 Sayı 2**.Erişim 25. 06. 2020. [https://beslenme ve diyet dergisi. org/index. php/ bdd/ article/ view/ 178](https://beslenme-ve-diyet-dergisi.org/index.php/bdd/article/view/178)
- Aslan, F G., Altındış, M.** (2017). İnsan Mikrobiyom Projesi, Mikrobiyotanın Geleceği ve Kişiyeye Özel Tıp Uygulamaları. *J Biotechnol and Strategic Health Res ;1 (Special issue)*: 1-6 Erişim 14.10.2020 E-mail: [ferhatgurkan33@hotmail.com](mailto:ferhatgurkan33@hotmail.com)
- Backhed, F., Ding, H., Wang, T., Hooper, LV., Koh, GY., Nagy, A. et al.** (2004). The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci*.**101**:15718–23. Erişim 13.08.2020, <https://doi.org/10.1073/pnas.0407076101>
- Baysal, A.** (2019). *Diyet El Kitabı* 11. Baskı. Ankara, Hatipoğlu basın ve yayınevi
- Batman A. ve Altuntaş, Y.** (2017). Mikrobiyota ve metabolik sendrom.*Türk Kardiyoloji Derneği*.**45(3)**:286–296.Erişim 9.10.2020, doi: 10.5543/tkda.2016.72461
- Bauer, MP., Kuijper, EJ. ve Van, Dissel, JT.** (2009).European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.*Clin Microbiol Infect*,**15(12)**:1067-79. Erişim 26.07.2020, doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.03099.x.

**Becattini, S., Taur, Y., Pamer, EG.** (2016). Antibiotic-Induced Changes in the Intestinal Microbiota and Disease. *Trends Mol Med*, **22(6)**:458-78 Erişim 26.07.2020,doi: 10.1016/j.molmed.2016.04.003. EPUB

**Behjati, S and Tarpey, PS.** (2013). What is next generation sequencing?

*Arch Dis Child Educ Pract Ed*. **98** (6): 236–238. Erişim 9.10.2020, <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2013-304340>

**Belkaid, Y. ve Hand, TW.** (2014). Role of the Microbiota in Immunity and inflammation *PMC ABD Ulusal Tıp Kütüphanesi, Ulusal Sağlık Enstitüsü***157** (1): 121-41. Erişim 8.10.2020 doi: 10.1016 / j.cell.2014.03.011.

**Bosch, AA., Levin, E., van Houten, MA., Hasrat, R., Kalkman, G., Biesbroek, G. et al.**

(2016). Development of Upper Respiratory Tract Microbiota in Infancy is Affected

Mode of Delivery. *E Bio Medicine*,**9**:336-45 Erişim 13.08.2020, doi: 10.1016/j.ebiom.2016.05.031. Epub

**Brown,T.A.** (2006). *Genomes 3* London, Garland Science

**Caesar, R., Tremaroli, V., Kovatcheva-Datchary, P., Cani, P.D., Backhed, F.** (2015). Crosstalk between Gut Microbiota and Dietary Lipids Aggravates WAT Inflammation through TLR Signaling.*Cell Metabolism*.**22(4)**: 658–668.Erişim 17.07.2020, doi:10.1016 / j.cmet.2015.07.026

**Caferoğlu, Z.ve Özel, H.G.** (2018). Low Glisemik İndex and Food İnsülin İndex Approaches in Clinical Practice. *Journal of Nutrition and Dietetics*, **46(1)**:66-76, Erişim 2.09.2020,<https://doi.org/10.33076/2018.BDD.289>

**Cani,PD. ve Delzenne, NM.**(2009). The Role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Curr Pharm Des***15**:1546–58.Erişim 23.09.2020, <https://doi.org/10.2174/13816120978816816>

**Carlos, G-G., Izaskun, G-M, Seppo, S., María, C. C.** (2016). The human milk microbiome and factors influencing its composition and activity. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* **1-6**.Erişim 9.10.2020, <http://www.elsevier.com/locate/siny>

**Claesson, MJ., Cusack, S., O’Sullivan, O., Greene-Diniz, R., de Weerd, H., Flannery, E., et al.** (2011). Composition, variability and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci*, **108**:4586–91. Erişim 14.08.2020, doi:10.1073/pnas.1000097107.

- Claesson, MJ.**, Jeffery, IB., Conde, S., Güç, SE., O'Connor, EM., Cusack, S., et al. (2012). Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature* . **488 (7410)**: 178-84. Erişim 13.08.2020, doi: 10.1038 / nature11319. PMID:22797518
- Claire,L. B.**, Neves, A. L., Chilloux, J., Jeremy, K., Nicholson, Marc-Emmanuel, Dumas. (2016). Impact of the Gut Microbiota on Inflammation, Obesity, and Metabolic Disease.*Genome Med*,**20;8(1):42**. Erişim 2.10.2018, doi: 10.1186/s13073-016-03032
- Craig M. Hales**, Margaret D. Carroll, Cheryl D. Fryar, and Cynthia L.(2017). Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2015–2016,*NCHS Data Brief No. 288*, Erişim 29.09.2020. <https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db288.htm>
- Cummings, S.** ve Ison, K. (2015). Pocket Guide to Bariatric Surgery. *Academy of Nutrition and Dietetics*. 2nd ed. Chicago, eatright STORE.
- Cunha, AJ.**, Leite, ÁJ., Almeida, IS. (2015). The pediatrician's role in the first thousand days of the child: the pursuit of healthy nutrition and development. *J Pediatr (Rio J)*, **91(6 Suppl 1):S44-51**. Erişim 17.07.2020, doi: [10.1016 / j.jpmed.2015.07.002](https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2015.07.002)
- David,R-C.**, Gueimonde, M., Sylvia, H., Duncan, Harry, J. Flint, Clara, G. de LosReyes-Gavilan.(2015). Enhanced butyrate formation by cross-feeding between *Faecalibacterium prausnitzii* and *Bifidobacterium adolescentis*. *The Rowett Institute of Nutrition and Health Clinical Medicine*. *FEMS Microbiology Letters*, **362(21)**, [fnv176]. Erişim 19.08.2020, <https://doi.org/10.1093/femsle/fnv176>
- Davis, C-D.** (2016) The Gut Microbiome and Its Role in Obesity – NCBI. Human Studies. The association between the **gut microbiota and obesity** has also been observed in humans. In overweight/obese humans, low fecal bacterial. *Nutr.Bugün* 51(4)167-174. Erişim 29.09.2020,doi: [10.1097 / NT.0000000000000167](https://doi.org/10.1097 / NT.0000000000000167)
- Debast,SB.**, Bauer, MP., Kuijper, EJ. (2014). European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.*Clin Microbiol Infect*.20 **Suppl 2:1-26**. Erişim 19.08.2020, doi: 10.1111/1469-0691.12418.
- De Filippo,C.**,Cavaliery,D., Di Paola,M., Ramozzotti,M.,Pouillet, J.B., et al. (2010). Impact Of Diet In Shaping Gut Microbiota Revealed By A Comparative Study In Children from Europe And Africa.*Proceedings of the National Academy of Sciences*,**107 (33) : 14691-6** Erişim 2.10.2018, DOI :10.1073/pnas 1005963107

