

2. Basım

ANESTEZİ TEKNİKER/TEKNİSYENLERİ İÇİN MESLEKİ UYGULAMALAR

Prof. Dr. Sinem Sarı

Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Aydın

Prof. Dr. Nil Kaan

Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Aydın

Prof. Dr. Betül Kozanhan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Konya

Doç. Dr. Mehmet Akif Yazar

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Konya
Outcomes Research Department,
Anesthesiology Institute, Cleveland Clinic, OH, USA



ANESTEZİ TEKNİKER/TEKNİSYENLERİ İÇİN MESLEKİ UYGULAMALAR

Editörler: Prof. Dr. Sinem Sarı - Prof. Dr. Nil Kaan - Prof. Dr. Betül Kozanhan -
Doç. Dr. Mehmet Akif Yazar

Yayın No.: 2934
Sağlık Bilimleri No: 296
ISBN: 978-625-406-383-1
E-ISBN: 978-625-406-384-8
Basım Sayısı: 2. Basım, Kasım 2024

© Copyright 2023, NOBEL AKADEMİK YAYINCILIK EĞİTİM DANIŞMANLIK TİC. LTD. ŞTİ. SERTİFİKA NO.: 40340
Bu baskının bütün hakları Nobel Akademik Yayıncılık Eğitim Danışmanlık Tic. Ltd. Şti.ne aittir.
Yayınevinin yazılı izni olmaksızın, kitabın tümünün veya bir kısmının elektronik, mekanik
ya da fotokopi yoluyla basımı, yayımı, çoğaltımı ve dağıtımı yapılamaz.
Nobel Akademik Yayıncılık, 2011 yılından beri "tanınmış uluslararası yayınevi" statüsündedir.

Genel Yayın Yönetmeni: Nevzat Argun -nargun@nobelyayin.com-
Genel Yayın Koordinatörü: Gülferm Dursun -gulfem@nobelyayin.com-

Sayfa Tasarım: Hamide Yalçın Karakaya -hamide@nobelyayin.com-
Redaksiyon: Dilek Gezgin -dilek@nobelyayin.com-
Kapak Tasarım: Sezai Özden -sezai@nobelyayin.com-
Görsel Tasarım Uzmanı: Mehtap Bayraktar Asiltürk -mehtap@nobelyayin.com-

Kütüphane Bilgi Kartı

Sarı, Sinem., Kaan, Nil, Kozanhan, Betül, Yazar, Mehmet Akif.
Anestezi Tekniker/Teknisyenleri İçin Mesleki Uygulamalar /
Editörler: Sinem Sarı - Nil Kaan - Betül Kozanhan - Mehmet Akif Yazar
2. Basım. X + 294 s. 16,5x24 cm. Kaynakça ve dizin var.
ISBN: 978-625-406-383-1
E-ISBN: 978-625-406-384-8
1. Anestezi, 2. Tekniker/Teknisyen, 3. Mesleki Uygulamalar

Genel Dağıtım

ATLAS AKADEMİK BASIM YAYIN DAĞITIM TİC. LTD. ŞTİ.
Adres: Bahçekapı Mh. 2465 Sk. Oto Sanayi Sitesi No:7 Bodrum Kat, Şaşmaz/ANKARA
Telefon: +90 312 278 50 77 - **Faks:** 0 312 278 21 65
Sipariş: siparis@nobelyayin.com- **E-Satış:** www.nobelkitap.com - esatis@nobelkitap.com
www.atlaskitap.com - info@atlaskitap.com

Dağıtım ve Satış Noktaları: Alfa, Kırmızı Kedi, Arkadaş, D&R, Dost, Kika, Kitapsan,
Nezih, Odak, Pandora, Prefix, Remzi Kitabevleri, Yeryüzü Dağıtım

Baskı ve Cilt: Meteksan Matbaacılık ve Teknik Sanayi Tic. Anonim Şirketi / Sertifika No.: 46519
Beytepe Köy Yolu No.: 3 06800 Bilkent-Çankaya/ANKARA

ÖN SÖZ

Anesteziyoloji ve cerrahi bilimlerde hızlı gelişmelere paralel olarak anestezi teknisyeni/teknikerlerinin perioperatif rolü giderek genişlemektedir. Anestezi mesleğinin zorlukları, iş gereksinimlerinin karmaşıklığı ve sorumlulukları da göz önüne alındığında anestezi teknisyen ve teknikerlerinin eğitim ve öğretimi için artan bir gereksinim söz konusudur.

Bu kitap hazırlanırken anestezi tekniker/teknisyenlerinin günlük iş akışı için gerekli temel bilgileri kapsamlı bir şekilde sunmak ve bu alandaki kritik boşluğu doldurmak hedeflenmiştir. Bu kitabın içeriği özellikle anestezi tekniker/teknisyen öğrencilerinin ders müfredatları da göz önünde bulundurularak temel ders kitabı niteliğinde hazırlanmıştır. Sayfaların kenar bölümlerine “Bunu biliyor musunuz?” ve “Dikkat et!” başlığı altında anekdotlar eklenerek okuyucunun dikkati daha önemli olan noktalara çekilmiştir. Özenle hazırlanan bu kitap, aynı zamanda hâlen çalışmakta olan anestezi tekniker/teknisyenlerin günlük pratik uygulamalarında da bir rehber ve el kitabı niteliğindedir.

Kitabın oluşmasında birlikte çalıştığımız Prof. Dr. Nil Kaan, Prof. Dr. Betül Kozanhan ve Doç. Dr. Mehmet Akif Yazar’a; katkılarını esirgemeyen tüm hocalarıma, arkadaşlarıma ve tüm yazarlarımıza teşekkür ederim. Ayrıca kitabın oluşmasına destek olan Nobel Yayınevine de teşekkürlerimi sunuyorum.

Prof. Dr. Sinem Sarı

YAZARLAR LİSTESİ

Prof. Dr. Alparslan Turan

*Outcomes Research Department,
Anesthesiology Institute, Cleveland Clinic,
OH, USA*

Uzm. Dr. Ali Rıza Kağnıcı

*Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim
Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Aydın*

Uzm. Dr. Canan Yılmaz

*Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Kliniği, Bursa*

Uzm. Dr. Çiğdem Sizer

*Konya Numune Hastanesi, Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Kliniği, Konya*

Doç. Dr. Derya Karasu

*Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Kliniği, Bursa*

Uzm. Dr. Ece Yamak Altınpulluk

*Outcomes Research Department,
Anesthesiology Institute, Cleveland Clinic,
OH, USA
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp
Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı, İstanbul*

Dr. Öğr. Üyesi Emine Aslanlar

*Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim
Dalı, Konya*

Dr. Öğr. Üyesi Fatih Uğün

*Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim
Dalı, Balıkesir*

Dr. Öğr. Üyesi Hafize Füsün Demir

*Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim
Dalı, Balıkesir*

Prof. Dr. İbrahim Kurt

*Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim
Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Aydın*

Prof. Dr. İnci Kara

*Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim
Dalı, Konya*

Prof. Dr. Onur Koyuncu

*Mustafa Kemal Üniversitesi, Tayfur Ata
Sökmen Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Anabilim Dalı, Hatay*

Uzm. Dr. Ömer Bakal

*Outcomes Research Department,
Anesthesiology Institute, Cleveland Clinic,
OH, USA
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Sultan
2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Kliniği, İstanbul*

Prof. Dr. Özlem Sağır

Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim
Dalı, Balıkesir

Doç. Dr. Mehmet Sargın

Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim
Dalı, Konya

Doç. Dr. Mehmet Akif Yazar

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Kliniği, Konya
Outcomes Research Department,
Anesthesiology Institute, Cleveland Clinic,
OH, USA

Doç. Dr. Mehmet Gamlı

Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Kliniği, Bursa

Uzm. Dr. Mustafa Deniz

Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim
Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Aydın

Uzm. Dr. Nesli Daştan

Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim
Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Aydın

Doç. Dr. Seyhan Yağar

Ankara Yüksek İhtisas Hastanesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,
Ankara

Uzm. Dr. Şermin Eminoğlu

Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Kliniği, Bursa

Doç. Dr. Şule Özbilgin

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim
Dalı, İzmir

Uzm. Dr. Ümran Karaca

Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Kliniği, Bursa

Prof. Dr. Volkan Hancı

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim
Dalı, İzmir

Uzm. Dr. Yasin Levent UĞUR

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim
Dalı, İzmir

Uzm. Dr. Yasin Tire

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Kliniği, Konya

Dr. Öğr. Üyesi Zübeyir Cebeci

Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim
Dalı, Ordu

İÇİNDEKİLER

ÖN SÖZ	iii
YAZARLAR LİSTESİ	v

KISIM I:

ANESTEZİ TEKNİKERİ/TEKNİSYENİN MESLEKİ KONUMU

Bölüm 1	ANESTEZİNİN TARİHSEL GELİŞİMİ	3
	I. Modern Anestezinin Keşfi	3
	II. Dünyada Anestezinin Gelişimi	3
	III. Ülkemizde Anestezinin Gelişimi	11
	Kaynaklar	12
Bölüm 2	ANESTEZİ TEKNİKERİ/TEKNİSYENİ KİMDİR? GÖREV TANIMI NEDİR?.....	15
	I. Genel Bilgiler	15
	II. Anestezi Teknisyeni/Teknikerinde Olması Gereken Özellikler	17
	III. Anestezi Teknisyeni/Teknikeri İş ve Görev Tanımları	18
	Kaynaklar	22
Bölüm 3	ANESTEZİ TEKNİKERİ/TEKNİSYENİNİN SORUMLULUKLARI VE ANESTEZİ EKİBİ İÇİNDEKİ YERİ	23
	I. Tarihçe.....	23
	II. Dünyadaki Anestezi Ekibi Elemanları ve Mesleki Sorumlulukları.....	25
	III. Türkiye’de Anestezi Tekniker ve Teknisyenlerin Mesleki Sorumlulukları	31
	IV. Mesleki Uygulama Alanında Örnek Davalar	33
	Kaynaklar	35
Bölüm 4	ANESTEZİ TEKNİKERİ/TEKNİSYENİNİN MESLEKİ EĞİTİMİ	37
	I. Mesleki Eğitimin Tarihçesi.....	37
	II. Görev Tanımları.....	38
	III. Eğitim	39
	Kaynaklar	54

