



**T.C.**  
**YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**ANKARA ŞEHİR HASTANESİNDE ÇALIŞAN  
HEKİMLERİN MİKROBİYATA HAKKINDA BİLGİ  
DÜZEYLERİ, PRE/PROBİYOTİK KULLANIMI  
HAKKINDA TUTUM VE DÜŞÜNCELERİ**

Dr. Özgür ARI

**UZMANLIK TEZİ**

ANKARA, 2020



**T.C.**  
**YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**ANKARA ŞEHİR HASTANESİNDE ÇALIŞAN  
HEKİMLERİN MİKROBİYATA HAKKINDA BİLGİ  
DÜZEYLERİ, PRE/PROBİYOTİK KULLANIMI  
HAKKINDA TUTUM VE DÜŞÜNCELERİ**

Dr. Özgür ARI

UZMANLIK TEZİ

**Tez Danışmanı**

Uzm. Dr. İrep KARATAŞ ERAY

ANKARA, 2020

# TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI



## BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin tüm aşamalarında gerekli kurum ve kuruluşlardan izin aldığımı, bu kurum ve kuruluşların talimatlarına uygun davrandığımı, patent ve telif haklarını ihlal eden etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri etik ve akademik kurullar içinde elde ettiğimi, bu tezde kullanılmış olan tüm yorum ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi, tez çalışması sırasında ortaya çıkan masrafların tarafımdan ödendiğini beyan ederim.

09.02.2020

ÖZGÜR ARI

## TEŞEKKÜR

Tezimin planlanması, yürütülmesi ve sunuma hazırlanması aşamalarında hoşgörü, sabır ve katkılarından dolayı tez danışmanım değerli hocam Uzm. Dr. İrep KARATAŞ ERAY'a,

Uzmanlık eğitimim süresince deneyim ve destekleri ile yol gösteren kıymetli hocalarım Prof. Dr. Mehmet UĞURLU, Prof. Dr. Yusuf ÜSTÜ, Doç. Dr. Ahmet KESKİN, Doç. Dr. Aylın BAYDAR ARTANTAŐ, Öğr. Gör. Dr. Basri Furkan DAĞCIOĞLU'na,

Tezin istatistiksel analizinin yürütülmesindeki yardımlarından dolayı Uzm. Dr. Abdülkadir KAYA'ya,

Hayatımın her alanında olduğu gibi tez sürecimde de bana en büyük desteği veren canım eşime,

Varlığını ve desteğini her zaman hissettiğim annem, babam ve kardeşlerime,

Çok teşekkür ederim...

Dr. Özgür ARI

## ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Mikrobiyota son yıllarda popüler bir hal almakta ve hakkında çokça çalışma yapılmaktadır. Bunun sonucunda insan hayatında önemli sonuçlar doğurabilecek birçok hastalıkla ilişkisi kanıtlanmıştır. Bunun yanısıra koruyucu hekimlik açısından da sağlıklı yaşam için çok önemlidir. Çalışmamızın amacı sağlık açısından bu kadar önemli ve geniş yere sahip olan mikrobiyota hakkında Ankara Şehir Hastanesinde çalışan hekimlerin bilgi düzeylerini belirlemek, pre/probiyotik kullanımı hakkında tutum ve düşüncelerini ve bunu etkileyen faktörleri öğrenmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma Ankara Şehir Hastanesinde Kasım-Aralık 2019 tarihlerinde çalışan 8 farklı branştan 308 hekim yapılmıştır. Çalışmanın örneklemini ise aile hekimliği, acil tıp, göğüs hastalıkları, fizik tedavi ve rehabilitasyon, kardiyoloji, kadın hastalıkları ve doğum, dahiliye, pediatri kliniklerinde görev yapan asistan, uzman ve öğretim görevlisi unvanlarından biri bulunan, araştırmaya katılmaya gönüllü hekimler oluşturmaktadır. Çalışmamız gözlemsel tipte tanımlayıcı bir anket çalışmasıdır. Anketlerin veri analizi SPSS 23.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmamıza katılan 308 hekimin %65.58'i kadın, %34.42'ü ise erkekti. Katılımcıların yaş ortalaması  $30.47 \pm 6.26$  yıl olarak hesaplandı. Katılımcıların hizmet sürelerinin ortalaması  $5.59 \pm 6.15$  yıl olarak hesaplandı. Katılımcıların %54.22'si evli, %44.80'i bekar, %0.97'si ise boşanmıştı. Çalışmaya katılan hekimlerin %84.41'ü araştırma görevlisi iken %15.59'u uzman veya öğretim görevlisiydi. En yüksek oranda katılım %32.46 ile aile hekimliği kliniğine aitken, en düşük oranda katılım %4.87 ile kardiyoloji kliniğine aitti. Hekimlerin genel doğru ortalaması  $11.71 \pm 2.90$  olarak bulundu. Evli olanların doğru ortalaması  $12.02 \pm 2.91$  bekar olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ( $p=0,030$ ). Araştırma görevlisi hekimlerin doğru ortalaması  $11.57 \pm 2.87$  ile uzman-öğretim görevlisi hekimlerin doğru ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu ( $p=0.046$ ). Çocuğu olanların net ortalaması  $12.43 \pm 2.66$  çocuğu

olmayan hekimlerinki  $11.41 \pm 2.94$ 'e göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p=0.005$ ). Meslek yılına göre anlamlı fakat zayıf şekilde pozitif korelasyon tespit edildi. Branşlara göre bilgi düzeyleri arasında yapılan karşılaştırılmada istatiksiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0.02$ ). Hekimlerden mikrobiyota ve pre/probiyotikler hakkında araştırma yapanların  $13.20 \pm 2.33$  ile bilgi düzeyleri, araştırma yapmayanlarınkine göre anlamlı yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). Pre/probiyotikleri hastalarına önerme oranları arasında branşlara göre istatiksiksel olarak kuvvetli şekilde anlamlı farklılık izlendi ( $p<0.001$ ). En yüksek kullanım oranı %100 ile acil hekimlerine aitken en düşük oran kardiyoloji hekimlerine aitti. Hekimlerin pre/probiyotikleri kendileri ve aileleri için kullanma durumu ile çocuk varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0.012$ ). Mikrobiyota ve pre-probiyotikler hakkında araştırma yapan hekimlerin kendisi ve ailesinde pre-probiyotik kullanım oranı %87 ile araştırma yapmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

**Tartışma ve sonuç:** Yaptığımız çalışmada hekimlerin bilgi düzeyleri branşlara göre anlamlı farklılıklar göstermekte, bunun yanında cinsiyet, yaş, araştırma yapma ve bunun gibi birçok faktör bu durumları etkilemektedir. Özellikle bazı branşları ilgilendiren; birçok çalışmayla mikrobiyota ile ilişkisi ispatlanmış hastalıklarla ilgili sorularda, o branşın bilgi düzeyinin düşük olması ve düşük seviyede probiyotik kullanımı beklenmeyen bir sonuç oldu. Çalışmada daha çok araştırma yapanların bilgi düzeyi ve pre/probiyotik kullanımının fazla olduğunu öngörürsek, yapılması gereken hekimlere mikrobiyota ile ilgili eğitimler verilmesi; özellikle de, her branşın kendisini ilgilendiren hastalıklarla mikrobiyota ilişkisi hakkında araştırma yapmaya teşvik edilmesi gerekir.

**Anahtar Kelimeler:** Mikrobiyota, Probiyotik, Prebiyotik

## ABSTRACT

**Objective:** Microbiota has become popular in recent years and a lot of work is being done about it. As a result, its relationship with many diseases that can have important consequences in human life has been proven. In addition, it is very important for a healthy life for preventive medicine. The aim of our study is to determine the knowledge levels of physicians working in Ankara City Hospital about microbiota, which is so important and wide in terms of health, to learn their attitudes and thoughts about the use of pre/probiotics, and the factors affecting this.

**Materials and Methods:** This study was performed on 308 physicians from 8 different branches working in Ankara city hospital between November and December 2019. The universe of this research is the doctors working in Ankara City Hospital. The sample of the study consists of physicians who are volunteers to participate in the research, which is one of the assistants, specialists and lecturers who work in family medicine, emergency medicine, chest diseases, physical therapy and rehabilitation, cardiology, gynecology and obstetrics, internal medicine, pediatrics clinics. Our study is a descriptive survey study of an observational type. Data analysis of the questionnaires was done by using SPSS 23.0 package program.

**Results:** Of the 308 physicians who participated in our study, 65.58% were women and 34.42% were men. The average age of the participants was calculated as  $30.47 \pm 6.26$  years. The average service life of the participants was calculated as  $5.59 \pm 6.15$ . 54.22% of the participants were married, 44.80% were single and 0.97% were divorced. While 84.41% of the physicians who participated in the study were research assistants, 15.59% were experts or lecturers. The highest participation was in the Family Medicine clinic with 32.46%, while the lowest was in the Cardiology clinic with 4.87%. The general correct mean of the physicians was found to be  $11.71 \pm 2.90$ . The correct mean of the married ones was statistically significantly higher than  $12.02 \pm 2.91$  single people ( $p = 0.030$ ). The correct mean of the research assistant physicians was  $11.57 \pm 2.87$  and statistically significantly lower than that of the specialist physician assistant physician ( $p = 0.046$ ). The net average of the children with children was found to be statistically significantly higher



than that of  $12.43 \pm 2.66$  children compared to  $11.41 \pm 2.94$  ( $p = 0.005$ ). A significant but weakly positive correlation was detected according to the profession year. A statistically significant difference was found in the comparison between the levels of knowledge according to the branches ( $p = 0.02$ ). The knowledge level of the physicians who researched about microbiota and pre/probiotics was found to be significantly higher with  $13.20 \pm 2.33$  compared to those who did not ( $p < 0.001$ ). There was a statistically strong difference between the rates of recommending pre/probiotics to patients according to the branches ( $p < 0.001$ ). The highest rate of use belonged to emergency physicians, with an emergency rate of 100%, while the lowest rate belonged to cardiology physicians. A statistically significant difference was found between physicians' use of pre-probiotics for themselves and their families and the presence of children ( $p = 0.012$ ). The rate of pre/probiotics use was found to be statistically significantly higher in the physicians who researched about microbiota and pre probiotics compared to those who did not do research with 87%.

**Conclusion:** In our study, the knowledge levels of physicians differ significantly according to the branches, besides, gender, age, research and many other factors affect these situations. In particular, it concerns some branches; In many questions about diseases that have been proven to be associated with microbiology, it was an unexpected result that the level of knowledge of that branch was low and the use of low levels of probiotics. If we foresee that the level of knowledge and pre-probiotic use of the researchers is higher in the study, providing training to the physicians about the microbiology that should be done; in particular, each branch should be encouraged to conduct research on the relationship between the diseases that concern it and the microbiology.

**Keywords:** Microbiota, Probiotics, Prebiotics

# İÇİNDEKİLER

<b>TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI</b> .....	<b>i</b>
<b>BEYAN</b> .....	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>vi</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>viii</b>
<b>SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	<b>xi</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>xii</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>xiv</b>
<b>1.GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>5</b>
2.1. BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI .....	5
2.1.1. Mikrobiyotaya Giriş .....	5
2.1.2. Bağırsak Mikrobiyomunun Başlıca Oyuncuları .....	5
2.1.3. Bağırsak Florasının İşlevleri.....	6
2.1.4. İnfantlarda Bağırsak Florasının İşlevleri.....	12
2.1.5. Bağırsak Florasının Gelişimi .....	14
2.1.6. Bağırsak Florasının Şekillenmesinde Diyet .....	15
2.1.7. Bağırsak Mikrobiyotası ve Hastalıkları.....	17
2.1.7.1. Bağırsak Bakterileri ve Obezite.....	17
2.1.7.2. Bağırsak Bakterileri ve Diyabet .....	19
2.1.7.3. Bağırsak Bakterileri ve Bağırsak Bozuklukları.....	19
2.1.7.4. Bağırsak Bakterileri ve Kanser.....	19
2.1.8. Bağırsak Mikrobiyotası ve Beyin Fonksiyonları .....	22
2.1.9. Bağırsak Mikrobiyomu Üzerine Antibiyotiğin Etkisi .....	25
2.1.10. Bağırsak Florasını Güçlendirme .....	26
2.2. PREBİYOTİK VE PROBİYOTİKLER.....	27
2.2.1. Prebiyotik ve Probiyotiklere Giriş .....	27

2.2.2. Probiyotik Kavramı .....	27
2.2.2.1. Probiyotik Mikroorganizmaların Taksonomisi.....	28
2.2.2.2. Probiyotik Mikroorganizmaların Tanımlanması ve Taranması .....	29
2.2.3. Probiyotiklerin Terapötik Etkileri .....	29
2.2.3.1. Seyahat İshalı .....	31
2.2.3.2. Akut Enfeksiyöz İshal .....	31
2.2.3.3. Antibiyotik İlişkili İshal .....	31
2.2.3.4. İrritable Bağırsak Sendromu .....	32
2.2.3.5. Crohn Hastalığı.....	32
2.2.3.6. Ülseratif Kolit.....	33
2.2.3.7. Laktoz İntoleransı .....	33
2.2.3.8. Helicobacter Pylori Enfeksiyonu.....	34
2.2.3.9. Hiperkolestrolemi ve Koroner Kalp Hastalıkları .....	34
2.2.3.10. Diyabetes Mellitus .....	35
2.2.3.11. Obezite .....	36
2.2.3.12. Kolon Kanseri.....	36
2.2.4. Prebiyotikler .....	37
2.2.4.1. Prebiyotik Çeşitleri .....	37
2.2.4.2. Prebiyotik Kaynakları .....	40
2.2.5. Prebiyotiklerin Teropatik Etkileri .....	40
2.2.5.1. Diyet lifi Olarak Prebiyotikler.....	41
2.2.5.2. İnfluenza Üzerine Etkisi.....	41
2.2.5.3. Diyabet üzerine Etkisi.....	42
2.2.5.4. Obezite .....	42
2.2.5.5. Hepatik Ensefalopati.....	42
2.2.5.6. Mide ve Kolorektal Kanser .....	43
2.2.5.7. Ülseratif Kolit.....	44
2.2.5.8. Hiperkolestrolemi .....	44
2.2.5.9. İmmünmodülasyon .....	45
2.2.5.10. Biyoyararlanım ve Minerallerin Alınması .....	45
2.2.5.11. İshal.....	45
2.2.5.12. İrritable Bağırsak Sendromu .....	46
2.2.5.13. Crohn Hastalığı.....	46
2.2.5.14. Atopik Dermatit .....	46

2.2.6. Sinbiyotikler .....	46
2.2.6.1. Sinbiyotiklerin Terapötik Etkisi.....	47
2.2.6.2. Sinbiyotik Gıdalarda B-Glukan.....	47
2.2.6.3. İmmün Sistem Üzerine Etkisi.....	48
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEMLER .....</b>	<b>49</b>
3.1. ARAŞTIRMANIN ŞEKLİ.....	49
3.2. ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI YER VE TARİH .....	49
3.3. ARAŞTIRMANIN EVREN VE ÖRNEKLEMİ .....	49
3.4. VERİ TOPLANMASI .....	50
3.5. VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ .....	51
3.6. ÇALIŞMANIN SINIRLILIKLARI.....	51
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>52</b>
4.1. TANIMLAYICI İSTATİSTİKLER.....	52
4.2. HİPOTEZ TESTLERİ VE KARŞILAŞTIRMALI İSTATİSTİKLER .....	56
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>73</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>	<b>82</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>85</b>
<b>8. EKLER.....</b>	<b>106</b>
8.1. ANKET FORMU.....	106
8.2. ETİK KURUL ONAY FORMU .....	110

## SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>USE</b>	: Ulusal Sağlık Enstitüsü
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>FOS</b>	: Fruktooligosakkaritler
<b>İMP</b>	: İnsan Mikrobiyom Projesi
<b>KZYA</b>	: Kısa Zincirli Yağ Asitleri
<b>IL-8</b>	: İnterlökin 8
<b>TMAO</b>	: Trimetilamin-N-oksit
<b>TMA</b>	: Trimetilamin
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>ÜK</b>	: Ülseratif kolit
<b>UKAA</b>	: Uluslar Arası Kanser Ajansı
<b>FDA</b>	: U.S. Food and Drug Administration
<b>GRAS</b>	: Genel olarak güvenli olarak tanınan statüsü
<b>Sİ</b>	: Seyahat İshali
<b>AAD</b>	: Antibiyotik ilişkili ishal
<b>İBS</b>	: İrritable bağırsak sendromu
<b>CH</b>	: Crohn hastalığı
<b>KVSH</b>	: Kardiyovasküler sistem hastalıkları
<b>BSH</b>	: Safra tuzu hidrolaz enzimi
<b>LDL</b>	: Low density lipoprotein
<b>GtOS</b>	: Galaktooligosakkaritler
<b>SOS</b>	: Soya fasülyesi oligosakkaritler
<b>ABD</b>	: Amerika birleşik devletleri
<b>IMO</b>	: İzomaltooligosakkaritler
<b>XOS</b>	: Ksilooligosakkaritler
<b>ITF</b>	: İnülin tipi fruktanlar
<b>KRK</b>	: Kolorektal kanser
<b>AD</b>	: Atopik dermatit

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 2.1.</b>	Mikrobiyota ürünleri ve fonksiyonları .....	9
<b>Tablo 2.2.</b>	Bağırsak mikrobiyotası ve ilişkili olduğu kanserler .....	21
<b>Tablo 2.3.</b>	Probiyotik mikroorganizmalar .....	28
<b>Tablo 2.4.</b>	Probiyotiklerin hastalıklara etkisi.....	30
<b>Tablo 2.5.</b>	Yapay prebiyotiklerin sentez ürünleri.....	39
<b>Tablo 2.6.</b>	Prebiyotik kaynaklarının yapıları .....	40
<b>Tablo 4.1.</b>	Sosyodemografik özellikler. ....	52
<b>Tablo 4.2.</b>	Bilgi düzeyi sorularının her birinin doğru cevaplanma oranı .....	54
<b>Tablo 4.3.</b>	Katılımcıların pre-probiyotik kullanımı hakkında tutum ve düşünceleri .....	55
<b>Tablo 4.4.</b>	Pre/probiyotiklerin kullanıldığı hastalıkların sıralaması .....	56
<b>Tablo 4.5.</b>	Demografik verilere göre mikrobiyota hakkında bilgi düzeyi.....	57
<b>Tablo 4.6.</b>	Katılımcıların pre/probiyotikleri kullanımları ile mikrobiyota hakkında bilgi düzeylerinin karşılaştırılması .....	58
<b>Tablo 4.7.</b>	Branşlara göre pre/probiyotik kullanım ilişkisi .....	59
<b>Tablo 4.8.</b>	Çocuk varlığına göre pre/probiyotik kullanım ilişkisi.....	60
<b>Tablo 4.9.</b>	Bilgi düzeyini yeterli bulma durumu ile pre/probiyotik kullanım ilişkisi.....	61
<b>Tablo 4.10.</b>	Okuyup araştırma yapma durumu ile pre/probiyotik kullanım ilişkisi ..	62
<b>Tablo 4.11.</b>	Branşlara göre pre/probiyotikleri yararlı görme durumu .....	62
<b>Tablo 4.12.</b>	Pre/probiyotikleri faydalı bulma ile pre/probiyotik kullanımı arasındaki ilişki .....	63
<b>Tablo 4.13.</b>	Ünvana göre mikrobiyota hakkında araştırma yapma arasındaki ilişki .....	64
<b>Tablo 4.14.</b>	33.Sorunun branşlara göre doğru cevaplanma oranları .....	65
<b>Tablo 4.15.</b>	Hastalarına pre/probiyotik öneren hekimlerde 26. ve 27. soruların doğru cevaplanma oranı.....	65

<b>Tablo 4.16.</b>	Branşların 22. ve 23. sorularını doğru cevaplama oranları.....	66
<b>Tablo 4.17.</b>	Branşlara göre 29. ve 32.sorulara doğru cevap verilme oranları .....	67
<b>Tablo 4.18.</b>	Branşlara göre 21,22 ve 30.sorulara doğru cevap verilme oranları .....	68
<b>Tablo 4.19.</b>	Gastroenteritte branşlara göre pre/probiyotik kullanım oranları.....	69
<b>Tablo 4.20.</b>	İrritable bağırsak sendromunda branşlara göre pre/probiyotik kullanımı .....	69
<b>Tablo 4.21.</b>	İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında branşlara göre pre/probiyotik kullanımı .....	70
<b>Tablo 4.22.</b>	Allerjik hastalıklarda branşlara göre pre/probiyotik kullanımı.....	70
<b>Tablo 4.23.</b>	Obezitede branşlara göre pre/probiyotik kullanımı.....	71
<b>Tablo 4.24.</b>	Diyabette branşlara göre pre/probiyotik kullanımı .....	71
<b>Tablo 4.25.</b>	Hiperkolestrolemide branşlara göre pre/probiyotik kullanımı.....	72

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Bağırsak mikrobiyotası üzerine antibiyotik tedavisinin etkisi .....	26
Şekil 2.2. Prebiyotik monomerleri.....	38
Şekil 2.3. FOS ürünleri .....	39





# 1.GİRİŞ

İnsanlık için en önemli şeylerden biri sağlıktır. Sağlıklı bir yaşam sürmek için en iyi yolu bulmak insanlığın en büyük arayışıdır. Bilim adamları yüzyıllardır bu hedefe ulaşmak için çeşitli yollar aramaktadır. Son zamanlarda sağlıklı bir yaşamın anahtarının vücudun dışında değil içinde yer aldığını düşünmeye başlandı. Vücudumuzda bulunan mikroorganizmaların beden ve zihin sağlığının anahtarını elinde bulundurduyuyla ilgili güçlü kanıtlar ortaya çıkmaktadır.

İnsan vücudunda yaşayan ve insan hücresi olmayan, bedenimizi paylaşan kommensal, simbiyotik ve patojenik mikroorganizmaların (bakteri, mantar, protozoa) oluşturduğu bu ekolojik topluluğa mikrobiyota, bu çevrede yaşayan mikroorganizmaların toplam genomu ise mikrobiyom olarak tanımlanmaktadır. Mikrobiyota gelişiminde beslenme, hastalık durumu, çevresel ve kültürel faktörler, antibiyotik kullanımı, hijyen koşulları gibi faktörler rol oynamaktadır. Vücudumuzda yaklaşık 100 trilyon hücre vardır, yararlı bakteri sayısı da bunun 10 katı kadardır. Vücudun deri, ağız, bağırsaklar gibi çeşitli bölgelerinde yerleşmiş bu bakterilere o bölgenin florası, yeni adıyla mikrobiyotası denilmektedir. Bağırsaklar içerdiği nöron sayısı, ürettiği nörotransmitter ve salgıladığı hormonlarla, ikinci beynimiz olarak kabul edilmektedir.

İnsan gastrointestinal kanalında üniform bir kimya yoktur. Sırasıyla fiziksel ve kimyasal seviyedeki farklılıklar, gastrointestinal sistemin farklı bölgelerinde farklı bir mikrobiyota çeşitliliğine yol açmaktadır. Bağırsak florasının binden fazla türden oluştuğu tahmin edilmektedir. Kompleks bağırsak florasında en yaygın olan türleri yaklaşık 150-200 çeşit içerir. Mikrobiyom olarak bilinen bağırsak mikrobiyotasının kodladığı genler, insan genomunun genlerinden 100 kat daha fazladır (1). Bağırsak bakterilerinin gen havuzu, insanlarda üç milyondan fazla eşsiz mikrobiyal gene katkıda bulunur (2).

Bu topluluğun üyelerinin çoğu konakçı ile simbiyotik ilişki içinde yaşar ve konakçı fizyolojisinde değişiklikler olduğunda bazıları fırsatçı patojenlere dönüşebilir. Bu karmaşık mikrobiyal sistem, konakçılarıyla simbiyotik bir ilişki

içinde yaşayan bakterileri ve potansiyel olarak patojenik özelliklere sahip bazı mikroorganizmaları içerir. İkisi arasındaki denge, nihayetinde bireyin sağlıklı kalmasına veya hastalıklara yatkın olup olmayacağına karar verir.

Mikrobiyota son 10 yılda tıp alanında önem kazanmaya başlamıştır. Yapılan çalışmalar mikrobiyotanın insan sağlığıyla yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Mevcut bilgilere göre, normal bir insanda %90'ı bağırsaklarda yerleşmiş olan yaklaşık 1-2 kg bakteri bulunmaktadır. Hastalıklarla bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişkiye dair araştırmalarda, hastalık durumunda mikrobiyotanın önemli değişikliklere uğradığı ve bazı hastalıklarda farklı, özel bir mikrobiyota oluştuğu belirlenmiştir. Antibiyotik kullanımı, sezaryen ile doğum, kötü beslenme bağırsak mikrobiyotasını alt üst etmekte ve bütün bunlar yeni hastalıkların artması bakımından potansiyel bir tehdit oluşturmaktadır. Dünya'daki gelişmelerin gerisinde kalmamak ve bu önemli konuya ilişkin farkındalık ve yeterliliği artırmak bundan sonrası için önemli amaçlardan biri olmuştur.

2007 yılında Ulusal Sağlık Enstitüsü (USE-National Institute of Health) İnsan Mikrobiyom Projesi'ni başlatmıştır. Bu projenin amacı insan vücudundaki bu devasa mikroorganizma topluluğunun bileşenlerini tüm detaylarıyla ortaya koymak ve sağlıklı ilişkisini göstermek idi. Gerçekten de ilk çalışma sonuçları insan vücudunda dört büyük bakteri türünün olduğunu ortaya koymaktadır. Bunlar Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria ve Actinobacteria'dır. Bu bakteri yapısı dışında mantarlar, virüsler ve arkealar bulunmaktadır. Geniş ölçekli insan gruplarında yapılan çalışmalarda, tüm insanlarda ortak bir mikrobiyota (kor mikrobiyota) olduğu gösterildi. Bu kor mikrobiyota Dünya'nın neresinde olursa olsun tüm insanlarda ortaktır ve bağırsak mikrobiyotasının yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır. Geri kalan kısmı ise yaşanan çevre, kültürel özellikler, genetik, beslenme, antibiyotik, gıda katkı maddelerine maruz kalma gibi çevresel etkenlere göre değişmektedir. Yine bu çalışmalarda bir insanın bağırsak mikrobiyotasının bir yıl içinde her gün takip edildiğinde fazla değişiklik göstermediği, stabil kaldığı gösterilmiştir (3,4).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ); seçici olarak fermente olabilen, gastrointestinal mikroorganizmaların kompozisyon veya aktivitesini etkileyerek, bireyin iyi olma hali ve sağlığı üzerinde olumlu etkileri olan besin bileşenlerini prebiyotik olarak tanımlamaktadır (5). Prebiyotik özellikteki diyet bileşenlerinin büyük çoğunluğunun

karbonhidrat yapıda olduğu görülmektedir. Fruktooligosakkaritler (FOS), galaktooligosakkaritler ve inülin en çok bilinen prebiyotikler olup doğal kaynakları arasında ceviz, badem, keten tohumu, elma, muz, enginar, çilek, soya fasulyesi, kuşkonmaz, tam buğday ve arpa yer almaktadır. FOS, henüz prebiyotik kavramı ortaya çıkmadan önce, insan sağlığı ve mikrobiyota üzerine etkilerinden dolayı çalışılan diyet posalarından birisidir (6).

Probiyotiklerin, prebiyotiklerin ve sinbiyotiklerin kullanılması aynı amaca dayanmaktadır (7). Hiç şüphe yok ki probiyotikler ve prebiyotikler, fonksiyonel gıdalar üretmek için tüm gereksinimleri karşılayan gıda bileşenleridir (8).

İyi bir probiyotik kaynağı olan fermente süt ürünleri, en eski fonksiyonel gıdalardandır ve gastroenterit problemlerinin tedavisi için binlerce yıldır dünya çapında tüketilmektedir (9,7). Gıdaya probiyotik eklemenin temel amacı, patojenik bakterilerin ve metabolitlerinin önlenmesi, enfeksiyona karşı uygun immün yanıtın teşvik edilmesi ve gastrointestinal işlevin sürdürülmesidir; aynı zamanda, ağızdan alınan probiyotik bakterilerin kalıcılığını da artırır (10). Son zamanlarda, çeşitli hastalıklar için antibiyotik alımının, nüfusun büyük bir bölümünde patojenlerde direnç yarattığı gösterilmiştir; az gelişmiş ülkelerde bu büyük ölçüde yaygındır. Probiyotikler ilaca dirençli bakterilerle mücadelede hayati bir rol oynayabilir; bazı hastalıklara karşı profilaksi olarak kullanılabilir ve genel sağlık koşullarını iyileştirmek için kullanılabilir.

Probiyotiklerin diğer bir yararı, bağırsakta bir çevre boşluğu sağlamaları ve yararlı mikroorganizmalar için gereken pH ve diğer büyüme koşullarını değiştirerek yararlı mikroorganizmaların büyümesini teşvik etmeleridir. Bazen patojenik mikroorganizmaların ihtiyaç duyduğu besin maddelerini tamamen veya kısmen kullanırlar, bu yüksek rekabet nedeniyle, patojenik mikroorganizmaların hayatta kalma şansı daha düşüktür. Probiyotiklerin olumlu etkileri bağırsaklarla sınırlı değildir; ayrıca, bazı istenmeyen proteinlerin ve alerjik reaksiyonlara neden olma kapasitesine sahip lipidlerin hidrolizini teşvik edebilen enzim sisteminin bir kısmını da aktive ederler. Yiyeceklerde probiyotik alan hastalar daha az alerjik reaksiyonla karşı karşıya kalabilir (11).

Bu çalışmadaki amacımız son yıllarda popüler bir hale gelen ve birçok hastalık ve durumla ilişkisi olduğu düşünülen mikrobiyata hakkında hekimlerin bilgi düzeylerini belirlemek, farklı değişkenlerin bilgi düzeylerini nasıl etkilediğini saptamak, hangi etkenlerin hangi sebeple bu bilgi düzeyleri arasındaki farkları oluşturabileceğini tartişmaktır. Aynı zamanda pre-probiyotik kullanım tercihlerini ve bu tercihleri etkileyen faktörleri öğrenmektir. Bunların yanı sıra diğer bir amacımız; çalışma sonucumuza göre birçok branşdaki hekimleri, özellikle kendi alanlarını ilgilendiren mikrobiyata ile ilişkili durumlar hakkında daha fazla bilgi sahibi olmaya teşvik etmek ve eksikliklere sebep olan durumları fark ederek bunları giderme konusunda daha iyi yol gösterebilmektir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI

#### 2.1.1. Mikrobiyotaya Giriş

Vücudumuzda bulunan bu organizmalar beden ve zihin sağlığının anahtarını elinde bulundururlar. Hayvanların sindirim sistemi ile birlikte yaşayan trilyonlarca mikroorganizma bağırsak mikrobiyotası olarak adlandırılır. Son yıllarda bilim adamları, bu mikroorganizmaların insan sağlığında çok önemli rolleri olduğunu keşfettiği birçok çalışma gerçekleştirmiştir.

Joshua Lederberg aslen mikrobiyom terimini “Kelimenin tam anlamıyla vücut alanımızı paylaşan simbiyotik ve patojenik mikroorganizmaların ekolojik toplulukları” olarak tanımlamıştır (12). Bağırsak mikrobiyomunu içeren tüm bu bakterilerin incelenmesi göz korkutucu bir iştir. Vücudumuzdaki bu savaşçıların çeşitliliği ve işlevleriyle ilgili birçok soru, insan mikrobiyom projesi (İMP-human microbiom project) sırasında ele alınmıştır. Bu proje USE tarafından finanse edilmiştir (13).

#### 2.1.2. Bağırsak Mikrobiyomunun Başlıca Oyuncuları

Bağırsak florasının binden fazla farklı türden oluştuğu tahmin edilmektedir. Mikrobiyom olarak bilinen bağırsak mikrobiyotasının kodladığı genler, insan genomunun genlerinden 100 kat daha fazladır (1). Bağırsak bakterilerinin gen havuzu, insanlarda üç milyondan fazla eşsiz mikrobiyal gene katkıda bulunur (2). Bu topluluğun üyelerinin çoğu konakçı ile simbiyotik ilişki içinde yaşar ve bağırsak fizyolojisinde değişiklikler olduğunda bazıları fırsatçı patojenlere dönüşebilir. İnsandaki bakteri sayısı  $10^{14}$  iken insan hücre sayısı bunun onda biri kadardır (14). Kalın bağırsak bu bakterilerin en büyük alanını oluşturur (15).

Son yıllarda, esas olarak yüksek iş hacmine sahip genom dizileme yöntemleri sayesinde, bağırsak mikrobiyomu hakkında birçok bilgi bulunmuştur. İnsan bağırsak mikrobiyotasının büyük çoğunluğu dört ana türden oluşmaktadır. Bunlar; Firmicutes,

Bacteroidetes, Proteobacteria ve Actinobacteria'dır. İlk ikisi normal sağlıklı bireylerde en çok olanıdır (16). Bir insanda, herhangi bir zamanda, 500 ila 1000 arası farklı bağırsak bakteri türü, gastrointestinal kanalda bulunur. Tek başına firmicutes mikrobiyotanın %60'ından fazlasını oluşturur. Bacteroidetes normal mikrobiyotaların %20'sinden fazlasını oluşturur (17). Bağırsak florasının kompozisyonunun bitkisel ve hayvansal gıda tüketen bireylerde farklı olduğu bulunmuştur. Prevotella cinsinin üyeleri çoğunlukla bitki bazlı diyet tüketen insanlarda görülürken; Bacteroides ve Ruminococcus, hayvansal gıda tüketen insanlarda baskındır (18).

Dört farklı ülkeden bireylerin yaklaşık 22 dışkı metagenomunun diziliminin sonuçlarına göre, insan bağırsağı mikrobiyomu üç enterotipte sınıflandırıldı; Bu üç enterotipin bölgenin coğrafyasına bağlı olmadığı bulunmuştur. Bacteroides tip I'de baskın iken, tip II'de daha azdır. Tip II'de Prevotella'nın üstünlüğü gösterilirken, tip III de ise Ruminococcus'un üstünlüğü gösterilmiştir (19). Geçtiğimiz 3-4 yıldan bu yana bu mikrobiyoloji alanı hızla ilerlemekte ve her ay giderek daha fazla mikroorganizma, bağırsak mikrobiyomunda potansiyel oyuncu olarak keşfedilmektedir.

### **2.1.3. Bağırsak Florasının İşlevleri**

İnsanoğlunun bağırsakları ile olan ilişkisi çoğunlukla, simbiyotik bir kategoride sınıflandırılabilir. Bağırsak florasının işlevlerinden birisi insanlardan yiyecek almak ve depolamak iken, diğeri ise insanın hem vücuduna hem de zihnine fayda sağlamaktır. Çok sayıda işlevsellik gün geçtikçe bu mikroorganizmalara bağlanır, en önemli ve en erken keşfedileni olan karbonhidratların parçalanmasında oynadığı rollerdir. Bağışıklık sistemi ve bu bağırsak mikroorganizmaları arasında da önemli bir ilişki vardır. Bağışıklık sisteminin asıl görevi patojenleri kontrol etmektir, bu nedenle bu mikroorganizmaları yakından tanımaları ve onların konakçı olmadıklarını anlamaları gerekir. Bağışıklık sistemi, bu mikroorganizmaların fırsatçı patojenler olup olmadığının kontrol edilmesinde rol oynar.

Bağırsak bakterilerinin konakçı fizyolojisi üzerindeki etkilerinin araştırılmasının ön şartı, mikroorganizmasız hayvan modellerinin geliştirilmesidir. Böyle bir sistem, gnotobiyotik farelerdir. Bunlar mikroorganizmaları ayrı ayrı veya sırayla ekleyebileceğimiz mikroorganizma içermeyen farelerdir ( 20). Bunlar, tek bir

bakteri türünün veya karışık tür mikroorganizma popülasyonunun etkilerini incelemek için potansiyel araçlar olarak kullanılabilir. Bu bağırsak bakterilerinin binlerce etkileşimi bu şekilde incelenebilir. Etkileşim karşılıklı olarak yararlı ya da düşmanca olabilir. Yeni bir bağırsak bakteri üyesinin ortaya çıkması nedeniyle konakçıdaki bu etkileşimlerin analizi bu şekilde gerçekleştirilebilir (21).