- Demirel, MD.,** Efsun Karabudak, E. (2019).Diyetin Mikrobiyotaya Etkisi ve Obeziteye Yansımaları. *Nutrition and Dietetics.ACU Sağlık Bil Dergisi***10(1):1-7**.Erişim 29.09.2020, <https://doi.org/10.31067/0.2019.101>
- Flegal, KM.** (2007). Waist Circumference of Healthy Men and Women in The United States *International Journal of Obesity (int j obesity )* **31 (7):** 1134-9, Erişim 4.12.2020 DOI: [10.1038 / sj.ijo.0803566](https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803566)
- Furusawa, Y.,**Obata, Y., Fukuda, S., Takaho, A., Endo, Nakata, G. et all. (2013). Commersal microbe derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature*, **19;504(7480):**446- 451.Erişim 27.08.2020, DOI: [10.1038/nature12721](https://doi.org/10.1038/nature12721)
- Fujimura,K.E.,** Starik, A.R., Havstad, S. et al. (2016). Neonatal gut microbiota associates with childhood multi-sensitized atopy T-cell. *Nat Med*, **22(10);** 1187-1191, Erişim 27.08.2020,Doi: [10.1038 / nm. 4176](https://doi.org/10.1038/nm.4176)
- Gibson,Gr. ve** Roberfroid, Mb. (1995). Dietary Modulation Of The Human Colonic Microbiota: İntroducing The Concept Of Prebiotics. *J Nutr*,**125(6):**1401.Erişim 27.08.2020, DOI: [10.1093/jn/125.6.1401](https://doi.org/10.1093/jn/125.6.1401)
- Gu, J.,** Mao, B., Cui,S.,Liu, X., Zhang H., Zhao, J. ve Chen, W. (2019) Metagenomic Insights into the Effects of Fructooligosaccharides (FOS) on the Composition of Luminal and Mucosal Microbiota in C57BL/6J Mice, Especially the *Bifidobacterium* Composition *Nutrients* **11 (10),** 2431. Erişim 14.10.2020, <https://doi.org/10.3390/nu11102431>
- Güney, R. ve** Çınar N. (2017). Anne Sütü ve Mikrobiyota Gelişimi.*J Biotechnol and Strategic Health Re*,**1 (Special issue) :17-24** Erişim 20.02.2020, [dergipark.org.tr > download > article-file](http://dergipark.org.tr/download/article-file)
- Hayashi,F.,** Smith, KD., Ozinsky, A., Hawn, TR., Yi, EC., Goodlett, DR., et al. (2001). The Innate Immune Response To Bacterial Flagellin Is Mediated By Toll-Like Receptor. *Nature*,**410:**1099–103. Erişim 31.08.2020, [pubmed.ncbi.nlm.nih.gov](http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov)
- Hunt,K M,** Foster, J.,Forney, LJ., Schütte, U-ME., Beck, DL Abdo,Z. et al (2011). Characterization of the Diversity and Temporal Stability of Bacterial Communities in Human Milk. *Plos One*. Erişim 9.10.2020, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021313>
- Inahashi,Y.,**Matsumoto, A., Danbara, H., Ōmura, S. Takahashi Y.(2010). Phytohabitans suffuscus gen. nov., sp. nov., an actinomycete of the

family *Micromonosporaceae* isolated from plant roots. *Microbiyology society* **60(11)** Erişim 29.09.2020. <https://doi.org/10.1099/ijs.0.016477-0>

**İpek, K. D. ve Yılmaz, H. Ö.** (2018). Diyetin ve karbonhidrat içeriğinin mikrobiyotaya etkisi. *Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, **(3)2:29-39** Erişim 31.08.2020, <http://cumhuriyet.dergipark.gov.tr/cusbed>

**Jamy, D., Ard, MD., Miller, G., Scott, K.** (2016). Nutrition Interventions for Obesity. *Med Clin North Am*, **100(6)** 1341-1356. Erişim 31.08.2020, doi:10.1016/j.mcna.2016.06.012

**Jensen, MD., Ryan, DH., Apovian, CM. et al.** (2014). 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American, **129(25 Suppl 2): 102-38.** Erişim 31.08.2020, Doi: [10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee](https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee) .

**Jumpertz, R., Duc Son, L., Turnbaugh, PJ., Trinidad, C., Bogardus, C., Gordon, JI. et al.** (2011). Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *Am J Clin Nutr*, **94(1):58-65.**

Erişim 31.08.2020, Doi: [10.3945/ajcn.110.010132](https://doi.org/10.3945/ajcn.110.010132)

**Kalip, K. ve Atak, N.** (2018). Bağırsak Mikrobiyotası ve Sağlık. *Turk J Public Health* **16(1)**. Erişim 8.10.2020, <http://dergipark.gov.tr/tjph>

**Kamps, R. ve ark.** (2017). Next-Generation Sequencing in Oncology: Genetic Diagnosis, Risk Prediction and Cancer Classification. *Int J MolSci*, **18 (2):308**; Erişim 22.09.2020, <https://doi.org/10.3390/ijms18020308>

**Kang, J.G. ve Park, C.Y.** (2012). Anti-Obesity Drugs: A Review About Their Effects and Safety. *Diyabet Metab J*, **36(1):13-25.** Erişim 1.09.2020, <https://dx.doi.org/10.4093%2Fdmj.2012.36.1.13>

**Kang, JH., Yun, SI., Park, HO.** (2010). Effects of *Lactobacillus gasseri* BNR17 on body weight and adipose tissue mass in diet-induced overweight rats. *J Microbiol*, **48(5):712-4.** Erişim 31.08.2020, doi: 10.1007/s12275-010-0363-8. Epub **2010** Nov 3.

**Kasai, C., Sugimoto, K., Moritani, I., Tanaka, J., Oya, Y., Inoue, H.** (2015). Comparison of the gut microbiota between obese and non-obese individuals in a Japanese population, as analyzed by terminal restriction fragment length polymorphism and next-generation. *BMC Gastroenterology*, **15:100.** Erişim 15.02.2018, DOI 10.1186/s12876-015-0330-2

**Katz,D.L.**, Rachel S.C.,Friedman, Lucan, Sean, C.,Lucan. Çeviri editörü Kalkan, İ., Akman M. (2018).*Klinik uygulamalarda Beslenme. 3.Baskı*, İstanbul, Medikal yayıncılık.