**KISIM II:
AMELİYAT ÖNCESİ HAZIRLIK**

Bölüm 1	İŞ KİYAFETLERİ, STERİL ÇALIŞMA KOŞULLARI, ENFEKSİYON KONTROLÜ VE ATIK İMHASI	57
	I. İş Kıyafetleri.....	57
	II. Steril Çalışma Koşulları ve Enfeksiyon Kontrolü	60
	III. Tıbbi Atıklar	64
	IV. Atık İmhası.....	65
	Kaynaklar	66
Bölüm 2	İLAÇLARIN TEMİNİ, DEPOLANMASI VE GÜVENLİĞİ	67
	I. İlaçların Temini.....	67
	II. İlaçların Depolanması	67
	III. İlaçların Güvenliği	69
	Kaynaklar	72
Bölüm 3	İLAÇLARIN HAZIRLANMASI, FORMÜLLER VE BİRİMSEL DÖNÜŞÜMLER	73
	I. Genel Bilgiler	73
	II. Farmasötik Şekiller	74
	III. Karışım Tiplerinde Kullanılan Bazı Özel Terimler	75
	IV. İntravenöz İlaç Hazırlığında Kullanılan Malzemeler	75
	V. İlaçların Hazırlanması	79
	VI. Anesteziye Sık Kullanılan Ölçü Birimleri ve Dönüşümleri.....	81
	VII. Anesteziye Sık Kullanılan Önemli Formüller	83
	VIII. Doz Hesaplamaları	83
	Kaynaklar	85
Bölüm 4	EVRAK VE KAYIT İŞLEMLERİ	87
	I. Anestezi Öncesi Değerlendirme Formu.....	87
	II. Bilgilendirilmiş Onam Formu.....	89
	III. Anestezi Takip Formu	90
	IV. Anestezi Sonrası Bakım Formu.....	93
	V. Kan Transfüzyon Formu	94
	Kaynaklar	95
Bölüm 5	AMELİYATHANE GÜVENLİK TEDBİRLERİ	97
	I. Hasta Güvenliği Kavramı, Riskler ve Güvenli Cerrahi Tedbirleri.....	97
	II. Güvenli Cerrahi İçin Hasta Güvenlik Tedbirleri	99
	III. Anestezi Güvenlik Kontrol Listesi	104
	IV. Zor Hava Yolu İle İlgili Önlemler	105
	V. İlaç Uygulama Hataları	106
	VI. Ameliyathanede Elektrikle İlgili Kazalar, Yangın ve Patlamalar.....	107
	Kaynaklar	111

Bölüm 6	ANESTEZİ EKİPMAN HAZIRLIĞI	113
	I. Hava Yolu Ekipmanları.....	113
	II. İnfüzyon Pompaları	122
	III. Defibrilatör	124
	Kaynaklar	126
Bölüm 7	MEDİKAL GAZLAR.....	129
	I. Medikal Gaz Kaynakları ve Yedek Gaz Silindirleri.....	129
	Kaynaklar	132
Bölüm 8	ANESTEZİ MAKİNESİNİN ÖZELLİKLERİ	133
	I. Temel Bilgiler.....	133
	II. Anestezi Makinesinin Temel Bileşenleri.....	135
	III. Anestezi Makinesinin Kullanımı	146
	Kaynaklar	153
Bölüm 9	ANESTEZİ MAKİNESİNİN BAKIMI, TAKİBİ VE CİHAZ İLE İLGİLİ SORUNLARI ÇÖZME	155
	I. Anestezi Makinesinin Temizliği ve Dezenfeksiyonu	155
	II. Anestezi Makinesine Ait Parçaların Dezenfeksiyonu	156
	Kaynaklar	162
KISIM III: MESLEKİ UYGULAMALAR		
Bölüm 1	VİTAL BULGULARIN ÖLÇÜMÜ	165
	I. Nabız	165
	II. Solunum	168
	III. Kan Basıncı	171
	IV. Isı	176
	Kaynaklar	181
Bölüm 2	DAMAR YOLU GİRİŞİMLERİ.....	183
	I. Periferik Venöz Damar Yolu Girişimi	183
	II. Arter İçi Kanülasyon	189
	III. Santral Venöz Kateterizasyon	189
	Kaynaklar	191
Bölüm 3	ANESTEZİ UYGULAMALARINDA MONİTÖRİZASYON	195
	I. Temel Bilgiler.....	195
	II. İntraoperatif Monitörizasyon.....	198
	Kaynaklar	208
Bölüm 4	HAVA YOLU HAZIRLIĞI VE PREOKSİJENİZASYON	209
	I. Hava Yolu Anatomisi	209
	II. Hava Yolu Ekipmanları.....	212
	III. Laringoskopi ve Endotrakeal Entübasyon	220

	IV. Preoksijenizasyon.....	225
	Kaynaklar	225
Bölüm 5	TÜP İÇİ ASPİRASYON VE NAZOGASTRİK SONDA UYGULAMASI.....	227
	I. Aspirasyon.....	227
	II. Nazogastrik Sonda Uygulaması	233
	Kaynaklar	237
Bölüm 6	SIVI DENGESİ TEDAVİSİ, ARTERİYEL KAN GAZI, KAN TRANSFÜZYONU	239
	I. Sıvı Dengesi Tedavisi	239
	II. Arteriyel Kan Gazı.....	244
	III. Kan Ürünleri ve Transfüzyonu	249
	Kaynaklar	254
Bölüm 7	HASTA TAKİBİ, ANORMAL BULGULARIN TESPİTİ VE RAPOR ETME	255
	I. Hasta Takibinde Uyulması Gereken Standartlar	255
	II. Hemodinamik Takip	256
	III. Oksijenasyonun Takibi	257
	IV. Solunumun Takibi.....	258
	V. Vücut Sıcaklığı Takibi, Hipotermi ve Hipotermi.....	258
	VI. Hasta Pozisyonu	258
	VII. Anestezi Derinliği ve Anestezi Altında Uyanma	259
	Kaynaklar	260
Bölüm 8	POZİSYON VERME VE POZİSYONEL SORUNLAR.....	261
	I. Pozisyon Verme.....	261
	II. Hasta Pozisyonları	261
	Kaynaklar	269
Bölüm 9	İLAVE CİHAZ HAZIRLIKLARI	271
	I. İnfüzyon Pompaları	271
	II. Ultrasonografi ve Ekokardiyografi.....	276
	III. İntraaortik Balon Pompası.....	278
	IV. Ekstrakorporal Membran Oksijenasyonu (ECMO)	280
	V. Cell-Saver/Oto-transfüzyon Cihazı	280
	Kaynaklar	282
	İLAÇ İNFÜZYON TABLOLARI	283
DİZİN	293

KISIM I:
ANESTEZİ
TEKNİKERİ/TEKNİSYENİN
MESLEKİ KONUMU

Bölüm 1

ANESTEZİNİN TARİHSEL GELİŞİMİ

Hafize Füsün Demir, Özlem Sağır

Modern anestezi, tıp tarihinin en önemli buluşlarından biridir ve tüm olağanüstü keşifler gibi binlerce yıllık bilgi birikimi sayesinde gerçekleştirilmiştir. Bu bölümde ana hatları ile anestezi tarihi özetlenmeye çalışılmıştır.

I. Modern Anesteziğin Keşfi

Ağrıyı dindirmek tanrısal bir iştir! (1).

Yunanca duygu anlamına gelen “estezi” ve olumsuzluk anlamı veren “an” ekinin birleşmesi ile oluşan “anestezi” terimi antik dönem de hissizlik-duygusuzluk anlamında kullanılmıştır (2). Anestezi tanımını günümüz tıbbi anlamına yakın olarak ilk kullanan ise milattan önce birinci yüzyılda yaşamış olan Yunan hekim Dioskorides’tir (3). Modern tanımı ile “anestezi” anestezi ajanları yardımı ile cerrahi müdahale süresince ağrı ve bilinç duyusunun geçici olarak baskılanmasıdır. Genel anestezi bilinç kaybı, analjezi, kas gevşemesi ve otonom komponentleri içerir, bölgesel anestezi ise belirli bir vücut alanında sinir iletiminin engellenmesi ile ağrı duyusunun ortadan kaldırılmasıdır.

II. Dünyada Anesteziğin Gelişimi

1. Modern Anestezi Öncesi Dönem

Anestezi tarihi, ağrı duyan bir hastanın acısını gidermeye çalışan ilk insanla başlamıştır. İlk insanların ağrıyı ve ağrının nedenlerini nasıl algıladıkları konusunda net bilgi bulunmamaktadır. Büyü, ayin veya benzeri uygulamalar ile tedavi edilmiş olması, ağrının doğaüstü güçlerden kaynaklandığına inanıldığını düşündürmektedir (4). Ağrıyan bölgeyi soğuk su kaynaklarına sokmak veya sıcak taş parçaları ile ısıtmak gibi bazı içgüdüsel yöntemler de kullanılmıştır. Bitkilerin ağrı kesici etkilerinin de keşfedilerek tüketilmiş olmaları muhtemeldir (5).

dan birkaç anestezi ve cerrah arkadaşının katılımı ile kurulmuştur. Bu dernek 1969 yılında Türk Anestezi ve Reanimasyon Cemiyeti (TARC) adını almıştır. İlk kongre 1965 yılında yapılmış, dergisi ise 1972 yılında yayınlanmaya başlamıştır (14, 27).

Ülkemizde anestezi branşının bugün geldiği noktaya ulaşması burada ismi sayılamayacak kadar çok hocamızın çabası ile gerçekleşmiştir. Bugün bu olağanüstü keşfin uygulayıcıları olarak tarihimizi bilmek işimize duyduğumuz sevgi ve saygıyı artıracaktır.