İMP üyeleri tarafından yürütülen çalışmalar; Bağırsak bakteriyel genlerinin insan evrimi arenasındaki insan genlerinden daha fazla hayatta kalmaya katkıda bulunduğunu ortaya koymuştur. İnsan genomu kabaca 22.000 protein kodlayan gen taşır, buna karşın insan mikrobiyomu 8 milyon eşsiz protein kodlama genine katkıda bulunur. Bu küçük organizmalar diyetimizdeki proteinleri, lipidleri ve karbonhidratları vücut tarafından kolayca alınabilecek emilebilir formlara bölerler. Ayrıca insan genlerinin sentezleyemediği vitaminler ve antiinflamatuarlar gibi birçok bileşik üretirler (15).

İnsan kolonundaki en bol ve çeşitli mikrobiyota grubu, yaklaşık  $10^{14}$  üyesi olan bakterilerdir. Bu konuda rol oynamak üzere 16S rRNA genleri üzerinde yapılan çalışmalarla toplamda yaklaşık 70 farklı bakteri türü gösterilmektedir (22). Baskın olan dört gruptan, Firmicutes ve Actinobacteria Gram pozitif, Bacteroidetes ve Proteobacteria ise Gram negatiftir. Bacteroidetes phylum esas olarak asetat ve propiyonat üretir, oysa Firmicutes phylum birincil metabolik son ürün olarak butirat üretir (23).

Bu bakteriler, spesifik enzimlerin insanlarda besin liflerinin çoğunu sindirmesi için gereklidir. Sonuç olarak; bu sindirilmemiş karbonhidratlar gastrointestinal kanalın üst kısmından geçer, daha sonra çekumda fermente olurlar. Bu işlem için gereken enzimlerin çoğu, insan tarafından sentezlenmez; bağırsak bakterileri kaynaklıdır. Bağırsak bakterileri yardımıyla bu mikrobiyal sindirimin baskın ürünleri, oluşan kısa zincirli yağ asitleridir (KZYA'lar) (24).

Farklı insanlar tarafından tüketilen günlük yiyecek alımı ve cinsi, kalın bağırsağa ulaşan sindirilemeyen karbonhidratların diferansiyel bileşimini belirler. Bitki hücre çeperi polisakaritleri, oligosakaritler ve dirençli nişastalar, üst gastrointestinal sistemden geçen lifin birincil bileşenlerini oluşturur (25). Ağırlıklı

olarak meyve ve sebzeleri oluşturan diyetler, 60 g / gün gibi bir lif içeriğine sahip olmalıdır (26).

Proksimal kolonda, substrat mevcudiyeti en yüksek olduğu için maksimum bakteri çeşitliliği vardır. Bu besin zenginliği, kolonun distal ucuna doğru giderek azalır ve bu nedenle orada daha az bağırsak flora popülasyonu bulunabilir. Bu faktörler, kolonun proksimal kısmını fermantasyonun ana bölgesi yapma eğilimindedir. Bakteriyele fermantasyon, KZYA'ların; ayrıca, hidrojen ve karbon dioksit gibi gazların üretilmesiyle sonuçlanır (27). Kısa zincirli bir yağ asidi olan butirat, diyet liflerinin bağırsak mikrobiyal fermantasyonunun ana son ürünlerinden biridir. Butirat, bağırsak epitel hücreleri için önemli bir enerji kaynağıdır ve kolonik homeostazın korunmasında rol oynar.

En önemli butirat üreticilerinden biri, Clostridium küme IV üyesi olan Faecalibacterium prausnitzii'dir. Bu mikroorganizmanın ayrıca, nükleer faktör kappa B aktivasyonunu ve IL-8 üretimini bloke ettiği ve salgılanan metabolitlerle ilgili bağımsız antiinflamatuvar özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir (28). Bu, memeli sistemindeki kanserojen olaylarla korelasyon gösterdiği için önemli bir bilgidir.

Bağırsaktaki sayısız laktik asit üreten bakterilerin antiinflamatuvar, antitümorejenik ve antipatojenik özellikleri konağı birçok yönden etkilemektedir (29). Her bireyin mikrobiyota çeşitliliği, konağın genotip ve fizyolojisi, kolonizasyon öyküsü, çevresel faktörler, diyet ve ilaç alımı ile etkilenir (30-31).

Gastrointestinal sistemdeki bakterilerden büyük bir dışkı yığını oluşur. Bu farklı mikroorganizmaların sayısı ve bileşimi bir bireyin bağırsak sağlığına karar verir. Araştırmacılar, zengin bir diyetin kolorektal kanser riskini azalttığını göstermiştir. Bu korelasyon, toksinlerin fekal kütle yoluyla seyreltilmesi ve bertaraf edilmesinden kaynaklanmaktadır, ki bu da diyet alımının lif içeriği tarafından belirlenmektedir (32). Yüksek su tutma kapasitesini, fermantatif bakterilerin etkisi ve su tutucu liflerin varlığı belirler (33).

Eş seçimi, bağırsak bakterileriyle doğrudan ilişkili olduğu gösterilen başka bir fonksiyondur. Bu bulgu böcekler üzerinde yapılan deneyler kullanılarak elde edilmiştir. Nişasta ile beslenen Drosophila pseudoobscura, maltoz şekeri diyetinden



ziyade nişasta diyetindekilerle eşleşmeyi tercih ederken, maltozla beslenenler de çiftleşme için benzer beslenme şeklindeki böcekleri tercih etmişlerdir. Bu araştırma, yaklaşık on yıl boyunca sürekli izleme ve veri kaydının ardından önerilmiştir (34). Antibiyotik uygulamasının bu tercihleri bozduğu ve bu gibi durumlarda çiftleşmenin rastgele olduğu tespit edilmiştir. Bu, bağırsak mikroorganizmalarındaki diyetin sağladığı değişikliklerin çiftleşme davranış modelini öne sürdüğünü göstermiştir. Deneyin bir devamı olarak, araştırmacılar antibiyotikle muamele görmüş gıdaları, nişastalı ortamda kültürlenmiş *Lactobacillus plantarum* ile aşlamıştır. Çiftleşme tercihlerinin daha sonra antibiyotik tedavisinden önceki durumları tersine çevirdiği bulunmuştur. Bu deney, bağırsak bakterilerinin cinsel davranışları bile etkileyebileceği hipotezini desteklemektedir. Araştırmacılar ayrıca, bu tür seçici bir çiftleşmenin, bir türü ikiye bölme yolunda atılmış erken bir adım olduğunu ve dolayısıyla bağırsak bakteri mikroorganizmalarının sadece davranışı değil evrimi şekillendiren önemli katkılar olduğunu varsaymaktadır (35).

**Tablo 2.1.** Mikrobiyota ürünleri ve fonksiyonları

Mikrobiyal ürün	Fonksiyon
Butirat (KZYA)	İnflamasyonda azalma ve ülseratif koliti önler
Konjuge lineleik asit	Antiinflamatuvar
Propiyonat ve butirat	Antineoplastik
Litokolik asit	D vitamini reseptörüne bağlanır ve detoksifiye edici ajan olarak işlev görür
Lipopolisakkarit	Obezite ve diyabette kronik inflamasyona sebep olur
Endotoxin	Bağırsak geçirgenliğini değiştirir, insülin direncine neden olur
Trimetilamin	Ateresklerozu provoke eder
Dikloroasetat	Safra taşı oluşumuna neden olur
Sekonder safra asitleri	Nükleer famesoid X reseptörünü (FXR) aktive eder ve kas yağının birikmesine karşı korur
İsotiyosiyanatlar	Hücre döngüsü durmasına neden olur, apoptozu tetikler
Kapsüler polisakkarit	Primer T hücre yanıtı

Bu nedenlerle bağırsak mikrobiyotası, karbonhidratların ve lipitlerin sindiriminde ve emilmesinde rol oynayan metabolik yolların düzgün işleyişini yanı

sıra bağırsak epitelinin yenilenmesi, bağırsak bütünlüğünün korunması, vitaminlerin üretimi, zararlı ksenobiyotiklerin imhası ve güçlü bağışıklık sisteminden sorumludur. Aynı zamanda, yararlı mikroorganizmaların büyümesini desteklemek ve bir kolonizasyon direnci mekanizması ile patojenik bakterilerin büyümesini önlemek gibi işlevleri yapan antimikrobiyal ürünlerin salgılanmasından sorumludur (36). Bağırsak mikrobiyota ürünlerinin bazıları ve potansiyel fonksiyonları Tablo 2.1’de gösterilmektedir (37...- 47).

Laboratuvar koşullarında mikroorganizmasız ve kontrol grubu hayvanlar arasında mikrobiyomlarına ve dolayısıyla konakçı sağlığına göre fizyolojik ve fenotipik farklılıklar gözlenmiştir (48). Mikroorganizmasız hayvanlarda lenf nodlarının boyut olarak daha küçük olduğu ve daha düşük vücut sıcaklıklarına sahip olduğu, üreaz ve  $\beta$  glukuronidaz aktivitelerinin bulunmadığı ve kontrol hayvanlarına kıyasla daha düşük organ ağırlıklarına sahip oldukları bulunmuştur (14). Gnotobiyotik hayvanlarda morfolojik, yapısal ve fonksiyonel anormallikler bulunmuştur. Bu anormallikler, düşük sindirim enzimi aktivitesi, ince kas duvarları, düşük sitokin ve serum immünoglobulin üretimi, daha az sayıda intraepitelyal lenfosit ve Peyer plaklarıydı (49).

Vücudumuzdaki mikroorganizmalara karşı ilk savunma yapılarından biri de bağırsak epitelinin üstündeki mukus tabakasıdır. Bu öncelikle kadeh hücreleri tarafından salgılanan glikoproteinlerden oluşur. *Helicobacter pylori* (50), *Entamoeba histolytica* (51) ve *Pseudomonas aeruginosa* (52) gibi bakteriyel patojenler, mukus ile ilişkili besinleri kullanmalarını sağlayan hücresel mekanizmaları geliştirmiştir. Bunu, müsin disülfür bağlarının azalması veya proteazları kullanarak yaparlar. Patojenik mikroorganizmalar bu tür zararlar verdiğinde, bağırsakta bulunan bariyeri güçlendiren başka bir bakteri grubu vardır. Bu fonksiyon hem bağırsak mikrobiyotası hem de konağın diyet içinde probiyotiklerle beslenerek tedarik ettiği bakteriler tarafından sağlanır. Probiyotiklerde bulunan *Lactobacillus* türlerinin, insan bağırsak hücre dizilerinde *in vitro* müsin glikoproteinleri MUC2 ve MUC3 ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (53). Ancak, *in vivo* çalışmalardan ikna edici veriler mevcut değildir. Probiyotikler, artan mukus üretimi, mukus tabakasında salgılanan IgA’nın artırılması, antimikrobiyal peptitlerin sentezi ve bağırsak epitel hücresinin sıkı birleşim bütünlüğü dahil olmak üzere, gastrointestinal sistemin sağlığı üzerinde

birçok faydalı etki oluşturur. Bir araya getirilen tüm bu mekanizmalar, gastrointestinal sistemin patojenik mikroorganizmalara karşı engel olabilmesi için avantajlar sunmaktadır.

Memeli bağırsağında patojenik bakterilerin çoğalmasını önleyen mekanizmalar vardır. Bu mekanizmalar mekanik engel ve immünokimyasal engeldir. Sağlıklı bağırsak bakterileri bu engelleri daha da güçlendirebilir. Bu probiyotik tüketimi ile sağlanabilir. Faydalı bağırsak mikrobiyotası, bağırsaktaki mukozal yüzeydeki bağlantı bölgeleri ve besin maddeleri için rekabet alanları oluşturarak patojenlerle rekabet eder (54). Bağırsaktaki türlerden biri olan *Oxalibacterium formigenes*, oksalik asidin homeostazını düzenlemeye yardımcı olur. Bunun, böbrek taşlarının oluşumunu önlemede rolü vardır (55). Tüm bu fonksiyonlar yüksek fizyolojik önem taşır; çünkü, bağırsakta bakteri yokluğunda, bağırsak bağışıklık sisteminin uygunsuz gelişimi ve *Clostridium difficile* bağlı antibiyotikle ilişkili kolit gelişimi gibi belirgin sonuçlar ortaya çıkabilir. *Bacillus spp.*, *Bifdobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Lactococcus spp.*, *Leuconostoc cremoris*, *Saccharomyces spp.* veya *Streptococcus spp* gibi probiyotik mikroorganizmalar, tek başlarına veya kombinasyon halinde pediatrik hastalarda antibiyotik ilişkili ishalin önlenmesinde koruyucu bir rol üstlenmişlerdir (56). Bağırsak mikrobiyotası, besinlerin kan dolaşımına girmesine izin vererek ve hastalığa neden olan patojenlerin ve toksinlerin geçmesini önleyerek bağırsak duvarının korunmasına yardımcı olur. Bağırsak bakterileri bu işlevi dinamik bir grup olarak gerçekleştirmiştir.

Popülasyonda var olan üyeler binlerce yıl boyunca birlikte yaşama, eleme ve seçme yoluyla oluşmuştur. Bu nedenle, bağırsağın mikrobiyal bileşiminde bulunan dengesizliklerin felaket olabileceği söylenebilir. Çoklu hastalıkların ortaya çıkmasına neden olabilir ve bireyleri ilaçlara daha az duyarlı hale getirebilir. Bu kaynaktaki araştırmaların ilk günlerinden elde edilen hipotez, bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonunun erişkinlerde, erken çocukluk döneminden nispeten stabil olduğu yönündedir. Bağırsak dysbiosisi denilen bir fenomenin karsinogenezi indüklediği kesin olarak belirlenmiştir. Bağırsak dysbiosisi, bağırsak flora bileşiminin değiştirilmesi ve bunun sonucu olarak mikrobiyomun bağışıklık sisteminin geri kalanıyla eşitlenememesi anlamına gelir. Bağırsak dysbiosisi nedeniyle oluşan durumlar, vücudun farklı metabolik yollarında birçok olaylar zincirini tetikleyebilir

ve bu da vücudun farklı organ sistemlerini etkilemeye başlar. Bağırsak mukozasında eksprese edilen bir transmembran proteini olan ve bakteriyel flagella'yı bağlayan toll-like reseptör -5 den yoksun olan farelerde, metabolik sendrom, düşük dereceli inflamasyon ve bağırsak dysbiosisi gelişmiştir (57).

#### **2.1.4. İnfantlarda Bağırsak Florasının İşlevleri**

Bebeklerin bağırsak mikrobiyotası olmadan doğduklarını ve bebeklerin doğum sonrası anneden ve çevresindeki ortamdan hızlı bir şekilde paylarını aldıklarının keşfi nispeten yenidir. Mikrobiyota kompozisyonunun, bebeğin yaklaşık 3 yaşına gelene kadar sürekli değiştiği bulunmuştur. Daha sonra olgunlaşır ve neredeyse yetişkin olaninkine uyan bir bileşime sahip olur. Bağırsakların bu mikroorganizmalar tarafından kolonizasyonu iki potansiyel fayda ile sonuçlanmıştır. En önemli fayda, bu bağırsak bakterilerinin bağışıklık sistemini eğitmesi ve mikrobiyal bağışıklık düzenleyicilere toleransı arttırmasıdır. İkinci fayda, başka türlü sindirilemeyen gıda bileşenlerini parçalayabilen, oksalat gibi potansiyel olarak toksik bileşikleri parçalayabilen, bazı amino asitleri ve vitaminleri üreterek büyük bir metabolik organ olarak görev yapmasıdır (22). Bazı çalışmalar, bebeklerin 2-3 yaş civarında bir mikrobiyotaya sahip olduğunu göstermiştir, mikrobiyota tamamen yetişkin ve yapısal olarak işlevseldir (59). Bu, yaşamın ilk 3 yılında edindiği bağırsak florasının, bireyin sağlıklı yaşamını belirlemede önemli bir rol oynadığı teorisine yol açmıştır.

Eski Hindistan'ın ayurveda tıbbi uygulamalarında bile, hamilelik döneminde neyin tüketileceğini ve neyin tüketilmeyeceğini vurgulayarak, hamile kadınların diyetine büyük bir önem verilmekteydi. Tıp bilimindeki son gelişmelerle birlikte, annenin diyetinin ve mikroflorasının, sonrasında bebek vücudunun mikrobiyal kolonizasyonu üzerinde bir etkisi olduğu kanıtlanmıştır. Yapılan bir çalışmada doğum şekline göre fetal kolonizasyonda bir fark olduğu belirtilmiştir (65). Çocuk başlangıçta annenin vajinal kanalından geçerken mikrobiyomunu alır. Sezaryen doğumunda, bu tür vajinal temas yoktur ve bu nedenle maternal vajinal flora, bebeğin bağırsak kolonizasyonunda çevresel bakterilerden daha az rol oynar (59). 1980'lerin ortasından beri sezaryen ile fekal ve vajinal iletim yolunu kırmanın bebek bağırsak mikrobiyotası üzerinde büyük bir etkisi olduğu bilinmektedir (60).

Daha önce doktorlar, sezaryen doğumu sadece bazı komplikasyonların beklendiği durumlarda önerirlerdi. Ancak son 20 yılda sezaryen doğum oranı muazzam bir şekilde artmıştır. Nüfusu en yüksek olan ülke Çin’de, sezaryen seçim oranı %50 ye kadar yükseldi. Brezilya’da ise bu %80 oranındadır (63). Bazı sezaryen doğumlarını obstetrik endikasyonlar ile yapılmış olmasına rağmen, çoğu gerçek ihtiyaç duyulmadan yapılmaktadır. Bu artmış sezaryen doğum oranlarının, Tip 1 diyabet, crohn hastalığı, multipl skleroz ve astım, alerjik rinit, dermatit ve benzeri gibi alerjik hastalıklar gibi artan otoimmün hastalık insidansı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (64).

Genellikle ciltte ve hastanelerde (Staphylococcus ve Acinetobacter gibi) bulunan patojenik bakterilerin baskınlığı, sezaryen doğumlu doğan bebeklerde daha fazla bulunurken, vajinal olarak doğan bebeklerde Lactobacillus’un üstünlüğüne bulunmuştur. Ancak, herhangi bir sonuca varmadan önce, başka bir faktör de düşünülmelidir; çalışmadaki vajinal yoldan doğum yapan hastalara antibiyotik verilmemiştir ve sezaryen vakalarına doğum öncesi Birleşik Devletlerde standart olmayan bir sefalosporin gibi antibiyotik verilmiştir. Kesin bir ifade ancak; antibiyotiklere maruz kalmanın bağırsak kolonizasyonunda oluşturabileceği farklılık olasılığını dışladıktan sonra yapılabilir.

Mekonyumun bağırsak mikrobiyotasının kazanılmasında da rol oynadığı bulunmuştur. Mekonyumun steril olduğu daha önceden bilinmekteydi. Erken doğmuş bebeklerin mekonyum örnekleri üzerinde yapılan bir deneyde, mekonyum’un karmaşık bir mikroorganizma dizisine sahip olduğu bulundu (62). Mekonyum oluşumu ile ilgili olaylar, bebek bağırsak kolonizasyonunda önemli bir rol oynamaktadır.

Son yıllardaki araştırmalar, bağırsak bakterilerinin daha önce beklenmedik engelleri aşabileceğini göstermiştir. Maternal dışkı, anne sütü ve buna karşılık gelen yenidoğan dışkılarıyla ilgili Pyrosequencing çalışmaları, bu üç örnekteki mikroflora bileşimini geliştirmek amacıyla yapılmıştır.

Geçtiğimiz birkaç yılda, bir bireyin fiziksel ve zihinsel sağlığında; yenidoğan bağırsak kolonizasyonunda emzirmenin önemini vurgulayan çok sayıda kanıt elde edilmiştir. Anne sütünün bol miktarda besin ve immünolojik bileşik sağladığı

bilinmektedir. Böylesi bir topluluk popülasyonunu arttırma hedefi, bebek formüllerinin artan şekilde probiyotik bakteri ile desteklenmesi ile sağlanabilir. Bu probiyotik bakterilerle bebek formülü güçlendirmeye çalışılırsa, anne sütünün sunduğu zenginlik ile asla rekabet edemez.

### **2.1.5. Bağırsak Florasının Gelişimi**

Tarih boyunca, insanlar bağırsak mikroorganizmalarıyla simbiyotik bir ilişki kurmuşlardır. İnsanların bağırsaklarında bu bakterilere sabit bir beslenme kaynağı sağlanır. Bu bakteriler, insan sindirim ve sinir sistemlerinin işleyişine yardımcı olarak birçok yoldan fayda sağlar (66). Birçok insan geninin bakterinkine benzer yönleri vardır. Bunlar çoğunlukla aileden geçer; ancak, bazıları bakterilerden gen transferi ile de elde edilir (67). Günümüzde insan beyninin bilişsel performansı bağırsak bakterilerine çok şey borçludur (68).

Farklı hayvan türlerinde genomlar arasında yapılan bir karşılaştırma, 23.000 insan geninin %37'sinin bakteri ve tek hücreli prokaryot homologlara sahip olduğunu ve %28'inin tek hücreli ökaryotlarda ortaya çıktığını göstermiştir. Böylece, çoğu yaşam formu, merkezi metabolik yolları kodlayanlar dahil, genlerinin yaklaşık üçte birini paylaşır (69). Bağırsak bakterileri tarafından insan genomuna getirilmiş olabilecek bu genler devam eden mutasyonlar biriktirmiş olabilir ve ev sahibine bazı seçici avantajlar kazandırabilir (70). Bu homolog genlerin bir kısmının ürünleri, mevcut hayvanlar ve bakteriler arasındaki sinyalizasyonun temelini oluşturmaktadır (71).

İlkel insanlarla karşılaştırıldığında, yaklaşık 3 milyon yıl önce başlayan hominin diyetlerinde sürekli artan et içeriği bağırsak uzunluğunun giderek azalmasına neden olmuştur. Vahşi Afrika maymunları (şempanzeler, bonolar ve goriller) ve modern insanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, insanların maymunlara göre mikrobiyal çeşitliliğini kaybettiği tespit edilmiştir (72). Bu hayvan bazlı diyetlere bağlanmıştır. Çevrenin bireyin bağırsak çeşitliliğinde de büyük bir rol oynadığı tespit edilmiştir. Amerika'daki (ABD) insanların mikrobiyomları, Afrika (Malavi) yetişkinlerinininkinden farklı bulunmuştur. Çalışmada, üç kıtadaki insanların, mevcut vahşi maymunlardan çok daha az mikrobiyom çeşitliliğine sahip olduğu bulunmuştur. Araştırmacılar et bazlı diyetlerin suçlu olabileceğini öne sürmüşlerdir.

### 2.1.6. Bağırsak Florasının Şekillenmesinde Diyet

Diyet, bir bireydeki bağırsak florasının birincil belirleyicisidir. Bu diyet etkisi, bireyin hayatında çok erken yaşta başlar. Sadece anne sütü alan bebekler daha yüksek *Bifidobacterium* spp. seviyelerine sahipken, mamaya bağımlı bebekler daha yüksek *Bacteroides* spp, *C. coccoides* ve *Lactobacillus* spp. lere sahiptir (73). Bitkisel diyetlere sahip olanlara kıyasla hayvansal diyet yapan kişilerde belirgin şekilde daha yüksek seviyelerde aminoasit fermantasyon ürünleri ve düşük karbonhidrat fermantasyon ürünleri gözlemlenmiştir (74). Bu, bağırsak mikroflora bileşiminde görülür. Tayland'da vejeteryen ve vejeteryan olmayan deneklerdeki bağırsak bakterilerinin bileşiminin sayıldığı bir araştırmada, vejeteryan olmayanlarda *Bacteroides* cinsinin; vejeteryen bireylerde *Prevotella* cinsinin üstünlüğüne sahip olduğu bulunmuştur (75).

Batı diyetinde bol miktarda *Bacteroides* ve *Firmicutes* enterotypes gözlenmiştir. Yüksek lif içerikli Afrika diyeti *Prevotella* enterotipinin baskısı altındadır. Bu deneklerde *Firmicutes* sayısında bir azalma ve *Bacteroidetes* sayısında bir artış gözlenmiştir. Toplam mikrobiyal çeşitlilik açısından Afrika diyeti ön plandadır. Ayrıca *Enterobacteriaceae*'ye ait daha az patojen yükü vardır (76).

Eğer diyet yağlar bakımından zenginse, bağırsak popülasyonunda bağırsak bariyer koruyucu *Bifidobacteria* yokluğu gibi değişiklikler olabilir. Bu, tükettiğimiz yiyecek türlerinin bağırsak mikrobiyotasının şekillenmesinde önemli bir rol oynadığının bir kanıtıdır. Anahtar popülasyonları değiştirmek, sağlıklı bir bağırsak mikrobiyotasını hastalığa neden olan bir hale dönüştürme eğiliminde olabilir. Şeker ve yağ bakımından yüksek olan Batı diyetinin, bağırsak sisteminin metabolik aktivitelerini etkileyebilecek ve buna bağlı olarak bağışıklık sistemini de etkileyebilecek dysbiosise neden olduğu keşfedilmiştir (77).

Bugünlerde vegan diyetine çok fazla önem verilmektedir ve birçok insan yavaş yavaş bu tür diyetlere geçmektedir. Vegan diyetleri, sağlığı korumak ve kardiyovasküler hastalıklardan kansere kadar değişen hastalık koşullarını yönetmek için bir diyet stratejisi olarak kabul görmüştür (78). Toplam mikrobiyal sayım grupları arasında farklılık göstermese de, vejeteryanları, veganları ve her çeşitle beslenenleri içeren bir çalışma; vegan ve vejeteryan insanlarda dışkı pH'nın düşük olduğunu

ortaya koydu (79). Canlı yiyecekler (LF-living food) pişmemiş bir vegan diyetidir ve meyvelerden, sebzelerden, köklerden, kuruyemişlerden, çimlenmiş tohumlardan ve filizlerden oluşur. Bunlar çok zengin karotenoid, C vitamini ve E vitamini kaynaklarıdır. Vegan yiyecek tüketenlerin  $\beta$  ve  $\alpha$ -karoten, likopen, lutein, C vitamini ve E vitamini düzeylerinde artış olduğu bulunmuştur. Bir vegan diyet, Enterobacteriaceae familyası patojenlerinin bağırsaklara daha az yerleşmesine neden olmaktadır (79) ve *F. prausnitzii* gibi daha büyük bir yararlı mikroorganizma popülasyonunu oluşturmaktadır. Vegan diyeti faydalı kılan kilit mekanizmalardan biri, uyum düzeyindeki azalmadır. L-Karnitin, kırmızı ette bulunan bir trimetil amindir. Mikroorganizmalar, ateroskleroza arttırdığı gösterilen trimetilamin-N-oksit (TMAO) adlı bir bileşiğe metabolize edebilirler (43). Kolin / fosfatidil kolin ayrıca ara bileşik trimetilamin (TMA) üretmek için bağırsak tarafından metabolize edilebilir. TMAO, TMA'nın oksidasyonu ile üretilir. Farelerde yapılan çalışmalarda TMAO düzeyleri ile aterosklerotik kalp lezyonları arasında doğrudan bir bağlantı gözlenmiştir (81). Vegan diyetle beslenen deneklerin vücutlarında inflamasyon seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir. Bu, veganlara sağlık avantajı sağlamada kilit bir husus olabilir. Vegan diyetinde mevcut olan lif, bu açıdan önemli bir rol oynayabilir.

Konağın diyetinin bağırsakta bulunan bakterilerin bileşimi ve sayısı üzerinde etkili olduğu köklü bir gerçektir. Diyet yoluyla elde edilen sindirilmiş ya da kısmen sindirilmiş kimyasal bileşikler, bağırsak bakteri metabolizmasına maruz kalır. Bu, hem koruyucu hem de zararlı metabolitlerin üretilmesine neden olabilir. Kanseler, genetik değişikliklerin birikmesini sağlayan genomik kararsızlığın bir sonucudur. Bu değişiklikler sağlıklı hücreleri kanserli hücelere dönüştürür. Mikrobiyal metabolitler, DNA üzerindeki doğrudan genotoksik etkiler, DNA onarım sistemlerini modüle ederek ve histon asetilasyonu veya CpG adaları metilasyonu yoluyla epigenetik mekanizmaları değiştirerek DNA'yı etkiler (82).

Beyaz kan hücreleri, insanların bağışıklık sisteminin önemli bir parçasıdır. Doğumdan sonra insan bağırsağına kolonize olan ilk mikroorganizma gruplarından biri *Escherichia coli*'dir. Portekiz'de yapılan bir çalışmada, sağlıklı farelerin bağırsakları lökositleri olmayan farelerle karşılaştırıldı. Bu araştırma çalışması, bağışıklık sisteminin bağırsak mikrobiyal evrimini engellediği hipotezini kanıtlayan türünün ilk örneğidir. Bu çalışmadan elde edilen gözlemler, sağlıklı olan farelerin



sindirim ve metabolik aktivitelerinin, diyetteki değişikliklere hızla adapte olduğu veya adapte edildiği sonucuna varmıştır. Bu gibi değişikliklerin bağışıklık sistemi yetersiz farelerde daha uzun zaman aldığı görölmüştür. Ayrıca, bozulmuş bir bağışıklık sistemi (örneğin, inflamatuvar bağışsak hastalığında) sonucu ortaya çıkan bağışsak hastalıklarının tedavi stratejileri kişiselleştirilmiş ilaca dayalı tedaviler gerektirebilir; hastanın bağışsak mikrobiyotasını bulmak ve buna göre tedaviyi sürdürmek çok önemlidir (83).

### **2.1.7. Bağışsak Mikrobiyotası ve Hastalıkları**

Bağışsak florasının çoğu, konakçada herhangi bir hastalığa veya hasara neden olmadan, birlikte yaşayacak şekilde ayarlanmıştır. Bu durum çevre değiştiğinde değişebilir. Hastanelerde cerrahi ve antibiyotik tedavisinin *C. diffcile* toksinlerinin neden olduğu psödomembranöz kolit insidansı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Benzer şekilde, *E. coli*, *Enterococcus faecalis* ve benzerlerinin neden olduğu sepsis ve *B. fragilis*'in neden olduğu karın içi apseler de bağışsak bileşimindeki değişikliklerle ilişkilendirilmiştir (84). İşlenmiş gıdalardan zengin bir diyetin daha fazla şişkinliğe neden olduğu görölmektedir. Şişkinlik çeken bireylerde, *Lachnospira pectinoschiza*, *Anaerotruncus colihominis* ve *Ruminococcus callidus* gibi olağandışı sayıda mikroorganizma görölmüştür. *Streptococcus* cinsinin üyeleri, özellikle de *S. alactolyticus*, ishal sırasında azalmış sayılarla görölmüştür (85)

#### **2.1.7.1. Bağışsak Bakterileri ve Obezite**

Obezite, sağlıksız beslenme, hareketsiz yaşam tarzı, fiziksel egzersiz eksikliği ve genetik faktörler gibi faktörlerin kombinasyonunun sonucudur. Son yıllarda yapılan çalışmalar, bireyin obezite faktörüne karar vermede bağışsak mikrobiyotasının ve çeşitliliğinin katkısını göstermiştir. İnsanların ve diğer birçok omurgalıların bağışsaklarındaki en baskın bakteri grupları *Bacteroidetes* ve *Firmicutes*'dir. Obez ve zayıf ikizlerde bağışsak bakterilerinin bireylerin obezitesini belirlemedeki rolü, bağışsak bakterilerini karşılaştıran çalışmalardan elde edilmiştir. Çalışmalar bağışsak bakteriyel kompozisyonunun obez insanlarda daha az çeşitliliğe sahip olduğunu göstermiştir. Hacimli bitkilerin parçalanmasında görevli büyük bir mikroorganizma türü olan *Bacteroidetes*'in baskınlığı, zayıf insanlarda bu besinleri

vücudun enerji kaynağı olarak kullanabileceği daha kısa moleküller haline getirir (86).

İnsanları, zebraları, fareleri ve pitonları içeren çalışmalar, yağ emilimi ve bağırsak mikrobiyotasındaki Firmicutes sayısı arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur. Firmicutes sayısının, Bacteroidetes sayısı ile ters orantılı olduğu bulunmuştur. İnsanlarda kilo alma oranının, Firmicutes sayısındaki artışla doğrudan orantılı olduğu bulunmuştur. Zayıf ve obez fareleri içeren bir çalışma, obez olanlarda artan Firmicutes popülasyonunu ve zayıf olanlarda azalmış bir firmicutes popülasyonu göstermiştir (87). Firmicuteslerin, enerjinin gıdadan etkili bir şekilde çıkarılması ve liflerin yıkım artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Pitonlarla yapılan bir çalışma, Firmicutes'ın yerine, açlık sırasında Bacteroides sayısının yüksek olduğunu ortaya koymuştur (88).

Bağırsak bakterileri, monosakkaritlerin alımını arttırmada, polisakaritlerin işlenmesinde ve konakçı hücrelerde trigliseritlerin depolanmasında yardımcı olduklarından artan kilo artışı ile ilişkilendirilebilir (89). Firmicutes'lere ait bakteriler, genetik olarak işlenmiş obez farelerde daha yüksek sayıda bulunmuştur.

Probiyotiklerin yanı sıra, diğer bağırsak bakterileri de insanları şişmanlıktan koruyabilir. Bacteroidetes phylum'un bazı üyelerinin, artan adipoziteye karşı korunmadan başlıca sorumlu oldukları ortaya konulmuştur. Obezitenin tedavisinin yeni yollarından biri, bağırsak bakterilerini hedef olarak kullanmak olabileceği düşünülmektedir (87).

Science dergisinde yayınlanan Jeffrey Gordon'un laboratuvarı tarafından yapılan ünlü deney, obezite ve bağırsak mikroflorası ile ilgili ilginç gerçekleri ortaya koymuştur. Çalışmada ekip, obez kadınlardan ve zayıf ikiz kız kardeşlerden toplanan bağırsak mikroorganizmalarıyla doldurulmuş, mikroorganizmasız bir ortamda büyütülmüş genetik olarak özdeş bebek fareleri kullanmışlardır. Fareler aynı miktarda diyetle eşit miktarda beslenmelerine rağmen, obez kadınların bağırsaklarının doldurulduğu farelerin daha fazla kilo aldığı tespit edilmiştir. Deneyin devamında, iki fare grubu aynı kafese kondu. Sonraki vücut ağırlıklarının analizi, zayıf farelerin, obez farelerin fekal madde tüketimine bağlı olarak da kilo

aldıklarını ve bu sayede bağırsaklarını obez farelerde bulunanlara dönüştürdüğünü göstermiştir (91).

### **2.1.7.2. Bağırsak Bakterileri ve Diyabet**

Son yıllarda, sezaryendeki artışla ilişkilendirilebilecek tip 1 diabetes mellitusun (tip 1 DM) sayısında genel bir artış gözlemlendi (92). Bir çalışmada sezaryenle doğan çocuklarda diğer faktörler kontrollü koşullar altında tutulduğunda tip 1 DM'de %19 artış olduğunu göstermiştir (93).

Bağırsaktaki endotoksin üreticileri ile obezite / insülin direnci sonuçları arasında bir neden-sonuç ilişkisi bulunmuştur (42).

### **2.1.7.3. Bağırsak Bakterileri ve Bağırsak Bozuklukları**

İki ana idiyopatik İnflamatuvar bağırsak hastalığı'ndan biri ülseratif kolit (ÜK) (96). ÜK'den muzdarip hastalarda hastalık kolonla sınırlıdır. Bilim adamları laktobasil popülasyonunun aktif fazda belirgin olarak daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Denatüre gradyan jel elektroforezi gibi teknikler kullanılarak yapılan deneyler, *Pediococcus acidilactici*, *L. salivarius* ve *L. manihotivorans* gibi bakteri varlığının remisyon vakalarında bulunduğunu göstermiştir. Ayrıca, farklı bağırsak bakteri türlerinin karmaşıklığının hastalıklı farelerde daha az olduğu bulunmuş, bu da akut alevlenme sırasındaki bakteriyel kompozisyonun daha az çeşitliliğine işaret etmiştir. Clostridiales grubunun üyeleri, iç kolondan alınan numunelere hakim olan bakteri olmuş. Bu, kolit sırasında bakteri birikimindeki artışa bağlanmıştır (97).