**Kayar, H.** ve Utku, S. (2013).Çağımızın Hastalığı Obezite ve Tedavisi. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*,**6(2)**.Erişim 2.09.2020,<https://dergipark.org.tr/pub/mersinsbd/issue/19533/207972>

**Kılıç,Ü.** ve Altındış, M. (2017). Antibiyotik kullanımı ve mikrobiyota.*Journal of BSHR, (Special Issue): 39-43;1*Erişim 1.09.2020, <https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/377445>

**Kim, B.**, Choi, HN. ve Yim, JF.(2019). Effect of Diet on the Gut Microbiota Associated with Obesity Published. *J Obes Metab Syndr.***28(4):** 216–224. Erişim 8.10.2020, doi: 10.7570/jomes.2019.28.4.216

**Kolodziejczyk, AA.**, Zheng, D., Elinav, E. (2019).Diet–microbiota interactions and personalized nutrition. *Nature Reviews Microbiology*,**volume 17**, pages 742–753.Erişim 26.01.2020,[https://www.nature.com/articles/s41579-019-02568?refcode=maxweb&click\\_id=5509\\_sessid20190613232839768](https://www.nature.com/articles/s41579-019-02568?refcode=maxweb&click_id=5509_sessid20190613232839768)

**Koban, B. U.**, Vural, Z.T., Gönenç, I., Gülbu Işıtmangil, G. (2017).Beslenme, diğer çevresel faktörler ve mikrobiyotanın obezite epigenetiğine etkileri. *The Journal of Turkish Family Physician*, **8 (4):** 108-117 4 Erişim 4.09.2020,**Doi:** 10.15511/tjtfp.17.00497

**Kwak, H.S.**, Park, S.K. and Kim, D.S.,(1996), Biostabilization of kefir with a nonlactosefermenting yeast, *J. Dairy Scien.*, **79(6)**, 937-942. Erişim 4.12.2020, [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(96\)76444-5](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(96)76444-5)

**Kuzu,F.**(2017) Bağırsak Mikrobiyotasının Obezite, İnsülin Direnci ve Diyabetteki Rolü. *Journal of BSHR*, **1(Special Issue):**68-80 Erişim 2.09.2020, <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/378311>

**Ley,R.**, Tumbaugh, P., Klein, S., Gordon, JI. (2006). Human Gut Mikrobeler Associated With Obesity. *Nature*, **444:**1022-1023.Erişim 26.07.2020, <https://doi.org/10.1038/4441022a>

**Liu,S-W.**, Tuo, L., Li, X-J., Li, F-N., Li, J., Jiang, M-G., Chen L. et al. (2017). Mangrovihabitans endophyticus gen. nov., sp. Kasım, Brugiera sexangula'dan izole edilen Micromonosporaceae ailesinin yeni bir üyesi. *Int J Syst Evol Microbiol* 67 (6): 1629-1636. Erişim 14.10.2020 doi: 10.1099 / ijsem.0.001764.

- Lozupone, CA., Stombaugh, JI., Gordon, JI., Jansson, JK., Knight, R..** (2012). Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*,**13;489(7415):**220-30.Erişim 2.09.2020, doi: 10.1038/nature11550.
- Macfarlane, GT., Steed, H., Macfarlane, S.**(2008). Bacterial metabolism and health-related effects of galacto-oligosaccharides and other prebiotics. *J Appl Microbiol*,**104(2):**305–44. Erişim 2.09.2020, DOI: [10.1111 / j.1365-2672.2007.03520.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2007.03520.x)
- Mahan, L.K. ve Raymond,J.L.**Editör Akbulut, G (2019). ***Krause, Besin ve BeslenmeBakım Süreci***,14.Baskı, Ankara, Nobel Tıp Kitapevi
- Maravuda,P., Leone, V., Kaplan, LM., Chang, EB.** (2017). The Human Microbiome and Obesity: Moving beyond Associations*Cell Host and Microbe*, **22(5):**589-599. Erişim 01.10.2018, doi: 10.1016 / j.chom.2017.10.005.
- Markowiak, P., Śliżewska, K.** (2017). Effects Of Probiotics, Prebiotics, And Synbiotics On Human Health. *Nutrients*.**9(9):**1021.Erişim 31.08.2020, <https://doi.org/10.3390/nu9091021>
- Marín,L.,Miguélez, EM., Villar, CJ., Lombó, F.** (2015). Bioavailability of dietary polyphenols and gut microbiota metabolism: antimicrobial properties. *BioMed research international*.**9052015**. Erişim 25.07.2020,<https://doi.org/10.1155/2015/905215>
- Martínez I , Kim J, Duffy PR, Schlegel VL, Walter J.** (2010)Resistant starches types 2 and 4 have differential effects on the composition of the fecal microbiota in human subjects
- Mayo Clinic.** (2020). About Obesity-Mankato-Mayo Clinic Erişim 1.09.2020,<https://www.mayoclinichealthsystem.org/locations/mankato/services-and-treatments/bariatric-surgery/about-obesity>
- Merdol, TM., Erdem, NZ., Kahraman, F.** (2015). *Temel Beslenme ve Diyetetik* İstanbul, Güneş Tıp Yayınevi
- McCracken, VJ. ve Lorenz, RG.** (2001). The gastrointestinal ecosystem: a precarious alliance among epithelium, immunity and microbiota. *Cell Microbiol*, **3(1):**1-11 Erişim 2.09.2020, DOI: [10.1046 / j.1462-5822.2001.00090.x](https://doi.org/10.1046/j.1462-5822.2001.00090.x)
- Michael, A., Conlon and Anthony, R.** (2014). The Impact of Diet and Lifestyle on Gut Microbiota and. Human Health . *CSIRO Food and Nutrition Flagship, Kintore* **7(1):**17-44. Erişim 15.05.2018, DOI: [10.3390 / nu7010017](https://doi.org/10.3390/nu7010017)



- Million, M.,** Lagier, J.C., Yahav, D., and Paul, M. (2013). Gut bacterial microbiota and obesity *Clin Microbiol Infect*, **19**:305-313. Erişim 2.10.2018, DOI: 10.1111 / 1469-0691.12172
- Molinaro, F.,** Paschetta, E., Cassader, M., Gambino, R., Musso, G. (2012). Probiotics, prebiotics, energy balance, and obesity: mechanistic insights and therapeutic implications. *Gastroenterol Clin North Am.* **41(4)**:843-54. Erişim 31.08.2020 doi: 10.1016/j.gtc.2012.08.009
- Murphy, K.,** Curley, D., O’Callaghan. TF., O’Shea, CA., Dempsey, EM., O’Toole PW. (2017)The Composition of Human Milk and Infant Faecal Microbiota Over the FirstThree Months of Life.*Search worldwide, life-sciences literature, Europe PM* 7: 40597. Erişim 9.10.2020, DOI: [10.1038 / srep40597](https://doi.org/10.1038/srep40597)
- Nam, YD.,** Jung, MJ., Roh,SW., Kim, MS., Bae, JW (2011). Comparative Analysis of Korean Human Gut Microbiota by Barcoded Pyrosequencing. *PLOS ONE* . Erişim 1.12.2020, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022109.t001>.
- NHLBI** Obesity Education Initiative (2018). The Practical. Guide. Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and. Obesity inAdults. Erişim29.09.2020,[https://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/prctgd\\_c.pdf](https://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/prctgd_c.pdf)
- Nishijima, S.,**Wataru, S., Kenshiro, O., Seok-Won, K., Yuu, H. (2016).The gut microbiome of healthy Japanese and its microbial and functional uniqueness.*DNAResearch* **23(2)** . Erişim 1.10.2018, doi: 10.1093/ dnares/ dsw002
- Okada, H.,** Kuhn, C., Feillet, H. and Bach, J.F. (2010). The “hygiene hypothesis” for autoimmune and allergic diseases: An update. *Clinical & Experimental Immunology*,**160(1)** 1-9. Erişim 26.01.2020, doi:10.1111/j.1365-2249.2010.04139.x
- Özdemir, A.,**Demirel, Z.B. (2017). Beslenme ve Mikrobiyota İlişkisi. *Biyoteknoloji ve Stratejik Sağlık Araştırmaları Dergisi:* 25-33. Erişim 27.02.2020 <https://dergipark.org.tr/tr/pub/bshr/issue/32641/362656>
- Özden , A.**(2010). Sağlıklı Yaşam İçin Yararlı Dost Bakteriler Probiyotik.Ankara. Fersa Matbacılık
- Özden, A.** (2013). Probiyotik. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi.***17/1**:22-32. Erişim 18.11.2020. <http://guncel.tgv.org.tr/journal/44/pdf/100106.pdf>
- Özer,M.** (2015). Sağlıklı Kalmak için Probiyotikler ve Prebiyotikler, Anlatılmayan Tarihçe, 2. Baskı. Ankara, Nobel Tıp Kitapevi