“Geçmişini bilmeyen, geleceğine yön veremez”

Mustafa Kemal Atatürk

Kaynaklar

1. Türe H. Mitolojide Analjezi ve Anestezi Uygulamalarının İzleri. Bilgin H, Ed. Türkiye’de Anesteziyoloji ve Reanimasyon Biliminin Tarihsel Gelişimi. İstanbul: TARD Yayınları. 2016:13-29.
2. Askitopoulou, Ramoutsaki IO, Konsolaki E. Analgesia and anesthesia: etymology and literary history of related Greek words. *Anesthesia & Analgesia*. 2000;91:486-91.
3. Mion M. From “Circe’s Root” to “Spongia Soporifera”: The Role of the Mandrake as True Anesthetic of Ancient Times. *Journal of anesthesia history*. 2017;3:128-33.
4. Özel U. Cerrahi Anestezinin Keşfi ve Gelişimi. Bilgin H, Ed. Türkiyede Anesteziyoloji ve Reanimasyon Biliminin Tarihsel Gelişimi. İstanbul: TARD Yayınları. 2016:33-51.
5. Öncel Ö, Demirhan Erdemir A. Cerrahide iki harika devrim Anestezi, Asepsi ve Antisepsi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 1998:5-212.
6. Eger II E, Saidman LJ, Westhorpe R. Historyto 1798. In: Eger II E, Saidman LJ, Westhorpe R. Tehi Wondrous Story of Anesthesia. New York Heidelberg Dordrecht London: Springer; 2014:3-10.
7. Vandam DL. History of Anesthetic Practice. In: Miller RD. Miller’s Anesthesia. 5. Edition. Churchill Livingstone: Elsevier Health Sciences; 1999:1-14.
8. Brook K, Bennett J, Desai SP. The Chemical History of Morphine; An 8000-year Journey, from Resinto de-novo Synthesis. *Journal of anesthesia history*. 2017;3:50-5.
9. Stanley TH. The History of Opioiduse in Anesthetic Delivery. In: Eger II E, Saidman LJ, Westhorpe R. Tehi Wondrous Story of Anesthesia. New York Heidelberg Dordrecht London: Springer; 2014:641-59.
10. Encyclopaedia Britannica. Pletcher K. OpiumWars. Chinese History. (10.08.2019 tarihinde <https://www.britannica.com/topic/Opium-Wars> adresinden ulaşılmıştır).
11. Chidiac EJ, Kaddoum RN, Fuleihan SF. Mandragora: Anesthetic of the Ancients. *Anesthesia & Analgesia*. 2012;115:1437-41.
12. Peterman H, Goerig M. Geschichte de Anaesthesia” Vom Narkotiseur zum perioperativen Homöostiker”. *Anaesthesist*. 2016;65:787-808.

13. Juvin P, Desmonts JM. Tehi Ancestors of Inhalational Anesthesia: The Soporific Sponges (XI th-XVII th Centuries). *Anesthesiology*. 2000;93:265-9.
14. Alkış N. Anestezi Tarihi. AÜ Dikimevi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Yıllığı. Ankara: AÜ Basımevi; 2000;1:39-42.
15. Peterman H, Goerig M. Early Reports on Deaths under Anaesthesia in German Speaking Countries. *Proceedings of 4.th symposium on the History of Anaesthesia*. 1998, Lübeck, Almanya S. 171-178.
16. Jones R. A history of Inhaled Anesthetics. In: Eger II E, Saidman LJ, Westhorpe R. *The Wondrous Story of Anesthesia*. New York Heidelberg Dordrecht London: Springer; 2014:609-27.
17. Eger II E, Saidman LJ, Westhorpe R. Tehi Discovery and Demonstration of Anesthesia. In: Eger II E, Saidman LJ, Westhorpe R. *The Wondrous Story of Anesthesia*. New York Heidelberg Dordrecht London: Springer; 2014:17-26.
18. Haridas R. Horace Wells' Demonstration of Nitrous Oxide in Boston. *Special Article. Anesthesiology*. 2013;119:1014-22.
19. Eger II E, Westhorpe R, Saidman LJ. 1846-1860 Following the Discovery of Anesthesia. In: Eger II E, Saidman LJ, Westhorpe R. *The Wondrous Story of Anesthesia*. New York Heidelberg Dordrecht London: Springer; 2014:27-35.
20. Peterman H. Goerig M. *Geschichte de Anaesthesie" Vom Narkotiseur zum perioperativen Homöostatiker"*. *Anaesthesist*. 2016;65:787-808.
21. Fraser I. John Snow and His Surgical Friends. *Anaesthesia*. 1968;23:501-14.
22. White P. A history of Intravenous Anesthesia. In: Eger II E, Saidman LJ, Westhorpe R. *Tehi Wondrous Story of Anesthesia* New York Heidelberg Dordrecht London: Springer; 2014:629-39.
23. Robinson DH, Toledo AH. Historical Development of Modern Anesthesia. *Journal of Investigative Surgery*. 2012;25:141-9.
24. Mulroy M. A History of Regional Anesthesia. In: Eger II E, Saidman LJ, Westhorpe R. *The Wondrous Story of Anesthesia*. New York Heidelberg Dordrecht London: Springer; 2014:859-70.
25. Caldwell JE. A History of Neuromuscular block and its Antagonism. In: Eger II E, Saidman LJ, Westhorpe R. *The Wondrous Story of Anesthesia* New York Heidelberg Dordrecht London: Springer; 2014:671-91.
26. Goerig M, Agarwal K, Schulte am Esch J. The Versatile August Bier (1861-1949), Father of Spinal Anesthesia. *Journal of clinical anesthesia*. 2000;12:561-9.
27. Akpir K. Türk Anestezi Tarihi. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği*. 2012;40 (Ek:1):1-25.

Bölüm 2

ANESTEZİ TEKNİKERİ/TEKNİSYENİ KİMDİR? GÖREV TANIMI NEDİR?

Onur Koyuncu

Anestezi teknikeri/teknisyenleri, anestezi uygulamalarında ekibin vazgeçilmez elemanlarıdır. Anestezi hizmetinin en iyi ve en güvenilir bir şekilde sunulmasının yegâne şartı, anestezi ekibinin (anestezi hekimi ve tekniker/teknisyeni) görev tanımlarına uygun olarak mükemmel bir iş birliği ve uyum içerisinde çalışmasıdır. Bu bölümde, anestezi ekibi içerisindeki anestezi teknikeri/teknisyeninin kimliği ve görev tanımı detayları ile tartışılmıştır.

I. Genel Bilgiler

Geçmiş binlerce yıl öncesine dayanan anestezi, isim olarak kökenini latince ‘an’ ve ‘estezi’ kelimelerinden almakta ve duyu kaybı anlamına gelmektedir. Tarih boyunca anestezi uygulamasına dair tasvirler ve resimli belgeler incelendiğinde görülen, hastaların etrafında sürekli olarak birden fazla kişinin olduğudur. Bunun sebebi; o günün şartlarında anestezi uygulamasının içeriği sadece bir bitkisel ilaç veya şarap dahi olsa, her zaman bir ekip işi olarak görülmesidir.

Bazı kaynaklarda anestezi uygulaması, adeta bir uçak yolculuğuna benzetilmektedir. Her ne kadar bu tarif ilk ortaya atıldığı dönemlerde sadece genel anestezi için yapılmış olsa da gelişen anestezi bilimi ile birlikte tüm anestezi uygulamaları (sant-ral ve periferik rejyonel anestezi, ameliyathane dışı anestezi) için uygun hâle gelmiştir. Bu benzetmede uçağın kalkışı, genel anestezi indüksiyonuna benzetilirken, uçağın inişi ise hastanın uyandırılma aşaması olarak tariflendirilmektedir. Uçaklarda nasıl uçuşu gerçekleştiren kaptan, kaptan yardımcısı ve kabin ekibi varsa, anestezi uygulamalarında da benzer şekilde hastadan sorumlu anestezi uzmanı ile birlikte çalışan anestezi tekniker ve/veya teknisyenleri mevcuttur. Anestezi uygulamaları tek kişi ile güvenle icra edilemez. Örneğin günümüzde yaygın olarak gerçekleştirilen bir periferik sinir bloğu uygulamasında işlemi gerçekleştirecek bir veya iki kişinin steril hâle gelmesi gerekirken, monitörizasyon, sedasyon, lokal anestezi uygu-

Resmi gazetede yer alan yönetmeliğin 6. maddesinde belirtilen derlenme odasına teslim sürecine kadar refakat işlemi, muhtemelen anestezi teknisyen/teknikerinin ameliyathane dışında hastaya refakat görevinin olmadığı anlamına gelmektedir. Ancak bu bölüm yeterince açık değildir. Günümüzde çok tartışılan konulardan biri de anestezi teknisyen/teknikerinin tek başına hasta uyutup-uyandırma yetkisi olup olmadığıdır. Üstte belirtilen anestezi teknisyen/tekniker tanımında, anestezi teknisyen/teknikerinin anestezi işleminin her evresinde anesteziyoloji ve reanimasyon uzmanı sorumluluğunda çalışabilir denilmektedir. Buna ek olarak, kanunda bulunan yönetmelikte “tabipler ve diş tabipleri dışındaki sağlık mensupları hastalıklarla ilgili doğrudan teşhiste bulunarak tedavi planlayamaz ve reçete yazamaz” olarak belirtilmiştir. Tüm bu kanun ve yönetmeliklere göre, anestezi teknisyen/teknikerlerinin tek başına hasta uyutup-uyandırma yetkisi olmadığı anlamı çıkmaktadır. Ayrıca diğer bir güncel tartışma konusu anestezi ve reanimasyon uzmanının olmadığı acil durumlarda anestezi teknisyen/teknikeri tek başına vaka almalı mıdır? sorusudur. Yönetmelikte de belirtildiği üzere vakanın sorumluluğu anesteziyoloji ve reanimasyon uzmanına aittir.

Tüm bu görev ve yetkiler, elbette değişen dünya düzeni, hiç durmaksızın ilerleyen anestezi bilimi ve gereksinimler ölçüsünde değişecektir. Bunun için önemli olan anestezi teknisyen/teknikerin düzenli olarak yeni gelişmeleri ve yayınları takip etmesidir.