### **2.1.7.4. Bağırsak Bakterileri ve Kanser**

Kanser hücrelerinin enerji üretimi vücuttaki çoğu normal dokudan farklıdır. Bu hücreler aerobik glikoliz için yüksek oranda glikoz ve glutamin alır. Bazı bilim adamları bu kavramı, kalori kısıtlama programı ile malign hücrelerin büyümesini yavaşlatmak için bir temel olarak kullanmışlardır. Bu, tümörlerin büyümesine, kusurlu bir mitokondriyal işlevi olan kanser hücreleri üzerindeki, keton cisimlerinin toksik etkisinden dolayı olduğu görülmektedir. Keton cisimleri normal hücreler

üzerinde bu zararlı etkiye sahip olmazlar; çünkü bu hücreler keton cisimlerini uygun bir şekilde kullanabilirler (86). Asetat, propiyonat ve bütirat gibi kısa zincirli yağ asitlerinin inflamasyon ve kanserde baskılandığı bulunmuştur. Sekonder safra asitleri gibi bazı diğer mikrobiyal metabolitler, kanserogenez oluşturur. Bu artan ikincil safra asitlerinin üretimi, Amerikalılarda daha yüksek oranda et alımına ve Afrikalılarda daha yüksek dirençli nişasta alımlarına bağlanmıştır (98).

Kanser dokuları genellikle heterojendir; her kanser dokusu kökeni ve metabolik fenotip bakımından farklıdır (99). Bir kanser dokusundaki her kanser hücresi, komşusundan farklı olabilir ve kanserdeki metabolik fenotipler değişkendir. Normal hücrelere kıyasla, kanser dokuları daha fazla değişkenlik sergiler (100). Bu, DNA'daki mutasyonlar nedeniyle ortaya çıkmış olan birkaç hatalı hücresel fonksiyona bağlanabilir. Önemli bir araştırma kanser hücrelerinin mikroflora seviyesindeki değişikliklere uyum sağlamak için metabolik fenotiplerini değiştirebileceğini göstermektedir. Bu değişiklikler, olumsuz koşullarda kanser hücrelerinin hayatta kalmasına yardımcı olur ve onlara seçici bir avantaj sağlar (101).

Bağırsak bakterilerinin de kanserin terapötik yönlerinde yardımcı olduğu bulunmuştur. Kontrol noktası inhibitörleri (örneğin, Ipilimumab, pembrolizumab ve Nivolumab) adı verilen ve tümör büyümesini önemli ölçüde azaltan ilaçlar vardır. Bu, melanomlarda, akciğer kanserinde, baş boyun kanserlerinde vb. kullanılır. Bilim adamları, bunun bazı hastalarda kuvvetli bir tepki başlattığını, ama her durumda aynı şekilde tepkinin olmadığını söylemişlerdir. Science dergisinde yayınlanan bir araştırma makalesinde, araştırmacılar fareleri model olarak kullanarak bununla ilgili bir ipucu vermişlerdir. Bir laboratuardan alınan fareler, melanom tümörlerine, farklı bir laboratuardan alınan farelere kıyasla daha iyi bir bağışıklık tepkisi oluşturdular. Daha sonra fareler 3 hafta boyunca aynı kafeslerde bağlandıklarında, tümör büyümesinde daha fazla fark olmadığını bulmuşlardır. Bu, dışkı beslemesinden dolayı fareler arasında değiştirilen bağırsak bakterilerinin paylaşımından kaynaklanıyor olabileceğini düşünmüşler (102).

Bazı kanserlerin altında yatan neden bulaşıcı etkenlere bağlanabilir. Mide, anüs, serviks, penis, karaciğer kanserleri ve bazı lenfomalar bu kategoriye girer (103). Dünya çapındaki toplam kanser yükünün yaklaşık %20'si bu gibi bulaşıcı ajanlara bağlanabilir. Virüsler önemli sayıda bilinen enfeksiyonla ilişkili kansere

neden olur. Bu liste, hepatit C ve B virüslerinin neden olduğu karaciğer kanserini ve onkojenik human papilloma virüsü alfa tiplerinin neden olduğu rahim ağzı kanserini içerir (104). Her ne kadar bu virüsler kanserin etiyolojik ajanları olarak rol oynuyor olsa da, bağırsak bakterileri kanserojen ajanlar olarak da gösterilmiştir (105).

Kanserojen bakterilerden biri, kolorektal kanserle ilişkili enterotoksijenik *B. fragilis*'tir (114). Kolorektal kanser ile bağlantılı diğer bir potansiyel bakteri *Fusobacterium nucleatum* ve *H. pylori*'dir (112). Bu, UKAA (Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı) tarafından sınıf I kanserojen olarak gruplandırılmıştır. Bu, mide kanseri ve MALT lenfoması ile koreledir. Bu ikisi dünyadaki kanserlerin %5'inden fazlasını oluşturmaktadır (117). Tifo bakterileri ile uzun süreli ve çoklu enfeksiyonlarında *Salmonella typhi*'nin safra kesesinde kanser gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (116). Bağırsak mikroorganizmalarının ve ilişkili kanserlerin bir listesi Tablo 2.2'de verilmektedir.(110...-118, 104)

**Tablo 2.2.** Bağırsak mikrobiyotası ve ilişkili olduğu kanserler

Kanser tipi	İlişkili mikroorganizma
Meme kanseri	Staphylococcus, Enterobacter
Kolon kanseri	Citrobacter rodentium
Kolorektal kanser	F. nucleatum
Serviks kanseri	Human papillomavirus alpha type
Kolorektal kanser	B. fragalis
MALT lenfoma	H. pylori
Safra kesesi kanseri	S. typhi
Mide kanseri	Helicobacter pylori
Kolorektal kanser	Streptococcus bovis
Karaciğer kanseri	Hepatitis B virus, hepatitis C virus

Çeşitli kanserlerin küresel yükü gün geçtikçe artmaktadır. Nedenler çok çeşitli olabilir; fakat, dünyadaki bilim insanları neden farklı hastaların ilaç rejimine farklı tepki verdiğini, bazı kanserlerin neden bazı hastalarda nüks ettiğini, kemoterapinin neden bazı hastaları hastalığın kendisinden daha fazla zayıflattığını araştırmaktadır. Tüm bu sorgular için ipucu bağırsak mikrobiyomlarında olabilir.

### 2.1.8. Bağırsak Mikrobiyotası ve Beyin Fonksiyonları

Yıllar geçtikçe; bağırsakların kompozisyonu ve çeşitliliği hakkında daha fazla bilgi edinildikçe, bilim adamları daha önce hiç duyulmamış ya da beklenmedik işlevlerle karşılaşmışlardır. Bu fonksiyonlardan biri bağırsak bakterileri ile beyin arasındaki bağlantıdır. Bu işlevleri yerine getirmek için, vücudumuzdaki farklı fizyolojik sistemler arasında bir etkileşim olması gerekir. Ana oyuncular olarak düşünülebilecek üç ana sistem; sinir sistemi, sindirim sistemi ve endokrin sistemdir.

Aşırı stres veya anksiyete altında bağırsaklarınızı boşaltma ihtiyacını hissetmek nadir bir şey değildir. Beyin ve bağırsak etkileşimleri üzerinde çalışan bilim adamları, bu duyguların bağırsak bakterileri tarafından gerçekleştirilen farklı metabolik reaksiyonlara bağlı olabileceğini bulmuşlardır. Sindirim ve besin maddelerinin emilimine yardımcı olmasının yanı sıra, bu reaksiyonlar aynı zamanda kişinin düşüncelerini, ruh halini ve zihinsel sağlığını da etkiler. Enterik sinir sistemi (ENS) adı verilen sinir sisteminin bir kısmı, sindirim sistemi ile çok yakından ilişkilidir. ENS, yemek borusundan rektuma kadar gastrointestinal yolu kaplayan 100 milyondan fazla sinir hücresinden meydana gelen iki ince katmandan oluşur. Bağırsak beyin eksenini, MSS (merkezi sinir sistemi) ve GI kanal arasında gerçekleşen biyokimyasal sinyale karşılık gelir. Bilim adamları son yıllarda bağırsak ve beyin etkileşimi hakkında bilgiler edinmişlerdir, ancak bağırsak tomurcuklarının karmaşık bağırsak beyin eksenini şekillendirmedeki tam rolü çok yakın zamanda keşfedilmiştir. Bu kalıbı şekillendirmede ana oyunculara gereken önemi vermek için terim; mikrobiyom-bağırsak-beyin eksenini olarak genişletilmiştir (120).

Bağırsak mikrobiyotası, MSS, nöroendokrin ve nöroimmün sistemler, sempatik ve parasempatik sinir sistemi ve ENS, beyin-bağırsak-mikrobiyom ekseninin etkinliğinin belirlenmesinde kilit bir rol oynar (121). Bu iletişim ağı iki yönlüdür.

Bağırsakların beyin fonksiyonlarını etkilediği bulunmuştur. Bunlar sırasıyla motor, duyu ve salgılama fonksiyonlarıdır (68). Bu karmaşık süreçte baskın oyuncuların bağırsak bakterileri olduğu bulunmuştur (123).

Bağırsak florası asetilkolin, katekolaminler,  $\gamma$ -aminobütirik asit (GABA), histamin, melatonin ve serotonin gibi bir dizi nöroaktif molekül üretebilir, bunlar bağırsakta peristalizm ve duyu düzenlenmesi için gereklidir. İnsan beynindeki ana inhibitör nörotransmitterlerden biri GABA'dır. Lactobacillus cinsinin üyeleri GABA üretir. Bunlar vajinal doğumla doğan bebeklerin ilk kez ve en çok karşılaştıkları bakterilerdir (124). Bağırsak mikrobiyal kompozisyonunda ilaçların, diyetin veya herhangi bir hastalık durumunun neden olduğu değişikliklerin dolaşımdaki sitokin seviyelerindeki değişikliklerle bağlantılı olduğu bulunmuştur. Bu kimyasalların beyin fonksiyonlarını etkilediği düşünülmektedir. Bağırsak aynı zamanda vagus sinirini doğrudan aktive edebilen, bağırsakların durumu hakkında beyne bilgi ileten molekülleri salgılar (125). Bağırsak mikroorganizmalarının yardımıyla üretilen çok sayıda temel nörotransmitter, insan beyninin fonksiyonlarını düzenler. Bu tür kimyasalların yokluğunda, beynin serotonerjik sistemi düzgün şekilde gelişmemektedir. Bu nedenle, bu bağırsak bakterileri beyin iyiliği için vazgeçilmezdir (126). Bir bireyin duygusal bölümü serotonerjik sistem aktivitesine bağlıdır ve bu nedenle bağırsak mikrobiyotası bilinçsizce davranışımızı düzenler.

İnsanlar sosyal hayvanlardır. Bu ağda gelişmek ve etkileşimde bulunmak için insanlar sosyalleşirler. Bu, insanların gezegen üzerindeki üstün türler olarak ortaya çıkmasına neden olmuştur. Laboratuvarda bağırsakta hiçbir bakteri kolonizasyonu olmadan yetiştirilen fareler, otistik paternlere sahip davranışlar sergilemiştir (127). Bağırsak bakteri türlerinin insanlarla aynı şekilde geliştiğinden şüphelenilmektedir. Bağırsak mikrobiyotasının insanın bilişsel işlevler üzerindeki bu etkisi, toplumdaki insan grubunun yaşamını kolaylaştıracak ve insanın çevresel egemenlik için güç almasına yardımcı olacaktır (128).

Araştırmacılar arasında stresin insanlar için iyi ya da kötü olup olmadığı konusunda hala tartışma vardır. Yerkes-Dodson yasasına göre, eşik noktasına göre stresin bir birey üzerinde olumlu etkileri olduğu tespit edildi. Hafif stres altındaki kişilerin çoğunun daha rekabetçi olduğu ve tüm potansiyellerinden yararlanabileceği ve dolayısıyla daha üretken olduğu bulunmuştur. Ancak stres bir eşige ulaştığında ve aynı hızda devam ettiğinde, birey üzerinde zararlı etkileri olmaktadır (129). Bireyler farklı eşik noktalarına sahip olabilir ve bu nedenle aynı miktarda strese maruz

kaldıklarında değişken tepkiler verebilirler. Bu eşik seviyesini, bağırsak mikrobiyotası dahil olmak üzere birçok faktör belirler (130).

Yeni sinir hücrelerinin oluşum sürecine nörogenез denir. Bağırsak mikrobiyomu yüksek dozda güçlü antibiyotikler kullanılarak etkilendiğinde, farelerin kontrol farelerine kıyasla beynin hipokampus bölgesinde belirgin şekilde daha az yeni oluşturulmuş sinir hücrelerine sahip olduğu bulunmuştur. Nörogenез bazı hafıza fonksiyonları için önemlidir. Bozulmuş nörojenezin yanı sıra, beyindeki bir bağışıklık hücresi olan Ly6Chi monositlerinin sayısı mikrobiyota yok edildiğinde belirgin şekilde azalmıştır. Daha sonra, bu bağışıklık hücrelerinin iki organ sistemi arasında önceden bilinmeyen bir aracı olabileceği varsayılmıştır (131). Bağırsak mikrobiyomunun takviye edilmesinin, şizofreni veya depresyon gibi zihinsel bozukluğu olan ve nörogenез bozukluğu olan insanları tedavi etmede önemli olabileceği bulunmuştur.

Otizm, dünya çapında 20 milyondan fazla insanı etkileyen nörogelişimsel bir hastalıktır. Bozulmuş sosyal etkileşim ve iletişim, bunun yanında sınırlı ve tekrarlayan davranışlarla karakterizedir. Genellikle, belirtiler çocuğun yaşamının ilk 2 yılında görülebilir (122). Semptomların aralığı ve ciddiyeti büyük ölçüde değişebilir. Yaygın semptomlar iletişimde zorluk, sosyal etkileşimde zorluk ve tekrarlayan davranışlardır. Davranış, eğitim ve aile terapilerinin yanı sıra erken tanıma semptomları azaltabilir; gelişim ve öğrenmeyi destekleyebilir.

Başlangıçta otizmin nedeninin genetik olduğuna inanılmasına rağmen, şimdi hem genetik hem de çevresel faktörlerin hastalık gelişiminde rol oynadığına inanılmaktadır. Hastalığın karmaşık yapısı çevresel ve epigenetik faktörler ile çoklu genler arasındaki etkileşime bağlanabilir (133). Otizme dahil olan kromozom anormalileri; delesyon, duplikasyon ve inversiyon işlemlerini içerir (134). Otizmde bağışıklık sistemi önemli bir rol oynamaktadır. Araştırmacılar, otistik çocuklarda hem periferik hem de merkezi immün sistemlerin önemli olduğunu bulmuşlardır. Otizmlilerde proinflatuvar sitokinlerin artmış seviyeleri ve mikroglia'nın belirgin aktivasyonu bunu göstermektedir (135).



### 2.1.9. Bağırsak Mikrobiyomu Üzerine Antibiyotığın Etkisi

Antibiyotikler ilk olarak bakterileri öldürmek ve bakteriyel hastalıklardan etkilenen hastaları kurtarmak için üretilmiştir. Yıllar geçtikçe, insanların yanlış dozda ilaç kullanması, antibiyotik seyrinin tamamlanamaması ve hayvan yemindeki antibiyotik katkı maddeleri nedeniyle antibiyotikler yanlış kullanılmaya başlanmıştır. Antibiyotiklerin sayısız hayat kurtardığı ve birçok kişinin semptomlarını azalttığı kabul edilen bir gerçektir. Son günlerde daha az bilinen bir gerçek, hastaların fizyolojisi ve psikolojisi üzerindeki olumsuz etkilerinin olmasıdır (131). Son çalışmalar, bu etkinin antibiyotiklerin beyin eksenindeki etkisinden kaynaklandığı sonucuna varmıştır. Bağırsak lümenini uygun yer olarak gören bağırsak bakterilerin konağın bilişsel işlevlerini etkilediği düşünülmektedir (121).

Fekal örnekler bağırsak mikrobiyomu alanındaki en iyi çalışılmış örneklerdir; çünkü, ince bağırsaklara erişim gerçekten zor bir iştir. İnce bağırsağın ve kalın bağırsağın mikrobiyal bileşimi oldukça belirgindir ve bağırsakların antibiyotik uygulamasına tepki verme biçimleri de farelerde yapılan çalışmalarda ortaya konduğu gibi bu iki bölgede oldukça farklıdır. Birçok geniş spektrumlu antibiyotik yararlı bağırsak bakterilerini etkiler. Özellikle erken yaşamda antibiyotik tedavisinin uzun vadeli sağlık etkileri astım, egzama, atopik dermatit ve diğer alerjik duyarlılık, otoimmün ensefalit, kandidiyazis, kolera ve patojen kaynaklı kolit gelişimi ile ilişkilidir (136).

Antibiyotik tedavilerinin bağırsak mikrobiyal çeşitliliği üzerindeki etkilerini anlamak için ağırlıklı olarak fareler olmak üzere farklı memeli sistemlerinde çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bunlardan birkaçı Şekil 2.1.7.1'de listelenmiştir. *C. difficile* kaynaklı ishalin son basamak tedavilerinden biri olan vankomisin, bağırsak kommensalleri üzerinde zararlı bir etki yaratır. Oral vankomisin ile tedavi edilen farelerde genellikle Enterobacteriaceae familyasına ait bakteriler yoğun şekilde kolonilemiştir, çünkü bu antibiyotik Gram-negatif bakterilere karşı sınırlı bir aktiviteye sahiptir. Diğer taraftan Ampisilin ile tedavi, Enterobacteriaceae kolonisinin genişlemesine neden olmamıştır. Antibiyotik tedavisinin kesilmesi üzerine bakteriyel yoğunluk, hızla ön tedavi seviyelerine dönmektedir (137).



**Şekil 2.1.** Bağırsak mikrobiyotası üzerine antibiyotik tedavisinin etkisi

### 2.1.10. Bağırsak Florasını Güçlendirme

Her yıl bağırsak mikrobiyotasının yararlı yönleri hakkında daha yeni bilgiler edinilmeye başlandığından beri bilim adamları, bağırsak bakteri popülasyonunu olabildiğince doğal tutmakla daha fazla ilgilenmektedir. Bununla ilgili birkaç strateji çalışılmıştır. Bunlardan biri sezaryen doğan bebeklerin annenin vajinal bakteri popülasyonuna maruz kalmasını sağlamaktır. Porto Riko’da, sezaryen ile doğan bebeklerin hemen annenin vajinal sıvıları ve orada yerleşmiş mikroorganizmalarla bağlanmış gazlı bezle bezlendiği bir çalışma yapılmıştır. Çalışmadaki bebeklerin kilo, hastalığa karşı dirençleri ve genel sağlıkları gibi hususlar, sezaryenli bebeklerde bu tedavinin sağladığı avantajların, almayanlara kıyasla daha somut bir şekilde görülebilmesi amacıyla birkaç yıl boyunca karşılaştırılmıştır (138).

Gastrointestinal sistemin, sağlıklı bağırsaklardan dolayı ortaya çıkabilecek bazı hastalık durumları vardır. Farklı antibiyotik tedavilerinin tekrarlanan dozları da bu tür hastalıklarda %100 iyileşme sağlamayabilir. Fekal mikrobiyota nakli (FMT) tekniği bu gibi durumlarda yardımcı olabilir. FMT veya bakteriyoterapi, dışkı bakterilerinin sağlıklı bir kişiden alıcıya nakledilmesidir. FMT, dışkı infüzyonuyla, lavman, orogastrik tüp veya sağlıklı bir donörden elde edilen dondurularak kurutulmuş materyali içeren bir kapsül formunda oral yoldan sağlıklı bakterilerin uygulanmasını içerir. Bu teknik 1980’lerden bu yana sindirim sistemi anomalilerinin tedavisinde kullanılmaktadır. FMT tekrarlayan C. difficile enfeksiyonu olan kişilerde

bir tedavi seçeneği olarak bildirilmiştir (139). *C. difficile* enfeksiyonu tek bir FMT infüzyonu ile tedavi edilebilirken, ülseratif kolit gibi hastalıkları tedavi etmek için çoklu ve tekrarlayan infüzyonlar gerekebilir (140).

## **2.2. PREBİYOTİK VE PROBİYOTİKLER**

### **2.2.1. Prebiyotik ve Probiyotiklere Giriş**

Probiyotiklerin, prebiyotiklerin ve sinbiyotiklerin kullanılması aynı amaca dayanmaktadır (7). Hiç şüphe yok ki probiyotikler ve prebiyotikler, fonksiyonel gıdalar üretmek için tüm gereksinimleri karşılayan gıda bileşenleridir (8). İyi bir probiyotik kaynağı olan fermente süt ürünleri (yoğurt, kefir, kımız, ayran) en eski fonksiyonel gıdalardandır ve gastroenterit problemlerinin tedavisi için binlerce yıldır dünya çapında tüketilmektedir (9). Gıdaya probiyotik eklemenin temel amacı, patojenik bakterilerin ve metabolitlerinin önlenmesi, enfeksiyona karşı uygun immün yanıtın teşvik edilmesi ve gastrointestinal işlevin sürdürülmesidir (9). Son zamanlarda, çeşitli hastalıklar için antibiyotik alımının, nüfusun büyük bir bölümünde patojenlerde direnç yarattığı gösterilmiştir, az gelişmiş ülkelerde bu büyük ölçüde yaygındır. Probiyotikler ilaca dirençli bakterilerle mücadelede hayati bir rol oynayabilir. Bazı hastalıklara karşı profilaksi olarak ve genel sağlık koşullarını iyileştirmek için kullanılabilir. Probiyotiklerin diğer bir yararı, yararlı bakteriler için gereken pH'ı oluşturmaları ve diğer büyüme koşullarını değiştirerek yararlı bakterilerin büyümesini teşvik etmeleridir. Bazen patojenik mikroorganizmaların ihtiyaç duyduğu besin maddelerini kullanırlar ve bu yüksek rekabet nedeniyle patojenik mikroorganizmaların hayatta kalma şansını düşürürler.

### **2.2.2. Probiyotik Kavramı**

Son zamanlarda Almanya'dan gelen bir tanımlamaya göre, probiyotikler "konakçı canlının bağırsaklarına aktif biçimde ulaşabilecek canlı mikroorganizmalar" olarak tanımlanmaktadır. "Probiyotikler" terimi Kollath tarafından 1950'de geliştirilmiştir ve terim canlı bakteriler için de kullanılmıştır. Bununla birlikte Fuller (1989) ilk kez kabul edilen tanımı şu şekilde yapmıştır "Bağırsak dengesini iyileştirerek insan sağlığını olumlu yönde etkileyebilecek canlı mikroorganizmalar".

Probiyotiklerin olumlu etkileri bağırsak sağlığı ile sınırlı değildir; bunun dışında bazı istenmeyen proteinlerin ve alerjik reaksiyonlara neden olan lipidlerin hidrolizini sağlayan enzimleri aktive eder. Yiyeceklerde probiyotik alan hastalar daha az alerjik reaksiyonla karşı karşıya kalabilir (11). Probiyotikler hakkında DSÖ tarafından 2001 yılında “konakçının sağlığına faydalı olan canlı mikrobiyal besin takviyeleri olduğu ve yeterli miktarlarda uygulandığında konağa sağlık üzerinde yarar sağlayacak etkileri olan canlı mikroorganizmalardır ” şeklinde tanımlanmıştır.

### 2.2.2.1. Probiyotik Mikroorganizmaların Taksonomisi

Probiyotik kültürler olarak kullanılmak üzere birçok bakteri ve bazı maya türleri önerilmiştir, ancak en yaygın olanları *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium*dur; her ikisi de bağırsak mikroflorasının önemli bir kısmını oluşturan gram-pozitif, laktik asit üreten bakterilerdir (141).

**Tablo 2.3.** Probiyotik mikroorganizmalar

Probiyotik olarak kullanılan mikroorganizmalar		
Bifidobacteria	Lactobacillus	Diğerleri
B. longum group	<i>Lactobacillus lindneri</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
B. pullorum group	<i>L. sanfranciscensis</i>	<i>S. thermophilus</i>
B. adolescentis group	<i>L. rhamnosus</i>	<i>S. boulardii</i>
B. asteroides group	<i>L. kefri</i>	<i>Lactococcus lactis</i>
B. boum group	<i>L. plantarum</i>	<i>Propionibacteria</i>
B. pseudolongum group	<i>L. pentosus</i>	
<i>L. fermentum</i>		
<i>L. panis</i>		
<i>L. casei</i>		
<i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>Lactis</i>		
<i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>Bulgaricus</i>		
<i>B. subtilis</i>		

#### *Lactobasillus*

*Lactobacillus*, gram-pozitif, çubuk-şekilli, sporsuz kompleks bakterilerdir. Çoğunlukla bu bakteriler otofermentatif, zorunlu anaerobik ve asidofiliktir (142). Hem bitki hem de hayvansal kaynaklı karbonhidrat bakımından zengin ürünler ve fermente süt ürünleri bu bakteriler tarafından substrat olarak kullanılır (143). Bu

mikroorganizmaların bazıları, işlevsel olduğu kadar terapötik özelliklere de sahip olan ekzopolisakaritleri üretmek için eşsiz bir kapasiteye sahiptir. Son zamanlarda, *Lactobacillus kefranofaciens*'ün ekzopolisakarit özelliklerine sahip olduğu ve yoğurttaki kültürlenme için kullanılabileceği bildirilmiştir (9,10).

### *Bifidobacteria*

Bifidobakteriler bağırsak mikrobiyotasının büyük bir bölümünü oluşturular; doğumdan birkaç gün sonra insan dışkılarında görülürler ve daha sonra sayıları artar. Yetişkin kolondaki bu bakteri için normal aralık  $10^{10}$ – $10^{11}$  CFU/g dir (143). Bu bakteriler çoğunlukla çubuk şeklinde, gram pozitif, anaerobik ve spor içermeyen şekillerdir.

## **2.2.2.2. Probiyotik Mikroorganizmaların Tanımlanması ve Taranması**

Tüm suşların tanımlanması, sınıflandırılması ve karakterizasyonunu gerçekleştirmek için hem fenotipik hem de genotipik teknikler uygulanmaktadır (144). Tespit edildikten sonra, isimlendirme için bilimsel olarak tanınan isimler bakterilere uygulanır ve bu türlerin uluslararası kabul görmüş kültür koleksiyonlarında biriktirilmesi önerilmektedir. Bu suşlar ayrıca probiyotik yönleri ve güvenlik riski değerlendirmeleri ile de karakterize edilir.

Ayrıca, bu seçilen türlerin etki mekanizmalarını incelemek ve bunlar hakkında bilgi edinmek için in vitro değerlendirme faydalıdır. Bu bilgiye ve birçok üründe tüketim için güvenli olan uzun geçmişlerine dayanarak, bu suşların bazılarında ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA-U.S.Food and Drug Administration) tarafından “genel olarak güvenli olarak tanınan statüsü” (GRAS) verilmiştir (145).

## **2.2.3. Probiyotiklerin Terapötik Etkileri**

Probiyotiklerin maksimum terapötik etkileri doğrudan veya dolaylı olarak gastrointestinal sistemdeki etkilerine bağlıdır. Bu sadece ağız yoluyla alındıkları için değil aynı zamanda probiyotik mikrofloranın, konakçı hücre mukoza zarının mikroflorası ile etkileşimleri nedeniyle olur (146). Yararlı etkilerinin yanı sıra, bu

mikroorganizmanın etkilerinin tam mekanizması hala bilinmemektedir, bu yüzden onlar için birçok mekanizma tanımlanmaktadır.

Bununla birlikte, etkileri için temel mekanizması, ağızdan alındıklarında, mide ve mukoza zarlarından geçerek epitel zarlarını patojenik bakterilerden korumalarıdır (147). Bifidobacterium ve Lactobacillus gibi bakteriler, aynı zamanda, pH'ı düşüren ve patojenik bakterilerin büyümesini önleyen laktat, propoionat ve akteik asit gibi bazı asitler de üretir (148). Etkileri için düşünülen diğer bir mekanizma, immünomodülasyondaki rolleridir. Maryland Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden yapılan bir araştırma, Lactobacillus rhamnosus GG'nin oral olarak alınmasının, diğer bakterilerin faaliyetlerini değiştirerek bağırsak ekosistemine yardımcı olabileceğini göstermiştir (147).

**Tablo 2.4.** Probiyotiklerin hastalıklara etkisi

	Hastalık	Çalışma grubu	Gözlenen etkisi
1	Seyahat ishali	İnsanlar	Azalmış nispi risk ve gezginlerde ishal süresi; rehidrasyon ile birlikte yararlı
2	Akut enfeksiyöz ishal	İnsanlar (çocuk)	Azalan risk ve ortalama ishal süresi; rotavirüs enfeksiyonu riskinde azalma
3	Antibiyotiğe bağlı ishal	İnsanlar (çocuk)	ABİ tedavisi için faydalıdır; ishal ataklarında ve C. Difficile enfeksiyonlarında azalma
4	Inflamatuvar bağırsak sendromu	İnsanlar	Düşük dozda ve kısa tedavi ile tek probiyotik daha etkilidir
5	Crohn Hastalığı	İnsanlar (çocuk)	PCDAI üzerindeki etki, taban çizgisinden%73 daha düşüktü; CDAI 217'den 150'ye düştü
6	Ülseratif kolit	İnsanlar	Probiyotik tedavi, UC kontrolünde plaseboya göre daha etkiliydi
7	Laktöz intoleransı	İnsanlar	Laktöz intoleransının azaltılmış etkileri; DDS-1 L. acidophilus suşu akut laktöz intoleransında kullanımı güvenliydi
8	<i>H. pylori</i> enfeksiyonu	İnsanlar(çocuk)	<i>H. pylori</i> 'nin probiyotik takviyesi ile yok edildiğine dair güçlü bir kanıt yok
9	Hiperkolestrolemi	Sıçanlar	Farklı probiyotik türlerin sıçanlar üzerinde hipokolesterolemik etkisi vardır
10	Kanser	İnsanlar/Sıçanlar	properties CRC'de postoperatif enfeksiyöz komplikasyonların azaltılması; antikarsinojenik özellikler
11	Diyabet	İnsanlar/Sıçanlar	T1D ve T2D'nin önlenmesi ve yönetimi için etkili; T2D hastalarında serum CRP seviyelerini azaltır ve GSH seviyelerini artırır
12	Obezite	İnsanlar	Vücut ağırlığını düzenler ve obezite için uygun bir tedavi seçeneği sunar; metabolik sendromun hafifletilmesine yardımcı olabilir

Bu mekanizmalara dayanarak yapılan çalışmalarda, probiyotiklerin inflamatuvar hastalıklarda, irritabl bağırsak sendromunda, ishal, kanser, diyabet, bakteriyel enfeksiyonlar ve çeşitli hastalıklara karşı birçok önleyici ve iyileştirici etkisi görülmektedir (149,150,151). Bu etkiler Tablo 2.4’de özet olarak gösterilmiştir (152...-163).

### **2.2.3.1. Seyahat İshali**

Seyahat ishali (Sİ), esasen bakteri, virüs veya protozoa nedeniyle dışkıdan yayılan bir hastalıktır. Güney Asya’da *Campylobacter* de önde gelen bir neden olmasına rağmen *Escherichia coli*, bu hastalığa neden olan en yaygın bakteridir (164). Bu ishalin tedavisi için probiyotiklerin kullanılması çok öngörülemeyen sonuçlara sahiptir ve bu amaca yönelik yeterince çalışma bulunmamaktadır (152). Bununla birlikte, bir meta-analize göre, probiyotiklerle yapılan 12 çalışma üzerinde seyahat ishalini azaltmada önemli bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (RR = 0.85, CI =%95) (166). Benzer şekilde başka bir çalışma, *Saccharomyces boulardii*’nin Sİ’ye karşı doza bağlı koruma sağladığını ve *L. rhamnosus* suşunun ayrıca Sİ’ye karşı %12 ila %45 koruma sağladığını göstermiştir (165).

### **2.2.3.2. Akut Enfeksiyöz İshal**

Bakteriler veya virüsler nedeniyle akut bulaşıcı ishal, dünya çapında hala büyük bir sağlık sorunudur ve az gelişmiş ülkelerde çocuklar için ölüm nedenidir. Gelişmiş ülkelerde insanlar gıda kaynaklı hastalıklardan kaynaklanan ishallerden etkilenmektedir. Probiyotiklerin diyare riskini ve süresini azaltmadaki etkileri, bilimsel gereklilikleri yerine getiren ayrıntılı klinik çalışmalara dayanarak en iyi belgelenmiş probiyotik etkileridir. Bu olumlu etkiler, enfektif mikroorganizma sayısında bir azalma ve rotavirüs ve *E. coli* gibi etken mikroorganizmalara karşı antikolar üreten, vücudun bağışıklık sisteminin yükselten bir etki sağlar (167).

### **2.2.3.3. Antibiyotik İlişkili İshal**

Antibiyotik ilişkili ishal (AAD), genellikle zararsız bir bakteri olan *Clostridium difficile*’nin aşırı çoğalması nedeniyle oluşan yaygın bir klinik

problemdir. Antibiyotiklere bağlı i mikrobiyal dengedeki bozulma bu aşırı çoğalmaya neden olur ve ishale yol açar (168). Antibiyotikler, *C. difficile* ve diğer patojenlerin büyümesini kolaylaştıran bağırsak patojenlerine karşı direnci azaltarak doğrudan bağırsak mikroflorasını etkileyebilir.

AAD'nin probiyotiklerle tedavisi, genellikle probiyotiklerin etkinliğini test etmek ve bilimsel sağlık iddialarını doğrulamak için bir araçtır (169). McFarland tarafından yapılan bir meta-analiz, probiyotik kullanımının 25 randomize kontrollü çalışmayla ishal ataklarını belirgin şekilde azalttığını göstermiştir. Benzer şekilde başka bir çalışmada; *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus casei* ve *Streptococcus thermophilus* gibi probiyotikli içeceklerin AAD'yi %21,6'ya düşürdüğünü göstermiştir (154).

#### **2.2.3.4. İrritable Bağırsak Sendromu**

İrritabl bağırsak sendromu (İBS), esas olarak karın ağrısı ve bağırsak alışkanlıklarındaki değişiklikler ile karakterize fonksiyonel bir gastroenterolojik hastalıktır (171). Bu hastalığın terapötik seçenekleri, birçok sağlıksal komplikasyona neden olabilecek antibiyotikleri, antidepresanları ve spazmolitikleri içerir, bu nedenle İBS'nin tedavisinde yeni eğilim probiyotiklerin kullanımını içerir. Bugüne kadar, birçok klinik çalışma, probiyotiklerin İBS zerindeki etkisini kanıtlamıştır. Meta-analizler, kısa süreli ve düşük dozda probiyotik kullanımının en etkili tedavi olduğunu göstermiştir (155). Başka bir çalışmada bilim insanları, probiyotiklerin İBS üzerinde çalıştığı mekanizmanın tam olarak anlaşılmadığını; ancak, İBS'de gastrointestinal sistem üzerine olumlu etkisi olan bakteri suşları olduğunu göstermiştir(172).

#### **2.2.3.5. Crohn Hastalığı**

Crohn hastalığı (CH), gastrointestinal duvarlardaki kronik değişim ile karakterize inflamatuvar bir hastalıktır. En çok etkilenen kısım ileumdur. CH'nin kesin patogenezi belirlenmemiştir. Probiyotiklerin CH zerindeki etkinliğini test etmek için yapılan klinik çalışmalarda hastalara ameliyattan bir yıl sonra  $1.2 \times 10^{10}$  CFU dozunda ve plasebo tedavisiyle karşılaştırıldığında *Lactobacillus GG* uygulanmıştır.



Sonuçlar; semptomların yeniden ortaya çıkmasının, plasebo kontrollü hastaların %10'unda ve probiyotikle tedavi edilen hastaların%16'sında meydana geldiğini göstermiştir. Bu çalışma CH tedavisi için probiyotik tedavisinin başarısız olduğunu göstermektedir (173). Bununla birlikte daha sonralarda yapılan başka bir çalışmada, CH'den muzdarip dört çocuğa  $10^{10}$  CFU dozunda Lactobacillus GG uygulanmıştır. Sonuçlar, çalışma süresi boyunca sürdürülen 1 haftalık probiyotik uygulamasından sonra klinik aktivitede belirgin ilerleme göstermiştir. Dördüncü haftaya kadar CH aktivite indeksi skorlarında da %73 azalma olmuştur. Çalışma, Lactobacillus GG'nin bağırsak bariyer fonksiyonunu ve CH'den muzdarip çocukların klinik durumunu iyileştirebileceğini öne sürmektedir (174). Önceki veriler, probiyotiklerin CH'ye karşı etkinliğinin hala tartışılabilir olduğunu ve daha fazla çalışma gerektirdiğini ortaya koymaktadır.