**Özyurt, VH. ve Ötles, S.** (2014). Gıdalarda Probiyotiklerin ve Kapsüllenmiş Probiyotiklerin Özellikleri. *Review Article Issue sayı 13 (4)* s. 413-424. Erişim 14.10.2020

5. <http://doi.org/10.17306/j.afs.2014.4.8>

**Parekh, P.J., Arusi, E., Vinik, A.I. and Johnson, D.A.** (2014). The role and influence of Gut Microbiota in Pathogenesis and Management of Obesity and Metabolic Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*, **5: 47** Erişim 2.09.2020, <https://dx.doi.org/10.3389/fendo.2014.00047>

**Peter, M., Visscher, M.A., Brown, M.I., McCarthy ve Yang, J.** (2012). Five Years of GWAS Discovery. *Am J Hum Genet*, **90 (1): 7-24** erişim 31.08.2020,

<https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.11.029>

**Ridaura, V.K., Faith, J.J.** (2013). Gut microbiota twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science*. **6;341(6150):1241214**. Erişim 16.09.2020, doi. 10.1126/science.1241214

**Roniadis, O.C., Brandt, L.J.** (2013). Fecal microbiota transplantation: past, present and future. *Curr Opin Gastroenterol*. **29(1):7984**. Erişim 16.09.2020, doi:10.1097/MOG.0b013e32835a4b3e.

**Rosa, K-B., İlhan, Z-E., Kang, D-W., ve John, K., DiBaise, MD.** (2012). Effects of gut microbes on nutrient absorption and energy regulation. *Nutr Clin Pract* ;**27(2):201-14**. Erişim 16.09.2020, Doi: [10.1177/0884533611436116](https://doi.org/10.1177/0884533611436116)

**Sabuncu, T., Bayram, F., Kıyıcı, S., Satman, İ., Yumuk, V., İzol, A., Sönmez, A. et al.** (2018). *Obezite Tanı ve Tedavi Klavuzu*. 6. Ankara, *BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayınevi*

**Samuel, B.S., Shaito, A., Motoike, T., Rey, F.E., Backhed, F., Manchester, J.K., et al.** (2008). Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proc Natl Acad Sci USA* **105:16767-16772**. Erişim 16.09.2020, <https://doi.org/10.1073/pnas.0808567105>

**Salazar, N., Lorena, V., V., Sonia, G., Miguel, G., Clara, G., de los Reyes, G.** (2017). Nutrition and the gut microbiome in the elderly. *Gut Microbes*. **8(2): 82-97** Erişim 16.09.2020, doi: [10.1080/19490976.2016.1256525](https://doi.org/10.1080/19490976.2016.1256525)

**Saleh R** (2015) Abdominal obesity and cardiovascular disease. *Adv Obes Weight Manag Control*. **3(2):167-169**. Erişim 13.10.2020. DOI: [10.15406/aowmc.2015.03.00046](https://doi.org/10.15406/aowmc.2015.03.00046)

**Satman, İ., Şengül, AM., Uygur, S. et al.**(2014) Gaziantep İli İstasyon Aile Sağlığı Merkezi'ne Başvuran Erişkinlerde Obezite Sıklığı *Konuralp Tıp Dergisi* **6(2)** 5-10.

Erişim 29.09.2020, <https://dergipark.org.tr/tr/pub/ktd/issue/10297/126311>

**Satokari, RM., Vaughan, EE., Smidt, H., Saarela, M.,Matto, J.,deVos, WM.** (2003). Molecular approaches for the detection and identification of bifidobacteria and lactobacilli in the human gastrointestinal tract. *Systematic and applied microbiology*. **26(4):572-584**. Erişim 16.09.2020, <https://doi.org/10.1078/072320203770865882>

**Sekhon, BS., Jairath, S.** (2010). Prebiotics, Probiotics And Synbiotics: *An Overview*. *Ijper*. **1(2):13-36**. Erişim 16.09.2020, <https://biomedpharmajournal.org/vol5no2/probiotics-prebiotics-and-synbiotics-a-review/>

**Sheflin, AM., Whitney, AK., Weir, TL.** (2014). “Cancer-promoting effects of microbial dysbiosis.” *Current Oncology Reports* **16(10):406**. Erişim 17.07.2020 doi: 10.1007/s11912-014-0406-0

**Sonnenburg, E.D., Smits, S.A., Tikhonov, M., Higginbottom, S.K., Wingreen, N.S., Sonnenburg, J.L.** (2016). “Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations.” *Nature* **529:212-5**. Erişim 17.07.2020, doi: 10.1038/nature16504.

**Şanlier, N.** (2019). Yetişkin Hastalıklarında Tıbbi Beslenme Tedavisi 1 Ankara..Hedef CS Basın Yayın

**Tannock, G W., Munro, K., Bibiloni R., Simon, MA., Hargreaves, P., Gopal, P. et al.** (2004). Impact of Consumption of Oligosaccharide-Containing Biscuits on the Fecal Microbiota of Humans. *Appl Environ Microbiol* . **70 (4): 2129–2136**. Erişim 9.10.2020, doi: 10.1128/AEM.70.4.2129-2136.2004.

**Taşdemir, A.** (2017). Probiyotikler, Prebiyotikler ve Sinbiyotikler. *Kastamonu Sağlık Akademisi*, **2(1)**. Erişim 27.08.2020, [dergipark.org.tr > download > article-file](https://dergipark.org.tr/download/article-file)

**Tayfur, M. ve Ayhan, NY.** (2015). *Beslenme ve Diyetetik Güncel Konular 2* Ankara, Hatipoğlu Yayınevi

**Tekin, T., Çiçek, B., Konyalıgil, N.** (2018). İntestinal Mikrobiyota ve Obezite İlişkisi. *DergiPark Sağlık Bilimleri Dergisi* **27(1): 95-99**. Erişim 27.06.2020, [Dergipark.org.tr>pub>eujhs>issue](https://dergipark.org.tr/pub/eujhs/issue)