Kaynaklar

1. Ray WT, Desai SP. The history of the nurse anesthesia profession. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2016;30:51-8.
2. Bainbridge D, Martin J, Arango M, Cheng D. Perioperative and anaesthetic related mortality in developed and developing countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;380:1075-81.
3. Staender SE, Mahajan RP. Anesthesia and patient safety: have we reached our limits? *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2011;24:349-53.
4. Schiff JH, Welker A, Fohr B, Henn-Beilharz A, Bothner U, Van Aken H, et al. Major incidents and complications in otherwise healthy patients undergoing elective procedures: results based on 1.37 million anaesthetic procedures. *British Journal of Anaesthesia*. 2014;113:109-21.
5. Beckmann U, Gillies DM, Berenholtz SM, Wu AW, Pronovost P. Incidents relating to the intra-hospital transfer of critically ill patients. An analysis of thereports submitted to the Australian incident monitoring study in intensive care. *Intensive Care Medicine*. 2004;30:1579-85.
6. Cassidy CJ, Smith A, Arnot-Smith J. Critical incident reports concerning anaesthetic equipment: Analysis of the UK national reporting and learning system (NRLS) data from 2006-2008. *Anaesthesia*. 2011;66:879-88.

Bölüm 3

ANESTEZİ TEKNİKERİ/TEKNİSYENİNİN SORUMLULUKLARI VE ANESTEZİ EKİBİ İÇİNDEKİ YERİ

Ece Yamak Altınpulluk, Alparslan Turan

Son yıllarda anestezinin hatalı uygulanması iddiası ile hekimler ve anestezi teknisyen/teknikerlerine açılan davalarda ciddi bir artış gözlenmektedir. Ülkemizde anestezi uzmanlarının sayıca az olması veya dengesiz dağılımı, birden fazla ameliyat salonunda anestezi uygulamak zorunda kalmaları gibi ortaya çıkan bazı zorluklar nedeniyle anestezi uygulamaları anestezi tekniker/teknisyenleriyle sağlanmaya çalışılmaktadır (1). Bu bağlamda, anestezi uzmanının iyi yetişmiş, görev sorumluluğunun bilincinde olan, teorik ve pratik bilgiye sahip ve güvenilir bir anestezi teknikeri/teknisyeni ile çalışması anestezi ve hasta güvenliği için çok önemlidir. Tüm bu sebepler anestezi tekniker/teknisyenlerinin sorumluluklarını artırmaktadır. Mesleğe yeni başlayan her anestezi teknikeri/teknisyenin mesleğine ait sorumluluklarını bilecek mesleğini icra etmek zorundadır. Bu bölümde, anestezi teknikeri/teknisyeninin mesleki sorumlulukları ve anestezi ekibi içindeki yerinden bahsedilecektir.

I. Tarihçe

Oxford Üniversitesi, Nuffield Anestezi Bölümünün başkanı olan Sir Robert Macintosh, 1930'larda anestezi ekip çalışmasının anestezi uygulamasında daha iyi sonuçlar vereceğini ifade etmiştir (2). 1937'de Oxford Üniversite'sinden Richard Salt, ilk kez resmi olarak "anestezi teknisyeni" unvanı alıp Macintosh laringoskop bledin geliştirilmesi ve Epstein-Macintosh-Oxford anestezi makinesinde eterin buharlaştırarak verilmesi konularında Dr. Macintosh ile beraber çalışmıştır (3, 4). Epstein-Macintosh-Oxford anestezi makinesinin kullanımı ile anestezi giderek bir bilim ve sanat hâlini almıştır. Önceleri anestezi teknisyeninin rolü, günümüz biyomedikal teknisyeni ile yakın ilişkili olan tıbbi ekipman ve sistemlerin bakım, servis, tamir ve revizyonu idi (5). Yıllar geçtikçe özellikle yurt dışında anestezi teknisyeninin işlevi, doğrudan hasta bakımına yardımcı olarak daha aktif katılımı içerecek şekilde hibritleşmiştir. İntravenöz tedavi, ototransfüzyon ekipmanının işletimi, elektrokardiyogram izleme, departman bütçesi ve politika sorunlarını etkileyen idari fonksiyonlar şu anda resmi olarak eğitilmiş ve sertifikalı anestezi teknisyeni veya anestezi teknolojistleri kapsamındadır (6).

Kaynaklar

1. Günerli A. Anestezi Uzmanlarının Mesleki ve Hukuki Sorumlulukları, Yasal Hükümler, İlgili Yasa ve Yönetmelikler. Journal of the Turkish Anaesthesiology & Intensive Care Society-JTAICS/Türk Anestezi ve Reanimasyon Dergisi. 2009;37:333-49.
2. Croft TM. The resuscitation greets: Professor Sir Robert Macintosh, 1897-1989. Resuscitation. 2002;54:111-3.
3. Scott J, Baker P. How did the Macintosh laryngoscope become so popular? Pediatric Anesthesia. 2009;19:24-9.
4. Ball C, Westhorpe R. The EMO vaporizer. Anaesthesia Intensive Care.1998;26:347.
5. Association for the Advancement of Medical Instrumentation. What does a BMET do? (29/07/2019 tarihinde <http://www.aami.org/student/faqs.bmet.html>adresinden ulaşılmıştır).
6. ASATT - Standards of Practice. (29/07/2019 tarihinde <https://www.asatt.org/about-us-menu/standards-of-practice-menu> adresinden ulaşılmıştır).
7. NurseAnesthetist. (29/07/2019 tarihinde <http://nurseanesthetist.org/>adresinden ulaşılmıştır).
8. Thatcher VS. American Association of Nurse Anesthetist Publications History of Anesthesia with Emphasis on the Nurse Specialist. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1953.
9. Bankert M. Watchful Care A History of America's Nurse Anesthetists. New York: Continuum, 1989.
10. Commission on Accreditation of Allied Health Education Programs (28/08 2019 tarihinde <https://www.caahep.org/CAAHEP/media/CAAHEP-Documents/AnesthesiaTechnologyStandard2015.pdf> adresinden ulaşılmıştır.)
11. ASA-Statement on the Anesthesia Care Team. (30/08/2019 tarihinde https://www.asahq.org/-/media/sites/asahq/files/public/resources/standards-guidelines/statement-on-the-anesthesia-care-team.pdf?la=en&hash=9674E540AB92E575C1FD8AB9B48159F7656B9AEB__adresinden ulaşılmıştır.)
12. Nurse Anesthetist. (30/08/2019 tarihinde <https://www.nursepractitionerschools.com/faq/how-to-become-nurse-anesthetist/> adresinden ulaşılmıştır.)
13. Scope of Nurse Anesthesia Practice. (31/08/2019 tarihinde [https://www.aana.com/docs/default-source/practice-aana-com-web-documents-\(all\)/scope-of-nurse-anesthesia-practice.pdf?sfvrsn=250049b1_4](https://www.aana.com/docs/default-source/practice-aana-com-web-documents-(all)/scope-of-nurse-anesthesia-practice.pdf?sfvrsn=250049b1_4) adresinden ulaşılmıştır.)
14. 2547 sayılı Yüksek Öğretim Kanunu. Kanun Numarası: 2547, Kabul Tarihi: 04.11.1981, R.G: Tarih: 06.11.1981, Sayı: 17506. (29/07/2019 tarihinde <http://www.yok.gov.tr> adresinden ulaşılmıştır.)
15. EggerHalbeis CB, Cvachovec K, Scherpereel P, Mellin-Olsen J, Drobnik L, Sondore A. Anaesthesia workforce in Europe. European Journal Anaesthesiology. 2007;24:991-1007.
16. Meeusen V, Van Zundert A, Hoekman J, Kumar C, Rawal N, Knape H. Composition of the anaesthesia team: a European survey. European Journal of Anaesthesiology. 2010;27:773-9.
17. AAAA (31/08/2019 tarihinde <https://aaaa.memberclicks.net/faqs#WhoareAAs> adresinden ulaşılmıştır.)
18. National Certification Examination Handbook (31/08/2019 tarihinde <https://www.asatt.org/files/Certification/AnesthesiaTechnologistCertificationHandbook5.pdf> adresinden ulaşılmıştır.)

19. 22 Mayıs 2014 sağlık meslek mensupları ile sağlık hizmetlerinde çalışan diğer meslek mensuplarının iş ve görev tanımlarına dair yönetmelik. (29/07/2019 tarihinde <http://resmigazete.gov.tr/eski-ler/2014/05/20140522-14.htm> adresinden ulaşılmıştır).
20. Özel Hastaneler Yönetmeliği. (24/07/2019 tarihinde <http://www.saglik.gov.tr> adresinden ulaşılmıştır).
21. Anestezi Teknisyen ve Teknikerleri Derneği. Türkiye’de Hekim Dışı Anestezi Personelleri. (23/07/2019 tarihinde <http://anestezitek.org.tr/s-s-s/463-anestezi-teknikerleri-anestezi-klinigi-disinda-acil-servis-ve-hasta-transferinde-calistirilabilir-mi.html> adresinden ulaşılmıştır).
22. Çetin G, Yorulmaz C. Yeni Yasalar Çerçevesinde Hekimlerin Hukuki ve Cezai Sorumluluğu, Tıbbi Malpraktis ve Adli Raporların Düzenlenmesi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi. 2. Baskı. İstanbul: Cerrahpaşa Yayınları; 2006:31-42.
23. Çakır İ, Emir A, Gür A, Demirel H, Bostan H. Anestezi Teknisyen/Teknikerlerinin Tıbbi Uygulama Hatalarının Değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri Journal of Anesthesiology Reanimation. 2016;14:98-105.
24. Ertan A, Öz H, Gürpınar S. A preventable mortality case occurred during anesthesia management. Türkiye Klinikleri Journal of Forensic Medicine and Forensic Sciences. 2007;4:41-4.
25. Gündoğmuş ÜN. Discussion of the legal responsibilities of anesthesiology technicians with representative cases. The Bulletin of Legal Medicine. 2001;6:119-25.

Bölüm 4

ANESTEZİ TEKNİKERİ/TEKNİSYENİNİN MESLEKİ EĞİTİMİ

Ömer Bakal, Alparslan Turan

Anestezi teknisyeni; anestezinin uygulanması, yönetimi ve izlenmesine yardımcı olan; anestezi tekniği, anestezi enstrümanları, gereçleri ve teknolojileri hakkında geniş bir bilgi sahibi olan yardımcı bir sağlık çalışanıdır. Anestezi teknisyenleri çoğunlukla hastanelerin anestezi bölümleri veya ameliyathane salonlarında çalışırlar, ancak acil servis, yoğun bakım üniteleri ve gününbirlik cerrahi birimleri gibi diğer klinik uygulama alanlarında da görev yapabilir. Sürekli olarak gelişen anesteziyoloji bilimini yakından takip etmek ve güncel gelişmelere ayak uydurmak hedeflendiğinde, anestezi tekniker/teknisyenlerinin mesleki eğitiminin önemini ortaya koymaktadır.