#### **2.2.3.6. Ülseratif Kolit**

Ülseratif kolit (ÜK) rektumdaki mukoza zarlarında inflamatuvar bir hastalıktır. Bağırsakların ülserleşmesine, perforasyonuna ve nekrozuna yol açar ve çoğunlukla 20-40 yaş arasındaki gençleri etkiler (174). Probiyotiklerin ÜK üzerindeki etkisini değerlendirmek için bir meta-analiz yapılmıştır. On üç randomize çalışma gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar, ÜK hastalarının probiyotik grubunun remisyon oranının %95, probiyotik olmayan grubun ise %2 remisyon oranına sahip olduğunu gösterdi. Bu çalışma, ÜK hastalarında remisyonun sürdürülmesinde probiyotik tedavisinin plasebo tedavisine kıyasla daha etkili olduğunu göstermiştir (157). Bununla birlikte, insan sağlığı ve hastalıkları için probiyotik kullanımını artırmak için farklı suşları, dozajları ve hastaların heterojenliğini göz önünde bulunduran klinik stratejilere ihtiyaç vardır.

#### **2.2.3.7. Laktoz İntoleransı**

Laktoz intoleransı, bir kişinin süt şekeri veya laktozu sindiremediği klinik bir sendromdur. Karın ağrısı, bulantı, kusma, sulu ishal ve şişkinlik gibi semptomlarla karakterizedir (175). Villuslarda bulunan bir bağırsak enzimi olan laktaz, laktozu glikoz ve galaktoza hidrolize eder. Laktoz malabsorpsiyonu iki türdür: Birincil ve ikincil. Birincil laktoz intoleransı, genetik bağlantıdan kaynaklanır ve çoğunlukla

Asya, Afrika, Kuzey Amerika ve Akdeniz halklarında görülür (176). Sekonder laktoz intoleransı ise çölyak hastalığı, alerjik gastroenterit ile laktaz enzimini ve bağırsak villusunu etkileyen viral gastroenterit gibi farklı kazanılmış hastalıklardan kaynaklanmaktadır. Probiyotik bakteriler (Lactobacillus ve Bifidobacterium) laktaz enziminin üretimini artırır, bu yüzden laktozun sindirilebilirliğini artırarak laktoz malabsorpsiyonunu tedavi etmek için önerilebilirler (177). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, laktoz emilim bozukluğu olan gönüllülerde Lactobacillus acidophilus'un laktoz intoleransı üzerindeki etkisi incelenmiştir.

### **2.2.3.8. Helicobacter Pylori Enfeksiyonu**

H. pylori, gastrik mukozada hayatta kalabilen gram negatif bir organizmadır. Bu mikroorganizmadan kaynaklanan enfeksiyonlar dünya nüfusunun yaklaşık %50'sini, Türkiye nüfusunun ise %60-80'ini etkiler. H. pylori gastrik karsinom, gastrik ülser ve diğer birçok gastrik problem ile bağlantılıdır. Yakın zamanda probiyotikler dahil H. pylori'yi yok edebilen mikroorganizmalara ilgi artmıştır (178). Probiyotiklerin H. pylori üzerindeki etkisini değerlendirmek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Yakın zamanda H. pylori enfeksiyonlarından muzdarip okul çocukları araştırması yapılmış; bir grup probiyotiklerle, diğeri standart antibiyotiklerle tedavi edilmiştir. Sonuçlar, probiyotiklerin H. pylori'nin yok edilmesinde önemli bir etkisi olmadığını göstermiştir. İnsan deneklerinin bir başka çalışmasından da benzer sonuçlar alınmıştır; yani, sonuçlar probiyotiklerin H. pylori'nin yok edilmesinde önemli bir etkisi olmadığını göstermiştir (179).

### **2.2.3.9. Hiperkolestrolemi ve Koroner Kalp Hastalıkları**

Yüksek bir kolesterol seviyesinin, hipertansiyon, ateroskleroz ve koroner kalp hastalıkları dahil olmak üzere kardiyovasküler sistem hastalıklarının (KVSH) gelişiminde ana risk unsuru olduğu düşünülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, 2030'da KVSH en büyük ölüm nedeni olmaya devam edecek ve dünya genelinde 23.6 milyon kişiyi etkileyecektir. Ayrıca, kolesterol seviyesindeki %1'lik bir düşüşün bile KVSH riskini %2-3 düşürebildiği belirtilmektedir (58). Günümüzde serum kolesterol seviyelerini düşürmek için birçok ilaç kullanılmaktadır; ancak, uzun süreli kullanıma sebebiyle bu ilaçların istenmeyen yan etkileri vardır. Bu nedenle serum

kolesterol seviyelerini düşürmek için diyet ve probiyotik kullanımına yönelik artan bir eğilim vardır (179). Probiyotiklerin serum kolesterol seviyeleri üzerindeki etkisinin nedeni olarak birçok mekanizma öne sürülmüştür, bunlardan en önemlisi probiyotiklerin safra tuzlarını safra tuzu hidrolaz enzimi (BSH) adı verilen bir enzim yoluyla bağırsak duvarlarına bağlamasıdır. BSH aktivitesi, probiyotik mikroorganizmaların konjuge safra tuzlarını dekonjige safra tuzlarına parçalamaktır (160).

Meta-analizde, probiyotiklerin serum kolesterol düzeyi yüksek insan denekler üzerindeki etkisi belirlenmiştir. Sonuçlar, serum total kolesterol ve LDL-c seviyelerinde belirgin bir düşüş olduğunu ve probiyotik takviyesinin hiperkolesteroleminin önlenmesinde kullanılabileceğini göstermiştir (143). Diğer kardiyovasküler çalışmalar da probiyotiklerin potansiyel faydalar için besin takviyesi olarak kullanılabileceğini göstermiştir. Bununla birlikte, kesin suşları geliştirmek ve kardiyovasküler sistemi olumlu yönde etkileyebilecek dozajları belirlemek için daha fazla analiz ve denemeye ihtiyaç vardır (180).

### **2.2.3.10. Diyabetes Mellitus**

Diyabetes mellitus, dünya genelinde popülasyonun %10-30'unu etkileyen genetik ve çevre gibi faktörlerin neden olduğu çok faktörlü bir hastalıktır. Bazı bilimsel araştırmalar sonucunda, diyabetin gelişmesinin arkasındaki nedenlerden birinin, insülin direncine ve intestinal mikroorganizmaların çevresel ve genetik faktörlerle etkileşime girerek diyabete yol açan inflamatuvar stresi artırması olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, probiyotiklerle bağırsak mikroorganizmalarının işleyişindeki gelişme, bu klinik durumun yönetiminde yardımcı olabilir. Probiyotikler, sağlıklı bağırsak mikroorganizmalarını korur ve insüline dirençli tedavilerde etkili faktörler olarak işlev görebilir (181). Bir meta-analiz de, probiyotiklerin diyabetik hastaların glisemik indeksi ve glikoz düzeyi üzerindeki etkisini değerlendirildi. Sonuçlar, probiyotik ve plasebo kontrollü denekler arasında, glikoz, insülin ve HbA1c seviyelerinde azalma açısından belirgin farklılıklar olduğunu göstermiştir. Probiyotiklerin, glikoz seviyelerini ve diyabetle bağlantılı diğer glikoz metabolizması bozukluklarını azaltmak için diyet takviyeleri olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir (182). Benzer şekilde, pek çok klinik çalışma

probiyotiklerin hem tip I DM hem de tip 2 DM üzerindeki etkilerini göstermiş ve probiyotiklerin bağırsak mikroorganizmalarının modülasyonu yoluyla Tip 1 DM ve Tip 2 DM'yi önlemede etkili bir araç olabileceğini belirlemiştir (162).

### **2.2.3.11. Obezite**

Obezite sıklığı, özellikle yetişkinler ve çocuklar arasında günden güne artmaktadır ve şu anda dünya çapında bir sağlık problemi haline gelmiştir. Obezitenin ana nedenleri karmaşıktır; doğal, genetik ve endokrin faktörleri içerir. Aynı zamanda beslenme ve fiziksel alışkanlıklar da obeziteye sebep olur. Son zamanlarda obezite, mikroorganizmaların genleri ve fonksiyonel bozuklukları ile olası bir bağlantı olduğu öne sürülerek, hayvanların ve insanların bağırsak mikroflorasındaki yapısal değişiklikleriyle ilişkilendirilmiştir (163). Ayrıca, bu mekanizmaları değerlendiren hayvan çalışmaları, mikroorganizmaların; besin sindirimi ve absorpsiyon katkıları nedeniyle obezitede büyük rol oynadığını göstermiştir (183). Mikroorganizmaların metabolik aktivitesi, konağın diyetten enerji elde etmesine yardımcı olabilir, karmaşık sindirilebilir polisakkaritlerin parçalanmasını kolaylaştırır ve günlük enerji ihtiyacının yaklaşık %10'unu sağlar. Son çalışmalar diyet ve mikroorganizmaların vücut ağırlığı düzenlemesinde önemli bir rol oynadığını öne sürmektedir (163).

### **2.2.3.12. Kolon Kanseri**

Kanser, anormal hücrelerin büyümesi ve üremesi olarak tanımlanır ve birçok ülkede ölümlerin önde gelen nedenidir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde çok yaygın bir sağlık sorunudur. Kanserdeki komplikasyonlar, kanser hastalarında ölüme neden olan ve tedavisi zor olan enfeksiyonlardan kaynaklanabilmektedir. Kanser hastalarının çoğunda farklı kemoterapi ve radyoterapi tedavileri, kemik iliği baskılanması ve enfeksiyonun kendisi ile bağışıklık sistemi zayıflamış bir durumdadır (184) . Bu enfeksiyonların tedavisi için bağışıklık sistemini harekete geçiren, patojenik bakterilerle beslenme için yarışan ve patojenler için ölümcül olabilecek bazı bakteriyosinler üreten probiyotikler kullanılabilir. Probiyotik türler sadece enfeksiyonları önlemekle kalmaz aynı zamanda antitümör ajanlar olarak da işlev görür (161). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, probiyotik metabolitlerinin

kanseri önleme yetenekleri ve bu metabolitler ile moleküler sinyaller arasındaki etkileşimlerin, kanser önleme için epigenetik ajanlar olarak hareket ettiği öne sürülmektedir (57). Yapılan çalışmalar probiyotik suşlarının kanser riskini azaltabileceğini ve kanser önleyici ajanlar olarak hareket edebileceğini göstermektedir (161).

#### **2.2.4. Prebiyotikler**

Prebiyotikler, Gibson ve Roberfroid tarafından; konakçıda ayrıştırıcı probiyotiklerin gelişimini motive edebilen sindirilemez gıda bileşenleri olarak tanımlandı. Probiyotik-uyarıcı kriterlerini karşılayan sadece dört bileşen olduğu bildirilmiştir: Fruktooligosakaritler (FOS), inülin, galaktooligosakaritler (GtOS) ve soya fasulyesi oligosakaritler (SOS) (185).

Probiyotiklerin bir substrat seçmek için genel kriterleri şunlardır 1; Gastrointestinal sistemde hidroliz ve emilim için direnç sağlaması, 2; kolondaki probiyotik organizmalar tarafından fermentasyon için bir substrat olarak hareket etmesi, 3; bağırsak mikrobiyotasının bileşimini daha sağlıklı hale getirmek için faydalı olması, 4; konakçıya yararlı bir sağlık etkisi sağlamasıdır (8).

##### **2.2.4.1. Prebiyotik Çeşitleri**

Prebiyotikler genellikle düşük moleküler ağırlıklı oligosakkaritler olarak sınıflandırılır; ancak, aynı zamanda bağırsak mikrobiyotası için zengin bir karbon kaynağı olarak kullanılabilen polisakaritler içerir.

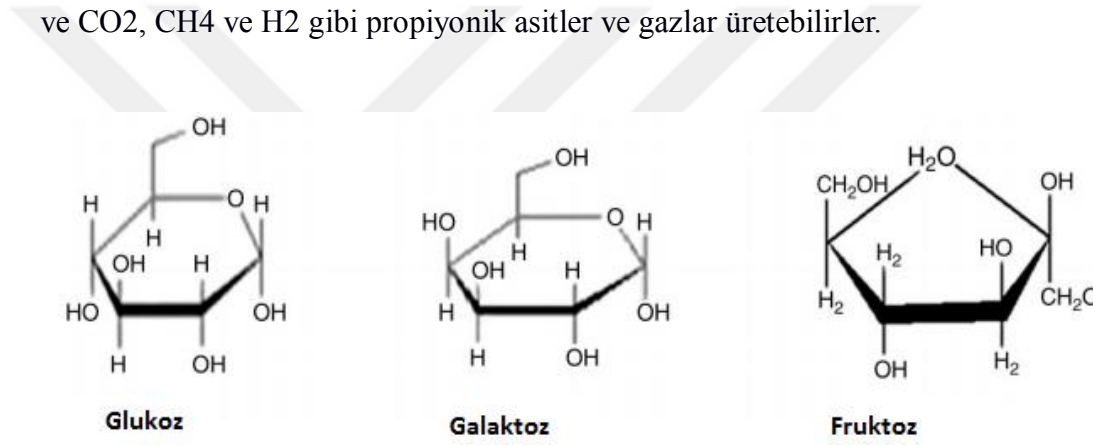
Yutulduktan sonra, bu bileşikler sindirilmeksizin ince bağırsaktan geçer, kalın bağırsakta, bağırsak mikroorganizmaları veya probiyotikler tarafından, fermentasyon için ve patojenlere ölümcül olan KZYA'ların oluşumu için bir substrat olarak kullanılır (186). Bu oligosakaritler, bitkilerde serbest şekerler olarak bulunurlar; oysa, hayvanların kolostrumunda ve insan sütünde de glikol konjüгатları şeklinde bulunurlar. İki tür prebiyotik vardır: bitkilerde doğal olarak bulunanlar ve enzim sindiriminden sonra polisakaritlerden yapay olarak sentezlenenler.

### *Doğal Prebiyotikler*

Doğal olarak var olan üç ana prebiyotik türü vardır: GtOS (galaktooligosakkaridler), FOS (fruktooligosakkaridler) ve SOS (soya fasulyesi oligosakkaridler).

### *Galaktooligosakkaritler*

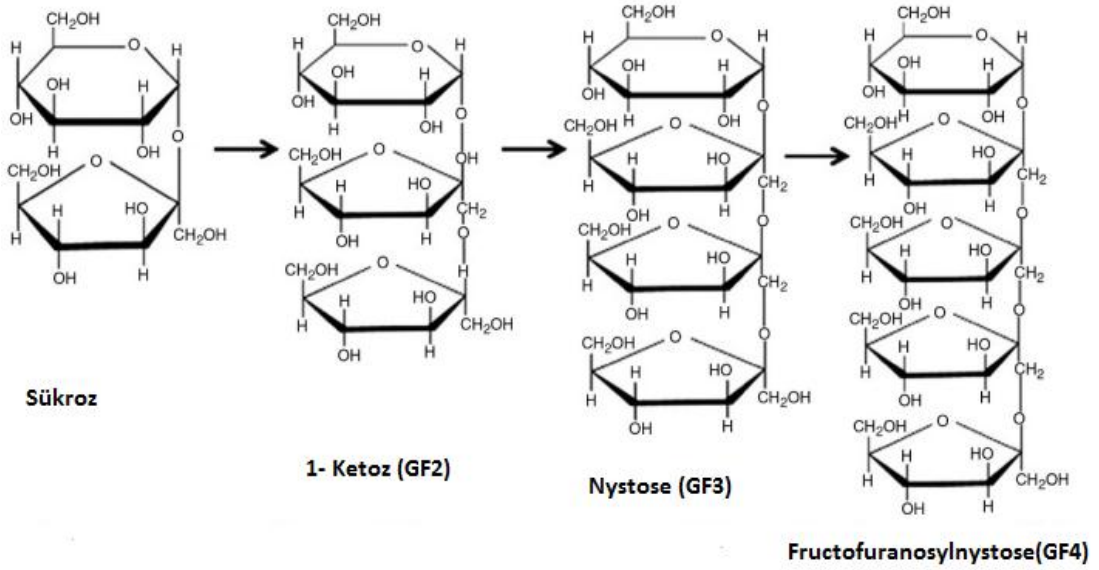
GtOS, Glu- $\alpha$ -1-4 { $\beta$ -Gal-1-6} bağlarına sahip inek sütünde, insan sütünde ve yoğurta glikoz, galaktoz veya fruktoz monomerleri şeklinde bulunan sindirilemez karbonhidratlardır (Şekil 2.2.4.1.1.). Bağırsaktan geçerken bağırsakta prebiyotik mikroorganizmalar tarafından hidrolize edilebilirler ve bütirik asitler gibi KZYA'lar ve CO<sub>2</sub>, CH<sub>4</sub> ve H<sub>2</sub> gibi propiyonik asitler ve gazlar üretebilirler.



Şekil 2.2. Prebiyotik monomerleri

### *Fruktooligosakkaritler*

FOS en önemli ve en iyi bilinen prebiyotiklerdir çünkü ABD'de ticari olarak piyasaya sürülen ilk prebiyotiklerdir. FOS,  $\beta$ -2-1 glikosidik bağlarla bağlanmış fruktoz birimleri içeren  $\beta$ -d-fruktanların kısa ila orta zincirleridir (Şekil 2.2). Bunlar mikroorganizmalarca sindirilemezler; ancak, kalın bağırsakların mikroforası ile sindirilebilirler. Soğuk suda çözünmezler, ancak yaklaşık 80 ° C'de sıcak suda çözülebilirler oldukça kararlıdır; Bu özellikler nedeniyle, ürünlerin fiziksel özelliklerini geliştirmek için birçok gıda ürününe eklenirler.



**Şekil 2.3.** FOS ürünleri

### *Soya fasulyesi oligosakaritleri*

Soya fasulyelerinde bulunan oligosakaritlerdir (187). Bu oligosakaritler, mide ve ince bağırsakta sindirilebilir ve ayrıca kalın bağırsakta mikroflora ile hidrolize edilebilir. Ayrıca kalın bağırsakta bifidobakterilerin büyümesini de destekleyebilirler (188).

### *Sentetik Prebiyotikler*

Sentetik prebiyotikler, karbonhidratları hidrolize etmek için farklı enzimler kullanılarak oluşturulur. En yaygın sentetik prebiyotikler laktosükroz, laktuloz, izomaltooligosakaritler (IMO), glukoligosakaritler ve ksilooligosakaritlerdir (XOS). Bazı yapay prebiyotikler ve bunların üretim yöntemleri Tablo 2.5’de listelenmiştir.

**Tablo 2.5.** Yapay prebiyotiklerin sentez ürünleri

Prebiyotik	Sentez ürünü
Inulin (FOS)	Hindiba köklerinden enzimatik hidrolizle ekstrakte edildi
GtOS	Laktöz enzimi
XOS	Bitki ksilanından enzimatik hidrolizle ekstrakte edildi
IMO	İzogalastosilaz ile hafifçe değiştirilmiş birimler tarafından izomaltooligosakaritlerden oluşan nişasta
Lactulose	Laktöz izomeri

### 2.2.4.2. Prebiyotik Kaynakları

Doğal olarak mevcut prebiyotikler; lifli gıdalar, doğal yoğurt, sarımsak, pırasa, soğan, soğuk sıkım zeytinyağı, hindiba, kuşkonmaz, süt, buğday ve domates gibi birçok gıdada ve insan sütünün bazı bileşenlerinde kolayca tespit edilebilir. Sentetik prebiyotikler, daha önce tarif edildiği gibi farklı enzimler kullanılarak farklı basit ve karmaşık karbohidratlardan hazırlanır. Seçilen prebiyotiklerin kaynakları Tablo 2.6’da listelenmiştir (189...-195).

**Tablo 2.6.** Prebiyotik kaynaklarının yapıları

Prebiyotik tipi	Yapıları	Bulunduğu besinler
Isomaltulose	—	Şeker kamışı suyu ve bal
FOS	$\langle\text{-d-Glu}[-(1-2)\text{-}\textcircled{\text{R}}\text{-d-Fru}]_n$ ( $n = 2\text{--}4$ )	Hindiba, şeker pancarı, kuşkonmaz, soğan, buğday, arpa, bal, sarımsak ve şeker kamışı suyu
XOS	Xylo-OSs with zero, one, or multiple l-arabinofuranose residues attached by $\langle\text{-}1,2$ or/ and $\langle\text{-}1,3$ glycosidic linkages on the xylan backbone	Bambu kamışı, sebzeler ve meyveler, süt ve bal
Lactulose	$\textcircled{\text{R}}\text{-d-Gal-(1-4)-}\textcircled{\text{R}}\text{-d-Fru}$	Süt şekeri (laktoz)
GOS	$\langle\text{-d-Glu-(1-4)-}\textcircled{\text{R}}\text{-d-Gal}[-(1-6)\text{-}\textcircled{\text{R}}\text{-d-Gal}]_n$ ( $n = 1\text{--}4$ )	İnek ve insan sütü
Lactosucrose	$\textcircled{\text{R}}\text{-d-Gal-(1-4)-}\langle\text{-d-Glu-(1-2)-}\textcircled{\text{R}}\text{-d-Fru}$	Laktoz
SOS	$[\langle\text{-d-Gal-(1-6)-}]_n\text{-}\langle\text{-d-Glu-(1-2)-}\textcircled{\text{R}}\text{-d-Fru}$ ( $n = 1\text{--}2$ )	Soya fasulyesi
IMO	—	Nişasta

### 2.2.5. Prebiyotiklerin Terapatik Etkileri

Prebiyotiklerin potansiyel faydalı sağlık etkilerinden bazıları aşağıdaki bölümlerde anlatılmaktadır.



### **2.2.5.1. Diyet lifi Olarak Prebiyotikler**

Beslenme fiziolojisi açısından diyet lifi; “İnsanlarda emilip sindirilemeyen ve kalın bağırsakta fermantasyonun bir parçası olabilecek bitkilerin ve karbonhidratların yenilebilir kısmı” olarak tanımlanan biyoaktif maddeleri içerir. Bu maddeler arasında lignin, oligosakaritler, polisakaritler ve ilgili bitki maddeleri bulunur (195). Olumlu etkilerine ve tanımlarına bağlı olarak, iki türe ayrılmıştır: Çözünür ve çözünmez diyet lifleri (sulu bir çözelti içindeki çözünürlüğüne bağlı olarak). Genellikle  $\beta$ -glukan içeren diyet lifi besin maddelerinin biyoyararlanımını artırır, besinlerin gastrointestinal sistem’de transferine katkıda bulunur ve bağırsaktaki probiyotik mikroorganizmaların büyümesini destekler. Bu ince bağırsakta sindirilmeyen gıda bileşenlerinin sağlığa faydalı etkileri insan kalın bağırsağında meydana gelir. Bu nedenle insan kolonuna tamamen veya kısmen bağırsak mikroorganizmaları tarafından fermente edildiklerinde aktarılırlar. Kolondaki fermantasyonun etkinliği, karbonhidrat tipine, glikozidik bağlantılarına ve yapısal düzenlemelerine bağlıdır. Bu nedenle, farklı yapısal düzenlemelere sahip bu farklı sindirilemeyen karbonhidrat tipleri, insan bağırsak sistemindeki mikroflora büyümesini artırır (196).

### **2.2.5.2. İnfluenza Üzerine Etkisi**

İnfluenza, dünya çapında her yıl yaklaşık 250.000-500.000 ölüme neden olan bir virüs enfeksiyonudur; özellikle 65 yaş ve üstü insanları etkiler. Gelişmiş ülkelerde, influenza aşılı yaşlı hastalar için önerilmektedir. Birçok hayvan ve klinik çalışma, prebiyotiklerin influenza enfeksiyonları üzerindeki yararlı etkilerini göstermiştir. Prebiyotiklerin GOS ve BGS’nin etkisi üzerine yapılan son bir araştırmanın sonuçları, 8 hafta boyunca prebiyotik alımının ardından, vücut ağırlığında, probiyotik mikroflora ve antikor (H1N1, H3N2 ve B) sayısında belirgin bir artış olduğunu göstermiştir. Farklı tipte prebiyotiklerin aynı anda uygulanmasının, gelişmiş antikor titrelerinin korunmasını kolaylaştırabileceği de öne sürülmüştür (197).

### **2.2.5.3. Diyabet üzerine Etkisi**

Beslenme, diyabet yönetiminde önemli bir role sahiptir. Bazı besinler postprandial glukoz tepkisini azaltabilir. Meyveler, tahıllar, baklagiller ve baharatlar gibi yiyecekler önemlidir. Bunlar diyet lifi ve polifenoller gibi aktif maddeleri içerir. İnsülin tepkisini ve glukoz seviyelerini azaltabilir. Bu aktif bileşenlerin glukoz düşürücü etkisi, karbonhidrat tipine, bunların kaynağına ve dozajına bağlıdır. Sindirilemeyen tüm karbonhidratlar arasında inulin tipi fruktanlar (ITF) konakçı fizyolojisi üzerinde olumlu sağlık etkileri sağlayan önemli prebiyotiklerdir (198).

Arabinoksilan olarak adlandırılan başka bir prebiyotik, hiperglisemik seviyelerde yararlı bir etkiye sahiptir. Arabinoksilan ayrıca aktif mikroorganizmalar yoluyla kolon fermantasyonuna uğrar ve en çok buğday, kepek ve aleurone fraksiyonlarında bulunur (199).

### **2.2.5.4. Obezite**

Doğumda bağırsaklarda düşük sayıda Bifidobacterium olması, çocukluktan sonra obezite gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, obez annelerden bağırsaklarında Bifidobacterium sayısı düşük olan çocukların doğma riski vardır, bu da şişmanlığın kalıtsal bir özellik olduğunu kanıtlar (200). Benzer şekilde, araştırmalar yaşlı obez insanlarda Bifidobacterium'un zayıf insanlara göre daha az olduğunu, Bifidobacterium'un insan metabolik sisteminde ve ayrıca obezitenin gelişiminde önemli bir rolü olduğunu öne sürmüştür (201). Meyve ve diğer birçok gıda ürünü, insan bağırsağında Bifidobacterium'un büyümesini arttırmak için substrat olarak işlev gören diyet fruktanları ve oligosakaritleri içerir (202). Bazı çalışmalar, diyetleri ITF ile takviye edilmiş obez farelerde Bifidobacterium sayısında önemli artışlar olduğunu göstermiştir (203). Bu çalışmalar ayrıca Bifidobacterium sayısının glikoz seviyeleri ve vücut yağ kütlesi ile ters orantılı olduğunu göstermiştir (41).

### **2.2.5.5. Hepatik Ensefalopati**

Hepatik ensefalopati , “karaciğer yetmezliği nedeniyle merkezi sinir sistemindeki bozukluklar” olarak tanımlanan karaciğer hastalığının komplikasyonları

ile ilişkilidir (205). Minimal Hepatik Ensefalopati bile, belirsiz multifaktöriyel etkileri nedeniyle hastalar için büyük sağlık sorunlarına neden olabilir (206). Hepatik ensefalopati için önerilen tedaviler prebiyotik laktuloz ve zayıf emilebilir antibiyotiklerdir.

Laktuloz, kalın bağırsakta bakteri türleri tarafından fermantasyon için bir substrat olarak işlev görerek, butirat, laktat, asetat ve hidrojen gazı üretimi ile sonuçlanan bağırsak mikroflorası üzerinde birçok yararlı etkiye sahip olan sindirilemeyen sentetik bir prebiyotiktir. Bu zayıf asitler, kalın bağırsakta aşırı hidrojen gazı üretimi ile kolon bölgesinde gaza neden olur. Bunun sonucunda kolon bakterilerinin, özellikle üreaz pozitif bakterilerin ve amonyak üreten bakterilerin büyük ölçüde azaltılmasına neden olur. Buna göre, laktulozun ana etkisi, intestinal peristaltizmin bakteriyel gaz aracılı aktivasyonu nedeniyle hızlı dışkı transferidir (207).

#### **2.2.5.6. Mide ve Kolorektal Kanser**

Kolorektal kanser (KRK) , Amerika Birleşik Devletleri'nde mortalitenin dördüncü önde gelen, malign neoplazmın en sık görülen ikinci nedenidir (208). KRK'nin hızla artan insidansı, daha fazla et ve yağ tüketimi, tütün tüketimi, kronik alkolizm ve obezite dahil, yaşam tarzlarının ve diyet alışkanlıklarının değiştirilmesi gibi birçok nedenden kaynaklanmaktadır (209). KRK genellikle, mutasyonlar ve mutajenlerden; onkogenler ve DNA supresörleri arasındaki dengenin değişmesine bağlı olarak meydana gelir. Eşleştirilmemiş DNA'nın uyumsuzluğuna neden olan bu mutasyon, bağırsakların iç hücre astarından başlar ve daha sonra diğer kas dokularına ve organlarına yayılır ve bu da metastaza yol açar.

Bazı çalışmalar prebiyotiklerin KRK riskini önlemeye yardımcı olduğunu göstermektedir. Prebiyotiklerin antikarsinojenik etkisi aşağıdaki özelliklerden kaynaklanmaktadır;

1. Yararlı bağırsak bakterilerinin büyümesini uyarırlar
2. Fermantasyon yoluyla kısa zincirli yağ asitleri ve diğer zayıf asitleri üretirler

3. Gen ekspresyonunu kolon, çekum ve dışkıda modüle ederler
4. Ksenobiyotik metabolik enzimlerinin değiştirilmesini teşvik ederler
5. İmmün cevabı değiştirirler

Prebiyotikler bağırsak mikrobiyomunu pozitif olarak değiştirir ve kanserojenleri konağın bağırsak sisteminden elimine eden *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* üretimini artırır. Birçok hayvan araştırması, prebiyotiklerin KRK'nin önlenmesi üzerindeki etkisini göstermiştir. Ancak, prebiyotiklerin insanlar üzerindeki etkileri çok daha azdır. Bu nedenle prebiyotiklerin KRK üzerindeki etkisine dair güçlü kanıtlar oluşturmak için geliştirilmiş çalışma tasarımlarına sahip daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (126).

#### **2.2.5.7. Ülseratif Kolit**

Ülseratif kolit için prebiyotiklerin yaygın kullanımı ile ilgili probiyotiklere kıyasla çok daha az kanıt vardır. Mevcut çalışma verileri, prebiyotiklerin ÜK üzerindeki remisyon ve bakım etkisini göstermektedir. Kısacası, prebiyotiklerin ÜK üzerine etkisi konusunda iyi planlanmış klinik ve hayvan çalışmaları şu anda sınırlıdır ve daha fazla çalışma denemesine ihtiyaç duyulmaktadır.

#### **2.2.5.8. Hiperkolestrolemi**

Prebiyotiklerin birçok çalışmada hipokolesterolemik aktiviteleri arttırdığı gözlenmiştir. İnülin ve oligo fruktoz gibi prebiyotikler, hayvan modellerinde hepatik lipid metabolizmasını değiştirebilir; öyle ki, yağ ve enerji kaynaklı beslenme dengesi açısından zengin batı tarzı diyetle desteklenmiş fareler ve hamsterlerde postprandiyal serum kolesterol ve trigliserit seviyeleri sırasıyla %15 ve %50'ye düşürülürken, karaciğer trigliserit birikimi de inhibe edilmiştir. Benzer şekilde, başka bir çalışmada, inülinin hamsterlarda total kolesterol ve trigliserit seviyeleri üzerindeki etkisi belirlenmiştir. Sonuçlar, diyet liflerinin, özellikle  $\beta$ -glukanın tüketimiyle kolesterol ve trigliserit seviyelerinde belirgin bir azalma olduğunu göstermiştir (210). Başka bir çalışmada, XOS tüketimi, 40 erkek Sprague-Dawley sıçanında toplam trigliserit seviyesinde %27'lik bir düşüşe yol açmıştır (211)

### 2.2.5.9. İmmünmodülasyon

Prebiyotiklerin bağışıklık sistemi üzerindeki tam etki mekanizması henüz belirlenmemiştir; ancak, aşağıdakiler de dahil olmak üzere çeşitli olasılıklar önerilmiştir:

- KZYA'ların prebiyotiklerle üretilmesi hepatik lipojenik enzimleri düzenleyebilir
- Prebiyotikler tarafından üretilen KZYA'lar ayrıca histon kuyruğu asetilasyonunu modüle ederek birçok enzimin transkripsiyon faktörlerine kolay erişimini sağlar
- Prebiyotikler müsin üretimini değiştirir
- FOS gibi bazı prebiyotikler, periferik kandaki ve bağırsak ilişkili lenfoid dokudaki lenfosit sayısının artmasıyla bağlantılıdır.
- Bağırsak ilişkili lenfoid doku tarafından artan IgA salgılanması intraperitoneal makrofajların fagositik fonksiyonunu da uyarabilir (212).

### 2.2.5.10. Biyoyararlanım ve Minerallerin Alınması

İnsan vücudunun düzgün çalışması için Mg, Ca, K ve Fe gibi mineraller gereklidir. Çalışmalar, fruktanlar gibi prebiyotiklerin Ca absorpsiyonunu artırabildiğini göstermiştir. 8 g/gün kısa zincirli ITF ile beslenen 100 kişi ile yapılan bir çalışmada Ca emiliminin ve kemik mineral yoğunluğunun arttığı gösterilmiştir (213). Ancak, 9 g/gün FOS tüketen genç kızlarda Ca absorpsiyonu veya retansiyonu üzerinde bir etkisi olmamıştır.

### 2.2.5.11. İshal

DSÖ'ye göre, 24 saatlik bir süre içinde üç veya daha fazla sulu dışkı sıklığı ishal olarak tanımlanmaktadır. Prebiyotiklerin farklı ishal tipleri üzerine etkisi, 21. yüzyılın başından beri yapılan birçok çalışmada incelenmiştir (214)

Prebiyotikler farklı asidik gastrik durumlar ve litik enzimlerle yüzleşmek zorunda oldukları bağırsak kanalında hayatta kalırlar. Prebiyotikler bu zor şartlara

karşı bir direnç geliştirir. Bu nedenle, bu şartlarda prebiyotikler, Lactobacillus ve Bifidobacterium'un sadece bakteri suşlarını iyileştirmekle kalmayıp aynı zamanda kolona ulaştıklarında onlara enerji sağlayarak asidik mide koşullarından korunmasını da sağlarlar (215)

### **2.2.5.12. İrritable Bağırsak Sendromu**

Genellikle karın ağrısı ve rahatsızlığı, gaz, mukozal anormallik ve şişkinlik ile karakterize en yaygın ve fonksiyonel gastrointestinal problem, İBS olarak bilinir. Sindirilemeyen prebiyotikler İBS'nin uyumsuz semptomlarını azaltmada faydalı olabilir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada guar sakızının, karın ağrısını en aza indirmeye ve bağırsak alışkanlıklarını iyileştirmede buğday kepeğinden çok daha iyi bir etkiye sahip olduğu bulunmuştur.

### **2.2.5.13. Crohn Hastalığı**

Crohn hastalığı, vücudun herhangi bir yerinde ağızdan rektuma kadar meydana gelebilecek bir tür İBS'dir; ancak, genellikle bağırsakları etkiler. Prebiyotiklerin crohn hastalığı kontrolünde önemli etkisi vardır. Bir çalışmada, crohn hastalarına 24 g / gün inulin uygulandığında dışkılarında bakterilerin sayısında bir azalma olduğu görülmüştür (216).