- Tozoğlu, N.** (2019). Fekal Transplantasyonu. *Bezelye dergi*. Erişim 24.09.2020, [https://static.wixstatic.com/media/e07aa2\\_70737a54e0c447148d438b88cbf8c514~mv2.jpg/v1/fit/w\\_300,h\\_300,al\\_c,q\\_5/file.jpg](https://static.wixstatic.com/media/e07aa2_70737a54e0c447148d438b88cbf8c514~mv2.jpg/v1/fit/w_300,h_300,al_c,q_5/file.jpg)
- Trujillo,ME., Hong,K., Genilloud, O.**(2014). The\_Family\_Micromonosporaceae the pprokaryotes pp 499-569. Erişim 2.12.2020, DOI: [10.1007 / 978-3-642-30138-4 196](https://doi.org/10.1007/978-3-642-30138-4_196)
- Tumbaugh, PJ.,Hamady, M., Yatsunenکو, T., Cantarel, BL., Dunca, A.,Ley, RE.,Sogin, ML.,Jones, WJ.** (2009). A core gut mikrobiome in obese and lean twins.*Nature* 457:480-484. Erişim 1.10.2018, doi: 10.1038 / nature07540. Epub 2008 Kasım 30.
- Turnbaugh, PJ., Ley, RE., Mahowald, MA., Magrini, V., Mardis, ER.** (2006). An obesity-associated gut mikrobiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* ;**444**(7122):1027-31. Erişim 1.10.2018, <https://www.researchgate.net/publication/6617716>
- Turnbaugh, PJ., Ley, RE., Hamady, M., Fraser-Liggett, CM., Knight, R., Gordon, JI.** (2007). The Human Mikrobiome Project. *Nature*.**449**(7164):804-10.Erişim 1.10.2018, doi:10.1038/nature 06244
- Tuzun , S., Öner, C., Akman, M., Ölmez, B., Dabak R., Orbay, E.** (2019). Alternative Measurements to Waist Circumference in Diabetic Obese Females lternative Measurements to Waist Circumference in Diabetic Obese Females. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care Cilt 13(1),22 – 27*.Erişim 28.09.2020,<https://dergipark.org.tr/tr/pub/tjfmpe>, <https://doi.org/10.21763/tjfmpe.527970>
- Uygun,A.** (2017). Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu (FMT).*188 Journal of BSR* 1(SpecialIssue):132-140.Erişim 16.09.2020, <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/378364>
- Uymaz, B.** (2009). ProbiyotiklerVe Kullanım Alanları. *Pamukkale Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi***16** (1) 95-104. Erişim 16.09.2020, [https://www.journalagent.com/z4/download\\_fulltext.asp?pdire=pajes&plng=tur&un=PAJES-90532](https://www.journalagent.com/z4/download_fulltext.asp?pdire=pajes&plng=tur&un=PAJES-90532)
- Vahtovuو, J.,Korkeamaki, M.,Munukka, E.,Viljanen, MK.,Toivanen, P.** (2005). Quantification of bacteria in human feces using 16SrRNA-hybdization,DNA-staining and flow cytometry.*Journal of microbiological methods*.**63**(3):276-286. Erişim 16.09.2020 DOI: [10.1016 / j.mimet.2005.03.017](https://doi.org/10.1016/j.mimet.2005.03.017)
- Van, D., Abbeele, P., Gérard, P., Rabot, S., Bruneau, A., El Aidy, S., et al.** (2011). Arabinoxylans and inulin differentially modulate the mucosal and luminal gutmikrobiota

and mucin-degradation in humanized rats. *Environ Microbiol* **13**:2667–80. Erişim 16.09.2020, doi: 10.1111/j.1462-2920.2011.02533.x.

**Verdam, FJ., Fuentes, S., deJonge, C., Zoetendal, EG., Erbil, R., Greve, JW. et.al. (2013).** Human İntestinal Micribiota Composition is associated with local and systemic inflammation inobesity. *Obesity (Silver Spring)* **21**(12):E607-15. Erişim 15.02.2018, DOI:10.1002/oby.20466 2013

**Vindigni, SM. ve Surawicz, CM. (2017).** Fecal Microbiota Transplantation. *Gastroenterology Clinics of North America.* **46** (1):171-185. Erişim 10.10.2020. DOI: [10.1016/j.gtc.2016.09.012](https://doi.org/10.1016/j.gtc.2016.09.012)

**Walker, AW., Parkhill, J. (2013 ).** Microbiology. Fighting obesity with bacteria.

*Science.* **6**;341(6150):1069-70. Erişim 2.10.2018, doi: 10.1126/science.1243787 PMID: 24009379 2013 Sep 6;341(6150):1241214.

**Width, M., Reinhard, T. (2018).** *Klinik beslenme için temel cep kitabı* 2.baskı İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri

**Wiese, J., Jiang, Y., SK., Thiel, V., Schaljohann, R., Xu, LH., et al (2008).** A New Member Of The Family Micromonosporaceae, Planosporangium Flavigriseum Gen. *Nov.sp.nov.* **58** (pt 6): 1324-31. Erişim 24.09.2020, doi: 10.1099/ij.s.0.65211-0.

**Willett, WC. Dietz, WH., Colditz, GA. (1999).** Guidelines for Healthy Weight. *N Engl J Med.* **341** (27): 2097. Erişim 20.09.2020 DOI: [10.1056 / NEJM199908053410607](https://doi.org/10.1056/NEJM199908053410607)

**Wolf, K.J and Lorenz, R.G. (2012).** Gut Microbiota and Obesity. *Curr Obes Rep.* **1**(1);1-8 Erişim 2.09.2020, doi:10.1007/s13679-011-0001-8

**Wolf, Anne, MS. (2016).** RNA Academy of Nutrition and Dietetics... contributing to both dietary intake and physical activity. *J Acad Nutr Diet*; **116**:129-147 Erişim: 17.08.2020, <https://asmbs.org/wp/uploads/2016/10/Nutrition-Interventions-and-Weight-Loss.pdf>

**World Health Organization (WHO 2008).** Waist Circumference and waist-hip ratio

Erişim 07.10.2020, [https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO\\_report\\_waistcircumference\\_and\\_waisthip\\_ratio/en/](https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_report_waistcircumference_and_waisthip_ratio/en/)

**World Health Organization (WHO 2017) - Obesity and overweight - Fact sheet N°311**

Erişim 2.01.2020, [http:// www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/)

**World Health Organization (WHO 2020)- Breastfeeding** Erişim 16.09.2020

[http://www.who.int/nutrition/topics/exclusive\\_breastfeeding/en/](http://www.who.int/nutrition/topics/exclusive_breastfeeding/en/)

**Wu, GD.**, Chen, J., Hoffmann, C., Bittinger, K., Chen, YY., Keilbaugh, SA. et al. (2011). Linking Long-Term Dietary Patterns With Gut Microbial Enterotypes. *Science* **334**:105–8. Erişim 16.09.2020, Doi <https://dx.doi.org/10.1126/science.1208344>

**Yalçın, S.** ve Kanatlı, M. C. (2015). Fecal microbiota transplantation: why, who, how? *Pamukkale Medical Journal*. **8**(2):148-154. Erişim 10.10.2020, DOI: [10.5505/ptd.2015.22448](https://doi.org/10.5505/ptd.2015.22448)

**Zhang, T.**, Fang, HH. (2006). Applications of real-time polymerase chain reaction for quantification of microorganisms in environmental samples. *Appl Microbiol Biotechnol* **70**(3):281-289. Erişim 7.09.2020, doi: [10.1007/s00253-006-0333-6](https://doi.org/10.1007/s00253-006-0333-6).

**Zhang, YJ.**, Li, S., Gan, R.Y., Zhou, T., Xu, DP., Li, HB. (2015) Impacts of gut bacteria on human health and diseases. *Int J Mol Sci*. **16**(4):7493-519. Erişim 1.10.2018, doi: [10.3390/ijms16047493](https://doi.org/10.3390/ijms16047493).