I. Mesleki Eğitimin Tarihçesi

Ağrıyı ortadan kaldırmak adına ilk girişimler Hipokrat ve Galen tarafından “poppy”, “mandrake kökü”, afyona batırılmış süngerler ve alkol kullanılarak yapılmıştır. Gerçek anestezi tarihi 1774 yılında Joseph Priestley’in oksijeni ve 1776’da nitroz oksidi keşfi ile başlamıştır. Yine aynı yıllarda Sir Thomas Beddoes İngiltere’de eter ile oluşturulan derin uyku hâlini rapor etmiştir. 1799’da Humphrey Davy nitroz oksidi “güldürücü gaz” olarak tanımlayıp cerrahi girişimlerde kullanımından bahsetmiştir. İlk kez 1842’de Crawford W. Long ve ardından 1846’da William Morton eter anestezisi altında cerrahi girişimleri gerçekleştirmişlerdir. 1891 yılında Quincke spinal ponksiyonu ilk kez tarif etmiş, 1898’de August Bier tarafından ilk nöroaksiyel anestezi girişimi olan spinal anestezi gerçekleştirilmiştir.

1920-1940 arasına modern anestezi dönemi denilmiş olup anesteziyoloji 1940’lardan bu yana bilimsel ve medikal olarak uzmanlık dalı kabul edilmiştir. Cerrahi anestezinin tanımlanması Amerika’nın tıp alanına en büyük katkılarından biri olarak tarihe geçmiştir. Bu dönemde (1842-1846) pek çok araştırma, deney ve keşif peş peşe yapılmıştır. Anestezinin gelişimi cerrahi girişim sırasında hastanın vital fonksiyonlarının takibi ve güvende kalmasını sağlamakla direkt ilgili olmuştur.

ler anestezi uzmanına hasta monitörizasyonu, ilaç hazırlığı gibi konularda destek sağlamaktadırlar (8-10).

Kaynaklar

1. Vandam L.D. Cardiac Arrest: Signal of Anesthetic Mishap. JAMA.1985;253:2415.
2. Ankara Üniversitesi Dikimevi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Yıllığı Cilt I Sayı: 1, 2000. Prof. Dr. Neslihan Alkış. Anestezi Tarihi.
3. Anestezi Teknisyen ve Teknikerleri Derneği. Türkiye’ de Hekim Dışı Anestezi Personelleri. (23/07/2019 tarihinde <http://www.anestezitek.org.tr/son-haberler-kategorisi/276-turkiye-de-hekim-disi-anestezi-personelleri.html> adresinden ulaşılmıştır).
4. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilgi paketi / Ders katalogu Önlisans Programları. (29/07/2019 tarihinde <http://ebs.omu.edu.tr/ebs/program> adresinden ulaşılmıştır).
5. Ege Üniversitesi Bilgi paketi/Ders katalogu Önlisans Programları. (29/07/2019 tarihinde <http://ebys.ege.edu.tr/ogrenci/ebp/organizasyon> adresinden ulaşılmıştır).
6. American Society of Anesthesia Technologists and Technicians, Standards of Practice 2006.
7. New Zealand Anaesthetist Technicians Society. (29/07/2019 tarihinde <https://www.nzats.co.nz/training/clinical-training> adresinden ulaşılmıştır).
8. Alman yoğun bakım derneği. (29/07/2019 tarihinde <http://www.pflegewiki.de/wiki/DGF-Fachkrankenpflegestandard> adresinden ulaşılmıştır).
9. Alman nöroloji yoğun bakım ve acil tıp derneği. (Einige der Weiterbildungsordnungen sind hier abrufbar: <http://www.dgni.de/weiterbildung/fachweiterbildung-intensivpflege.html> adresinden ulaşılmıştır).
10. Klinikum üniversiteleri devam eden eğitim düzenlemeleri. (Einige der Weiterbildungsordnungen sind hier abrufbar: http://www.pflegewiki.de/wiki/Fachweiterbildung_An%C3%A4sthesie/_Intensivpflege#cite_note-1, ve <http://www.pflegeweiterbildung.uniklinikum-jena.de/Geschichte.html> adreslerinden ulaşılmıştır).
11. Marmara Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Tıbbi Hizmetler Ve Teknikler Bölümü Anestezi Programı.

KISIM II:
AMELİYAT ÖNCESİ HAZIRLIK

Bölüm 1

İŞ KİYAFETLERİ, STERİL ÇALIŞMA KOŞULLARI, ENFEKSİYON KONTROLÜ VE ATIK İMHASI

Ali Rıza Kağnıcı, İbrahim Kurt

Sağlık çalışanları, çalıştıkları ortamın özellikleri ve sağlık hizmetinin doğal sonucu olarak enfeksiyon etkeni mikroorganizmalara daha sık maruz kalırlar. Çalışma ortamında alınan koruyucu önlemlerin düzeyi, ne ölçüde uygulandığına bağlı olarak enfeksiyon riskini değiştirir. Hasta bakımında kullanılan alet ve malzemelerdeki mikroorganizmaları etkisiz hâle getirmek veya ortadan kaldırmak için uygulanacak temizlik, dezenfeksiyon ve sterilizasyon yöntemleri, enfeksiyonların kontrolünde önemli yer tutar. Dünya Sağlık Örgütüne göre; “Sağlık kuruluşları, araştırma kuruluşları ve laboratuvarlar tarafından oluşturulan tüm atıklar tıbbi atıktır.” Tıbbi atıkların kesinlikle diğer atıklarla karıştırılmaması ve aynı ortamda imha edilmemesi gerekmektedir. Çevreye ve insan sağlığına zarar vermeden kaynağında ayrı olarak toplanması gerekmektedir. Bu bölümde iş kıyafetleri, steril çalışma koşulları, enfeksiyon kontrolü ve atık imhası konuları ile ilgili detaylara değinilmiştir.

I. İş Kıyafetleri

Ameliyathanede kullanılan medikal kıyafetler kapsamına; ameliyat önlükleri, boneler, maskeler ve galoşlar girmektedir. Kullanılan tüm bu giysi ve örtüler, çok kullanımlık (reusable) veya tek kullanımlık (disposable) olabilir. Çok kullanımlık cerrahi giysiler, dokuma kumaştan üretilmekte olup yıkama ve sterilizasyon işlemine tabi tutularak tekrar kullanılmaktadır. Bir defa kullanılmak üzere tasarlanan cerrahi giysiler dokusuz yüzeyi olan (non-woven) kumaşlardan üretilmektedir (1).

Cerrahi giysiler kullanıcıya konfor sağlayacak özelliklerde olmalıdır. Giysilerin bariyer etkinliği, konfor özelliği, bakteri bulaşma riski, hasta ve personelin güvenliği ve maliyet ile ilgili dengeler detaylı bir şekilde göz önünde bulundurulmalıdır (2).

Genel olarak çok kullanımlık cerrahi giysiler %100 pamuktan üretilmektedir. Emicilik ve iyi giyim konforuna sahip olma özellikleri, pamuklu kumaşlardan üretilen cerrahi giysilerin önde gelen özelliğidir. Bununla birlikte, pamuğun sıvı geçişine karşı direncinin yetersiz olması ve bariyer etkisi göstermemesi olumsuz yönleridir.

3. Kimyasal İşlem ve Dezenfeksiyon

Kimyasal işlem dezenfeksiyon belli tıbbi atıkların muamelesi için etkisi kanıtlanmış bir tekniktir. İyi bir kimyasal dezenfeksiyon için enfeksiyöz ajanın dezenfektanla uygun konsantrasyonda, uygun süre teması gereklidir. Patolojik atıklar için uygun bir yöntem değildir.

4. Buhar ile Sterilizasyon

Enfeksiyöz ajanın belli sıcaklıktaki buhar ile belli bir süre karşı karşıya kalması ile uygulanır. Gözenekli ve buharın kolayca penetre olabildiği atıklar ve deliciler için uygun bir yöntemdir.

5. Mikrodalga İşinleme

Enfeksiyöz atıkların içerisindeki nem ve suyu belli bir sürede ısıtarak etki gösterir. Kuru atıklar için uygun bir yöntem değildir.

6. Geri Dönüşüm

Çöplerin içeriğinin bilinmesini gerektiren, geri dönüşüm teknolojisinin gerekli kılan ve kullananların (halkın) eğitimini ve katılımının zorunlu olduğu bir yöntemdir. Ancak bütün atıkların geri dönüşümü olamayacağı için tek başına bir atık imha işlemi olarak kabul edilemez.

Kaynaklar

1. Overcash M. A comparison of reusable and disposable perioperative textiles: sustainability state of the art. *Anesthesiology Analgesia*. 2012;114:1055-66.
2. Pamuk O, Öndoğan Z. Cerrahi Personelin Ameliyat Önlükleri İle İlgili Görüşlerinin Belirlenmesi Üzerine Bir Araştırma. *Journal of Textile & Apparel/Tekstil ve Konfeksiyon*. 2008;18:142-8.
3. Abreu M.J, Silva M.E, Schacher L, Adolphe D. New performance and quality requirements in the field of operating room garments. *International Journal of Health Care Quality Assurance*. 2003;16:261-4.
4. Laufman H, Belkin N.L, Meyer K.K. A Critical review of a century's progress in surgical apparel: how far have we come? *Journal of American College of Surgeons*. 2000;191:554-68.
5. Esen Ş. Dezenfeksiyon ve Dezenfektan Seçimi. *ANKEM Dergisi*. 2012;26(Ek 2):309-13.
6. Sterilizasyon Dezenfeksiyon Rehberi Temmuz 2015, s 38-63.
7. WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care First Global Patient Safety Challenge Clean Care Is Safer Care Geneva: World Health Organization; 2009.
8. Prus A, Giroult E, Rushbrook P. Safe management of wastes from health-care activities. Geneva: WHO, 1999:1-230.