### **2.2.5.14. Atopik Dermatit**

Atopik dermatit, bebeklerde en yaygın kronik inflamatuvar cilt hastalığıdır. Atopik dermatit insidansı son 30 yılda bebeklerde ve küçük çocuklarda %20 artmıştır. Atopik dermatit için önerilen tedaviler, hastalığın şiddetini azaltabilen pre ve probiyotikler gibi besinlerle besin takviyesidir. Sonuçlar bebeklerde atopik dermatit gelişmesinde belirgin bir azalma olduğunu göstermiştir

### **2.2.6. Sinbiyotikler**

Sinbiyotikler, canlı mikroorganizmalar olup, yeterli miktarda uygulandığında sağlığa yararlı etkiler sağlayabilir. "Prebiyotikler" terimini tanımlamanın yanı sıra

Gibson, ayrıca probiyotiklerle karıştırılan prebiyotiklerin daha faydalı sağlık etkileri sağlayabileceğini ve bu kombinasyona “sinbiyotikler” olarak adlandırıldığını gösterdi (143). Sinbiyotikler gastrointestinal sistemde selektif sayıda canlı mikroorganizmaların büyümesini ve metabolizmasını uyararak ve canlı mikroorganizmaların hayatta kalmasını sağlayarak konakçı için faydalı etkiler oluşturmaktadırlar. Sinbiyotiklerin geliştirilmesinin amacı probiyotiklerin hayatta kalma probleminin üstesinden gelmektir.

Ayrıca, hidrojen peroksit konsantrasyonu, pH, oksijen ve nem stresi gibi farklı faktörlerin, özellikle süt ürünlerinde probiyotik büyümesini ve canlılığını etkilediği düşünülmektedir (144). Sinbiyotiklerin formüle edilmesinde kullanılan probiyotik türleri arasında *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacilli*, *Bacillus coagulans*, *S. boulardii* ve diğerleri bulunur.

#### **2.2.6.1. Sinbiyotiklerin Terapötik Etkisi**

Sinbiyotiklerin insan sağlığı için aşağıdaki yararlı etkilere sahip olduğu iddia edilmektedir:

1. Bağırsak mikroflorasını dengelemek için artmış *Bifidobacterium* ve *lactobacilli* seviyeleri
2. İmmünomodülasyonda gelişme
3. Karaciğer fonksiyonlarında iyileşme
4. Bakteriyel transferin inhibisyonu ve cerrahi hastalarında enfeksiyonlarda azalma (155).

Bunların yanında prebiyotik ve probiyotiklerin kullanıldığı birçok durum ve hastalıkta da sinbiyotikler etki gösterirler.

#### **2.2.6.2. Sinbiyotik Gıdalarda B-Glukan**

Sinbiyotik, insanların pro-prebiyotiklerin aynı anda alınmasının sağlığını teşvik edici etkilerinden faydalanabileceği yeni kavramı ortaya çıkaran gelişen işlevsel bir gıda türüdür. B-glukan içeren yiyecekler bu teoriye dahil edilmiştir,

çünkü probiyotik organizmaların fermantasyonu için bir substrat görevi görür. Arpa ve yulaf gibi tahılların başlıca  $\beta$ -glukan kaynakları olduğu ve bu tahılların çeşitli sağlık yararları olduğu düşünülmektedir (218).  $\beta$ -Glukan bu kaynaklardan elde edilebilir, saflaştırılabilir ve farklı gıda ürünlerinde takviye olarak kullanılabilir (219). Dahası FDA, sinbiyotik etkisini değerlendirmek için farklı ürünlere  $\beta$ -glukan eklenmesini inceleyen farklı çalışmalara dayanarak farklı kaynaklardan  $\beta$ -glukan belirlemiştir. *Bifidobacterium longum*'un  $10^7$  CFU konsantrasyonunda yulaf  $\beta$ -glukan ilavesiyle bir sinbiyotik yoğurt üretilmiştir, bu da  $\beta$ -glukanın *Bifidobacterium* türleri üzerinde koruyucu bir etkisi olduğunu düşündürmektedir (220). Bir başka çalışmada,  $\beta$ -glukanın süt ve tahıl bazlı ürünlerdeki etkisi, normal ve soğuk hava depo sıcaklıklarında *Lactobacillus paracasei*'nin canlılığının artmasına neden olmuştur. Bu çalışmalar, farklı gıda kaynaklarından gelen B-glukanın, gıdalarda sinbiyotik davranabileceğini göstermektedir; Bununla birlikte, yeni gıda formülasyonları geliştirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

### **2.2.6.3. İmmün Sistem Üzerine Etkisi**

Sinbiyotiklerin immün yanıt üzerindeki etkisi çok az çalışılmıştır. Birkaç yeni rapor hayvan modellerinde sinbiyotiklerin değerlendirilmesini vurgulamaktadır. Somon türlerine 63 gün boyunca *Pediococcus acidilactici* ve kısa zincirli FOS'tan oluşan sinbiyotikler uygulandı. Sonuçlar, sinbiyotik uygulanan somonların daha yüksek mikrobiyal çeşitlilik, daha yüksek villus uzunluğu ve bazı immün genlerin bir artışını ifade ettiğini göstermiştir (221). Benzer şekilde, glythead çipura kullanan başka bir çalışmada, *Bacillus subtilis* ve inulin'den oluşan sinbiyotiklerin etkisi 2-4 hafta değerlendirildi. Sonuçlar, peroksidaz, fagositoz, solunum patlaması ve sitotoksik aktivite seviyelerinde bir artış göstermiştir (222).



## **3. GEREÇ VE YÖNTEMLER**

### ***3.1. ARAŞTIRMANIN ŞEKLİ***

Bu araştırma Ankara Şehir Hastanesinde çalışan hekimler üzerinde yapılan gözlemsel tipte tanımlayıcı bir anket çalışmasıdır.

### ***3.2. ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI YER VE TARİH***

Araştırma Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan 18.10.2019 tarihinde onay alındıktan sonra(ek) 01.11.2019-31.12.2019 tarihleri arasında yapılmıştır. Bu araştırma Ankara Şehir Hastanesi'nde bulunan kliniklerin eğitim salonları, poliklinikleri, servisleri ve yoğun bakım ünitelerinde yapılmıştır.

### ***3.3. ARAŞTIRMANIN EVREN VE ÖRNEKLEMİ***

Araştırmanın evrenini Ankara Şehir Hastanesinde çalışan hekimler oluşturmaktadır. Çalışmanın örneklemini ise aile hekimliği, acil tıp, göğüs hastalıkları, fizik tedavi ve rehabilitasyon, kardiyoloji, kadın hastalıkları ve doğum, dahiliye, pediatri kliniklerinde görev yapan asistan, uzman ve öğretim görevlisi unvanlarından biri bulunan, araştırmaya katılmaya gönüllü hekimler oluşturmaktadır. 01 Kasım-31 Aralık tarihleri arasında 355 hekime ulaşılmıştır bunlardan 34 kişi anketi yapmayı reddetmiştir, 5 kişi pratisyen hekim olduğu için 8 kişide başka bir branşda olup çalışma yaptığımız klinikte rotasyonda bulunduğu için çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmamız 308 hekim üzerinde yapılmıştır. Bu kişilerin kliniklere göre sayı dağılımı şu şekildedir; Aile Hekimliği Kliniği:100 kişi, Acil Tıp Kliniği:28 kişi, Göğüs Hastalıkları Kliniği:16 kişi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği:20 kişi, Kardiyoloji Kliniği:15 kişi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği:38 kişi, Dahiliye Kliniği:37 kişi, Pediatri Kliniği:54 kişidir.

### **3.4. VERİ TOPLANMASI**

Bu araştırmada veri toplamak için; araştırmacı tarafından literatür taranarak ve uzman kişilerin görüşleri alınarak oluşturulan araştırma anketi kullanılmıştır.

Anket formu; Ankara Őehir Hastanesinde çalışan hekimlerin mikrobiyota hakkında bilgi düzeyini belirlemek ve pre/probiyotik kullanımları hakkında tutum ve dūřüncelerini öğrenmek amacıyla yapılmıştır. Anket formu öncelikle 10 kiři üzerinde uygulanmış ve düzenlemeler yapıldıktan sonra en son halini almıştır. Anket formu; 3 bölümden ve toplam 35 sorudan oluşmaktadır. İlk bölüm hekimlerin demografik verilerini sorgulayan 7 sorudan oluşmaktadır(cinsiyet, yař, medeni durum, ünvan, branş, meslekte geçirilen süre, çocuk varlığı). İkinci bölümde ise hekimlerin pre/probiyotik kullanımı hakkında tutum ve dūřüncelerini belirleyen 8 soru vardı (pre/probiyotik ve mikrobiyota hakkında bilgi düzeyinizi yeterli buluyor musunuz?, pre/probiyotiklerin yararlı olduğunu dūřünüyor musunuz?, pre/probiyotikleri kendiniz veya çocuğunuz için kullanıyor musunuz?, pre/probiyotikleri hastalarınıza öneriyor musunuz?, pre/probiyotik önerdiğiniz hastalarda beklediğiniz faydayı görüyor musunuz?, mikrobiyota ve pre/probiyotikler hakkında okuyup araştırma yapıyor musunuz?, hastalarınıza mikrobiyota hakkında bilgi veriyor musunuz?, pre/probiyotikleri en çok hangi durumlarda kullanıyor sunuz?). Üçüncü bölümde ise hekimlerin mikrobiyota düzeylerini ölçecek, doğru-yanlış-fikrim yok Őeklinde cevaplanacak 20 tane bilgi cümlesi Őeklinde soru bulunmaktaydı. Bu sorular cevaplandıktan sonran araştırmacı tarafından okunup doğru cevap verilen, yanlış cevap verilen ve fikrim yok cevabı verilen sorular belirlendi. Her doğru cevap verilen soruya 1 puan verilerek 20 puan üzerinden bilgi düzeyi hesaplandı. Kestirme değeri olarak ortalamaları alındı.

Verileri toplama kısmında daha önce belirttiğimiz 8 farklı kliniğin hekimleriyle yüzyüze olacak Şekilde gönüllülük esasına dayanarak anketler uygulandı. Tüm branşlara anketler uygulanmadan önce etik kurul onayı dışında kliniklerin eğitim sorumlularından izin alındı. Aile hekimliği, fizik tedavi ve rehabilitasyon, göğüs hastalıkları, dahiliye kliniklerinin eğitim günleri öğrenildi ve eğitim salonlarında eğitim öncesi açıklama yapılıp, bilgi verildikten sonra anketler uygulandı. Kadın hastalıkları ve doğum, kardiyooloji, pediatri, acil kliniklerinde ise servisler, poliklinikler, yoğun bakımları tek tek gezildi, hekimlerin müsait duruma

gelmeleri beklendikten sonra onam alındı, daha sonra açıklama yapıp, bilgi verildikten sonra anketleri doldurmaları istendi. Her anket doldurulurken araştırmacı hekimlerin yanında bulundu.

### ***3.5. VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ***

Çalışmanın istatistiği yapılırken tanımlayıcı istatistiklerde numerik veriler ortalama ve standart sapma, kategorik veriler ise sayı ve yüzde olarak verildi. Numerik verilerin dağılımına histogram grafikleri ile bakıldı. İki ayrı grupta numerik veriler Student t testi, ikiden fazla grupta numerik veriler Oneway ANOVA ile analiz edildi. Ayrıca bağımsız iki kategorik verinin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. P anlamlılık değeri <0,05 olarak kabul edildi. Branşlara göre bilgi düzeyi için ayrıca post hoc analiz yapıldı. Çalışmanın analizlerinde SPSS 23.0 paket programı kullanıldı.

### ***3.6. ÇALIşMANIN SINIRLILIKLARI***

Anketler hekimlerin çalışma saatleri içinde yapıldığı için bazı hekimler iş yoğunluğundan dolayı çalışmaya dahil edilemedi. Bazı kliniklerde çalışılan polklinik değiştiği için hekimlerimizin birkısmına ulaşma yönünden zorlandık.

Klinik branşlara uyguladığımız anketlerde her branşın ankete katılan uzman ve asistan oranı birbirinden farklı olduğu için branşlara yönelik yapılan karşılaştırmada, uzman ve asistan arasındaki bilgi düzeyi arasındaki farklar branşların ortalama bilgi düzeyi karşılaştırılmasını etkiledi.

Branşlara göre çalışan hekim sayılarında farklılık olduğu için branşlara göre hekim dağılımını dengeli değildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. TANIMLAYICI İSTATİSTİKLER

Bu bölümde Ankara şehir hastanesinde çalışan 308 hekime yapılan çalışmadan elde edilen verilerin tanımlayıcı istatistiklerine ait bulgular sunulmuştur.

Katılımcıların %65.58'i (n=202) kadın, %34.42'ü (n=106) ise erkekti. Katılımcıların yaş ortalaması 30.47±6.26 yıl olarak hesaplandı. Katılımcıların hizmet sürelerinin ortalaması 5.59±6.15 olarak hesaplandı. Katılımcıların %54.22'si (n=167) evli, %44.80'i (n=138) bekar, %0.97'si (n=3) ise boşanmıştı. Demografik özelliklere ait tüm veriler Tablo 4.1.'de verilmiştir.

**Tablo 4.1.** Sosyodemografik özellikler.

		Sayı	%
<b>Cinsiyet</b>	Kadın	202	65.58
	Erkek	106	34.42
<b>Medeni Durum</b>	Bekar	138	44.80
	Evli	167	54.22
	Boşanmış	3	0.97
<b>Branş</b>	Aile Hekimliği	100	32.46
	Dahiliye	37	12.01
	Göğüs Hastalıkları	16	5.19
	Kadın Hastalıkları ve Doğum	38	12.33
	Kardiyoloji	15	4.87
	Pediyatri	54	17.53
	Acil	28	9.09
	FTR	20	6.49
<b>Unvan</b>	Araştırma görevlisi(Asistan doktor)	260	84.41
	Uzman-Öğretim Görevlisi	48	15.6
<b>Çocuk Varlığı</b>	Yok	217	70.5
	Var	91	29.5

Çalışmaya katılan hekimlerin %84.41'ü (n:260) araştırma görevlisi(asistan) iken %15.59'u (n:48) uzman veya öğretim görevlisiydi. Çalışmaya katılan hekimlerimiz en yüksek oranda %32.46 ile (n:100) aile hekimliği kliniğinde bulunurken, en az oranda katılım %4.87 (n:15) ile kardiyoloji kliniğine aitti.

Katılımcılarımızın anketin üçüncü bölümünde 16.-35. sorular arasındaki 20 soruluk mikrobiyota hakkında bilgi düzeylerini ölçen sorulara genel hekimlerin genel ortalaması  $11.71 \pm 2.90$  olarak bulundu.. En yüksek doğru cevaplanma sayısı 19 iken en düşük doğru sayısı 5 doğru idi. Her bir sorunun doğru cevaplanma, yanlış cevaplanma ve fikrim yok şeklinde cevaplanma sayı ve oranları Tablo 4.2'deki gibidir.

Bilgi düzeyi belirlemek için sorulan sorulardan en yüksek doğru cevaplanma oranına sahip sorular 13.soru (ankette 28.soru); “Düzensiz ve sık antibiyotik kullanımı mikrobiyotayı etkiler sorusu” %97.72 (n:301) doğru yanıtla en çok doğru cevaplanan soru olurken ikinci olarak 1.soru (ankette 16.soru); “Bağırsaklar içerdiği nöron sayısı, ürettiği nötotransmitter ve salgıladığı hormonlarla, ikinci beynimiz olarak kabul edilmektedir” sorusu %93.50 (n:288) ile diğer en çok doğru cevaplanan sorular oldu. En az doğru cevaplanan sorular ise 14.soru (ankette 29.soru); “Diyabetik hastalarda bacteriodes/firmicutes oranının arttığı görülmektedir” şeklindeki bilgi cümlesinin yanlış olduğunu bilip soruyu doğru cevaplayan oranı %4.22 (n:13) iken diğer bir en az doğru cevaplanan soru ise 2. soru (ankette 17.soru): Mikrobiyotanın toplam genetik materyal içeriğinin (mikrobiyom), vücut hücrelerimizin yarısı kadar olduğu tahmin edilmektedir cümlesinin yanlış olduğunu bilip soruyu doğru cevaplayan oranı %11.03 (n:34) ile ikinci en az doğru cevaplanan soru oldu. Diğer bir dikkat çeken soru ise 11.soru(ankette 26): Mısır, soya ve şeker pancarı probiyotik gıdalardır cümlesinde bu besinlerin probiyotik gıdalar olmadığını hekimler tarafından bilinme oranı %40.58 (n:125) olarak bulundu. Branşlara göre uzman/araştırma görevlisi oranları sırasıyla şu şekildeydi; göğüs hastalıkları: %56.25 (n:9), kardiyoloji: %33.33 (n:5), pediatri: %27.77 (n:15), FTR: %25 (n:5), kadın doğum: %18.42 (n:7), dahiliye: %13.51 (n:5), aile hekimliği: %1 (n:1), acil tıp: %0 (n:0).

**Tablo 4.2.** Bilgi düzeyi sorularının her birinin doğru cevaplanma oranı

<b>Mikrobiyota Hakkında Bilgi Düzeyi(Y/D)</b>	<b>Doğru cevaplama Sayısı /%</b>	<b>Yanlış cevaplama Sayısı /%</b>	<b>Fikrim yok Sayı/%</b>
1. Bağırsaklar içerdiği nöron sayısı, ürettiği nötotransmitter ve salgıladığı hormonlarla, ikinci beynimiz olarak kabul edilmektedir	288/93.50	7/2.27	13/4.22
2. Mikrobiyotanın toplam genetik materyal içeriğinin (mikrobiyom), vücut hücrelerimizin yarısı kadar olduğu tahmin edilmektedir.	34/11.03	159/51.62	115/37.33
3. Prebiyotikler sindirim sisteminde sindirime uğramayan ve faydalı bakterilerin besin kaynağı olan maddelerdir .	241/78.24	34/11.03	33/10,7
4. Probiyotik İçerisinde İnülin ve trans-galacto-oligosakaritler bulunduran destekleyici gıdalardır.	75/24.35	93/30.19	140/45.45
5. Sinbiyotikler hem faydalı bağırsak bakterilerinin hem de onların besin olarak kullanacağı maddeleri birlikte içeren ürünlerdir	231/75.00	8/2.59	69/22.40
6. İnsanlarda bağırsak florası 12 yaş civarında stabil hale gelir.	82/29.87	66/21.42	150/48.70
7. Annenin gebelikteki diyeti çocuğun mikrobiyotası üzerinde etkilidir	244/79.22	21/6.81	43/13.96
8. Sezeryanla doğumda bebek vajinal flora ile temas edemediği için bebeğin florası yeterli çeşitlilikte olmaz	254/82.46	26/8.44	28/9.09
9. Fusobacterium ve eubacterium bağırsak florasındaki zararlı bakterilerdendir	134/43.50	71/23.05	103/33.44
10. Bifidobacterium ve lactobasillum bağırsak florasındaki faydalı bakterilerdendir	271/87.98	17/5.51	20/6.49
11. Mısır, soya, şeker pancarı probiyotik gıdalardandır	125/40.58	74/24.02	109/35.38
12. Soğan. Sarımsak, soğuk sıkım zeytin yağı bifidojenik gıdalardandır.	192/62.33	7/2.27	109/35.38
13. Düzensiz ve sık antibiyotik kullanımı mikrobiyotayı olumsuz etkiler	301/97.72	3/0.97	4/1.29
14. Diyabetik hastalarda bacteriodes/ firmicutes oranının arttığı görülmektedir	13/4.22	135/43.83	160/51.94
15. Otizm ve alerjik hastalıklar mikrobiyota ile ilişkisi olduğu düşünülen hastalıklardandır.	218/70.77	16/5.19	74/24.02
16. Prebiyotiklerin influensa enfeksiyonu ve hepatik ensefalopati gelişimini önlediğiyle ilgili çalışmalar mevcuttur	161/52.27	7/2.27	140/45.45
17. Obez hastaların bağırsaklarında bifidobacterium oranının fazla olması sorumlu etkenlerden biri kabul edilmektedir	45/14.61	109/35.38	154/50.00
18. Fekal mikrobiyota transfüzyonu bağırsak florasını düzenlemek için kullanılan yöntemlerden biridir	232/75.32	13/4.22	63/20.45
19. Çevremizde yaşayan insanların mikrobiyotası , bizim mikrobiyotamızı etkilemez	266/86.36	13/4.22	29/9.41
20. Bağırsak floramızdaki baskın bakteri türü bizim canımızın istediği ve yediğimiz şeylerin tercihini etkiler	187/60.71	32/10.38	89/28.89

Katılımcılarımızın pre/probiyotik kullanımına ait tutum ve düşünceleri 8-15 arasındaki 8 soruyla değerlendirildi. Sonuçlar aşağıdaki Tablo 4.3’de verilmiştir.

Pre/probiyotik kullanımıyla ilgili Tablo 4.3’e baktığımızda katılımcılarımızın %48.70 (n:150) si mikrobiyota hakkında bilgi düzeyini yeterli bulmaktadır. Pre/probiyotiklerin hekimler tarafından yararlı bulunma oranı %93.18 (n:287) dir. Buna rağmen hekimlerin kendileri veya çocuklarında pre/probiyotik kullanma oranı sadece %38.63 (n:119) olarak, hastalarına önerme oranı ise %76.29 (n:235) olarak bulundu. Hastalarına pre/probiyotik öneren veya kendisi kullanan hekimlerde beklediği faydayı görme oranı 186/235 oranından %79.14 olarak bulunmuştur, tüm katılımcılarda ise bu oran %60.38 dür. Hekimlerin mikrobiyota hakkında okuyup araştırma yapma oranı da %31.49 (n:97) bulundu.

**Tablo 4.3.** Katılımcıların pre-probiyotik kullanımı hakkında tutum ve düşünceleri

<b>Pre-Probiyotik Kullanımı Hakkında Tutum ve Düşünceler.</b>	<b>Evet Sayı/%</b>	<b>Hayır Sayı/%</b>	<b>Fikrim yok Sayı/%</b>
1. Pre/probiyotikler ve mikrobiyota hakkında bilgi düzeyinizi yeterli buluyor musunuz?	150/48.70	131/42.53	27/8.76
2. Pre/probiyotiklerin yararlı olduğunu düşünüyor musunuz?	287/93.18	4/1.29	17/5.51
3. Pre/probiyotikleri kendiniz veya çocuğunuz için kullanıyor musunuz?	119/38.63	181/58.76	8/2.59
4. Pre/probiyotikleri hastalarınıza öneriyor musunuz.	235/76.29	54/17.53	19/6.16
5. Pre/probiyotik önerdiğiniz hastalarınızda veya kendiniz kullandığımızda beklediğiniz faydayı görüyor musunuz?	186/60.38	21/6.81	101/32.79
6. Mikrobiyota ve pre/probiyotikler hakkında okuyup araştırma yapıyor musunuz?	97/31.49	203/65.90	8/2.59
7. Hastalarımıza mikrobiyota hakkında bilgi veriyor musunuz?	149/48.37	145/47.07	14/4.54

Katılımcıların hangi durumlarda Pre/probiyotikleri kullandıkları değerlendirildi. Sonuçlar Tablo 4.4’te verilmiştir.

**Tablo 4.4.** Pre/probiyotiklerin kullanıldığı hastalıkların sıralaması

<b>Pre/probiyotikleri hangi durumlarda kullanıyorsunuz</b>	<b>Evet Sayı/%</b>	<b>Hayır Sayı/%</b>
1. Gastroenterit	280/90.90	28/9.09
2. İrritabl Bağırsak Sendromu	167/54.22	141/45.77
3. İltihabi bağırsak Hastalıkları	84/27.27	224/72.72
4. Allerjik Hastalıklar	54/17.53	254/82.46
5. Obezite	46/14.93	262/85.06
6. Diğer	38/12.32	270/87.66
7. Diyabetes Mellitus	25/8.11	283/91.88
8. Hiperlipidemi	16/5.19	292/94.80

Katılımcıların pre-probiyotikleri en çok kullandığı hastalık %90.90 (n:280) gibi yüksek bir oranla gastroenterit oldu. İkinci en yüksek kullanım oranı ise %54.22 (n:167) ile İrritabl Bağırsak Sendromuydu. En düşük oranda kullanılan hastalıklar ise %5.19 (n:16) ile hiperlipidemi ve %8.11 (n:25) ile diyabetes mellitusdu. Katılımcılarımızın %12.32 (n:38)'ü ise diğer hastalıklarda pre-probiyotik kullanıyordu. Bu diğer hastalıklardan en çok kullandıkları ise depresyon ve vitamin eksiklikleriydi.

#### **4.2. HİPOTEZ TESTLERİ VE KARŞILAŞTIRMALI İSTATİSTİKLER**

Hekimlerin cinsiyet, medeni durum, branş, ünvan ve çocuk sahibi olmaları ile bilgi düzeyleri karşılaştırıldı. Cinsiyette anlamlı bilgi farklılığı görülmezken (p=0.602) diğer özelliklere göre bilgi düzeyi hekimler arasında anlamlı farklı bulundu (Tablo 4.5).



**Tablo 4.5.** Demografik verilere göre mikrobiyota hakkında bilgi düzeyi

Sosyodemografik özellikler		Mikrobiyota Hakkında Bilgi Düzeyi		
		Sayı	Ort±SS	P
Cinsiyet	Kadın	202	11.65±2.85	0.602
	Erkek	106	11.83±2.99	
Medeni Durum	Bekar	138	11.30±2.82	<b>0.030</b>
	Evli	167	12.02±2.91	
Branş	Aile Hekimliği	100	12.53±2.90	<b>0.002</b>
	Dahiliye	37	11.30±2.74	
	Göğüs Hastalıkları	16	10.56±2.58	
	Kadın Hastalıkları ve Doğum	38	11.63±2.90	
	Kardiyoloji	15	9.67±2.12	
	Pediyatri	54	11.85±2.95	
	Acil	28	10.68±2.46	
	FTR	20	12.05±2.08	
Unvan	Asistan Doktor	260	11.57±2.87	<b>0.046</b>
	Uzman-Öğretim Görevlisi	48	12.48±2.96	
Çocuk Varlığı	Yok	217	11.41±2.94	<b>0.005</b>
	Var	91	12.43±2.66	

Hekimlerimizin evlilik durumuna göre bilgi düzeyi karşılaştırıldı, evli olanların doğru ortalaması 12.02±2.91 (n:167) bekar olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu (**p=0,030**). Hekimlerimizin ünvanı ve mikrobiyota hakkında bilgi düzeyi karşılaştırıldığında, araştırma görevlisi hekimlerin doğru ortalaması 11.57±2.87 (n:260) ile uzman-öğretim görevlisi hekimlerimizin ortalamasına göre anlamlı şekilde düşük bulundu (**p=0.046**). Hekimlerimizin çocuk varlığıyla mikrobiyota bilgi düzeyi arasında karşılaştırılma yapıldı, çocuğu olmayan hekimlerimizin net ortalaması 11.41±2.94 (n:217) iken çocuğu olanların ortalaması 12.43±2.66 (n:91) ile daha yüksek bulundu, çocuk varlığıyla mikrobiyota bilgi düzeyi arasında anlamlı ilişki izlendi (**p=0.005**).

Meslek yılı ( $r=0.183$ ;  $p=0.001$ ) ve yaşa ( $r=0.189$ ;  $p=0.001$ ) göre bilgi düzeyine bakıldı. Yapılan korelasyonda anlamlı fakat zayıf pozitif korelasyon tespit edildi.

Branşlara göre bilgi düzeyleri arasında karşılaştırılma yapıldı anlamlı fark bulundu ( $p=0.002$ ). Bu farkı belirlemek için branşlara göre bilgi düzeyine ayrıca post hoc analiz yapıldı ve aile hekimliği kliniğinde çalışan hekimlerin bilgi düzeyleri, kardiyoloji kliniğinde çalışan hekimlere göre anlamlı yüksek bulunurken (Tukey testi:  $p=0.007$ ); diğer branşlar arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Aile hekimliği kliniği hekimlerin net ortalaması  $12.53\pm 2.90$  (n:100) ile branşlar arasında en yüksek ortalama iken, kardiyoloji kliniğindeki hekimler ise  $9.67\pm 2.12$  (n:15) ile en düşük net ortalamasına sahipti. Bir diğer yüksek net ortalamasına sahip bölüm  $12.05\pm 2.08$  (n:20) ile fizik tedavi ve rehabilitasyon kliniği iken, bir diğer düşük net ortalamasına sahip branş  $10.56\pm 2.58$  ile (n:16) göğüs hastalıkları kliniği bulundu.

Hipotezlerimizden bir tanesi olan pre/probiyotik kullanımı ile mikrobiyota bilgi düzeyleri arasındaki ilişkiyi belirlemek için karşılaştırma yapıldı. Sonuçlar Tablo 4.6'da gösterildi.

**Tablo 4.6.** Katılımcıların pre/probiyotikleri kullanımları ile mikrobiyota hakkında bilgi düzeylerinin karşılaştırılması

	<b>Evet</b>	<b>Hayır</b>	<b>P</b>
	<b>ort<math>\pm</math>ss</b>	<b>ort<math>\pm</math>ss</b>	
Pre/probiyotikleri kendiniz veya çocuğunuz için kullanıyor musunuz?	12.12 $\pm$ 2.73	11.04 $\pm$ 2.99	0.123
Pre/probiyotikleri hastalarınıza öneriyor musunuz?	12.07 $\pm$ 2.73	10.39 $\pm$ 3.08	<b>0.039</b>
Pre/probiyotikler ve mikrobiyota hakkında bilgi düzeyinizi yeterli buluyor musunuz?	12.51 $\pm$ 2.66	10.94 $\pm$ 2.69	<b>&lt;0.001</b>
Mikrobiyota ve pre/probiyotikler hakkında okuyup araştırma yapıyor musunuz?	13.20 $\pm$ 2.33	11.05 $\pm$ 2.87	<b>&lt;0.001</b>

Hekimlerin pre-probiyotikleri kendileri veya çocukları için kullanımı ile mikrobiyota hakkında bilgi düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki görülmedi. Hekimlerden pre-probiyotikleri hastalara öneren hekimlerimizin ( $12.07\pm 2.73$ ) mikrobiyota hakkındaki bilgi düzeyleri önermeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p=0.039$ ). Hekimlerden Pre-probiyotikler ve mikrobiyota hakkında

bilgi düzeylerini yeterli bulanların (12.51±2.66) bilgi düzeyleri, bilgi düzeylerini yeterli bulmayanlardan (10.94±2.69) anlamlı yüksek bulundu (**p<0.001**). Hekimlerden mikrobiyota ve pre-probiyotikler hakkında araştırma yapanların (13.20±2.33) bilgi düzeyleri, araştırma yapmayanlardan (11.05±2.87) anlamlı yüksek bulundu (**p<0.001**) (Tablo 4.6).

Branşlara göre pre/probiyotiklerin kullanımı arasındaki ilişkinin karşılaştırılması yapıldı. Sonuçları aşağıda tablo 4.2.3 de gösterildi.

Pre/probiyotikleri kendisi ve çocukları için kullanan hekimlerin oranları arasında branşlara göre anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p=0.078$ ). Pre/probiyotikleri hastalarına önerme oranları arasında branşlara göre çok anlamlı farklılık izlendi (**p<0.001**). Acil kliniği hekimleri %100.00 (n:28) oranında hastalarına pre/probiyotik önerirken kardiyojloji kliniği hekimleri için bu oran %33.33 (n:5) olarak bulundu. Hastalarında pre/probiyotik kullanım oranı yüksek diğer bir branş %86.00 (n:86) ile aile hekimliği kliniği hekimleri olurken, kullanım oranı düşük diğer branş ise %50.00 (n:5) ile Göğüs Hastalıkları kliniği hekimler oldu (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7.** Branşlara göre pre/probiyotik kullanım ilişkisi

Branş	Pre/probiyotikleri kendiniz veya çocuğunuz için kullanıyor musunuz? Sayı/ yüzde		Pre/probiyotikleri hastalarınıza öneriyor musunuz? Sayı/ yüzde	
	Hayır	Evet	Hayır	Evet
<b>Aile Hekimliği</b>	35 / 35.00	61 / 61.00	8 / 8.00	86 / 86.00
<b>Dahiliye</b>	22 / 59.45	14 / 37.83	5 / 13.51	27 / 72.97
<b>Göğüs Hastalıkları</b>	5 / 31.25	9 / 56.25	7 / 43.75	8 / 50.00
<b>Kadın Hastalıkları ve Doğum</b>	13 / 34.21	25 / 65.78	9 / 23.68	29 / 76.31
<b>Kardiyoloji</b>	6 / 40.00	8 / 53.33	8 / 53.33	5 / 33.33
<b>Pediyatri</b>	22 / 40.74	32 / 59.25	10 / 18.51	41 / 75.92
<b>Acil</b>	6 / 21.42	22 / 78.57	0 / 0.00	28 / 100.00
<b>FTR</b>	10 / 50.00	10 / 50.00	7 / 35.00	11 / 55.00
<b>P değeri</b>	0.078		<b>&lt;0.001</b>	

Çocuk varlığına göre pre/probiyotik kullanımı arasındaki ilişkiye bakıldığında Sonuçlar Tablo 4.8’de gösterildi.

**Tablo 4.8.** Çocuk varlığına göre pre/probiyotik kullanım ilişkisi

		Pre/probiyotikleri kendiniz veya çocuğunuz için kullanıyor musunuz?			
		Hayır	Evet	Fikrim Yok	P
Çocuk Varlığı	Yok	94 (%43)	116 (%53)	7	<b>0.012</b>
	Var	25 (%27)	65 (%71)	1	
<b>Total</b>		119	181	8	

		Pre/probiyotikleri hastalarınıza öneriyor musunuz?			
		Hayır	Evet	Fikrim Yok	P
Çocuk Varlığı	Yok	34 (%16)	167 (%77)	16	0.199
	Var	20 (%22)	68 (%75)	3	
<b>Total</b>		54	235	19	

Hekimlerin pre/probiyotikleri kendisi ve ailesi için kullanma durumu, çocuk varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu (**p=0.012**). Çocuğu olanların %71’i (n:116) kendisi ve ailesi için pre/probiyotik kullanırken, çocuğu olmayanların %53’ü (n:65) kullanıyordu. Hekimlerin pre/probiyotikleri hastalarına önerme oranıyla çocuk varlığı durumu arasında anlamlı farklılık gözlenmedi (p:0.199). Çocuğu var olanlar ile yok olanların hastalarına pre/probiyotik önerme oranı sırasıyla %75 ve %77 idi (Tablo 4.8).

Bilgi düzeyinin yeterli olduğunu düşünme durumu ile pre/probiyotik kullanımı arasında karşılaştırma yapıldı. Sonuçlar aşağıda Tablo 4.9’da gösterildi.

Hekimlerimizden pre/probiyotikler ve mikrobiyota hakkında bilgi düzeyini yeterli bulanların kendisi ve ailesinde pre-probiyotik kullanım oranı %76 ile bilgi düzeyini yeterli bulmayan hekimlere göre anlamlı yüksek bulundu (**p <0.001**).

Hekimlerimizden pre-probiyotikler ve mikrobiyota hakkında bilgi düzeyini yeterli bulanların pre-probiyotikleri hastalarına önerme oranı ise %88 ile bilgi

düzeyini yeterli bulmayan hekimlerin önerme oranına göre anlamlı yüksek bulundu ( $p=0.001$ ).

**Tablo 4.9.** Bilgi düzeyini yeterli bulma durumu ile pre/probiyotik kullanım ilişkisi

		Pre/probiyotikleri kendiniz veya çocuğunuz için kullanıyor musunuz		
		Hayır	Evet	P
<b>Pre/probiyotikler ve mikrobiyota hakkında bilgi düzeyinizi yeterli buluyor musunuz ?</b>	<b>Hayır</b>	73	55 (%43)	<b>&lt;0.001</b>
	<b>Evet</b>	35	111 (%76)	
<b>Total</b>		108	166	

		Pre/probiyotikleri hastalarınıza öneriyor musunuz		
		Hayır	Evet	P
<b>Pre/probiyotikler ve mikrobiyota hakkında bilgi düzeyinizi yeterli buluyor musunuz ?</b>	<b>Hayır</b>	34	88 (%72)	<b>0.001</b>
	<b>Evet</b>	17	128 (%88)	
<b>Total</b>		51	216	

Hekimlerin pre/probiyotikler hakkında okuyup araştırma yapma durumu ile pre/probiyotikleri kendisi ve ailesi için kullanım oranı arasındaki ilişkiye bakıldı (Tablo 4.10).

Yapılan incelemede mikrobiyota ve pre/probiyotikler hakkında okuyup araştırma yapan hekimlerimizin kendisi ve ailesinde pre/probiyotik kullanım oranı %87 ile araştırma yapmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p<0.001$ ).