**Zhi, XY.**, Li, WJ., Stackebrandt, E. (2009). Family Micromonosporaceae. An update of the structure and 16S rRNA gene sequence-based definition of higher ranks of the class Actinobacteria, with the proposal of the new suborders and four new families and emended descriptions of the existing higher taxa. *Int J Syst Evol Microbiol* **59** (pt 3): 589-608. Erişim 29.09.2020, DOI: [10.1099/ijs.0.65780-0](https://doi.org/10.1099/ijs.0.65780-0).

## FORMLAR

Bilgi Alma Formu

Bu çalışma "Beden kitle indeksi ile belirlenmiş zayıf ve obez bireylerde barsak mikrobiyota profilinin karşılaştırılması" amacıyla planlanmıştır. Elde edilen veriler yalnız araştırmacı tarafından bilimsel amaçlı kullanılacaktır. Katkılarınız için teşekkür ederim.

Form NO:

Adınız :

Kan grubunuz:

Cinsiyetiniz :  Erkek  Kadın

Yaşınız :

Boyunuz (cm) :

Vücut Ağırlığı (kg) :

BKI : Tarafımızdan hesaplanacaktır.

Eğitim Durumunuz:  okuma yazma biliyorum  ilk öğretim  orta öğretim  lisans  
 yüksek lisans

Gelir durumunuz:  gelir>gider  gelir=gider  gelir<gider

Medeni durumunuz:  evli  bekar  boşanmış

Mesleğiniz: [ ]

**BEBEKLİK DÖNEMİNİZE AİT AŞAĞIDAKİ SORULARI YANITLAYINIZ.**

Size uyan bunlardan hangisi

hep zayıftım  hep kiloluydum  kilo durumum değişti

1. Doğum şekliniz .

normal doğum  sezeryan

2. Anne sütünü kaç aya kadar aldınız .

Hiç  3 ay  6 ay  9 ay  > 12 ay

3. Ek gıdaya hangi ayda başlandı

1. ay  3. ay  6. ay

1. hafta  1. ay  3. ay  6. ay

5.Bebeklik kilo durumunuz

normal  zayıf  kilolu

6.Bebeklikde antibiyotik kullanımı

hiç  az  çok

7.Bebeklikde şeker bisküvi çikolata tüketimi

hiç  az  çok

8.Bebeklikde balık tüketimi

hiç  az  çok

9.Takviye balık yağı kullanımı

hiç  az  çok

10.Takviye vitamin ,mineral alımı ?

hiç  az  çok

**ÇOCUKLUK VE ADÖLESAN DÖNEMİNE AİT AŞAĞIDAKİ SORULARI  
HATIRLADIĞINIZ KADARIYLA YANITLAYINIZ.**

11.Çocukluk döneminizde paketli ürün tüketiminiz

hiç  az  çok

12.Çocukluk döneminizde kurubaklagil tüketiminiz

hiç  az  çok

13.Çocukluk döneminizde fast-food tüketiminiz

hiç  az  çok

14.Çocukluk döneminizde balık tüketiminiz

hiç  az  çok

15.Çocukluk döneminizde kırmızı et tüketiminiz

hiç  az  çok

16.Çocukluk döneminizde sebze meyve tüketiminiz

hiç  az  çok

17.Çocukluk döneminde yağlı tohum tüketiminiz

hiç  az  çok



18.Çocukluk döneminde süt,yogurt tüketimiz

hiç  az  çok

19.Çocukluk döneminizde antibiyotik kullanımı

hiç  az  çok

20.Çocukluk döneminde yağ tüketiminiz

yağlı,kızartma türü  yağlı besin sevmeme

21.Probiyotik yogurt tüketimi

Var  Yok

22.Ek probiyotik kullanımı

Var  Yok

23.Çocukluk döneminde kilo durumunuz

Normal  Zayıf  Kilolu

24.Çocukluk döneminde ciddi bir hastalık geçirdiniz mi

Evet  Hayır

25.Alerjiniz var mıydı ?

Evet  Hayır

26.Çocukluk döneminde bağırsak çalışma durumunuz

Normal  İshal  Kabızlık

**ŞU ANDAKİ (YETİŞKİNLİK DÖNEMİ) DURUMUNUZLA İLGİLİ SORULARI YANITLAYINIZ**

27.Çocukluk beslenme alışkanlıklarınızı sürdürüyor musunuz

Evet  Hayır

28.Beslenme konusunda bilginizi artırmak için yardım aldınız mı

Evet  Hayır

29.Posanın önemini biliyormusunuz

Evet  Hayır

30.Meyveleri kabuğu ile beraber tüketir misiniz

Evet  Hayır

31.Tam bugday,çok tahıllı ekmek tüketiyor musunuz

Evet  Hayır

32.Probiyotik ürünler kullanıyor musunuz(kefir vs)

Evet  Hayır

33.İlave probiyotik (toz veya tablet)kullanıyor musunuz

Evet  Hayır

34.Düzenli sebze meyve tüketiyor musunuz

Evet  Hayır

35.Sık balık tüketiyor musunuz

Evet  Hayır

36.Sıklıkla paketli ürün kullanıyor musunuz

Evet  Hayır

37.Herhangi bir gıdaya karşı allerjiniz var mı

Evet  Hayır

38.Öğün atlıyor musunuz

Evet  Hayır

39.Ara öğün yapıyor musunuz

Evet  Hayır

40.Sigara kullanıyor musunuz

Evet  Hayır

41.Bağırsak tembelliği yaşıyor musunuz

Evet  Hayır

42.Düzenli olarak fiziksel aktivite yapıyor musunuz

Evet  Hayır

43.En çok kullandığınız pişirme yöntemi hangisidir .

Kızartma  Buğulama  Fırınlama  Haşlama

## 8. BESİN TÜKETİM CETVELİ(TÜKETTİĞİNİZ SIKLIK VE MİKTARI YAZINIZ)

Besinler	Hergün	Gün Aşırı	Haftada 1-2	Ayda 1	Hiç	Miktar
süt-yogurt(bardak)						
peynir(gr)						
yumurta(adet)						
kırmızı et(gr)						
beyaz et(gr)						
kurubaklagil(gr)						
ekmek(dilim)						
pirinç,makarna,potates(yemekkaşığı)						
bisküvi,kek,kurabiye(gr)						
fast-food(adet)						
bulgur(yemek kaşığı)						
sebze(yemek kaşığı)						
meyve(gr)						
reçel,bal,pekmez(tatlı kaşığı)						
tereyağı(tatlı kaşığı)						
margarin(tatlı kaşığı)						
zeytinyağı(tatlı kaşığı)						

## BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU(BGOF)

"Beden kitle indeksi ile belirlenmiş zayıf ve obez bireylerde barsak mikrobiyota profilinin karşılaştırılması" isimli çalışmamız obezitenin nedenlerini öğrenmeye ve tedavisinde yardımcı olacak veriler elde etmeye yönelik bir araştırmadır. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul izniyle uygulanacak bu çalışmada obez ve zayıf bireylerin barsak mikrobiyota profilinin karşılaştırılması planlanmaktadır.