Bölüm 2

İLAÇLARIN TEMİNİ, DEPOLANMASI VE GÜVENLİĞİ

Mustafa Deniz, İbrahim Kurt

Güvenli anestezi uygulaması için kullanılacak ilaçlar ve sıvıların önceden kontrol edilerek temini ve ameliyathane odasında hazır olarak bulundurulması gerekir. Bu bölümde ameliyathanede kullanılan ilaçların temini, depolanması ve güvenliği konuları ele alınacaktır.

I. İlaçların Temini

Anestezi uygulamalarının ilk aşaması, kullanılacak ilaçların ve malzemelerin anestezi teknikeri tarafından temin edilmesidir (1). Sürekli kullanılan ilaçların ihtiyaç listeleri düzenlenmelidir. Listeler düzenlenirken tüketimler temel alınmalıdır. Sorumlu anestezi teknikeri tarafından ilaç tüketimi tespit edilerek ihale ve doğrudan temin listeleri oluşturulur. Acil ilaç ihtiyacı için kurumsal yönergeler kullanılabilir. İstemler evrak düzenleyerek veya otomasyon sistemleri üzerinden yapılmalıdır. Elle yazılan evraklarda kısaltma, yazının okunamaması vb. durumlar yanlışlıklara sebebiyet verebilmektedir. İlaçlar ameliyathaneye getirilmeli ve ameliyat odalarına dağıtılmalıdır. Miadı dolan ve biten ilaçlar kontrol edilmelidir.

İlaçların temini yapılırken yeterli depolama alanlarının olduğu kontrol edilmeli, depolama alanlarının hazırlığı ve temizliği yapılmalıdır. İlaçların depoya girişi yapılmadan ambalajları hasar görüp görmediği ve son kullanma tarihleri kontrol edilmelidir. Ambalajı hasarlı, miadı geçmiş veya son kullanma tarihi okunamayan ilaçlar kabul edilmemelidir ve durum tutanakla bildirilmelidir. Temin edilen ilaçların teslim fişindeki özellikleri ile gelenler karşılaştırılmalı sayı, doz, uygulama yolu, farmasötik şekil ve etken maddeleri farklı olan ilaçlar belgelendirilip iadeleri yapılmalıdır (2).

II. İlaçların Depolanması

Anestezide sağlıklı ilaç temini için ilaçlar düzenli bir şekilde depolanmalıdır. İlaçların yüksek sıcaklık ve güneş ışığı gibi hasar verici etkenlere maruziyeti ön-

- Antihistaminikler (feniramin)
- Kortikosteroidler (metilprednizolon, deksametazon vb.)
- Antiemetikler (metoklopramid, ondansetron vb.)
- Analjezikler (parasetamol, nonsteroid antiinflamtuvar ilaçlar)
- İlaç sulandırıcı ampuller, intravenöz sıvılar
- Elektrolit çözeltileri (sodyum bikarbonat, potasyum, kalsiyum vb.)

Ameliyathane dışı anestezi uygulamaları için de bu öneriler uygulanmalıdır. Taşınabilir anestezi çantası veya arabası çekmeceli olmalıdır. Çekmeceler taşınma esnasında çarpmalara karşı içindeki ilaçları koruyabilecek kadar sağlam olup ilaçlara kolayca ulaşılacak şekilde dizayn edilmelidir. Bu alanlarda uygulanan anestezi-lerde de ilaçlar anesteziist tarafından order edildiği gibi uygulanıp mutlaka kaydedilmeli ve artan ilaçlar tutanakla imha edilmelidir.

Kaynaklar

1. MEB. Anestezi ve reanimasyon ilaç uygulamaları-1. (26/08/2019 tarihinde http://www.megep.meb.gov.tr/mte_program_modul/moduller_pdf/%C4%B0la%C3%A7%20Uygulamalar%C4%B1%20I.pdf adresinden ulaşılmıştır).
2. WHO. Guidelines for the Storage of Essential Medicines and Other Health Commodities. (<https://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4885e/6.5.html> adresinden 26/08/2019 tarihinde ulaşılmıştır).
3. MSF. Drug quality and storage. (<https://medicalguidelines.msf.org/viewport/EssDr/english/drug-quality-and-storage-16688167.html> adresinden 26/08/2019 tarihinde ulaşılmıştır).
4. Collins GB, McAllister MS, Jensen M, Gooden TA. Chemical dependency treatment outcomes of residents in anesthesiology: results of a survey. *Anesthesia & Analgesia*. 2005;101:1457-62.
5. Silverstein JH, Silva DA, Iberti TJ. Opioid addiction in anesthesiology. *Anesthesiology*. 1993;79:354-75.
6. Mahajan RP. Medication errors: can we prevent them? *British journal of anaesthesia*. 2011;107:3-5.
7. TCSB. İlaç güvenliği rehberi. (http://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/3734_ilacguvenligirehberiguncel.pdf.pdf adresinden 26/08/2019 tarihinde ulaşılmıştır).
8. ISO. Anaesthetic and respiratory equipment-user applied labels for syringes containing drugs used during anaesthesia-colors, design and performance. (<https://www.iso.org/standard/43811.html> adresinden 26/08/2019 tarihinde ulaşılmıştır).
9. ANZCA. Guidelines for the Safe Management and Use of Medications in Anaesthesia. (<http://www.anzca.edu.au/documents/ps51-2009-guidelines-for-the-safe-administration-o.pdf> adresinden 26/08/2019 tarihinde ulaşılmıştır).
10. Grissinger M. Reducing errors with injectable medications: unlabeled syringes are surprisingly common. *Pharmacy and Therapeutics*. 2010;35:428-51.
11. Fasting S, Gisvold SE. Adverse drug errors in anesthesia, and the impact of coloured syringe labels. *Canadian journal of anaesthesia*. 2000;47:1060-7.

Bölüm 3

İLAÇLARIN HAZIRLANMASI, FORMÜLLER VE BİRİMSEL DÖNÜŞÜMLER

Nesli Daştan, İbrahim Kurt

Anestezi uygulamaları, sağlık hizmetlerinde yüksek riskli ilaçların sıklıkla kullanıldığı bir alandır. Hastanelerin diğer bölümlerindeki uygulamalardan farklı olarak ameliyathanede ilaçlar ikincil doğrulama olmadan kısa süre içerisinde uygulanır. İkincil doğrulama işleminin yapılmaması, uygulamada anestezi teknikerlerinin beceri ve dikkatinin önemini artırmaktadır. Dolayısıyla ile anestezi uygulanan hastanın güvenliğinde anestezi teknikerleri büyük rol oynar (1-3). Bu bölümde anestezi uygulamalarında kullanılan ilaçların doğru bir biçimde hazırlanması, bu amaçla kullanılan çeşitli formüller ve birimsel dönüşüm konularına değinilecektir.

I. Genel Bilgiler

Anestezi teknikeri; ilacı teslim alır, hazırlar, uygular ve kayıt altına alır. Bu görevin basamakları birbirinden bağımsız düşünülemez ve küçük bir hata ciddi bir komplikasyon ile sonuçlanabilir.

Anestezi uygulamalarında kullanılan ilaçlar; hasta özellikleri, ameliyat tipi ve süresi gibi birçok değişkene bağlıdır. Her ilaç her hastaya aynı doz ve sürede uygulanamaz. Anestezi teknikeri, operasyon odasında bu değişkenlere göre ilaçları hazırlar ve etiketler. Hazırlanan ilaç etiketi orijinal ilaç ismi, doz, konsantrasyon, hacim, hazırlama ve son kullanma tarihi bilgilerini içermelidir. Bu sistem, ameliyathanede insana bağlı hataları azaltır. Yanlış hazırlanmış, yanlış etiketlenmiş bir ilaç aynı zamanda yanlış uygulanmış ilaç demektir. Operasyon odasında hazırlanan ve uygulanan ilaçlar hususunda anestezi ekibinin dikkat etmesi gereken basamaklar doğru ilaç, doğru doz, doğru zaman, doğru hasta, doğru uygulama, doğru kayıt olarak sıralanabilir (4-5).

İlaç hazırlama aşamasından önce ilaç formları ve bunlara verilen özel isimler bilinmelidir. Hastaya verilmek üzere hazırlanmış ve kaplara konulmuş ilaç formlarına ilaçların farmasötik şekli denmektedir. Uygulanma tekniğine göre ilaçlar katı, sıvı, gaz şekillerde bulunabilir. Pratikte katı ve sıvı formlar doğrudan, sulandırılarak

3. İlaç İnfüzyon Hızı Hesaplanması

Herhangi bir ilacın belirli bir zaman diliminde uygulanacak miktarı, o ilacın verilme hızını belirler. Örneğin 120 mg ilaç 1 saatte verilmek isteniyorsa 120 mg/saat ifadesi kullanılır. Bu formül içerisinde zaman birimi veya ağırlık birimi değiştirilerek pratik uygulamada kolaylık sağlanabilir.

Kilogram başına doz hesaplayarak belirli bir hızda verilmek istenen ilaçlar için mg/kg/dk ya da mg/kg/saat ifadeleri kullanılır. Bunun için hastaya dakikada her kilosu başına ne kadar ilaç verileceği hesaplanır. Verilen ilacın konsantrasyonu biliniyorsa, infüzyon hızı saatte verilecek sıvı hacmi ile ifade edilebilir.

Formüle edilecek olursa;

1 saatte verilecek toplam miktar (mg) = İnfüzyon hızı (mg/kg/dk) x Hastanın kilosu (kg) x 60

olarak hesaplanır.

$$\frac{1 \text{ saatte verilecek toplam miktar (mg)}}{\text{Verilen ilacın konsantrasyonu } \left(\frac{\text{mg}}{\text{ml}}\right)} = 1 \text{ saatte verilecek sıvı hacmi}$$

Kaynaklar

1. Wahr JA, Abernathy III JH, Lazarra EH, Keebler JR, Wall MH, Lynch I et al. Medication safety in the operating room: literature and expert-based recommendations. British Journal of Anaesthesia. 2017;118:32-43.
2. McMullan SP, Thomas-Hawkins C, Shirey MR. Certified Registered Nurse Anesthetist Perceptions of Factors Impacting Patient Safety. Nursing administration quarterly. 2017;41:56-69.

BUNU BİLİYOR MUSUNUZ?