**Tablo 4.10.** Okuyup araştırma yapma durumu ile pre/probiyotik kullanım ilişkisi

		Pre/probiyotikleri kendiniz veya çocuğunuz için kullanıyor musunuz		P
		Hayır	Evet	
<b>Mikrobiyota ve pre/probiyotikler hakkında okuyup araştırma yapıyor musunuz ?</b>	Hayır	102	98(%49)	<b>&lt;0.001</b>
	Evet	12	80(%87)	
Total		114	178	

Pre/probiyotiklerin faydalı olduğunu düşünme durumu için branşlara göre karşılaştırma yapıldı ve anlamlı bir fark yoktu (p=0.587). Tüm branşlar %90'ın üzerindeki oranlarla pre/probiyotiklerin faydalı olduğunu düşünüyordu (Tablo 4.11).

**Tablo 4.11.** Branşlara göre pre/probiyotikleri yararlı görme durumu

		Pre/probiyotiklerin yararlı olduğunu düşünüyor musunuz			p
		Hayır	Evet	Fikrim Yok	
<b>Branşınız</b>	<b>Aile Hekimliği</b>	1	95	4	0.587
	<b>Dahiliye</b>	0	32	5	
	<b>Göğüs Hastalıkları</b>	0	15	1	
	<b>Kadın Hastalıkları ve Doğum</b>	1	35	2	
	<b>Kardiyoloji</b>	0	14	1	
	<b>Pediyatri</b>	2	50	2	
	<b>Acil</b>	0	28	0	
	<b>FTR</b>	0	18	2	
Total		4	287	17	

Pre/probiyotiklerin faydalı olduğunu düşünme durumu ile pre-probiyotik kullanım durumu arasındaki ilişkiye bakıldı. Sonuçlara Tablo 4.12'de gösterildi.

**Tablo 4.12.** Pre/probiyotikleri faydalı bulma ile pre/probiyotik kullanımı arasındaki ilişki

		Pre/probiyotikleri kendiniz veya çocuğunuz için kullanıyor musunuz			
		Hayır	Evet	Fikrim Yok	P
Pre/probiyotiklerin yararlı olduğunu düşünüyor musunuz	Hayır	3	1 (%25)	0	<b>0.001</b>
	Evet	104	177 (%62)	6	
	<b>Total</b>	119	181	8	
		Pre/probiyotikleri hastalarınıza öneriyor musunuz			
		Hayır	Evet	Fikrim Yok	P
Pre/probiyotiklerin yararlı olduğunu düşünüyor musunuz	Hayır	3	1 (%25)	0	<b>&lt;0.001</b>
	Evet	39	233 (%81)	15	
	<b>Total</b>	54	235	19	

Pre/probiyotiklerin yararlı olduğunu düşünenlerin kendisi ve ailesinde pre/probiyotik kullanım oranı %62 ile yararlı olduğunu düşünmeyenlerin kullanım oranı %25'e göre anlamlı yüksek bulundu (**p=0.001**). Pre/probiyotiklerin yararlı olduğunu düşünen hekimlerin hastalarına pre/probiyotik önerme oranı ise %81 ile, faydalı olduğunu düşünmeyenlerin kullanım oranı %25'e göre anlamlı yüksek bulundu (**p<0,001**).

Asistan hekimler ile uzman-öğretim görevlisi hekimler arasında mikrobiyota hakkında okuyup araştırma yapma oranları karşılaştırıldı (Tablo 4.13)

Mikrobiyota hakkında okuyup araştırma yapma oranı uzman-öğretim görevlisi hekimlerde %49 ile asistan hekimlerin araştırma yapma oranı %30'a göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (**p=0,08**).

**Tablo 4.13.** Ünvana göre mikrobiyota hakkında araştırma yapma arasındaki ilişki

		Mikrobiyota ve pre/probiyotikler hakkında okuyup araştırma yapıyor musunuz?		
		Hayır	Evet	p
Unvan	Asistan Doktor	179	74 (%30)	<b>0.008</b>
	Uzman-Öğretim Görevlisi	24	23 (%49)	
Total		203	97	

Pre/probiyotikleri hastalarına öneren hekimlerin beklediği faydayı görme oranına bakıldı, %95 (n:168) oranında hastalarında beklediği faydayı gördüğü bulundu.

Anketteki 22.soru (Annenin gebelikteki diyeti çocuğun mikrobiyotası üzerinde etkilidir) ve 23.soru (Sezeryanla doğumda bebek vajinal floraya temas edemediği için bebeğin florası yeterli çeşitlilikte olmaz) cümlelerinin doğru olduğunu belirtip soruyu doğru cevaplama oranının çocuğu olma durumuna göre kıyaslama yapıldı. 22.soruda (p:0146) ve 23.soruda (p:0,262) çocuğu olanlarla olmayanlar arasında doğru cevaplanması konusunda anlamlı farklılık bulunmadı.

Anketteki 33.soru (Fekal mikrobiyota transfüzyonu bağırsak florasını düzenlemek için kullanılan yöntemlerden biridir) nun branşlara göre doğru cevaplanma oranına bakıldı.

Fekal mikrobiyota transfüzyonu ile ilgili bilgiyi sorgulayan 33. soruya ortalama doğru cevap verilme oranı %75.3 iken branşlara göre en yüksek doğru cevap verme oranı %85 ile Aile hekimliği kliniği hekimleriydi, FMT ile ilgili bilgi düzeyi en düşük olan branşlar %50 ile FTR kliniği hekimleri, %53 ile kardiyoloji kliniği hekimleri bulundu (Tablo 4.14).



**Tablo 4.14.** 33.Sorunun branşlara göre doğru cevaplanma oranları

		33.sorunun doğru cevaplanma durumu			
		Doğru	Yanlış	Fikrim Yok	Total
<b>Branşınız</b>	<b>Aile Hekimliği</b>	85 (%85)	3	12	100
	<b>Dahiliye</b>	30 (%81)	0	7	37
	<b>Göğüs Hastalıkları</b>	13 (%81)	1	2	16
	<b>Kadın Hastalıkları ve Doğum</b>	26 (%68)	2	10	38
	<b>Kardiyoloji</b>	8 (%53)	1	6	15
	<b>Pediyatri</b>	41 (%76)	3	10	54
	<b>Acil</b>	19 (%68)	2	7	28
	<b>FTR</b>	10 (%50)	1	9	20
<b>Total</b>		232 (%75)	13	63	308

Hastalarına pre/probiyotik öneren hekimlerin 26.soru (Mısır,soya ve şeker pancarı probiyotik gıdalardır {Yanlış}) ve 27.soruyu (Soğan, sarımsak, soğuk sıkım zeytinyağı bifidojenik gıdalardır) doğru cevaplama oranlarına bakıldı. Bu karşılaştırmada hastalarına pre/probiyotik öneren hekimlerin ne kadarının pre-probiyotik besinleri bildiği sorgulandı (Tablo 4.15).

**Tablo 4.15.** Hastalarına pre/probiyotik öneren hekimlerde 26. ve 27. soruların doğru cevaplanma oranı

		26.Sorunun doğru cevaplanma oranı			
		Doğru	Yanlış	Fikrim Yok	P
<b>Pre/probiyotikleri hastalarınıza öneriyor musunuz?</b>	<b>Hayır</b>	28	2	24	0.451
	<b>Evet</b>	151 (%64)	5	79	
<b>Total</b>		192	7	109	
		27.Sorunun doğru cevaplanma oranı			
		Doğru	Yanlış	Fikrim Yok	P
<b>Pre/probiyotikleri hastalarınıza öneriyor musunuz?</b>	<b>Hayır</b>	53	1	0	0.096
	<b>Evet</b>	231 (%98)	1	3	
<b>Total</b>		301	3	4	

Kadın hastalıkları kliniği hekimleri, aile hekimleri ve diğer branş hekimleri arasında 22.soru (Annenin gebelikteki diyeti çocuğun mikrobiyotası üzerinde etkilidir) ve 23.soru (Sezeryanla doğumda bebek vajinal floraya temas edemediği için bebeğin florası yeterli çeşitlilikte olmaz) yu doğru cevaplama oranları karşılaştırıldı (Tablo 4.15)

Karşılaştırma sonucunda 22.soruda aile hekimleri ve kadın hastalıkları hekimleri benzer oranlarda en yüksek cevabı verirken, 23. soruda ise kadın hastalıkları hekimleri %76 oranında en düşük doğru cevabı verdi (Tablo 4.16).

**Tablo 4.16.** Branşların 22. ve 23. sorularını doğru cevaplama oranları

		22.soru			P
		Doğru	Yanlış	Fikrim Yok	
<b>Branşınız</b>	<b>Aile Hekimliği</b>	82 (%82)	6	12	0.651
	<b>Kadın Hastalıkları ve Doğum</b>	32 (%84)	1	5	
	<b>Diğer Branşlar</b>	130 (%76)	14	26	
<b>Total</b>		244	21	43	
		23.soru			P
		Doğru	Yanlış	Fikrim Yok	
<b>Branşınız</b>	<b>Aile Hekimliği</b>	85 (%85)	6	9	0.719
	<b>Kadın Hastalıkları ve Doğum</b>	29 (%76)	5	4	
	<b>Diğer Branşlar</b>	140 (%82)	15	15	
<b>Total</b>		254	26	28	308

Aile hekimliği kliniği hekimleri, dahiliye kliniği hekimleri ve diğer branş hekimlerinin 29.soru (Diyabetik hastalarda bacteriodes/firmicutes oranının arttığı görülmektedir{Yanlış}) ve 32.soruya (Obez hastaların bağırsaklarında bifidobacterium oranının fazla olması sorumlu etkenlerden biri kabul edilmektedir{Yanlış}) doğru cevap oranlarının karşılaştırıldı.

29.soru ve 32.sorularda çok düşük oranda doğru cevaplama oranları ortaya çıktı, aralarında en yüksek aile hekimleri kliniği iken, dahiliye kliniği hekimleri 29. soruda en düşük net ortalamasına sahipti.

**Tablo 4.17.** Branşlara göre 29. ve 32.sorulara doğru cevap verilme oranları

		29.soru			
		Doğru	Yanlış	Fikrim Yok	P
Branşımız	Aile Hekimliği	4 (%4)	45	51	0.983
	Dahiliye	1 (%3)	16	20	
	Diğer Branşlar	8 (%5)	74	89	
<b>Total</b>		13	135	160	

		32.soru			
		Doğru	Yanlış	Fikrim Yok	P
Branşımız	Aile Hekimliği	17 (%17)	40	43	0.570
	Dahiliye	5 (%13)	12	20	
	Diğer Branşlar	23 (%13)	57	91	
<b>Total</b>		45	109	154	

Pediatri kliniği, aile hekimleri kliniği ve diğer branş hekimlerinin 21.soru (insanlarda bağırsak florası 12 yaş civarında stabil hale gelir{Yanlış}), 22.soru (Annenin gebelikteki diyeti çocuğun mikrobiyotası üzerinde etkilidir) ve 30.sorulara (otizm ve alerjik hastalıklar mikrobiyotayla ilişkili hastalıklardır) doğru cevap verme oranlarını karşılaştırdık (Tablo 4.17).

21.soruda genel olarak tüm hekimlerin düşük doğru cevap verilme ortalaması mevcutken en yüksek doğru ortalaması pediatri kliniği hekimlerine aittir. 22. ve 30.sorularda çocuklarda otizm ve alerjik hastalıklarla mikrobiyota arasındaki ilişki ve yenidoğanların mikrobiyotasının gebelik zamanıyla ilişkisi sorularında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmamakla birlikte ( $p=0.823$ - $p=0.284$ ) en düşük net ortalaması pediatri kliniği hekimlerine ait bulundu (Tablo 4.18).

**Tablo 4.18.** Branşlara göre 21,22 ve 30.sorulara doğru cevap verilme oranları

		21.soru			
		Doğru	Yanlış	Fikrim Yok	P
Branşınız	Aile Hekimliği	29 (%29)	27	44	0.525
	Pediyatri	18 (%33)	10	26	
	Diğer Branşlar	45 (%29)	29	80	
Total		92	66	150	

		22.soru			
		Doğru	Yanlış	Fikrim Yok	P
Branşınız	Aile Hekimliği	82 (%82)	6	12	0.823
	Pediyatri	40 (%74)	4	10	
	Diğer Branşlar	122 (%79)	11	21	
Total		244	21	43	

		30.soru			
		Doğru	Yanlış	Fikrim Yok	P
Branşınız	Aile Hekimliği	67 (%67)	9	24	0.284
	Pediyatri	30 (%55)	9	15	
	Diğer Branşlar	90 (%58)	14	50	
Total		187	32	89	

Pre/probiyotiklerin hekimlerimiz tarafından hangi hastalıkta hangi branşların hangi oranda kullanıldığıyla ilgili her hastalık için ayrı ayrı branş karşılaştırılması yapıldı. Bunların ilki gastroenteritti ( Tablo 4.19)

Gastroenteritte tüm hekimlerimiz tarafından ortalama pre/probiyotik kullanılma oranı %90,9 olarak bulundu. En düşük kullanım oranı %60 ile fizik tedavi kliniği hekimlerindeydi, diğer branşlar yüksek oranda gastroenteritte pre/probiyotik kullanmaktaydı, bunların içinde en yüksek orana sahip branşlar ise sırasıyla %100 ve %97 ile acil kliniği hekimleri ve aile hekimliği kliniği hekimleri idi.

**Tablo 4.19.** Gastroenteritte branşlara göre pre/probiyotik kullanım oranları

		Gastroenterit		Total
		Hayır	Evet	
Branşımız	Aile Hekimliği	3	97 (%97)	100
	Dahiliye	6	31 (%84)	37
	Göğüs Hastalıkları	2	14 (%88)	16
	Kadın Hastalıkları ve Doğum	4	34 (%89)	38
	Kardiyoloji	2	13 (%87)	15
	Pediyatri	3	51 (%94)	54
	Acil	0	28 (%100)	28
	FTR	8	12 (%60)	20
<b>Total</b>		28	280 (%90,9)	308

İrritable bağırsak sendromunda branşlara göre pre/probiyotik kullanımında en yüksek oranlar %62 ve %59 ile sırasıyla aile hekimliği kliniği ve dahiliye kliniği hekimlerine aittir. En düşük kullanım oranı ise %39 ve %40 ile sırasıyla kadın doğum kliniği ve kardiyoloji kliniği hekimlerine aittir (Tablo 4.20).

**Tablo 4.20.** İrritable bağırsak sendromunda branşlara göre pre/probiyotik kullanımı

		İrritable bağırsak Sendromu		Total
		Hayır	Evet	
Branşımız	Aile Hekimliği	38	62 (%62)	100
	Dahiliye	15	22 (%59)	37
	Göğüs Hastalıkları	9	7 (%44)	16
	Kadın Hastalıkları ve Doğum	23	15 (%39)	38
	Kardiyoloji	9	6 (%40)	15
	Pediyatri	23	31 (%57)	54
	Acil	15	13 (%46)	28
	FTR	9	11 (%55)	20
<b>Total</b>		141	167 (%54)	308

İnflamatuvar bağırsak hastalığında en yüksek oranda pre/probiyotik kullanımı aile hekimliği kliniği ve acil kliniği hekimlerine aittir. En düşük oranda kullanım ise FTR ve göğüs Hastalıkları kliniği hekimlerine aittir (Tablo 4.21).

**Tablo 4.21.** İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında branşlara göre pre/probiyotik kullanımı

		İnflamatuvar bağırsak Hastalığı		Total
		Hayır	Evet	
Branşınız	Aile Hekimliği	65	35 (%35)	100
	Dahiliye	28	9 (%24)	37
	Göğüs Hastalıkları	14	2 (%13)	16
	Kadın Hastalıkları ve Doğum	29	9 (%24)	38
	Kardiyoloji	11	4 (%27)	15
	Pediyatri	39	15 (%28)	54
	Acil	20	8 (%29)	28
	FTR	18	2 (%10)	20
<b>Total</b>		224	84	308

Alerjik hastalıklarda branşlara göre pre/probiyotik kullanımına bakıldı (Tablo 4.22). En yüksek oranda kullanım oranı aile Hekimliği kliniği hekimlerine aitken, en düşük kullanım oranına sahip branşlar dahiliye kliniği, acil kliniği, ve pediyatri kliniği hekimlerine aittir.

**Tablo 4.22.** Alerjik hastalıklarda branşlara göre pre/probiyotik kullanımı

		Alerjik Hastalıklar		Total
		Hayır	Evet	
Branşınız	Aile Hekimliği	69	31 (%31)	100
	Dahiliye	37	0 (%0)	37
	Göğüs Hastalıkları	10	6 (%38)	16
	Kadın Hastalıkları ve Doğum	30	8 (%21)	38
	Kardiyoloji	14	1 (%7)	15
	Pediyatri	51	3 (%6)	54
	Acil	27	1 (%4)	28
	FTR	16	4 (%20)	20
<b>Total</b>		254	54	308

Obezitede branşlara göre pre/probiyotik kullanımına bakıldı (Tablo 4.23). En yüksek kullanım aile Hekimliği kliniği hekimlerine aitken, en düşük kullanım ise acil ve dahiliye kliniği hekimlerine aitti

**Tablo 4.23.** Obezitede branşlara göre pre/probiyotik kullanımı

		<b>Obezite</b>		<b>Total</b>
		<b>Hayır</b>	<b>Evet</b>	
<b>Branşınız</b>	<b>Aile Hekimliği</b>	70	30 (%30)	100
	<b>Dahiliye</b>	36	1 (%3)	37
	<b>Göğüs Hastalıkları</b>	14	2 (%13)	16
	<b>Kadın Hastalıkları ve Doğum</b>	36	2 (%5)	38
	<b>Kardiyoloji</b>	13	2 (%13)	15
	<b>Pediyatri</b>	48	6 (%11)	54
	<b>Acil</b>	28	0 (%0)	28
	<b>FTR</b>	17	3 (%15)	20
<b>Total</b>		262	46	308

Diyabette en yüksek oranda pre/probiyotik kullanımı yine aile hekimleri kliniği hekimlerine aitken, en düşük oran acil kliniği hekimlerine ve pediyatri kliniği hekimlerine aitti (Tablo 4.24).

**Tablo 4.24.** Diyabette branşlara göre pre/probiyotik kullanımı

		<b>Diyabet</b>		<b>Total</b>
		<b>Hayır</b>	<b>Evet</b>	
<b>Branşınız</b>	<b>Aile Hekimliği</b>	85	15 (%15)	100
	<b>Dahiliye</b>	34	3 (%8)	37
	<b>Göğüs Hastalıkları</b>	15	1 (%6)	16
	<b>Kadın Hastalıkları ve Doğum</b>	36	2 (%5)	38
	<b>Kardiyoloji</b>	13	2 (%13)	15
	<b>Pediyatri</b>	53	1 (%2)	54
	<b>Acil</b>	28	0 (%0)	28
	<b>FTR</b>	19	1 (%5)	20
<b>Total</b>		283	25	308

Hiperkolestrolemide en yüksek oranda pre/probiyotik kullanımı aile Hekimliği kliniği, dahiliye kliniği ve kardiyoloji kliniği hekimlerine aitken en düşük kullanım oranı acil kliniği ve göğüs Hastalıkları kliniği hekimlerine aitti (Tablo 4.25).

**Tablo 4.25.** Hiperkolestrolemide branşlara göre pre/probiyotik kullanımı

		<b>Hiperkolestrolemi</b>		<b>Total</b>
		<b>Hayır</b>	<b>Evet</b>	
<b>Branşımız</b>	<b>Aile Hekimliği</b>	91	9 (%9)	100
	<b>Dahiliye</b>	34	3 (%8)	37
	<b>Göğüs Hastalıkları</b>	16	0 (%0)	16
	<b>Kadın Hastalıkları ve Doğum</b>	37	1 (%3)	38
	<b>Kardiyoloji</b>	14	1 (%7)	15
	<b>Pediyatri</b>	53	1 (%2)	54
	<b>Acil</b>	28	0 (%0)	28
	<b>FTR</b>	19	1 (%5)	20
<b>Total</b>		292	16	308



## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmanın amacı Ankara Şehir Hastanesinde çalışan hekimlerimizin mikrobiyota hakkında bilgi düzeylerini belirlemek, pre/probiyotik kullanımları hakkında tutum ve düşüncelerini öğrenmekti. Ulusal bilimsel yazın tarandığında, 8 farklı branştaki hem araştırma görevlisi hem öğretim görevlisi hekimlerin dahil olduğu bu konuyla ilgili ilk çalışmadır.

Yeterli miktarlarda kullanıldığı zaman, insanda bir sağlık yararı sağlayan mikroorganizmalar olarak tanımlanan probiyotiklerin, yetişkinlerde kanıt temelli (Oxford merkezinin tıpta kanıt derecelendirmesine göre) kullanım endikasyonları bulunmuştur. Gastroenterolojide probiyotikler, prebiyotikler ve sinbiyotikler için kanıt temelli yetişkin kullanım endikasyonları arasında; akut ishal, antibiyotik ilişkili ishal, *Helicobacter pylori* tedavisine yardımcı olarak, hepatik ensefalopati, irritabl bağırsak sendromu, kronik kabızlık, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve koruyucu hekimlik adına sağlıklı popülasyon bulunmaktadır (223). Yetişkinlerde tamamlayıcı tıp yaklaşımlarında trendi araştıran 88,962 kişiden oluşan karışık örnek veri üzerinden yapılan çalışmada, 2007 yılı 2012 yılı arası veriler karşılaştırılmıştır. Bu yıllar arasında, probiyotik takviyesi alan bireylerin sayısı yaklaşık 4 kat artış bulunduğu belirtilmiştir (95).

Son zamanlarda probiyotiklerin birçok hastalıkla ilişkisi ortaya çıkmaya başlamıştır. Birçok hastalık tedavisini ilgilendiren bu konuda, hastaların ve daha da önemli şekilde hekimlerin iyi bir bilgi birikimine sahip olması gerekmektedir. Faydası kanıtlanmış hastalıklarda hekimlerimiz tarafından probiyotik kullanma oranı da önemlidir. Yaptığımız çalışmada hekimlerin hastalarına probiyotik önerme oranı %76.29 olarak bulundu (Tablo 4.3). Adapazarında aile hekimleri, pediatristler ve eczacılar arasında yapılan probiyotik kullanımları hakkında bilgi, tutum ve davranışlarını belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada hekimlerin %94 ünün hastalarına probiyotik önerdiği bulunmuştur (204). Bizim çalışmamızda 8 farklı branştan hekimlerin olması diğer çalışmada ise aile hekimleri ve pediatristlerin olmasından dolayı aradaki fark oluşmuş olabilir, bununla birlikte bizim

çalışmamızdaki aile hekimlerinin hastalarına önerme oranı %86.00, pediatristlerin önerme oranı ise %75.92 ile diğer çalışmadaki oranların altındadır.

Çalışmamızda mikrobiyaya hakkında bilgi düzeyini yeterli olduğunu düşünen hekim oranı %48.70 olarak bulundu. Yapılan başka bir çalışmada tıp hekimlerinden %69.3'ü probiyotik ve mikrobiyota bilimi hakkında bilgi düzeyinin yeterli olduğunu söylemiştir(170). Gastroenterolog, dahiliye ve pratisyenlerin katıldığı başka bir çalışmada ise katılımcıların %93.9'u mikrobiyotayı bildiğini ifade etmiştir (10). Şişli Etfal Eğitim Araştırma Hastanesinde sağlık çalışanlarında yapılan bir çalışmada ise hekimlerden bilgi düzeyini yeterli bulma oranı %47.1 olarak bulunmuştur (165). Şişli etfalde yapılan çalışmayla bizim çalışmamız arasında birbirine benzer sonuçlar ortaya çıktı. Branşların farklı olması ve çalışmaların farklı ülkelerde yapılmış olması bu farkın oluşmasına sebep olmuş olabilir.

Yaptığımız çalışmada yaşa göre bilgi düzeyinde anlamlı, fakat, zayıf pozitif korelasyon tespit edildi ( $r=0.189$ ;  $p=0.001$ ). Şişli Etfalde yapılan çalışmada yaş arttıkça bilgi düzeyi artmaktaydı ( $p=0.06$ ). Bizim çalışmamızda evli olanların net ortalaması  $12.02\pm 2.91$  iken bekar olanların ortalaması  $11.30\pm 2.82$  ile daha düşük bulundu, ve medeni durumla mikrobiyota hakkında bilgi düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ( $p=0.030$ ). Yine Şişli Etfalde yapılan çalışmada da medeni durumla bilgi düzeyi arasındaki ilişki anlamlıydı, evli olanların bilgi düzeyi daha yüksekti ( $p=0.043$ ). Yaptığımız çalışmada çocuğu olmayan hekimlerin net ortalaması  $11.41\pm 2.94$  iken çocuğu olanların ortalaması  $12.43\pm 2.66$  ile daha yüksek bulundu, çocuk varlığıyla mikrobiyota bilgi düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi ( $p=0.005$ ) . Çocuğu olan hekimlerin daha fazla araştırma yapmalarından ve çocukların sık geçirdiği hastalıklardan olan gastroenteritte probiyotik çok kullanmalarından dolayı bu konular hakkında daha bilgili oldukları düşünüldü. Yine evli olanların bir kısmı çocuk sahibi olduğu için evlilikle bilgi düzeyi arasındaki anlamlı fark buna bağlanabilir.

Yaptığımız çalışmada en çok probiyotik kullanılan hastalıklar %90.90 ile gastroenterit ve %54.22 ile irritable bağırsak sendromu olarak bulundu (Tablo 4.4). 2017 de 208 pratisyen ve 207 uzman doktor ile yapılan bir çalışmada hekimler en fazla antibiyotiğe bağlı ishallerde ve irritable bağırsak sendromun da probiyotik önerdiklerini ifade etmişlerdir (108). Aile hekimleri, pediatristler ve eczacılar

üzerinde yapılan bir çalışmada ise probiyotikleri Aile hekimleri en çok %76.3 ile gastroenteritte kullanırken %57 kabızlıkta kullanmaktaydı, pediatristler ise %94.6 ile en çok gastroenteritte kullanıyor iken kabızlıkta kullanım oranı %58.6 idi (225). Onların yaptığı çalışmada pediatristlerin gastroenterit ve kabızlıkta probiyotik kullanma oranı aile hekimlerine göre daha yüksekti, bizim yaptığımız çalışmada ise hem gastroenteritte hem de kabızlıkta probiyotik kullanım oranı aile hekimlerinde pediatristlere göre daha fazlaydı (Tablo 4.18, Tablo 4.19). Bunun sebebi Ankara Şehir Hastanesi Aile Hekimliği Kliniğinde mikrobiyatayla ilgili verilen eğitimlerin etkili olabileceği düşünüldü. Genel popülasyon üzerine yapılan bir çalışmada ise hekimlerdeki gibi hastalara önerme oranı değil de, hastaların kendilerine probiyotikleri hangi hastalıklarda en çok tükettiği sorulmuş; en sık %58.2 kabızlık ile %22.4 ishal de tüketmekteymiş (107). Hastaların kronik bir durum oluşturabilen kabızlık şikayeti ile daha uzun süreli ve daha sıklıkla karşılaştıkları için daha sık oranda probiyotik kullanmış olabileceği düşünüldü. Hekimlerin en çok önerdiği iki hastalıkla hastaların tükettiği iki hastalık aynı olmasına rağmen en çok kullanıldığı durumlar hekimlerde gastroenterit iken hastalarda kabızlıktı.

Yaptığımız çalışmada hekimlerin kendileri için probiyotik kullanma oranı %38.63, beklediği faydayı görme oranı ise %60.38 olarak bulundu. Pre/probiyotiklerin hekimler tarafından yararlı bulunma oranı %93.18 olarak tespit edildi. Bu kadar yüksek yararlı bulma oranına rağmen hekimlerin kendileri veya çocuklarında pre-probiyotik kullanma oranının bu kadar düşük olması şaşırtıcı bir sonuç olarak karşımıza çıktı. Bizim yaptığımız çalışma dışında literatürde yapılan diğer çalışmalar hekimlerin değil de hastaların tutumlarıyla ilgiliydi. Kaliforniya’da üçüncü basamak tıp merkezinde 965 hastaya e-posta aracılığı ile yapılan araştırmada 333 kişiden oluşan geri dönüşte, katılımcıların %55’i probiyotikli gıda ve ek takviye aldıklarını belirtmişlerdir. Probiyotik kullananların %60’ı sağlıklarını korumak için son 3 ay içerisinde probiyotik ek takviye kullandıklarını belirtmişlerdir (90). Üniversite öğrencileri üzerinde Arpa Zemzemoğlu’nun yaptığı bir çalışmada öğrencilerin probiyotik tüketme veya kullanma oranı %82.4 iken yeterli faydayı gördünüz mü sorusuna evet diyenlerin oranı ise %84,3 müş (109). Buna benzer yapılan diğer çalışmalarda da hastaların probiyotik kullanma oran %25 ile %66,4 gibi geniş aralıkta değişmekteydi (229, 106, 119, 94). Hastaların kendileri için pre/probiyotik kullanım oranlarının hekimlerin kullanımına göre daha yüksek

bulunmasının sebebi olarak, hastaların gastroenterit gibi durumları daha çok önemseyip doktora başvurduğu ve bu nedenle daha sık probiyotik ilaçlar kullanmış olabileceği, hekimlerin ise bu durumları çok önemsemediği, ya kendiliğinden geçmesini beklediği ya da beslenme yoluyla fayda sağlama yoluna gitmiş olabileceği düşünüldü. Bunun dışında bir diğer sebep olarak da hastaların pre/probiyotik terminolojisini daha çok besin, hekimlerin ise ilaç olarak algılamasından kaynaklanıyor olabilir.

Yaptığımız çalışmada hekimlerin cinsiyete göre bilgi düzeyi karşılaştırılmasında 20 soru üzerinden hekimlerin genel net ortalaması  $11.71 \pm 2.90$ , kadınların net ortalaması  $11.65 \pm 2.85$  iken erkeklerin ortalaması  $11.83 \pm 2.99$  bulundu, cinsiyetle bilgi düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ( $p=0.602$ ). Yabancı ve Şimşek (122) yapmış oldukları çalışmada probiyotik ürünler hakkında bilgi düzeyinin kız öğrencilerde (%69.2) erkek öğrencilere (%40) göre daha yüksek bulmuşlardır. Aynı çalışmada kız öğrencilerin erkek öğrencilere kıyasla daha fazla probiyotik ürün tükettiklerini saptamışlardır. Arpa ve arkadaşlarının (230) yaptığı çalışmada, cinsiyet ile probiyotik ürün bilgi düzeyi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup kız öğrencilerde daha yüksek bulundu ( $P > 0.012$ ). Bunun sebebi olarak toplumdaki kadınların mikrobiyotaya olan ilgisi daha fazla olduğu ve konular hakkında daha fazla okuyup araştırma yaptığı, hekimlerde ise hem erkek hem kadınların belirli ölçüde bilgi düzeyine sahip olduğu ve mesleki gereklilik olarak her iki cinsiyetinde benzer oranda okuyup araştırma yaptığı düşünülmüştür.

Yaptığımız çalışmada probiyotiklerin yararlı olduğunu düşünme oranı %93.18 olarak bulundu. Öğrencilerle yapılan başka bir çalışmada ise “probiyotiklerin yararlı olduğunu düşünüyor musunuz?” sorusuna %91 oranında evet cevabı verilmiş (230). Shirin Moossavi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise yararlı olduğunu düşünme oranı %96 olarak bulunmuş (80). Üç çalışma arasındada benzer oranlara rastlandı. Buradan da anlaşılacağı gibi doktor veya hastaların büyük çoğunluğu probiyotiklerin yararlı olduğunu düşünmektedirler. Bu kadar yüksek oranda yararlı bulunmasına rağmen probiyotik kullanım oranları beklediğimizden daha düşük seviyede bulundu. Bununla birlikte pre/probiyotiklerin yararlı olduğunu düşünenlerin kendisi ve ailesinde pre/probiyotik kullanım oranı %62 ile yararlı olduğunu düşünmeyenlerin

kullanım oranı %25'e göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p=0.001$ ). Pre/probiyotiklerin yararlı olduğunu düşünen hekimlerin hastalarına pre/probiyotik önerme oranı ise %81 ile, faydalı olduğunu düşünmeyenlerin kullanım oranı %25'e göre anlamlı yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). Her ne kadar yararlı bulanların probiyotik kullanma oranı beklediğimizden daha düşük çıkmış olsa da kullanma ve önerme açısından yararlı bulmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu.

Çalışmamızda branşlara göre bilgi düzeyleri arasında anlamlı fark vardı ( $p=0.002$ ). Hekimlerin bilgi düzeylerine bakıldığında en yüksek ortalamaya sahip olan branşın Aile hekimliği olduğu görüldü. Bunları sırasıyla FTR, pediatri, kadın doğum, dahiliye, acil, göğüs hastalıkları ve kardiyoloji branşları takip etti. Bu farkı belirlemek için yapılan iç analizde aile hekimliği kliniğinde çalışan hekimlerin bilgi düzeyleri, kardiyoloji kliniğinde çalışan hekimlere göre anlamlı yüksek bulundu (Tukey testi:  $p=0.007$ ). Aile hekimliği kliniği hekimlerin net ortalaması branşlar arasında en yüksek ortalama iken, kardiyoloji kliniğindeki hekimler ise en düşük net ortalamasına sahipti. Bu durumun sebebinin aile hekimliği kliniğinde verilen mikrobiyotik ile ilgili eğitimlerin olduğu, bunun yanı sıra bu konularda araştırma yapma ve okuma oranının aile hekimliği kliniği hekimlerinde daha fazla olduğu düşünüldü. FTR'nin en yüksek ikinci bilgi düzeyi ortalamasına sahip olması bizim için şaşırtıcı bir sonuç oldu. Mikrobiyotik ile ilgili birçok hastalıkla en çok karşılaşan branşlardan olan dahiliyenin bilgi düzeyi olarak listede alt sıralarda kalması ise beklemediğimiz bir sonuçtu. Yaptığımız çalışmada acil kliniğindeki hekimlerin en yüksek oranda probiyotik kullanan branş olmasına rağmen bilgi düzeyinin alt sıralarda yer almasına sebep olarak, gastroenterit gibi hastalıklarda tedavi verirken kanıta dayalı değil de kanaate dayalı uygulama yapmaları, yani ustasından ne gördüyse içeriklerine çok hakim olmadan ona devam etmiş olabilecekleri düşünüldü.

Pre/probiyotikleri hastalarına önerme oranları arasında branşlara göre anlamlı farklılık izlendi ( $p<0.001$ ). Acil kliniği hekimleri %100.00 oranında hastalarına pre/probiyotik önerirken Kardiyoloji kliniği hekimleri için bu oran %33.33 olarak bulundu. Buna sebep olarak gastroenterit gibi probiyotiklerin en sık kullanıldığı durumlarla en sık karşılaşan branşın acil hekimleri olmasından kaynaklandığı düşünüldü. Pediatri hekimleride normalde gastroenteritle çok sık karşılaşmalarına

rağmen, çalışmaya katılan hekimlerin bir kısmının henüz poliklinik ve acilde çalışmamış olmasından dolayı, probiyotiklerin sık kullanıldığı hastalıklarla daha az karşılaşmamasına bağlı olabilir.

Pre/probiyotikleri hastalara öneren hekimlerin mikrobiyota hakkındaki bilgi düzeyleri önermeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ( $p=0.039$ ). Hekimlerden mikrobiyota ve pre/probiyotikler hakkında araştırma yapanların bilgi düzeyleri, araştırma yapmayanlardan anlamlı yüksek bulundu ( $p<0.001$ ) (Tablo 4.6). Hekimlerden pre/probiyotikler ve mikrobiyota hakkında bilgi düzeyini yeterli bulanların kendisi ve ailesinde pre/probiyotik kullanım oranı %76 ile bilgi düzeyini yeterli bulmayan hekimlere göre anlamlı yüksek bulundu ( $p <0.001$ ). Hekimlerimizden pre/probiyotikler ve mikrobiyota hakkında bilgi düzeyini yeterli bulanların pre/probiyotikleri hastalarına önerme oranı ise %88 ile bilgi düzeyini yeterli bulmayan hekimlere göre anlamlı yüksek bulundu ( $p=0.001$ ). Hekimlerimizden mikrobiyota ve pre/probiyotikler hakkında araştırma yapan hekimlerimizin kendisi ve ailesinde pre/probiyotik kullanım oranı %87 ile araştırma yapmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). Çalışmadaki bulduğumuz bu sonuçlardan anlaşılıyor ki mikrobiyota hakkında okuyup araştırma yaptıkça hekimlerimizin bilgi düzeyi artmakta ve buna bağlı olarak probiyotiklerin birçok farklı hastalıkta gösterdiği faydaları öğrenmektedirler, bunun sonucunda daha sık ve gönül rahatlığıyla hem kendilerinde hem de hastalarında daha fazla şekilde kullanmaktadırlar.