Barsaklarımızda mikrobiyota olarak adlandırdığımız bakteri çeşitliliği ve oranları bizim zayıf ve obez (şişman) olmamıza neden olmaktadır. Obezite tedavisinde bu mikrobiyota profillerinin ortaya konulması yardımcı olacaktır. Toplumların yaşam şekilleri ve beslenme alışkanlıklarına göre bakteri çeşitliliği ve oranlar değişmektedir. Birçok toplumda bu konuda yapılmış çalışmalar vardır, bizim toplumumuzda yapılmış araştırma sayısı kısıtlıdır. Bu çalışmada alınacak gaita numuneleri ile zayıf ve obez bireylerdeki barsak mikroyobiyota profili çıkarılarak karşılaştırma yapılacak Türk toplumu için obezite tedavilerine yardımcı olmak üzere bilime katkı sağlanacaktır.

Obezite diyabet, kalp damar hastalıkları, kas iskelet sistemi hastalıkları, hipertansiyon gibi eşlik eden hastalıklardan dolayı çok önemli bir sağlık sorunudur, etkin bir şekilde mücadele edilmesi gerekir.

Çalışmaya, hastane mesul müdürlüğünden alınan izinle Başakşehir Tıp Merkezi Beslenme ve Diyetetik polikliniğine baş vuran danışanlar arasından, uygun şartları taşıyan gönüllü kişiler alınacaktır. Bunun için birimde kullanılan Tanita BC-418MA markalı vücut analiz cihazıyla BIA (biyoelektrik impedans analizi tekniğiyle) kilo ve doğrudan vücut kompozisyonu (yağ, kas, sıvı oranları) gibi antropometrik ölçümler yapılacak, boy ölçülerek beden kitle indeksi hesaplanacaktır. Danışanlardan rutin olarak istenen tahlillere bakılarak (glikoz ölçümü, HbA1c, T. kolesterol, HDL, LDL, Ferritin, Hemoğram, TSH ölçümü, zayıf hastalarda akciğer grafi vs) diyabet, hipertroidi, tbc tanısı konulmuş insülin kullanmayan 35-60 yaş arası BMİ ye göre belirlenmiş 15 zayıf ve 15 obez danışan çalışma için davet edilmiş olacaktır.

Çalışmamıza gönüllü olan sizlerden tarafımızdan bilgilendirilmiş olan Özel Başakşehir Tıp Merkezi laboratuvarına vermiş olduğumuz steril kaplara 10gr. gaita numunesi vermeniz istenecektir. Bu gaita numuneleri Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalına iletilerek soğutucularda saklanacak yeni moleküler yöntemlerle (PCR) analiz edilebilmesi için üniversite laboratuvarında çalışılacaktır, alınan sonuçlar yalnız bilimsel amaçlı olarak kullanılacaktır. Hiçbir zorlama olmadan bu çalışmaya katılmak istediğinizi beyan ediniz Araştırmaya katılıp katılmama konusunda tamamen özgürsünüz, istediğiniz zaman çalışmadan ayrılabilirsiniz.

Katılımcının Beyanı: Sayın Ayşe Huri Özkarabulut bana İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı tarafından yapılacak araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgileri aktardı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya davet edildim, istediğim zaman araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum, gönüllü olarak bu çalışmaya katılmak istediğimi ve iletişim bilgilerimin doğru olduğunu beyan ederim.

/...../...../

TC Kimlik no

Adı SOYADI

## ETİK KURUL KARARI

İÜC Tarih ve Sayı: 06/04/2018-131849



T.C.  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı :83045809-604.01.02-  
Konu :Doktora Öğrencisi Ayşe Huri  
ÖZKARABULUT'un etik kurul  
kararı A-35

## TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

İlgi :20.02.2018 tarih, 64414572-903.99-68173 sayılı yazı

Anabilim Dalınız öğretim üyesi **Prof.Dr.Fatma Köksal ÇAKIRLAR**'ın danışmanlığında **Doktora Öğrencisi Ayşe Huri ÖZKARABULUT**'un yürütücülüğünde "**Beden Kütle İndeksi İle Belirlenmiş Zayıf ve Obez Bireylerde Barsak Mikrobiyota Profiline Karşılaştırılması**" başlıklı Doktora Tezi hakkında ilgi yazınız ve ekleri **03 Nisan 2018** tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP ) desteği alınması koşuluyla etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

e-İmzalı  
Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR  
Başkan

e-İmzalı  
Prof. Dr. Emine Gülderen ŞAHİN  
Bölüm Başkanı

NOT: Yönetmelik gereği Sonuç Raporunun ve Bilimsel Araştırma Projeleri Desteği onay belgesinin Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna iletilmesi gerekmektedir

EK :  
1 dosya elden teslim edilecektir.

Doğrulamak için: <http://194.27.128.66/envision/Sorgula/belgedogrulama.aspx?V=BEBAC5HJH>

Ayrıntılı bilgi için arıbat : Güler SOYDANER Dabılı : 22900

Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 34303 Cerrahpaşa/ İSTANBUL

Tel : 0 (212) 414 30 00 Faks : 0 (212) 632 00 33

e-posta : ctfpersonel@istanbul.edu.tr Elektronik Ağ : www.istanbul.edu.tr



**PATENT HAKKI İZİNİ**



## İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

### BEDEN KİTLE İNDEKSİ (BKI) İLE BELİRLENMİŞ ZAYIF VE OBEZ BİREYLERDE BAĞIRSAK MİKROBİYOTA PROFİLİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

#### ORIJINALLIK RAPORU

% <b>12</b>	% <b>10</b>	% <b>3</b>	% <b>5</b>
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

#### BİRİNCİL KAYNAKLAR

<b>1</b>	<a href="http://dergipark.gov.tr">dergipark.gov.tr</a> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>2</b>	Submitted to Bahcesehir University Öğrenci Ödevi	% <b>1</b>
<b>3</b>	<a href="http://dergipark.org.tr">dergipark.org.tr</a> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>4</b>	<a href="http://beslenmevediyetdergisi.org">beslenmevediyetdergisi.org</a> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>5</b>	<a href="http://www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080">www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080</a> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>6</b>	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	% <b>1</b>
<b>7</b>	<a href="http://www.iet-c.net">www.iet-c.net</a> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>8</b>	Submitted to TechKnowledge Turkey	

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>	Ayşe Huri	<b>Soyadı</b>	Özkarabulut
<b>Doğ.Yeri</b>	Isparta	<b>Doğ.Tar.</b>	14.05.1953
<b>Uyruğu</b>	TC	<b>TC Kim No</b>	19711001886
<b>Email</b>	ozkarabulut.ayse@gmail.com	<b>Tel</b>	05324272272

### Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
<b>Doktora</b>	İstanbul-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	2020
<b>Yük.Lis.</b>	Ankara-Hacettepe Üniversitesi	1974
<b>Lisans</b>	Ankara-Hacettepe Üniversitesi	1974
<b>Lise</b>	Ankara Kurtuluş Lisesi	1969

### İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
<b>1.</b>	Öğretim Görevlisi	İstanbul Gelişim Üniversitesi	2014-
<b>2.</b>	Öğretim Görevlisi	İstanbul Medipol Üniversitesi	2012-2014
<b>3.</b>	Diyetisyen	İstanbul Çapa Tıp Fakültesi	2002-2004
	Diyetisyen	Özel Danışma Merkezi	2000-2011
	Diyetisyen	İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi	1978-1997
	Diyetisyen	Ankara Tıp Fakültesi Hastanesi	1974-1978

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	iyi	orta	iyi	62.5	

\*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
<b>LES Puanı</b>			
<b>(Diğer) Puanı</b>		55	

### Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Word	iyi
Excell	iyi
Power-Point	iyi



## Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

### Uluslararası hakemli dergilerde yayınlanan makaleler

**Özkarabulut, AH.,Onur, HN.**, Yaşar, İ. Multiple Skleroz (MS) Hastalığı Öncesi ve Sonrası Beslenme Alışkanlıklarının Karşılaştırılması, Yeterli ve Dengeli Beslenmenin MS Ataklarına Olan Etkisinin İrdelenmesi. IGUSABDER,2018;6:535-550.