120 mg/saat hızında verilecek ilaç için, 1 dakikada verilmesi gereken miktar, doğru orantı yöntemi ile hesaplanabilir.

60 dk'da	120 mg verilecekse
1 dk'da	? mg verilmelidir.

Bu orantıya göre ilaçtan dakikada 2 mg verilmelidir.

BUNU BİLİYOR MUSUNUZ?

Hastalara kiloya göre de ilaç uygulaması yapılmaktadır. İlaç prospektüslerinde X mg/kg olarak ifade edilir. Yani her kilogram için X mg ilaç uygulanmalıdır anlamına gelir. Doğru orantı ile;

1 kg için	X mg ise
60 kg için	? mg

verilmelidir hesabı yapılabilir.

BUNU BİLİYOR MUSUNUZ?

70 kg bir hastaya 5 mg/kg/dk ilaç uygulanacaksa 1 dk'da $5 \text{ mg} \times 70 = 350 \text{ mg}$ ilaç verilmelidir. 1 saatte $350 \times 60 \text{ dk}$ hesabıyla 21000 mg/saat ilaç anlamına gelir. Kullanılan ilaç konsantrasyonunun 100 mg/ml ise saatte 210 ml yani 210 ml/saat hızında infüzyon yapılmalıdır.

3. Brown LB. Medication administration in the operating room: new standards and recommendations. AANA Journal. 2014;82:465-9.
4. Abrahams E, Ginsburg GS, Silver M. The Personalized Medicine Coalition: goals and strategies. American Journal of Pharmacogenomics. 2005;5:345-55.
5. Grissinger M. The Five Rights: A Destination Without a Map. Pharmacy and Therapeutics. 2010;35:542.
6. Etse J. Novel Dosage Form Analysis. Separation Science and Technology.2011;10:225-249.
7. Mollet H, Gruberman A. Formulation, technology: Emulsions, suspensions, solid forms. Weinheim: Wiley-VCH, 2001:1-10.
8. Süzer Ö. Farmakolojiye Giriş, İlaçların Şekilleri ve Uygulama Yolları, Klinik Gelişim; İlaç Etkileşimleri Özel Sayısı.2008;21:11-5.
9. Bentley J, Heard K, Collins G, Chung C. Mixing medicines: how to ensure patient safety. The Pharmaceutical Journal.2015;294:7859.
10. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. Health Care Infection Control Practices Advisory Committee. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings. American Journal of Infection Control. 2007;35:S65-164.
11. The Joint Commission. National Patient Safety Goals Effective January 2019. (https://www.jointcommission.org/assets/1/6/NPSG_Chapter_HAP_Jan2019.pdf adresinden 14.08.2019 tarihinde ulaşılmıştır).
12. Australian and New Zealand College of Anaesthetists (ANZCA) 2018.Guidelines for the Safe Management and Use of Medications in Anaesthesia (<http://www.anzca.edu.au/documents/ps51-2009-guidelines-for-the-safe-administration-o.pdf> adresinden 14/08/2019 tarihinde ulaşılmıştır).
13. National Institute of Standards and Technology. (<https://www.nist.gov/pml/weights-and-measures/metric-si/si-units> adresinden14/08/2019 tarihinde ulaşılmıştır)
14. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Nutrition.1989;5:303-11.
15. World Health Organisation, Regional Office for Europe. (<http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi> adresinden 14/08/2019 tarihinde ulaşılmıştır).

Bölüm 4

EVRAK VE KAYIT İŞLEMLERİ

Mehmet Sargın

Anestezi dokümantasyonu anestezi öncesi değerlendirme, bilgilendirilmiş onam, anestezi uygulaması ve anestezi sonrası bakım da dâhil olmak üzere anestezi işlemlerinin ayrıntılı bir dökümünü kapsar. Anestezi kaydının amacı, perioperatif dönemde meydana gelen fizyolojik değişiklikleri, önemli olayları ve farmakolojik uygulamaları, hastanın anestezi ve cerrahiye verdiği yanıtı ve anestezi deneyimini doğru ve kapsamlı bir şekilde kısa ve özet bir formatta kayıt etmektir (1). Hastanın anestezi formu yasal bir belgedir. Anestezi dokümantasyonu için kullanılan formlar, anestezi uzmanları ve teknikerleri tarafından kolayca anlaşılabilir ancak dışarıdan bakanlar için oldukça karmaşıktır. Bir hastanın anestezisinin dokümantasyonu, klinik ziyaret veya cerrahi prosedür ile ilgili dokümantasyondan oldukça farklıdır.

Anestezi kayıtlarının ilk başlangıcı, 1894 yılında iki tıp öğrencisi olan Harvey Williams Cushing ve Ernest Amory Codman'a dayanmaktadır (2, 3). O zamanlarda onların kaydedebilecekleri parametreler nabız, sıcaklık ve solunum ile sınırlıydı. O zamandan bu yana, anestezi kaydı yeni teknolojiler tarafından ölçülen fizyolojik ölçümleri içerecek şekilde gelişmiş olsa da orjinal formatta köklü bir değişim söz konusu değildir.

Toplanan bilgi miktarının artmaya devam etmesiyle dijital çağın başlangıcı 1980'lerde ilk elektronik anestezi kayıtları ortaya çıkmıştır (4, 5). Elektronik kayıt, büyük miktarda fizyolojik ve mekanik verinin otomatik olarak elde edilmesini sağlar. Daha okunabilir kayıtlar oluşturmak, bilgi dokümantasyonundaki değişkenliği azaltmak, hasta sonuçlarını optimize etmek ve bilgiye daha fazla erişim sağlamak için anestezi bakımının dokümantasyonu, el yazısı kayıtlarından otomatik hâle getirilmeye başlanmıştır.

Anestezi teknikerlerinin pratiği için "Amerikan Anestezi Hemşireleri Birliği (AANA)" tarafından hazırlanmış standartlara göre hastanın tıbbi kaydındaki anestezi ile ilgili bilgilerin doğru, eksiksiz ve okunaklı bir şekilde belgelendirilmesini gerektirmektedir (6). Her merkezde, o uygulama alanı veya tesis için uygulama gereksinimlerine özel bir anestezi kayıt formu bulunmalıdır.

I. Anestezi Öncesi Değerlendirme Formu

Hastanın anestezi öncesinde değerlendirilmesi hastanın genel sağlık durumu, alerjileri, ilaç öyküsü, önceden var olan durumları ve anestezi öyküsü hakkında

numarasının varlığı, hastanın ve vericinin kan grubunun bulunduğu ve çapraz eşleşme verilerinin yer aldığı mutlaka kontrol edilmelidir. Ayrıca, kan bankası tarafından verilen numaranın olup olmadığı ve ürünün son kullanım tarihi de kontrol edilmelidir. Tüm bu verilerin doğruluğu teyit edildikten sonra kan transfüzyon formuna bu bilgiler okunaklı bir şekilde kaydedilmelidir.

Transfüzyon öncesi tüm kan ürünü bilgilerinin doğru olduğu ve hasta bilgileriyle eşleştiğini onaylanmalıdır. Bu onay sonrası hastanın vital bulgularının kabul edilebilir parametreler dâhilinde olduğundan emin olunduktan sonra transfüzyon uygulanabilir. Transfüzyon sırasında ve sonrasında geç dönemde oluşabilecek komplikasyonlar açısından dikkatli olunmalıdır.

Kan Transfüzyon Formuna Kaydedilecek Bilgiler

- Transfüzyonun başladığı ve bittiği tarih ve saat.
- Bilgileri doğrulayan ve transfüzyonu gerçekleştiren sağlık personelinin adı.
- Venöz erişim yolu ve detaylı bilgileri.
- Transfüzyon uygulanan kan ve kan ürünlerinin miktarı.
- Hastanın transfüzyon öncesi, sırası ve sonrasındaki vital bulguları.
- Kullanılan infüzyon cihazı ve akış hızı ayarı.
- Varsa kullanılan kan ısıtma ünitesi.
- Varsa advers reaksiyonlar, müdahaleler ve hastanın buna cevabı.

Kaynaklar

1. Kadry B, Feaster WW, Macario A, Ehrenfeld JM. Anesthesia information management systems: past, present, and future of anesthesia records. *Mt Sinai J Med.* 2012;79(1):154-65.
2. Bruce SS, Bruce JN. Harvey Cushing, neurosurgical pioneer. *Curr Surg.* 2005;62:138-40.
3. Molnar C, Nemes C, Szabo S, et al. Harvey Cushing, a pioneer of neuroanesthesia. *J Anesth.* 2008;22:483-6.
4. Gravenstein JS. The automated anesthesia record. *Int J Clin Monit Comput.* 1986;3:131-4.
5. Klocke H, Trispel S, Rau G, Hatzky U, Daub D. An anesthesia information system for monitoring and record keeping during surgical anesthesia. *J Clin Monit Comput.* 1986;2:246-61.
6. Standards for Nurse Anesthesia Practice Park Ridge, IL: American Association of Nurse Anesthetists; 2013.
7. Fischer SP, Bader AM, Sweitzer B. Preoperative evaluation In: Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Young WL, eds. *Miller's Anesthesia Philadelphia: Churchill Livingstone;* 2009.
8. Tinkham MR. The importance of the preoperative history and physical. *OR Nurse.* 2012;6(3):40-6.