Hekimlerin mikrobiyota hakkında araştırma yapma oranı %31.49 olarak bulundu. Bu beklediğimizden daha düşük bir orandı. Mikrobiyota hakkında araştırma yapma oranı uzman-öğretim görevlisi hekimlerde %49 ile araştırma görevlisi hekimlerdeki %30'e göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p=0.08$ ). Hekimlerimizin ünvanı ve mikrobiyota hakkında bilgi düzeyinde ise uzman-öğretim görevlisi hekimlerimizin ortalaması, araştırma görevlisi hekimlerin doğru ortalamasına göre anlamlı şekilde yüksek bulundu ( $p=0.046$ ). Bu elde ettiğimiz sonuçlarda gösteriyorki uzman-öğretim görevlisi hekimler araştırma görevlisi hekimlere göre daha fazla araştırma yapmakta ve buna bağlı olarak bilgi düzeyleri daha yüksek olmaktadır. Araştırma yapma ve okuma konusunda bu farkın oluşma sebebi, uzman ve öğretim görevlisi hekimlerin meslekte yıllar geçtikçe literatür

okuma alışkanlığına sahip olması ve bunun yanı sıra diğer bir sebep de araştırma görevlisi hekimlerin iş yoğunluğu ve nöbetler gibi sebeplerden dolayı araştırma yapacak zamanlarının daha az olmasına bağlı olabilir.

Bilgi düzeyi belirlemek için sorulan sorulardan en yüksek doğru cevaplanma oranına sahip soru %97.72 ile; “Düzensiz ve sık antibiyotik kullanımı mikrobiyotayı etkiler” sorusu olurken,” Diyabetik hastalarda bacteriodes/firmicutes oranının arttığı görülmektedir” bilgi cümlesinin yanlış olduğunu bilip soruyu doğru cevaplayan oranı %4.35 ile en düşük doğru cevaplanma oranına sahip soru olmuştur. Düzensiz antibiyotik kullanımının bağırsak düzenini bozduğu genel halk arasında bile sık bilinen bir bilgi olduğu için bu soruda beklediğimiz gibi çok yüksek doğru cevaplama olmuştur. Diyabetle ilgili soruda bu kadar düşük bir oran beklemediğimiz bir durumdu, özellikle bu soruda aile hekimleri, dahiliye ve diğer branşlar arasında doğru cevaplanma oranına bakıldığında en düşük oran %3 ile dahiliye kliniği hekimlerine aitti. Diyabetle en sık karşılaşılan branş olan dahiliye hekimlerinin en düşük oranda doğru cevaplama bizim için çok şaşırtıcı bir durum oldu. Yine bu soruya benzer şekilde düşük cevaplanan sorulardan; “Obez hastaların bağırsaklarında bifidobacterium oranının fazla olması sorumlu etkenlerden biri kabul edilmektedir”, cümlesini yanlış olduğunu bilip soruyu doğru cevaplayan oranı %14.61 idi, dahiliye hekimlerinin yine en sık karşılaştıkları durumlardan olan obezite ile alakalı bu soruyu doğru cevaplama oranı ise %13 olarak bulundu. Obezitede branşlara göre probiyotik kullanımına bakıldığında ise %3 oranıyla dahiliye kliniği hekimleri en düşük oranda probiyotik kullanan iki branşdan biri oldu. Diyabette ise probiyotik kullanım oranı dahiliye hekimlerinde %8 ile yine düşük bulunmuştur. Özellikle ağır sonuçlara yol açabilen ve klinik çalışmalarla mikrobiyotaya ilişkisi ispatlanmış diyabet ve obezite için, en sık karşılaşılan branş olan dahiliye hekimlerinin hem sorularda en az doğru cevaplama oranına, hem de şuanki aktif tedavilerinden daha basit ve önleyici tedavi olarak probiyotik kullanımına en düşük oranda sahip olması sebebi araştırılması gereken bir konudur.

Bilgi düzeyi belirlemek için sorulardan diğer bir dikkat çeken soru ise; “Mısır, soya ve şeker pancarı probiyotik gıdalardır”, cümlesinde bu besinlerin probiyotik gıdalar olmadığına hekimler tarafından bilinme oranı %40.58 olarak bulundu. Hastalarına pre/probiyotik öneren hekimlerde ise bu soruyu bilme oranı

%64 olarak bulundu. Probiyotik içeren doğal besinlerle ilgili bu soruda normal popülasyonda bile daha fazla bilinen bu doğal yiyeceklerin neler olduğu ya da olmadığı hekimler tarafından bu kadar az oranda bilinmesi beklemediğimiz bir sonuç oldu. Özellikle hastalarına öneren hekimlerin de üçte birinin bu besinleri bilmemesi şaşırtıcı bir diğer sonuçtu.

Anketteki sorulardan; “Annenin gebelikteki diyeti çocuğun mikrobiyotası üzerinde etkilidir” ve “Sezaryenle doğumda bebek vajinal floraya temas edemediği için bebeğin florası yeterli çeşitlilikte olmaz”, sorularının doğru cevaplama oranının çocuğu olma durumuna göre kıyaslama yaptığımızda, istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Çocuğu olanların daha yüksek ortalamayla bu soruyu doğru cevaplamasını beklerken bu sonuç bizim için şaşırtıcıydı. Bu iki soruda aile hekimleri, kadın hastalıkları ve doğum ile diğer branşlar şeklinde karşılaştırma yapıldı. Sezaryen sorusuna en düşük oranda doğru cevap kadın hastalıkları ve doğum kliniği hekimlerinden geldi. Bu konuyla ilgili branş olmasına rağmen en düşük oranda doğru cevap verilmiş olması bizim için çok şaşırtıcı bir durum oldu. “Annenin gebelikteki diyeti çocuğun mikrobiyotası üzerinde etkilidir” sorusunda ise pediatri, aile hekimleri ve diğer branş hekimleri arasında karşılaştırma yapıldı en düşük doğru cevap oranına sahip hekimler pediatri kliniği hekimleri oldu. Bunun yanında diğer bir soru olan; “Otizm ve alerjik hastalıklar mikrobiyotayla ilişkili hastalıklardır”, sorusu da en düşük oranda pediatri hekimleri tarafından doğru bilindi. En çok pediatriyi ilgilendiren hastalık ve konulardan olan bu sorularda en düşük bilgi düzeyine sahip olunması bizim için yine beklenmedik bir sonuç oldu.

Alerjik hastalıklarda branşlara göre pre-probiyotik kullanımına baktığımızda (Tablo 4.22). En yüksek oranda kullanım oranı göğüs hastalıkları kliniği hekimlerine aitken, en düşük kullanım oranına sahip branşlar dahiliye kliniği, acil kliniği, ve pediatri kliniği hekimlerine aittir. Özellikle yenidoğanlarda probiyotik kullanımının ilerisi için alerjik hastalıkları azalttığıyla ilgili güçlü çalışmalar olmasına rağmen, allerjik hastalıklar ve atopik dermatitle en çok karşılaşan ve ilgilenen branşlardan olan pediatri hekimlerinin bu hastalıklarda %6 oranında probiyotik kullanması bizim için yine şaşırtıcı bir sonuç oldu. Alerjik astım gibi hastalıklarla sıkça karşılaşan göğüs Hastalıkları hekimlerinin en çok pre-probiyotik kullandığı hastalıklardan birinin Alerjik hastalıklar olması beklediğimiz bir sonuçtu.



Hiperkolestrolemide en yüksek oranda pre-probiyotik kullanımı aile hekimliği kliniği, dahiliye kliniği ve kardiyoloji kliniği hekimlerine aitti (Tablo 4.25). Hiperkolestrolemi ile en çok ilgilenen ve karşılaşılan branşlardan olan dahiliye kliniği ve kardiyoloji kliniği hekimleri branşlar içinde hiperkolestrolemide en çok pre-probiyotik kullanan branşlar olmalarına rağmen iki branş için sırasıyla %8 ve %7 kullanım oranı olması tahmin ettiğimizden daha düşük oranlardı.

Yaptığımız çalışmada 33. soruda fekal mikrobiyota transferinin bilinip bilinmediği sorgulandı, bu soruyu bilen kişi ortalaması %75 olarak bulundu (Tablo 4.13). Dahiliye, gastroenteroloji, genel pratisten hekimleri arasında yapılan bir çalışmada fekal mikrobiyota transferinin bilinip bilinmediği sorgulanmış, hekimlerin %68.5 inin bildiği tespit edilmiş (236). İki çalışmada da sonuçlar benzerdi. Bununla birlikte diğer çalışmada dahiliye ve gastroenterologların çoğunlukta olmasına rağmen bizim çalışmamızda oranın daha yüksek çıkma nedeni olarak; diğer çalışmanın 2015 de yapılmış olması, bizim çalışmamızın ise 2019 da yapılmış olmasından dolayı arada geçen 4 yıllık sürede bilgi düzeyinin artmış olabileceği düşünüldü. Bunun yanında çalışmaların farklı ülkelerde yapılmış olmasında bu farka sebep olmuş olabilir.

Çalışmamızdaki sonuçlardan da görüldüğü gibi, birçok branş kendi alanlarını ilgilendiren mikrobiyata ile ilişkisi ispatlanmış konularda hem çok az bilgi düzeyine hem de çok düşük probiyotik kullanım oranına sahip. Bunun sebebi olarak branşlarda bu konularla ilgili eğitimlerin yetersiz olması ve güncel çalışmaların takip edimiyor olması düşünüldü.

Hekimlerin bilgi düzeyini ölçen dünya genelinde ya da ulusal bir ölçek olmadığı için ve literatürde bu kadar sayıda branşı kapsayan bilgi düzeylerini ölçen ve karşılaştıran başka çalışma olmadığı için bilgi düzeyleriyle ilgili başka bir çalışmayla karşılaştırma yapılamadı.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamıza katılan katılımcıların nerdeyse iki katı oranında kadın hekimler fazlaydı, yine evli hekim oranı bekar olanlardan daha fazlaydı. En fazla katılımcı aile hekimliği kliniğindendi. Katılımcılar arasında asistan sayısı uzman hekimlerin neredeyse 5 katıydı. Katılımcılarımızdan çocuğu olanlar olmayanların üçte biri kadardı.

Hekimlerin en yüksek oranda doğru cevapladığı sorular düzensiz ve sık antibiyotik kullanımının mikrobiyotayı olumsuz etkilediğiydi ve mikrobiyotanın ikinci beynimiz olduğu ile ilgili soruydu. Bu bilgiler mikrobiyota hakkında normal popülasyonun da kulak aşinalığı olduğu genel konulardı. Yine diğer en çok bilinen şeyler lactobasillus ve bifidobacteriumun faydalı bakteriler olduğuydu. Halk tarafından toplumda daha sık duyulan ve bilinen bilgilerin hekimler tarafından da en yüksek orana bilinen durumları. Daha ayrıntı bilgiler içeren ve mikrobiyotanın farklı hastalık ve durumlarla ilişkisini içeren bilgi ve sorularda bilgi düzeyleri daha değişkendi. Obez hastalarla bifidobacterium arasındaki ilişkiyle ilgili soruda ve diyabetik hastalarda bacteriodes/firmicutes ilişkili sorularda hekimlerin bilgi düzeyi çok düşük orandaydı. Özellikle bu hastalıkların ilişkili olduğunu düşündüğümüz klinik branş olan dahiliye abd hekimlerinin özellikle klinik çalışmalarla ilişkisi ispatlanmış diyabet ve obezite konularında diğer branşlara oranla düşük bilgi seviyesine sahip olması beklenmedik bir sonuçtu. Diğer beklenmedik sonuçlardan biride probiyotik içeren doğal besinlerle ilgili cümle ve sorularda hekimlerin bilgi düzeyi yarı yarıya civarındaydı, normal popülasyonda bile daha fazla bilinen bu doğal yiyeceklerin hekimler tarafından daha az bilinmesi beklemediğimiz bir durumdu.

Hekimlerimizin probiyotikleri yararlı bulma oranı çok yüksek oranda %93 bulundu. Bu kadar yüksek pre-probiyotikleri yararlı bulma oranına rağmen hekimlerin kendileri veya çocuklarında pre-probiyotik kullanma oranı sadece %38 olarak, hastalarına önerme oranı ise %76 olarak bulundu. Bu kadar yüksek oranda faydalı bulunmasına rağmen bu kadar düşük oranda probiyotiklerin kullanılması, sebebi araştırılması gereken şaşırtıcı bir durumdu.

Hekimlerimizin mikrobiyota hakkında araştırma yapma oranı da çok düşük oranda bulundu. Hekimler arasında uzman hekimler asistan hekimlere göre anlamlı olarak daha yüksek derecede araştırma yapmaktaydı.

Yine mikrobiyota hakkında araştırma yapan hekimlerimizin bilgi düzeyi ortalaması ve probiyotik kullanım oranları anlamlı derecede çok daha yüksek bulundu. Buradan anlaşılıyor ki konu hakkında araştırma yaptıkça ve probiyotikler hakkında daha fazla bilgilendikçe hekimler tarafından daha fazla ve rahatlıkla kullanıldığı görülmektedir.

Hekimlerimizin mikrobiyota hakkında bilgi düzeyine bakıldığında evli olan hekimlerimizin bilgi düzeyi bekar olanlara göre anlamlı yüksek bulundu. Yine çocuğu olan hekimlerin bilgi düzeyi olmayanlara göre anlamlı yüksek bulundu. Çocuğu olan hekimler daha fazla araştırma yaptığı için ve çocukların sık geçirdiği hastalıklardan olan gastroenteritte probiyotik çok kullanıldığı için bu konular hakkında daha bilgili olduğu düşünülür.

Hekimlerimiz tarafından probiyotiklerin en çok kullanıldığı hastalıklar gastroenterit ve irritable bağırsak sendromu olarak bulundu. Probiyotiklerin etkili olduğuyla ilgili çalışmalar bulunan obezite, diyabet, hiperlipidemi ve alerjik hastalıklar gibi hastalıklarda hekimlerimiz tarafından probiyotik kullanım oranı çok düşük bulunmuştur. Bazı hastalıkların branşlara göre kullanım oranında özellikle dahiliye ve yandallarını ilgilendiren obezite ve diyabette dahiliye tarafından kullanım oranı diğer bazı branşlardan da düşük oranda bulundu. En çok bu hastalıklarla karşılaşan branşlar olmasına rağmen, çok ciddi ve önemli sonuçlara sebep olan bu hastalıklarda, probiyotiklerin terapatik etkisiyle ilgili birçok güçlü çalışma yapılmasına rağmen bu kadar düşük oranda hem bilgi düzeyine sahip olunması hem de bu kadar düşük oranda kullanılması şaşırtıcı bir sonuçtu. Bir diğer probiyotiklerin etkili olduğu hastalık olan hiperkolestolemide ise hekimlerin probiyotik kullanım oranı çok düşüktü. Bu düşük orana rağmen bu hastalıklarda en çok probiyotik kullanan branşlar, hiperkolestolemi ile en çok karşı karşıya gelen Aile hekimliği, dahiliye ve kardiyoloji branşları oldu. Diğer bir probiyotiklerin tedavisinde etkisi olduğu düşünülen Alerjik hastalıklarda probiyotiklerin en çok kullanılma oranı, bu durumla en çok karşılaşan branşlardan biri olan göğüs hastalıkları hekimlerine aitti (%38) ve bu tahmin ettiğimiz bir sonuçtu. Ama allerjik hastalıklarla en çok karşılaşan

diğer bir branş olan pediatri hekimlerinin allerjik hastalıkda probiyotik kullanım oranı çok düşüktü (%6).

Hekimlerin bilgi düzeylerine bakıldığında en yüksek ortalamaya sahip olan branş Aile hekimliği kliniğindeki hekimler olduğu görüldü. Bunları sırasıyla FTR, pediatri, kadın doğum, dahiliye, acil, göğüs hastalıkları ve kardiyoloji takip etti. Branşlara göre bilgi düzeyi arasında anlamlı farklılıklar bulundu.

Sonuç olarak;

Son yıllarda mikrobiyotale ilgili yapılan çalışmalarda; birçok branşı ilgilendiren pek çok hastalığın hem önlenmesinde hem de tedavisinde mikrobiyota ve pre/probiyotiklerin önemli olduğu güçlü kanıtlarla gösterilmiştir. Bu kadar önemli hale gelmiş bir konuda hekimlerimizin beklenilenden daha düşük seviyede bilgi düzeyi, araştırma oranı ve kullanım oranına sahip olduğu bulundu.

Bununla ilgili yapılacak şeylerin başında tüm kliniklerdeki hekimlerimize mikrobiyota ile ilgili genel eğitimler verilmeli, bunun yanında her branşın en çok karşılaştığı ve ilgilendiği hastalıklarla ilgili o kliniklerce ayrıntılı şekilde eğitimler verilmeli ve o hastalıklar açısından hekimler literatür taraması yapmaya teşvik edilmelidir. Hekimlerin probiyotikleri yüksek oranda yararlı görmesine rağmen neden düşük oranlarda probiyotik kullandığı belirlenmeli bunun için gerekli önlemler alınmalı. Hekimler, hem kendi bilgilerini artırmalı hem de hastaları mikrobiyota ve pre/probiyotik besinler hakkında bilgilendirilmelidir. mikrobiyota ve pre-probiyotiklerin etkisi olduğu düşünülen hastalıklarla ilgili daha fazla sayıda çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Hamady, M., Knight, R., 2009. Microbial community profiling for human microbiome projects: tools, techniques, and challenges. *Genome Res.* 19, 1141–1152
2. Proctor, L.M., 2011. The human microbiome project in 2011 and beyond. *Cell Host Microbe* 10, 287–291
3. Human Microbiome Project C. A framework for human microbiome research. *Nature* 2012;486:215–21
4. Gevers D, Knight R, Petrosino JF, Huang K, McGuire AL, Birren BW, et al. The Human Microbiome Project: a community resource for the healthy human microbiome. *PLoS Biol* 2012;10:e1001377
5. Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics October 2011. *Journal of clinical gastroenterology.* 2012;46(6):468-81. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182549092. PubMed PMID: 22688142
6. Hidaka H, Eida T, Takizawa T, Tokunaga T, Tashiro Y. Effects of fructooligosaccharides on intestinal flora and human health. *Bifidobacteria and microflora.* 1986;5(1):37-50
7. Bottazzi, V., 1983. Food and feed production with microorganisms. *Biotechnology* 5, 315–363
8. Gibson, G.R., Roberfroid, M.B., 1995. Dietary modulation of the colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J. Nutr.* 125, 1401–1412
9. Ahmed, Z., Wang, Y., Ahmad, A., Khan, S.T., Nisa, M., Ahmad, H., Afreen, A., 2013a. Kefir and health: a contemporary perspective. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 53 (5), 422–434
10. Ahmed, Z., Wang, Y., Anjum, N., Ahmad, H., Ahmad, A., Raza, M., 2013b. Characterization of new exopolysaccharides produced by co-culturing of *L. kefirifaciens* with yoghurt strains. *Int. J. Biol. Macromol.* 59, 377–383

11. Tomasik, P.J, Tomasik, P, 2003. Probiotics and prebiotics. *Cereal Chem.* 80 (2), 113
12. Lederberg, J., McCray, A.T., 2001. Ome Sweet ‘Omics—a genealogical treasury of words. *Scientist* 15, 8
13. Peterson, J., Garges, S., Giovanni, M., et al., 2009. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res.* 19, 2317–2323
14. Berg, R., 1996. The indigenous gastrointestinal microflora. *Trends Microbiol.* 4, 430–435
15. MacDougall, R., 2012. NIH Human Microbiome Project defines normal bacterial makeup of the body. Available from: <http://www.nih.gov/news/health/jun2012/nhgri-13.html>
16. Belenguer, A., Holtrop, G, Duncan, S.H., et al., 2011. Rates of production and utilization of lactate by microbial communities from the human colon. *FEMS Microbiol. Ecol.* 77, 107–119
17. Eckburg, P.B., Relman, D.A., 2007. The role of microbes in Crohn’s disease. *Clin. Infect. Dis.* 44, 256–262
18. Damman, C.J., Miller, I., Surawicz, C.M., et al., 2012. The microbiome and inflammatory bowel disease: is there a therapeutic role for fecal microbiota transplantation. *Am. J. Gastroenterol.* 107 (10), 1452–1459
19. Armougom, M., Raes, J., Pelletier, E., et al., 2011. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 473, 174–180
20. Gordon, H.A., Pesti, L., 1971. The gnotobiotic animal as a tool in the study of host microbial relationships. *Bacteriol. Rev.* 35, 390–429
21. Reigstad, C.S., Kashyap, P.C., 2013. Beyond phylotyping: understanding the impact of gut microbiota on host biology. *Neurogastroenterol. Motil.* 25, 58–72
22. Xu, J., Gordon, J.I., 2003. Honor thy symbionts. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100, 10452–10459
23. Macfarlane, S., Macfarlane, G.T., 2003. Regulation of short-chain fatty acid production. *Proc. Nutr. Soc.* 62, 67–72

24. Nicholson, J.K., Holmes, E., Kinross, J., et al., 2012. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science* 336, 1262–1267
25. Flint, H.J., Bayer, E.A., Rincon, M.T., et al., 2008. Polysaccharide utilization by gut bacteria potential for new insights from genomic analysis. *Nat. Rev. Microbiol.* 6, 121–131
26. Musso, G., Gambino, R., Cassader, M., 2011. Interactions between gut microbiota and host metabolism predisposing to obesity and diabetes. *Annu. Rev. Med.* 62, 361–380
27. Topping, D.L., Clifton, P.M., 2001. Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides. *Physiol. Rev.* 81, 1031–1064.
28. Sokol, H., Pigneur, B., Watterlot, L., et al., 2008. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 105, 16731–16736
29. Cummings, J.H., Pomare, E.W., Branch, W.J., et al., 1987. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Gut* 28, 1221–1227
30. Zoetendal, E.G., Akkermans, A.D.L., Akkermans-van, V.W.M., et al., 2001. The host genotype affects the bacterial community in the human gastrointestinal tract. *Microb. Ecol. Health Dis.* 13, 129–134
31. Abubucker, S., Segata, N., Goll, J., et al., 2012. Metabolic reconstruction for metagenomic data and its application to the human microbiome. *PLoS Comput. Biol.* 8, e1002358
32. Bingham, S.A., Day, N.E., Luben, R., et al., 2003. Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. *Lancet* 361, 14.
33. Birkett, A.M., Jones, G.P., de Silva, A.M., et al., 1997. Dietary intake and faecal excretion of carbohydrate by Australians: importance of achieving stool weights greater than 150 g to improve faecal markers relevant to colon cancer risk. *Eur. J. Clin. Nutr.* 51, 625–632

34. Dodd, D.M.B., 1989. Reproductive isolation as a consequence of adaptive divergence in *Drosophila pseudoobscura*. *Evolution* 43, 1308–1311
35. Rosenberg, E., Zilber-Rosenberg, I., 2011. Symbiosis and development: the hologenome concept. *Birth Defects Res. C. Embryo Today* 93, 56–66
36. Bearfeld, C., Davenport, E.S., Sivapathasundaram, V., et al., 2002. Possible association between amniotic fluid micro-organism infection and microflora in the mouth. *BJOG* 109, 527–533
37. Machiels, K., Joossens, M., Sabino, J., et al., 2013. A decrease of the butyrate producing species *Roseburia hominis* and *Faecali-bacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut* 63, 1275–1283
38. Delzenne, N.M., Cani, P.D., 2011. Interaction between obesity and the gut microbiota: relevance in nutrition. *Annu. Rev. Nutr.* 31, 15–31
39. Waldecker, M., Kautenburger, T., Daumann, H., et al., 2008. Inhibition of histone-deacetylase activity by short-chain fatty acids and some polyphenol metabolites formed in the colon. *J. Nutr. Biochem.* 19, 587–593.
40. Sun, J., Mustaf, R., Cerda, S., et al., 2008. Lithocholic acid down-regulation of NF-kappaB activity through vitamin D receptor in colonic cancer cells. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 111, 37–40
41. Cani, P.D., Amar, J., Iglesias, M.A., et al., 2007. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 56, 1761–1772
42. Fei, N., Zhao, L., 2013. An opportunistic pathogen isolated from the gut of an obese human causes obesity in germfree mice. *ISME J.* 7, 880–884
43. Koeth, R.A., Wang, Z., Levison, B.S., et al., 2013. Intestinal microbiota metabolism of l-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat. Med.* 19, 576–585
44. Thomas, L.A., Veysey, M.J., Bathgate, T., et al., 2000. Mechanism for the transit-induced increase in colonic deoxycholic acid formation in cholesterol cholelithiasis. *Gastroenterology* 119, 806–815



45. Cipriani, S., Mencarelli, A., Palladino, G., Fiorucci, S., 2010 Apr. FXR activation reverses insulin resistance and lipid abnormalities and protects against liver steatosis in Zucker (fa/fa) obese rats. *J. Lipid Res.* 51 (4), 771–784
46. Myzak, M.C., Hardin, K., Yan, M., et al., 2006. Sulforaphane inhibits HDAC activity in prostate cancer cells, retards growth of PC3 xenografts, and inhibits HDAC activity in vivo. *FASEB J.* 20, 150.
47. Mazmanian, S.K., Round, J.L., Kasper, D.L., 2008. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. *Nature* 453, 620–625
48. Turnbaugh, P.J., Ley, R.E., Mahowald, M.A., et al., 2006. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 444, 1027–1031
49. Compare, D., Coccoli, P., Rocco, A., 2002. Gut–liver axis: The impact of gut microbiota on non alcoholic fatty liver disease. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 22, 471–476
50. Windle, H.J., Fox, A., Ni Eidhin, D., et al., 2000. The thioredoxin system of *Helicobacter pylori*. *J. Biol. Chem.* 275, 5081–5089
51. Moncada, D., Yu, Y., Keller, K., Chadee, K., 2000. *Entamoeba histolytica* cysteine proteinases degrade human colonic mucin and alter its function. *Arch. Med. Res.* 31, 224–225
52. Aristoteli, L.P., Willcox, M.D., et al., 2003. Mucin degradation mechanisms by distinct *Pseudomonas aeruginosa* isolates in vitro. *Infect. Immun.* 71, 5565–5575
53. Mack, D.R., Ahrne, S., Hyde, L., et al., 2003. Extracellular MUC3 mucin secretion follows adherence of *Lactobacillus* strains to intestinal epithelial cells in vitro. *Gut* 52, 827–833
54. Stecher, B., Hardt, W., 2008. The role of microbiota in infectious disease. *Trends Microbiol.* 16, 107–114
55. Jalanka-Tuovinen, J., Salonen, A., Nikkila, J., et al., 2011. Intestinal microbiota in healthy adults: temporal analysis reveals individual and common core and relation to intestinal symptoms. *PLoS One* 6, e23035

56. Johnston, B.C., Goldenberg, J.Z., Vandvik, P.O., et al., 2011. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst. Rev.* 11, CD004827
57. Vijay-Kumar, M., Aitken, J.D., Carvalho, F.A., et al., 2010. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking toll-like receptor 5. *Science* 328, 228–231
58. Rasic, J.L., Vujicic, I.F., Skrinjar, M., Vulic, M., 1992. Assimilation of cholesterol by some cultures of lactic acid bacteria and bifidobacteria. *Biotechnol. Lett.* 14 (1), 39–44
59. Backhed, F., 2011. Programming of host metabolism by the gut microbiota. *Ann. Nutr. Metab.* 58, 44–52
60. Biasucci, G., Benenati, B., Morelli, L., et al., 2008. Cesarean delivery may affect the early biodiversity of intestinal bacteria. *J. Nutr.* 138, 1796–1800
61. Jakobsson, H.E., Abrahamsson, T.R., Jenmalm, M.C., et al., 2014. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut* 63, 559–566
62. Moles, L., Gómez, M., Heilig, H., et al., 2013. Bacterial diversity in meconium of preterm neonates and evolution of their fecal microbiota during the first month of life. *PLoS One* 8, e66986
63. Lumbiganon, P., Laopaiboon, M., Gülmezoglu, M., et al., 2010. Method of delivery and pregnancy outcomes in Asia: the WHO global survey on maternal and perinatal health 2007–08. *Lancet* 375, 490–499
64. Okada, H., Kuhn, C., Feillet, H., et al., 2010. The ‘hygiene hypothesis’ for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clin. Exp. Immunol.* 160, 1–9
65. Dominguez-Bello, M.G., Costello, E.K., Contreras, M., et al., 2010. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 26, 11971–11975
66. Chen, X., D’souza, R., Hong, S.T., 2013. The role of gut microbiota in the gut-brain axis: current challenges and perspectives. *Protein Cell* 4, 403–414

67. McFall-Ngai, M, Hadfeld, M.G, Bosch, T.C., et al., 2013. Animals in a bacterial world, a new imperative for the life sciences. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 110, 3229–3236
68. Montiel-Castro, J., Gonzalez-Cervantes, R.M., Bravo-Ruiseco, G., et al., 2013. The microbiota-gut-brain axis: neurobehavioral correlates, health and sociality. *Front. Integr. Neurosci.* 7, 70
69. Domazet-Lošo, T., Tautz, D., 2008. An ancient evolutionary origin of genes associated with human genetic diseases. *Mol. Biol. Evol.* 25, 2699–2707
70. Keeling, P.J., Palmer, J.D., 2008. Horizontal gene transfer in eukaryotic evolution. *Nat. Rev. Genet.* 9, 605–618.
71. Hughes, D.T., Sperandio, V., 2008. Inter-kingdom signalling: communication between bacteria and their hosts. *Nat. Rev. Microbiol.* 6, 111–120
72. Moeller, A.H., Li, Y., Ngole, E.M., et al., 2014. Rapid changes in the gut microbiome during human evolution. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 111, 16431–16435
73. Brown, K., DeCoffe, D., Molcan, E., et al., 2012. Diet-induced dysbiosis of the intestinal microbiota and the effects on immunity and disease. *Nutrients* 4, 1095–1119
74. David, L.A., Maurice, C.F., Carmody, R.N., et al., 2014. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 505 (7484), 559–560
75. Ruengsomwong, S., Korenori, Y., Sakamoto, N., 2014. Senior thai fecal microbiota comparison between vegetarians and non-vegetarians using pcr-dgge and real-time PCR. *J. Microbiol. Biotechnol.* 24, 1026–1033
76. De Filippo, C., Cavalieri, D., Di Paola, M., et al., 2010. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107, 14691–14696
77. Sekirov, I., Russell, S., Caetano, L., 2010. Gut microbiota in health and disease. *Am. Physiol. Soc.* 90, 859–904
78. Craig, W.J., 2009. Health effects of vegan diets. *Am. J. Clin. Nutr.* 89, 1627–1633

79. Zimmer, J., Lange, B., Frick, J.S., et al., 2012. A vegan or vegetarian diet substantially alters the human colonic faecal microbiota. *Eur. J. Clin. Nutr.* 66, 53–60.
80. Shirin Moossavi<sup>1</sup>, Hamideh Salimzadeh<sup>1</sup>, Aezam Katoonizadeh<sup>1</sup>, Asal Mojarad<sup>1</sup>, Dorsa Merat<sup>1</sup>, Reza Ansari<sup>1</sup>, Homayoon Vahedi<sup>1\*</sup>, Shahin Merat<sup>1</sup>, Reza Malekzadeh<sup>1</sup> *Middle East Journal of Digestive Diseases/ Vol.7/ No.3/ July 2015*
81. Ussher, J.R., Lopaschuk, G.D., Arduini, A., 2013. Gut microbiota metabolism of l-carnitine and cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 231, 456–461
82. Soreide, K., 2008. Proteinase-activated receptor 2 (PAR-2) in gastrointestinal and pancreatic pathophysiology, inflammation and neoplasia. *Scand. J. Gastroenterol.* 43, 902–909.
83. Batista, B.J., Demengeot, J., Gordo, I., 2015. Adaptive immunity increases the pace and predictability of evolutionary change in commensal gut bacteria. *Nat. Commun.* 30, 8945
84. Wilcox, M.H., 2003. *Clostridium difficile* infection and pseudomembranous colitis. *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 17, 475–492
85. Hermann-Bank, M.L., Skovgaard, K., Stockmarr, A., et al., 2013. The gut microbiotassay: a high-throughput qPCR approach combinable with next generation sequencing to study gut microbial diversity. *BMC Genomics* 14, 788
86. Armougom, F., Henry, M., Vialettes, B., et al., 2009. Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in *Lactobacillus* in obese patients and methanogens in anorexic patients. *PLoS One* 4, e7125
87. Ley, R.E., Åckhed, F.B., Turnbaugh, P., et al., 2005. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102, 11070–11075
88. Costello, E.K., Gordon, J.I., Secor, S.M., et al., 2010. Postprandial remodeling of the gut microbiota in Burmese pythons. *ISME J.* 4, 1375–1385
89. Backhed, F., Ding, H., Wang, T., Hooper, et al., 2004. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101, 15718–15723

90. Draper K, Ley C, Parsonnet J (2017). A survey of probiotic use practices among patients at a tertiary medical centre. *Beneficial Microbes*, **8**: 345-351.
91. Riadura, V.K., Faith, J.J., Rey, F.E., et al., 2015. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science* 341, 1069–1070
92. Zivkovic, A.M., German, J.B., Lebrilla, C.B., et al., 2011. Human milk glyco-biome and its impact on the infant gastrointestinal microbiota. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 108, 4653–4658.
93. Fallani, M., Young, D., Scott, J., et al., 2010. Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breast-feeding, and antibiotics. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 51, 77–84
94. Schultz M., Baranchi A., Thurston L., Yu YC., Wang L., Chen J., Sapsford M., Chung J, Binsadiq M., Craig L., Wilkins B., McBride D., Herbison P. (2011) Consumer demographics and expectations of probiotic therapy in New Zealand: results of a large telephone survey. *N Z Med J.*, 124(1329):36-43
95. Clarke C, Black I, Stussman J, Barnes M, Nahin L (2015) Trends in the Use of Complementary Health Approaches Among Adults: United States, 2002–2012. *Natl Health Stat Report*, **79**: 1-16
96. Cummings, J.H., Macfarlane, G.T., Macfarlane, S., 2003. Intestinal bacteria and ulcerative colitis. *Curr. Issues Intest. Microbiol.* 4, 9–20
97. Heimesaat, M.M., Fischer, A., Siegmund, B., et al., 2007. Shifts towards pro-inflammatory intestinal bacteria aggravate acute murine colitis via toll like receptors 2 and 4. *PLoS One* 2, e662
98. O’Keefe, S.J.D., Chung, D., Mahmoud, N., et al., 2007. Why do African Americans get more colon cancer than Native Africans? *J. Nutr.* 137, 175–182
99. Fantin, V.R., St-Pierre, J., Leder, P., 2006. Attenuation of LDH-A expression uncovers a link between glycolysis, mitochondrial physiology, and tumor maintenance. *Cancer Cell* 9, 425–434
100. Berridge, M.V., Herst, P.M., Tan, A.S., 2010. Metabolic flexibility and cell hierarchy in metastatic cancer. *Mitochondrion* 10, 584–588

101. Marusyk, A., Polyak, K., 2010. Tumor heterogeneity: causes and consequences. *Biochim. Biophys. Acta.* 1805, 105–117
102. Sivan, A., Corrales, L., Hubert, N., et al., 2015. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science* 350, 1084–1089
103. De Flora, S., Bonanni, P., 2011. The prevention of infection-associated cancers. *Carcinogenesis* 32, 787–795
104. Parkin, D.M., 2006. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int. J. Cancer* 118, 3030–3044
105. Mager, D.L., 2006. Bacteria and cancer: cause, coincidence or cure? A review. *J. Transl. Med.* 4, 14
106. Aydın, M., Açıkgöz, İ., Şimşek, B. (2010). Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi öğrencilerinin probiyotik ürün tüketimlerinin ve probiyotik kavramının bilinme düzeyinin belirlenmesi. *Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi* 5(2):1-6
107. Yetişkin bireylerin probiyotik besinler hakkında bilgi düzeyi ve tüketim durumlarının belirlenmesi – Rabia Zeren- Yüksek Lisans Tezi Beslenme ve Diyetetik, İstanbul 2015
108. Flach, J., Dias, A. S. M., Rademaker, S. H. M., van der Waal, M. B., Claassen, E., & Larsen, O. F. A. Medical doctors' perceptions on probiotics: Lack of efficacy data hampers innovation. *PharmaNutrition*, 2017; 5(3), 103–108.  
<https://doi.org/10.1016/j.phanu.2017.06.004>
109. Arpa Zemzemoğlu, T. E., Uludağ, E., Uzun, S. (2019). Üniversite öğrencilerinin probiyotik bilgi düzeyi ve tüketim durumlarının belirlenmesi. *GIDA* (2019) 44 (1): 118-130 doi:10.15237/gida.GD18104
110. Ubraniak, C., Gloor, G.B., Brackstone, M., et al., 2016. The microbiota of breast tissue and its association with tumours. *Appl. Environ. Micro.* 82, 5039–5048
111. Newman, J.V., Kosaka, T., Sheppard, B.J., et al., 2001. Bacterial infection promotes colon tumorigenesis in *Apc*(Min/+) mice. *J. Infect. Dis.* 184, 227–230

112. Castellarin, M., Warren, R.L., Freeman, J.D., et al., 2011. *Fusobacterium nucleatum* infection is prevalent in human colorectal carcinoma. *Genome Res.* 22, 299.
113. Bouvard, V., Baan, R., Straif, K., et al., 2009. A review of human carcinogens—part B: biological agents. *Lancet Oncol.* 10, 321–322
114. Goodwin, A.C., DestefanoShields, C.E., Wu, S., et al., 2011. Polyamine catabolism contributes to enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*-induced colon tumorigenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 108, 15354–15359
115. Cavanna, L., Pagani, R., Seghini, P., et al., 2008. High grade B-cell gastric lymphoma with complete pathologic remission after eradication of *Helicobacter pylori* infection: report of a case and review of the literature. *World J. Surg. Oncol.* 6, 35
116. Lazcano-Ponce, E.C., Miquel, J.F., Munoz, N., et al., 2001. Epidemiology and molecular pathology of gallbladder cancer. *CA Cancer J. Clin.* 51, 349–364
117. Huang, J.Q., Sridhar, S., Chen, Y., et al., 1998. Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 114, 1169–1179
118. Burnett-Hartman, A.N., Newcomb, P.A., Potter, J.D., 2008. Infectious agents and colorectal cancer: a review of *Helicobacter pylori*, *Streptococcus bovis*, JC virus, and human papillomavirus. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 17, 2970–2979
119. Babajimopoulos M., Fotiadou E., Alexandridou E., and Nikolaidou AI. (2004) Consumer's knowledge on probiotics and consumption of these products in the city of Thessaloniki, Greece, In: Proceedings of the 9th Karlsruhe Nutrition Congress (edited by BFEL, Federal Research Centre for Nutrition and Food)
120. Wang, Y., Kasper, L.H., 2014. The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain Behav. Immun.* 38, 1–12
121. Mayer, E.A., 2011. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat. Rev. Neurosci.* 12, 453–466
122. Yabancı, N., Şimşek, I. (2007). Üniversite öğrencilerinin probiyotik ürün tüketim durumları. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni* 6(6): 449-454.