**Özkarabulut, AH.,Yürek MA.** Basketbol Kulüplerindeki Kız ve Erkek Öğrencilerin Beslenme Durumları ve Arasındaki Farklar. İGUSABDER, 2017 3;239-259.

### Uluslararası Bilimsel Toplantılarda Sunulan Ve Bildiri Kitabında (*Proceedings*) Basılan Bildiriler

**Ayşe Huri Özkarabulut, Hande Nur Onur, Elif Demirli, Hasan Fatih Akgöz.** Adölesanlarda Prebiyotik – Probiyotik Kullanımı Ve Bilgisinin İncelenmesi. 7. Uluslararası Fetal Hayattan Çocukluğa İlk 1000 Gün Anne Çocuk Beslenme Kongresi. 27-30 Mart 2019. İstanbul

### Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler

8.Ulusal Obezite Kongresi 2bildiri

Kırmızı Pul Biberin Zayıflamaya Etkisi ile İlgili Bilgi Düzeyinin Ölçülmesi, 2017

Glisemik İndeksi Düşük Ve Yüksek Gıdaların Tüketimi İle Beden Kütle İndeksi Arasındaki İlişki, 2017

**Ayşe Huri Özkarabulut, Melek Kübra Veysioğlu, Hande Nur Onur Öztürk, İrem Polat.** Diyet Polikliniğine Başvuran Hastalarda Obeziteye Etkili Faktörlerin Belirlenmesi. I. Ulusal Sağlık Bilimleri Öğrenci Kongresi, İstanbul, Türkiye, 18-19 Nisan 2019.

**Ayşe Huri Özkarabulut,Hande Nur Onur Öztürk, Melis Çınar.** Probiyotik ve Prebiyotik Besin Tüketimi Bilgisi: Gastrointestinal Sistem Alerjileri İle İlişkisi. I. Ulusal Sağlık Bilimleri Öğrenci Kongresi, İstanbul, Türkiye, 18-19 Nisan 2019.

**Ayşe Huri Özkarabulut,Hande Nur Onur Öztürk, Elif Aksoy.** Probiyotik ve Prebiyotik Besin Tüketimi Bilgisi: Göz Alerjileri İle İlişkisi. I. Ulusal Sağlık Bilimleri Öğrenci Kongresi, İstanbul, Türkiye, 18-19 Nisan 2019.

**Ayşe Huri Özkarabulut, Seren Mavzer, Neşe Orhan, Mikrobiyota Ve Hastalık İlişkisi.** I. Ulusal Sağlık Bilimleri Öğrenci Kongresi, İstanbul, Türkiye, 18-19 Nisan 2019.

**Ayşe Huri Özkarabulut**, Melek Öztürk, Buket Toptan. Diyabetli Hastaların Beslenme Bilgi Düzeylerinin Ölçülmesi. I. Ulusal Sağlık Bilimleri Öğrenci Kongresi, İstanbul, Türkiye, 18-19 Nisan 2019.

**Ayşe Huri Özkarabulut**, Gülşah Oral, Melis Haliloğlu. Otizmlı Çocukları Olan Velilerin Otizmde Beslenme İle İlgili Bilgi Düzeyleri Ve Bunun Yaşam Kalitesine Etkisi. I. Ulusal Sağlık Bilimleri Öğrenci Kongresi, İstanbul, Türkiye, 18-19 Nisan 2019.

**Ayşe Huri Özkarabulut**, **Hasan Fatih Akgöz**, Saliha Merve Andiç, Ezgi Önal. Bariatrik Cerrahi Sonrası Vaka Takibi. I. Ulusal Sağlık Bilimleri Öğrenci Kongresi, İstanbul, Türkiye, 18-19 Nisan 2019.

**Ayşe Huri Özkarabulut**, Kübra Kasapoğlu, **Hande Nur Onur Öztürk**, Rabia Beyza Güner. Toplu Beslenme Sisteminden Yararlanan Öğrencilerin Memnuniyet Durumu. I. Ulusal Sağlık Bilimleri Öğrenci Kongresi, İstanbul, Türkiye, 18-19 Nisan 2019.

**Ayşe Huri Özkarabulut**, Uğur Kaya, **Hande Nur Onur Öztürk**, Makbule Özer. Üniversite Öğrencilerinin Sıvı Tüketimi Yeterli Mi? I. Ulusal Sağlık Bilimleri Öğrenci Kongresi, İstanbul, Türkiye, 18-19 Nisan 2019.

#### **Diğer Yayınlar**

2014-2015 ders yılı Tarçın Öğrenci dergisi editörü  
 2015-2016 ders yılı Tarçın Öğrenci dergisi editörü  
 2016-2017 ders yılı Tarçın Öğrenci dergisi editörü  
 2017-2018 ders yılı Tarçın Öğrenci dergisi editörü  
 2018-2019 ders yılı Tarçın Öğrenci dergisi editörü  
 2019-2020 ders yılı Tarçın Öğrenci dergisi editörü

#### **Profesyonel Kurslar ve Sertifikalar:**

International Congress on Maternal Infant Nutrition in the First 1000 Days 27-30 Mart 2019

2.International Human Microbiota:In Health and diseases congress 18-22 Nisan 2018

8. Ulusal Obezite Kongresi 26 Kasım 2017

1.Ulusal İnsan Mikrobiyotası ve Sağlığımıza Etkileri Kongresi 8-10 Aralık 2016

VI.Ulusal Obezite Kongresi 27-29 Kasım 2014

Bariyatrik Cerrahi Diyetisyenliği Kursu 29 Kasım 2014

Diyetisyenler için Obezite Cerrahisi Kursu 9 Kasım 2013

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Bağışıklık Sistemi ve

Yetersizlikleri Sempozyumu 6-7 Mayıs 2013

İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

İmmunfloresan Yönteminin Enfeksiyon ve Otoimmün Hastalıklarda Kullanım Eğitimi  
15-18 Ocak 2013

Diyetisyenler için Obezite Cerrahi Kursu 9.11.2013

Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Günleri 3. Mezuniyet Sonrası Eğitim  
Kursu 22-25 Haziran 2011

VI.Ulusal Obezite Kongresi 27-29 Kasım 2004

Türkiye Diyetisyenler Derneği Böbrek Hastalıklarında Beslenme İnteraktif Eğitim Kursu  
19 Ocak 2002

II. Beslenme Günleri 4-6 Haziran 2000

KEPAN (Klinik Enteral Parenteral Nutrisyon Derneği) II Kongresi 19-21 Kasım 1998

**Özel İlgi Alanları (Hobileri):**

Kitap okumak, şiir yazmak, yemek yapmak, müzik dinlemek, bahçe işleriyle uğraşmak,  
Tarçın dergisi editörlüğü