123. Khanna, S., Tosh, P.K., 2014. A clinician's primer on the role of the microbiome in human health and disease. *Mayo Clin. Proc.* 89, 107e14
124. Dinan, T.G., Stilling, R., Stanton, M., et al., 2015. Collective unconscious: How gut microbes shape human behavior. *J. Psychiatr. Res.* 63, 1–9
125. Petra, A.I., Panagiotidou, S., Hatzigelaki, E., et al., 2015. Gut-microbiota-brain axis and its effect on neuropsychiatric disorders with suspected immune dysregulation. *Clin. Ther.* 37, 984–995
126. Clarke, G., Grenham, S., Scully, P., et al., 2013. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol. Psychiatry* 18, 666–673
127. Desbonnet, L., Clarke, G., Shanahan, F., et al., 2014. Microbiota is essential for social development in the mouse. *Mol. Psychiatry* 19, 146–148
128. Lombardo, M.P., 2008. Access to mutualistic endosymbiotic microbes: an underappreciated benefit of group living. *Behav. Ecol. Sociobiol.* 62, 479–497
129. Bregman, N.J., Mcallister, H.A., 1983. Constraints on the Yerkes-Dodson law in skin temperature biofeedback. *Int. J. Neurosci.* 21, 183–189.
130. Sudo, N., Chida, Y., Aiba, Y., et al., 2004. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J. Physiol.* 558, 263–275
131. Bercik, P., Collins, S.M., 2014. The effects of inflammation, infection and antibiotics on the microbiota-gut-brain axis. *Adv. Exp. Med. Biol.* 817, 279–289
132. Myers, S.M., Johnson, C.P., 2007. Management of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 120, 1162–1182
133. Rapin, I., Tuchman, R.F., 2008. Autism: definition, neurobiology, screening, diagnosis. *Pediatr. Clin. North Am.* 55, 1129–1146
134. Beaudet, A.L., 2007. Autism: highly heritable but not inherited. *Nat. Med.* 13, 534–536
135. Onore, C., Careaga, M., Ashwood, P., 2011. The role of immune dysfunction in the pathophysiology of autism. *Brain Behav. and Immun.* 26, 383–392



136. Willing, B.P., Russell, Shannon L., Finlay, B., 2011. Shifting the balance: antibiotic effects on host–microbiota mutualism. *Nat. Rev. Microbiol.* 9, 233–243
137. Rea, M.C., Dobson, A., O’Sullivan, O., 2011. Effect of broad- and narrow-spectrum antimicrobials on *Clostridium difficile* and microbial diversity in a model of the distal colon. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 108, 4639–4644
138. Dominguez-Bello, M.G., De Jesus-Laboy, K.M., Shen, et al., 2016. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nat. Med.* 22, 250–253.
139. Bakken, J.S.S., Thomas, B., Lawrence, B.J., et al., 2011. Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 9, 1044–1049.
140. Borody, T.J., Campbell, J., 2011. Fecal microbiota transplantation: current status and future directions. *Exp. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 5, 653–655
141. Fujita, K., Hara, K., Saka, S., Miyake, T., Yamashita, M., Tsunostomi, Y., Mitsuoka, T., 1991. Effects of 4- $\beta$ -Dgalactosylsucrose (lactosucrose) on intestinal flora and its digestibility in humans. *J. Jpn. Soc. Starch Sci.* 38, 249–255
142. Senok, A.C., Ismaeel, A.Y., Botta, G.A., 2005. Probiotics: facts and myths. *Clin. Microbiol. Infect.* 11 (12), 958–966
143. Schrezenmeir, J., de Vrese, M., 2001. Probiotics, prebiotics, and synbiotics—approaching a definition. *Am. J. Clin. Nutr.* 73 (2), 361S–364S
144. Osmanagaoglu, O., Kiran, F., Ataoglu, H., 2010. Evaluation of in vitro probiotic potential of *Pediococcus pentosaceus* OZF isolated from human breast milk. *Probiotics Antimicrob. Proteins* 2 (3), 162–174
145. FAO/WHO, 2001. FAO/WHO Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk With Live Lactic Acid Bacteria (October)
146. Salminen, S., Gorbach, S., Lee, Y., Benno, Y., 1908. Human Studies on Probiotics: What is it Really Proven Today? *Lactic Acid Bacteria: Microbiology and*

Functional Aspects, third ed. Marcel Dekker Inc, New York, (Revised and Expanded, pp. 515–530)

147. Vibhute, V.M., Shelke, R.R., Chavan, S.D., Nage, S.P., 2011. Effect of probiotics supplementation on the performance of lactating crossbred cows. *Vet. World* 4, 557–561
148. Chaucheyras, F., Durand, H., 2010. Probiotics in animal nutrition and health. *Benef. Microbes* 25, 3–9
149. Majarmaa, H., Isolauri, E., 1997. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 99, 179–186
150. Bengmark, S., 2012b. Nutrition of the critically ill—emphasis on liver and pancreas. *Hepatobiliary Surg. Nutr.* 1(1), 25–52
151. Pronio, A., Montesani, C., Butteroni, C., Vecchione, S., Mumolo, G., Vestri, A., Vitolo, D., Boirivant, M., 2008. Probiotic administration in patients with ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis is associated with expansion of mucosal regulatory cells. *Inflamm. Bowel Dis.* 14, 662–668
152. Dupont, M., Minekus, M., Alming, M., Alvito, P., Ballance, S., Bohn, T., Bourlieu, C., Carrière, F., Boutrou, R., Corredig, D., Dufour, C., Egger, L., Golding, M., Karakaya, S., Kirkhus, B., Feunteun, S.L., Lesmes, U., Macierzanka, A., Mackie, A., Marze, S., McClements, D.J., Ménard, O., Recio, I., Santos, C.N., Singh, R.P., Vegarud, G.E., Wickham, M.S.J., Weitschies, W., Brodkorb, A., 2014. A standardised static in vitro digestion method suitable for food—an international consensus. *Food Funct.* 5, 1113–1124
153. Szajewska, H., Mrukowicz, J.Z., 2001. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 33 (Suppl. 2), S17–S25
154. Hickson, M., 2011. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infection. *Ther. Adv. Gastroenterol.* 4, 185–197
155. Zhang, M.M., Cheng, J.Q., Lu, Y.R., Yi, Z.H., Yang, P., Wu, X.T., 2016. Use of pre-, pro- and synbiotics in patients with acute pancreatitis: a metaanalysis. *World J. Gastroenterol.* 16 (31), 3970–3978

156. McCarthy, J., O'Mahony, L., O'Callaghan, L., Sheil, B., Vaughan, E.E., Fitzsimons, N., Fitzgibbon, J., O'Sullivan, G.C., Kiely, B., Collins, J.K., Shanahan, F., 2003. Double blind, placebo controlled trial of two probiotic strains in interleukin 10 knockout mice and mechanistic link with cytokine balance. *Gut* 52, 975–980
157. Tsang, Y.H., Lamb, A., Romero-Gallo, J., 2010. *Helicobacter pylori* CagA targets gastric tumor suppressor RUNX3 for proteasome-mediated degradation. *Oncogene* 29 (41), 5643–5650
158. Vonk, R.J., Al-Lahham, S.H., Peppelenbosch, M.P., Roelofsen, H., Venema, K., 2012. Biological effects of propionic acid in humans: metabolism, potential applications and underlying mechanisms. *Biochim. Biophys. Acta* 1801, 1175–1183
159. Pacifico, L., Osborn, J.F., Tromba, V., Romaggioli, S., Bascetta, S., Chiesa, C., 2014. *Helicobacter pylori* infection and extragastric disorders in children: a critical update. *World J. Gastroenterol.* 20, 1379–1401.
160. Anandharaj, M., Sivasankari, B., Rani, R.P., 2014. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on hypercholesterolemia: a review. *Chin. J. Biotechnol.* 2014, 1–7
161. Maleki, D., Homayouni, A., Khalili, L., Golkhalkhali, B., 2016. Probiotics in cancer prevention, updating the evidence. In: Preedy, V.R., Watson, R.R. (Eds.), *Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics*. Academic Press, London, UK
162. de Oliveira, M.E.G., Garcia, E.F., de Oliveira, C.E.V., Gomes, A.M.P., Pintado, M.M.E., Madureira, A.R.M.F., da Conceicao, M.L., do Egypto Queiroga, R.C.R., de Souza, E.L., 2014. Addition of probiotic bacteria in a semi-hard goat cheese (coalho): survival to simulated gastrointestinal conditions and inhibitory effect against pathogenic bacteria. *Food Res. Int.* 64, 241–247
163. Sanz, Y., Rastmanesh, R., Agostoni, C., 2013. Understanding the role of gut microbes and probiotics in obesity: how far are we? *Pharmacol. Res.* 69, 144–155
164. Shah, N.P., 2007. Functional cultures and health benefits. *Int. Dairy J.* 17, 1262–1277

165. B. Gelmez Taş ve ark., *Sağlık Çalışanları İle Mikrobiyota ve Probiyotik Üzerine Kesitsel Çalışma 2018*
166. McFarland, L.V., 2007. Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea. *Travel Med. Infect. Dis.* 5, 97–105.
167. Szajewska, H., Mrukowicz, J.Z., 2001. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 33 (Suppl. 2), S17–S25.
168. de Vrese, M., Marteau, P.R., 2007. Probiotics and prebiotics: effects on diarrhea. *J. Nutr.* 137, 803S–811S.
169. Preedy, V.R., Watson, R.R., 2016. Probiotics, prebiotics and synbiotics, second ed. Langford, London
170. Chukwu E, Nwaokorie FO, Yisau J, Coker A. 2015. Assessment of the Knowledge and Perception of Probiotics among Medical Science Students and Practitioners in Lagos State. *BJMMR*; 5(10): 1239-1246.
171. Lovell, D.M.W., Taylor, J., Zwart, A., Helliwell, C., 2010. Compositions can constraints on omics data lead analyses astray? CSIRO Report Number: EP10994. Dickson, ACT: CSIRO
172. Wasilewski, A., Zielin'ska, M., Storr, M., Fichna, J., 2015. Beneficial effects of probiotics, prebiotics, synbiotics, and psychobiotics in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 21, 1674–1682
173. Prantera, C., Pallone, F., Brunetti, G., Cottone, M., Miglioli, M., 1992. Oral 5-aminosalicylic acid (Asacol) in the maintenance treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 103 (2), 363–368
174. Fedorak, R.N., Rioux, K.P., 2006. Probiotics in the treatment of inflammatory bowel disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 40, 260–263
175. Chitkara, D.K., Montgomery, R.K, Grand, R.J., Büller, H.A., 2005. Lactose intolerance. Available from: [www.uptodate.com; https://sites.ualberta.ca/~loewen/Medicine/GIM%20Residents%20Core%20Reading/14%20&%20HYDROGEN%20BREATH%20TESTS/Lactose%20Intolerance.htm](http://www.uptodate.com;https://sites.ualberta.ca/~loewen/Medicine/GIM%20Residents%20Core%20Reading/14%20&%20HYDROGEN%20BREATH%20TESTS/Lactose%20Intolerance.htm)

176. Troelsen, J.T., 2005. Adult-type hypolactasia and regulation of lactase expression. *Biochim. Biophys. Acta* 1723, 19–32
177. Rastall, R.A., 2004. Bacteria in the gut: friends and foes and how to alter the balance. *J. Nutr.* 134, 2022–2026
178. Bolton, M., van der Straten, A., Cohen, C.R., 2015. Probiotics: potential to prevent HIV and sexually transmitted infections in women. *Sex. Transm. Dis.* 35, 214–225
179. Ahmad, A., Munir, B., Abrar, M., Bashir, S., Adnan, M., Tabassum, T., 2012. Perspective of  $\beta$ -glucan as functional ingredient for food industry. *J. Nutr. Food Sci.* 2, 133
180. Thushara, R.M., Gangadaran, S., Solati, Z., Moghadasian, M.H., 2016. Cardiovascular benefits of probiotics: a review of experimental and clinical studies. *Food Funct.* 7 (2), 632–642
181. Ejtahed, H., Mohtadinia, J., Homayouni Rad, A., Niafar, M., Asghari Jafarabadi, M., Mofid, V., 2011. The effects of probiotic and conventional yoghurt on diabetes markers and insulin resistance in type 2 diabetic patients: a randomized controlled clinical trial. *Iran. J. Endocrinol. Metab.* 13, 112–120
182. Sun, J., Buys, N., 2016. Glucose- and glycaemic factor-lowering effects of probiotics on diabetes: a meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Br. J. Nutr.* 7, 1167–1177
183. Bäckhed, F., Fraser, C., Ringel, Y., Sanders, M., Sartor, R., Sherman, P., Versalovic, J., Young, V., Finlay, B., 2012. Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications. *Cell Host Microbe* 12, 611–622
184. Zhu, D., Chen, X., Wu, J., Ju, Y., Feng, J., Lu, G., Ouyang, M., Ren, B., Li, Y., 2012. Effect of perioperative intestinal probiotics on intestinal flora and immune function in patients with colorectal cancer. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 32, 1190–1193, (in Chinese).
185. Hayat, I., Ahmad, A., Ahmed, A., Khalil, S., Gulfranz, M., 2014. Exploring the potential of red kidney beans (*Phaseolus vulgaris* L.) to develop protein based product for food applications. *J. Anim. Plant Sci.* 24 (3), 860–868

186. Rastall, R., Maitin, V., 2002. Prebiotics and synbiotics: towards the next generation. *Curr. Opin. Biotechnol.* 13, 490–496
187. Gibson, G.R., Probert, H.M., Van Loo, J., Rastall, R.A., Roberfroid, M., 2004. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutr. Res. Rev.* 17, 259–275
188. Hayakawa, M., Asahara, T., Ishitani, T., Okamura, A., Nomoto, K., Ganda, S., 2012. Synbiotic therapy reduces the pathological Gram-negative rods caused by an increased acetic acid concentration in the gut. *Dig. Dis. Sci.* 57 (10), 2642–2649
189. Kohmoto, T., Tsuji, K., Kaneko, S.M., Fukui, F., Takaku, H., Nakagawa, Y., I.T., Kobayashi, S., 1992. Metabolism of <sup>13</sup>C-isomaltooligosaccharides in healthy men. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 56, 937–940
190. Sangeetha, P.T., Ramesh, M.N., Prapulla, S.G., 2005. Recent trends in the microbial production, analysis and application of fructooligosaccharides. *Trends Food Sci. Technol.* 16, 442–457
191. Okazaki, M., Fujikawa, S., Matsumoto, N., 1990. Effect of xylooligosaccharide on the growth of bifidobacteria. *Bifidobact. Microflora* 9, 77–86
192. Villamiel, M., Montilla, A., Olano, A., Corzo, N., 2014. Production and bioactivity of oligosaccharides derived from lactose. In: Moreno, J., Sanz, M.L. (Eds.), *Food Oligosaccharides: Production, Analysis and Bioactivity*. Wiley-Blackwell IFT Press, Chichester, pp. 137–167
193. Alander, M., Matteo, J., Kneifel, W., Johansson, M., Kogler, B., Crittenden, R., Mattila-Sandholm, T., Saarela, M., 2001. Effect of galacto-oligosaccharide supplementation on human faecal microflora and on survival and persistence of *Bifidobacterium lactis* Bb-12 in the gastrointestinal tract. *Int. Dairy J.* 11, 817–825.
194. Yamada, H., Itoh, K., Morishita, Y., Taniguchi, H., 1993. Structure and properties of oligosaccharides from wheat bran. *Cereal Foods World* 38, 490–492
195. Jones, C.A., Holt, P.G., 2000. The development of the immune system during pregnancy and early life. *Allergy* 55, 688–697

196. Ahmad, A., Anjum, F.M., Zahoor, T., Nawaz, H., Ahmed, Z., 2010. Extraction and characterization of  $\beta$ -glucan from oat for industrial utilization. *Int. J. Biol. Macromol.* 46 (3), 304–309
197. Akatsu, H., Nagafuchi, S., Kurihara, R., Okuda, K., Kanesaka, T., Ogawa, N., Kanematsu, T., Takasugi, S., Yamaji, T., Takami, M., Yamamoto, T., Ohara, H., Maruyama, M., 2016. Enhanced vaccination effect against influenza by prebiotics in elderly patients receiving enteral nutrition. *Geriatrics Gerontol. Int.* 16, 205–213.
198. Bindels, L.B., Beck, R., Schakman, O., Martin, J.C., De Backer, F.C., Sohet, F.M., 2015. Restoring specific lactobacilli levels decreases inflammation and muscle atrophy markers in an acute leukemia mouse model. *PLoS One* 7, 7971
199. Andersson, A.F., Abrahamsson, T.R., Jakobsson, H.E., Björkstén, B., Engstrand, L., Jenmalm, M.C., 2013. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. *Clin. Exp. Allergy* 44 (6), 842–850
200. Collado, M.C., Isolauri, E., Salminen, S., Sanz, Y., 2009. The impact of probiotic on gut health. Development and application of an in vitro methodology to determine the transit tolerance of potentially probiotic *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* species in the upper human gastrointestinal tract. *Curr. Drug Metab.* 10, 68–78
201. Madjd, A., 2016. Comparison of the effect of daily consumption of probiotic compared with low-fat conventional yogurt on weight loss in healthy obese women following an energy-restricted diet: a randomized controlled trial. *Am. J. Clinical Nutr.* 103 (2), 323–329
202. Bomhof, D.C., Saha, D.T., Reid, A.P., Raylene, A., Reimer, I., 2014. Combined effects of oligofructose and *Bifidobacterium animalis* on gut microbiota and glycemia in obese rats. *Obesity* 22, 763–771
203. Cani, P.D., Delzenne, N.M., 2009. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Curr. Pharm. Dis.* 15, 1546–1558
204. Altındış M, İnci MB, Elmas B, Şahin EÖ, Kahraman EP, Karagöz R, Küçük-kara G, Altındış S, Aile Hekimleri, Pediatristler Ve Eczacıların Probiyotik Kulla-

nımları Hakkında Bilgi, Tutum Ve Davranışları J Biotechnol and Strategic Health Res. 2018;2(2):108-116.

205. Blei, A., Cordoba, J., 2001. Hepatic encephalopathy. Am. J. Gastroenterol. Roenterol. 96, 1968–1976
206. Weissenborn, K., Ennen, J.C., Schomerus, H., Ruckery, N., Hecker, H., 2001. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. J. Hepatol. 34, 768–773
207. Bongaerts, G.P.A., Severijnen, R.S.V.M., 2004. The beneficial, antimicrobial effect of probiotics. Med. Hypotheses 56, 174–177
208. Kumar, M., Kumar, A., Nagpal, R., Mohania, D., Behare, P., Verma, V., Kumar, P., Poddar, D., Aggarwal, P.K., Henry, C.J., Jain, S., Yadav, H., 2010. Cancer-preventing attributes of probiotics: an update. Int. J. Food Sci. Nutr. 61, 473–496
209. Zhu, Y., Michelle Luo, T., Jobin, C., Young, H.A., 2011. Gut microbiota and probiotics in colon tumorigenesis. Cancer Lett. 309, 119–127
210. Ahmad, A., Anjum, F.M., Zahoor, T., Nawaz, H., 2009b. Extraction of  $\beta$ -glucan from oat and its interaction with glucose and lipoprotein profile. Pak. J. Nut. 8 (9), 1486–1492
211. Hsu, P.I., Wu, D.C., Chen, A., 2008. Quadruple rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection after two treatment failures. Eur. J. Clin. Investig. 38 (6), 404–409
212. Liong, M.T., 2007. Probiotics: a critical review of their potential role as antihypertensives, immune modulators, hypocholesterolemic, and perimenopausal treatments. Nutr. Rev. 65, 316–328
213. Abrams, S.A., Griffn, I.J., Hawthorne, K.M., Liang, L., Gunn, S.K., Darlington, G., Ellis, K.J., 2005. A combination of prebiotic short- and long-chain inulin-type fructans enhances calcium absorption and bone mineralization in young adolescents. Am. J. Clin. Nutr. 82, 471–476
214. Narayanan, R., 2013. Current legislations on probiotic products. J. Agric. Sci. 1, 18–24



215. Gorbach, S.I., 1984. The effect of milk and *Lactobacillus* feeding on human intestinal bacterial enzyme activity. *Am. J. Clin. Nutr.* 39, 756–761
216. Langen, L., Cao, L.Q., Sheldon, R.A., 2009. Immobilised enzymes: carrier-bound or carrier-free? *Curr. Opin. Biotechnol.* 14, 387–394
217. Gruber, C., van Stuijvenberg, M., Mosca, F., Moro, G., Chirico, G., Braegger, C.P., Riedler, J., Boehm, G., Wahn, U., MIPS 1 Working Group, 2010. Reduced occurrence of early atopic dermatitis because of immunoactive prebiotics among low-atopy-risk infants. *J. Allergy Clin. Immunol.* 126 (4), 791–797
218. Charalampopoulos, D., Rastall, R.A., 2012. Prebiotics in foods. *Curr. Opin. Biotechnol.* 23, 187–191
219. Ahmad, A., Anjum, F.M., Zahoor, T., Din, A., Nawaz, H., 2009a. Physicochemical and functional properties of barley  $\beta$ -glucan as affected by different extraction procedures. *Int. J. Food Sci. Technol.* 44, 181–187
220. Rosburg, V., Boylston, T., White, P., 2010. Viability of bifidobacteria strains in yogurt with added oat beta-glucan and corn starch during cold storage. *J. Food Sci.* 75, 439–444
221. Abid, A., Davies, S.J., Wainess, P., Emery, M., Castex, M., Giacchini, G., Carnevali, O., Bickerdike, R., Romero, J., Merrifield, D.L., 2013. Dietary symbiotic application modulates Atlantic salmon (*Salmo salar*) intestinal microbial communities and intestinal immunity. *Fish Shellfish Immunol.* 35, 1948–1956
222. Cerezuela, R., Meseguer, J., Esteban, M.Á., 2013. Effects of dietary inulin, *Bacillus subtilis* and microalgae on intestinal gene expression in gilthead seabream (*Sparus aurata* L.). *Fish Shellfish Immunol.* 34, 843–848
223. WGO (2017) World Gastroenterology Organisation Global Guidelines, Probiotics and Prebiotics.

## 8. EKLER

### 8.1. ANKET FORMU

#### Ankara Şehir Hastanesinde Çalışan Hekimlerin Mikrobiyata Hakkında Bilgi Düzeyleri, Pre/Probiyotik Kullanımı Hakkında Tutum ve Düşünceleri

Bu çalışma Ankara Şehir Hastanesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı'na yürütülmektedir. Çalışmanın amacı Ankara Şehir Hastanesinde çalışan hekimlerin özellikle son yıllarda popüler olan mikrobiyata hakkında bilgi düzeyini belirlemek ve pre/probiyotik kullanım tercihlerini öğrenmektir. Elde edilen bilgiler sadece bilimsel amaçlıdır ve üçüncü şahıslarla paylaşılmayacaktır.

#### DEMOGRAFİK BİLGİLER

1. CİNSİYETİNİZ :  
(X) 1.KADIN (X) 2.ERKEK
2. YAŞINIZ : .....
3. MEDENİ DURUMUNUZ :  
(X) 1.EVLİ (X) 2.BEKAR (X) 3.BOŞANMIŞ
4. ÜNVANINIZ :  
(X) 1.ASİSTAN DOKTOR (X) 2.UZMAN-ÖĞR GÖREVLİSİ
- 5.BRANŞINIZ :  
(X) 1.AİLE HEKİMLİĞİ (X) 5. KARDİYOLOJİ  
(X) 2.DAHİLİYE (X) 6. PEDİATRİ  
(X) 3. GÖĞÜS HASTALIKLARI (X) 7. ACİL  
(X) 4. KADIN DOĞUM (X) 8. FTR
6. MESLEKTE KAÇINCI YILINIZ : .....
7. ÇOCUĞUNUZ VARMI? :  
(X) 0. YOK (X) 1. VAR

## PRE/PROBİYOTİK TERCİHLERİ

8. Pre/probiyotikler ve mikrobiyata hakkında bilgi düzeyinizi yeterli buluyor musunuz?

(X) 0.HAYIR (X) 1. EVET (X) 2. FİKRİM YOK

9. Pre/probiyotiklerin yararlı olduğunu düşünüyor musunuz?

(X) 0.HAYIR (X) 1. EVET (X) 2. FİKRİM YOK

10. Pre/probiyotikleri kendiniz veya çocuğunuz için kullanıyor musunuz?

(X) 0.HAYIR (X) 1. EVET (X) 2. FİKRİM YOK

11. Pre/probiyotikleri hastalarınıza öneriyor musunuz?

(X) 0.HAYIR (X) 1. EVET (X) 2. FİKRİM YOK

12. Pre/probiyotik önerdiğiniz hastalarınızda veya kendiniz kullandığınızda beklediğiniz faydayı görüyor musunuz ?

(X) 0.HAYIR (X) 1. EVET (X) 2. FİKRİM YOK

13. Mikrobiyata ve pre/probiyotikler hakkında araştırma yapıyor musunuz?

(X) 0.HAYIR (X) 1. EVET (X) 2. FİKRİM YOK

14. Hastalarınıza mikrobiyata hakkında bilgi veriyor musunuz?

(X) 0.HAYIR (X) 1. EVET (X) 2. FİKRİM YOK

15. Pre/probiyotikleri en çok hangi durumlarda kullanıyorsunuz? (birden fazla şık işaretleyebilirsiniz)

(X) 1. GASTROENTERİT (X) 5. OBEZİTE  
(X) 2. İRRİTABLE BARSAK SENDROMU (X) 6. DİYABET  
(X) 3. ALLERJİK HASTALIKLAR (X) 7.HİPERKOLESTROLEMİ  
(X) 4. İNFLAMATUAR BARSAK HAST (X) 8. DİĞER

## MİKROBİYATA HAKKINDA BİLGİ DÜZEYİ

16. Barsaklar içerdiği nöron sayısı, ürettiği nörotransmitter ve salgıladığı hormonlarla, ikinci beynimiz olarak kabul edilmektedir.

(X) 0.DOĞRU (X) 1.YANLIŞ (X) 2.FİKRİM YOK

17. Mikrobiyotanın toplam genetik materyal içeriğinin (mikrobiyom), vücut hücrelerimizin yarısı kadar olduğu tahmin edilmektedir.

(X) 0.DOĞRU (X) 1.YANLIŞ (X) 2.FİKRİM YOK

18. Prebiyotikler sindirim sisteminde sindirime uğramayan ve faydalı bakterilerin besin kaynağı olan maddelerdir.

(X) 0.DOĞRU (X) 1.YANLIŞ (X) 2.FİKRİM YOK

19. Probiyotik İçerisinde İnülin ve trans-galakto-oligosakaritler bulunduran destekleyici gıdalardır.

(X) 0.DOĞRU (X) 1.YANLIŞ (X) 2.FİKRİM YOK

20. Sinbiyotikler hem faydalı barsak bakterilerinin hem de onların besin olarak kullanacağı maddeleri birlikte içeren ürünlerdir.

(X) 0.DOĞRU (X) 1.YANLIŞ (X) 2.FİKRİM YOK

21. İnsanlarda barsak florası 12 yaş civarında stabil hale gelir.

(X) 0.DOĞRU (X) 1.YANLIŞ (X) 2.FİKRİM YOK

22. Annenin gebelikteki diyeti çocuğun mikrobiyotası üzerinde etkilidir

(X) 0.DOĞRU (X) 1.YANLIŞ (X) 2.FİKRİM YOK

23. Sezeryanla doğumda bebek vajinal floraya temas edemediği için bebeğin florası yeterli çeşitlilikte olmaz.

(X) 0.DOĞRU (X) 1.YANLIŞ (X) 2.FİKRİM YOK

24. Fusobacterium ve eubacterium barsak florasındaki zararlı bakterilerdendir.

(X) 0.DOĞRU (X) 1.YANLIŞ (X) 2.FİKRİM YOK

25. Bifidobacterium ve lactobasillum barsak florasındaki faydalı bakterilerdendir.

(X) 0.DOĞRU (X) 1.YANLIŞ (X) 2.FİKRİM YOK

26. Mısır, soya, şeker pancarı probiyotik gıdalardandır.

(X) 0.DOĞRU (X) 1.YANLIŞ (X) 2.FİKRİM YOK

27. Soğan. Sarımsak, soğuk sıkım zeytin yağı bifidojenik gıdalardandır.

(X) 0.DOĞRU (X) 1.YANLIŞ (X) 2.FİKRİM YOK

28. Düzensiz ve sık antibiyotik kullanımı mikrobiyatayı olumsuz etkiler.

(X) 0.DOĞRU (X) 1.YANLIŞ (X) 2.FİKRİM YOK

29. Diyabetik hastalarda bacteriodes/ firmicutes oranının arttığı görülmektedir.

(X) 0.DOĞRU (X) 1.YANLIŞ (X) 2.FİKRİM YOK

30. Otizm ve alerjik hastalıklar mikrobiyata ile ilişkisi olduğu düşünülen hastalıklardandır.

(X) 0.DOĞRU (X) 1.YANLIŞ (X) 2.FİKRİM YOK

31. Prebiyotiklerin influenxa enfeksiyonu ve hepatik ensefalopati gelişimini önlediğiyle ilgili çalışmalar mevcuttur.

(X) 0.DOĞRU (X) 1.YANLIŞ (X) 2.FİKRİM YOK

32. Obez hastaların barsaklarında bifidobacterium oranının fazla olması sorumlu etkenlerden biri kabul edilmektedir

(X) 0.DOĞRU (X) 1.YANLIŞ (X) 2.FİKRİM YOK

33. Fekal mikrobiyata transfüzyonu barsak florasını düzenlemek için kullanılan yöntemlerden biridir.

(X) 0.DOĞRU (X) 1.YANLIŞ (X) 2.FİKRİM YOK



34. Çevremizde yaşayan insanların mikrobiyatası, bizim mikrobiyatamızı etkilemez.

(X) 0.DOĞRU (X) 1.YANLIŞ (X) 2.FİKRİM YOK

35. Barsak floramızdaki baskın bakteri türü bizim canımızın istediği ve yediğimiz şeylerin tercihini etkiler.

(X) 0.DOĞRU (X) 1.YANLIŞ (X) 2.FİKRİM YOK

## 8.2. ETİK KURUL ONAY FORMU

 ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ (AYBÜ) 

**ETİK KURULU**  
**PROJE ONAY BELGESİ**

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Fakültesi/Enstitüsü... Filt. Uzmanı A.D. bölümü akademisyenlerinden /  
öğrencilerinden... ÖZGE AR 'in, Ankara Şehir Hastanesi ve AYBÜ  
ve kurumların malî ve bütçe hâkimliği bilgisi... proje kullanımı hakkında tutun  
araştırması değerlendirilmiştir. (Bu kısım başvuru sahibi tarafından doldurulmalıdır)

Proje etik açısından uygun bulunmuştur.

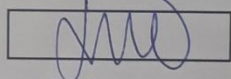
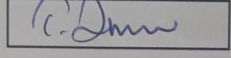
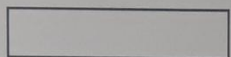
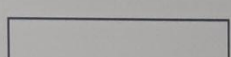
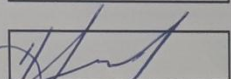
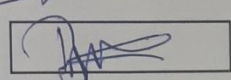
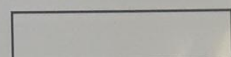
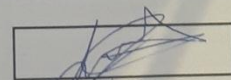
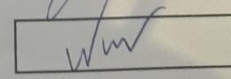
Proje etik açısından geliştirilmesi gerekmektedir.

Proje etik açısından uygun bulunmamıştır.

<b>AYBÜ ETİK KURULU KARARI</b> (Etik Kurul tarafından doldurulacaktır)	
Araştırma kodu (Yıl – Araştırma sıra no)	<u>2019 - 429</u>
Başvuru formunun Etik Kurula ulaştığı tarih	<u>11.10.2019</u>
Etik Kurul Karar toplantı tarihi ve karar no	<u>16.10.2019 - 90</u>
Yer	Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Esenboğa Külliyesi
Katılımcılar	Formda imzası bulunan üyelerimiz toplantıya katılmıştır.

**KURUL BAŞKANI, BAŞKAN YARDIMCISI VE ÜYELER:**

**İMZA**

Prof. Dr. Cem Şafak ÇUKUR	Üye	
Prof. Dr. Tekin AKDEMİR	Üye	
Prof. Dr. Muharrem KILIÇ	Üye	
Doç. Dr. Özge GÖKBULUT ÖZDEMİR	Üye	
Doç. Dr. Behlül TOKUR	Üye	
Doç. Dr. Birgül ÖZKAN	Üye	
Dr. Öğr. Üyesi Şule KAYA	Üye	
Dr. Öğr. Üyesi Ertuğrul DEMİRDEL	Üye	
Dr. Öğr. Üyesi Nimet YILDIRIM TİRGİL	Üye	

9