9. Marley RA, Calabrese T, Thompson KJ. Preoperative evaluation and preparation of the patient In: Nagelhout JJ, Plaus KL, eds. *Nurse Anesthesia 5ed.* St. Louis, MO: Saunders Elsevier; 2014:335-81.
10. American Society of Anesthesiologists. Statement on Documentation of Anesthesia Care. http://www.asahq.org/~media/Sites/ASAHQ/Files/Public/Resources/standards_guidelines/statement-on-documentation-of-anesthesia-care.pdf. Accessed February 1, 2016.
11. Lab tests before surgery: When you need them - and when you don't. <http://www.choosingwisely.org/doctor-patient-lists/lab-tests-before-surgery/>. Accessed August 28, 2014.
12. Bernat JL, Peterson LM. Patient-centered informed consent in surgical practice. *Arch Surg.* Jan 2006;141(1):86-92.
13. Douglas CD, McPhee JR. Informed consent: a review of the ethical and legal basis for medical decision-making for the competent patient. *ANZ J Surg.* 2007;77(7):521-2.
14. Scheutzwow S. *Update on Patient Care and Patient Right Issues.* Chicago, IL: American Health Lawyers Association; 2001.
15. Schenker Y, Meisel A. Informed consent in clinical care: practical considerations in the effort to achieve ethical goals. *JAMA.* 2011;305(11):1130-1.
16. A Practical Guide to Informed Consent - Introduction: Why do We Need to Improve it? <http://www.templehealth.org/ICTOOLKIT/html/ictoolkitpage2.html>. Accessed June 10, 2016.
17. The Joint Commission. Informed consent: more than getting a signature Quick Safety. 2016(21).
18. Wyatt RM. Take 5: Informed Consent - Beyond Signature [Internet]: Joint Commission; 2016 [cited June 8, 2016]. Podcast. Available from: <https://www.jointcommission.org/podcast.aspx>
19. Marcucci C, Seagull FJ, Loreck D, Bourke DL, Sandson NB. Capacity to give surgical consent does not imply capacity to give anesthesia consent: implications for anesthesiologists. *Anesth Analg.* 2010;110(2):596-600.
20. O'Leary CE, McGraw RS. Informed consent requires active communication 2008; http://www.apsf.org/newsletters/html/2008/spring/03_informed_concent.htm. Accessed February 22, 2016.
21. *Comprehensive Accreditation Manual for Hospitals 2015, Standard RI.01.03.01.* Chicago, IL: The Joint Commission.
22. Amer AB. Informed consent in adult psychiatry. *Oman Med J.* 2013;28(4):228-31.
23. Brent R. Patient assessment in recovery. *J Perioper Pract.* Mar 2010;20(3):103-7.
24. Lewis SM, Dirksen SR, Heitkemper MM, Bucher L. *Medical-surgical nursing: assessment and management of clinical problems.* 9th ed. St. Louis: Mosby; 2014.
25. Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS). *State Operations Manual Revised Appendix A, Regulations and Interpretive Guidelines for Hospitals.* Rev. 2015; TAG A-1005; <https://www.cms.gov/Regulations-and-Guidance/Guidance/Transmittals/Downloads/R74SOMA.pdf>

Bölüm 5

AMELİYATHANE GÜVENLİK TEDBİRLERİ

Çiğdem Sizer, İnci Kara

Her işte olması gerektiği gibi gerçekleştirilmesi planlanan bir işi yapmadan önce alınması gereken tedbirlerin başında kişilerin güvenliği gelmektedir. Tedbirsizlikten kaynaklanan önlenemez sorunların düzeltilmesi ameliyathanede çalışmakta olan tüm personelin temel görevidir. Bir anestezi uzmanının preoperatif değerlendirme sonrası gelişebilecek komplikasyonlar için önlemlerini alması gerekirken bir anestezi teknisyen/teknikerinin de ameliyathane ortamında hasta, ekipman ve sağlık ekibi ile ilgili gerekli önlemleri alması gerekmektedir. Bu bölümde ameliyathane ortamında ortaya çıkabilecek riskler ve hasta ve çalışan güvenliği ile ilgili alınması gereken tedbirlerden bahsedilmiştir.

I. Hasta Güvenliği Kavramı, Riskler ve Güvenli Cerrahi Tedbirleri

Hasta güvenliği sağlık hizmetine bağlı hataların önlenmesi ve sağlık hizmeti sırasında ortaya çıkan kusurların neden olduğu hasarları ortadan kaldırmak veya azaltmak, hastaya istemsiz zarar verme veya hastanın olası zarar görme durumundan uzak olması olarak tanımlanmaktadır (1).

Ameliyathane ortamında hastayı ve ameliyathane ekibini bekleyen birçok tehlike vardır. Bu ortamlardaki riskler için alınması gereken güvenlik tedbirlerine gereken önemin verilmemesi telafisi mümkün olmayan sonuçlar doğurabilmektedir. Sağlık sektöründe çalışan herkesin bilimsel güvenlik metodlarına uygun olarak tedbirlerin alması ve her zaman bu konuda bilinçli hareket etmesi gerekmektedir.

1. Ameliyathane Uygulamalarında Riskler

Anestezi uygulaması sırasında karşılaşılan sorunlar uygulayıcı, ekipman, ortam ve hasta kaynaklı riskler olmak üzere 4 ana başlık altında sınıflandırılabilir. Bu sınıflama ile hem sorunun tespitinin hızlandırılması hem de kontrolünün kolaylaştırılması hedeflenmiştir (2).

- Özellikle karbondioksit lazer kullanılırken patlamaya engel olmak için cerrahi alanda ıslak spançlar kullanılmalıdır. Pulmoner ve orofarengial cerrahi girişimlerde endotrakeal tüplerin tespitinde kullanılan tüm tespit materyalleri ıslatılmalıdır. Anal bölgede çalışırken içeriye ıslak spanç konulmalıdır. Endotrakeal tüp kafları izotonik ile doldurularak lazerden korunmaya çalışılır ya da lazere dayanıklı tüpler kullanılabilir.
- Lazer teknolojisi kullanılan ameliyatlarda, çalışan kişilerin korunması amacıyla uygun göz koruması yeterli respiratuar, koruyucu giysi ve eldivenler kullanılmalıdır.
- Cilt antiseptikleri tamamen kurumadan hasta örtülmemelidir.
- Fiber optik ışık kaynakları kullanılmadığında bekleme konumunda kalmalı; yanıcı ögeler, ışık kaynağından uzak yerleştirilmelidir
- Yangın söndürme donanımları her an kullanıma hazır bulundurulmalıdır.
- Tüm personel yangın söndürme teknikleri ve söndürme cihazlarının kullanımı konusunda eğitilmelidir.
- Yangın söndürme tesisatı ve alarm düğmelerinin düzenli aralıklarla kontrolleri yapılmalıdır.
- Tüm çalışma alanlarının krokileri hazırlanmalı ve riskli alanlar belirlenmelidir.
- Olağanüstü bir durumda (yangın, patlama, deprem) ilk yapılması gerekenlere yönelik protokoller hazırlanmalıdır. Hastane içerisinde korunma ve acil çıkış yerleri önceden belirlenmeli, çalışanlara bildirilmeli ve periyodik tatbikatlar yapılmalıdır (18-20).

Hasta güvenliği son yıllarda giderek artan bir öneme sahiptir. Ameliyathaneler bu konuda özellikle dikkatli olmayı gerektiren yerlerdir. Sağlık kurum ve kuruluşları ulusal ve uluslararası standartlar doğrultusunda güvenlik tedbirleri almak ve çalışanlara düzenli eğitimler sağlamakla yükümlüdür. Sağlık çalışanları hasta güvenlik riskleri ve kontrol listeleri konusunda bilgi sahibi olmalı ve hasta güvenliğini tehdit eden etmenlere yönelik alınması gerekli tedbirlere uymalıdır.

Kaynaklar

1. National Patient Safety Foundation (2010: <http://www.npsf.org>)
2. MEB. Anestezi Uygulanan Ortamlarda Güvenlik Tedbirleri (2019: http://www.megp.meb.gov.tr/mte_program_modul/moduller_pdf/Anestezi%20Uygulanan%20Ortamlarda%20G%C3%BCvenlik%20Tedbirleri.pdf)

3. Haynes AB, Weiser TG, Berry WR, Lipsitz SR, Breizat AS, Dellinger EP, et al. A Surgical Safety Check list to Reduce Morbidity and Mortality in a Global Population. *The New England Journal of Medicine*. 2009;360:491-9.
4. Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Sağlıkta Kalite ve Akreditasyon Daire Başkanlığı. Güvenli Cerrahi Uygulama Rehberi. 2.Baskı. Ankara: Temmuz 2015:10-24.
5. Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü Performans Yönetimi ve Kalite Geliştirme Daire Başkanlığı. Güvenli Cerrahi. 1.Baskı. Ankara: 2011:18-9.
6. Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. Checking Anaesthetic Equipment 2012. *Anaesthesia*.2012;67:660-8.
7. Merry AF, Cooper JB, Soyannwo O, Wilson IH, Eichhorn JH. International Standards for a Safe Practice of Anesthesia. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*. 2010;57:1027-34.
8. Mellin-Olsen J, Staender S, Whitaker DK, Smith AF. The Helsinki Declaration on Patient Safety in Anaesthesiology. *European Journal of Anaesthesiology*. 2010;27:592-7.
9. Nicholau D. Tehi Postanesthesia Care Unit. In: Miller RD (ed). *Miller's Anesthesia*. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone-Elsevier, 2010:2707-28.
10. Tarrac SE. A Description of Intraoperative and Postanesthesia Complication Rates. *Journal of perianesthesia Nursing*. 2006;21:88-96.
11. ECRI Institute. Guidance article: Top Ten Technology Hazards for 2012. *Health Devices* 2012;40:358-73.
12. Cooper JB. An Analysis of Major Errors and Equipment Failures in Anesthesia Management. *Anesthesiology*. 1984;60:34-42.
13. American Society of Anesthesiologist. ASA Recommendations for Preanesthesia Check out 2008 (<https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/2008-asa-recommendations-for-pre-anesthesia-checkout>).
14. Merry AF, Peck DJ. Anaesthetists, Errors in Drug Administration and Tehi Law. *The New Zealand medical journal*. 1995;108:185-7.
15. Bowdle TA. Drug Administration Errors From The ASA Closed Claims Project. *ASA NewsL*. 2003;67:11-3.
16. Whitaker D, Brattebø G, Trenkler S, Vanags I, Petrini F, Aykac Z, et al. The European Board of Anaesthesiology recommendations for safe medication practice: first update. *European Journal of Anaesthesiology*. 2017;34:4-7.
17. Bruner JMR. Hazards of electrical apparatus. *Anesthesiology*. 1967;28:396-425.
18. Jan Ehrenwerth J, Seifert HA. Electrical and Fire Safety. In: Barash PG (ed). *Clinical Anesthesia*.6th ed. Philadelphia:Lippincott Williams &Wilkins, 2009.
19. Eisenkraft JB, Ehrenwerth J, Berry JM. *Anesthesia Equipment: Principles and Applications*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013: 591-653.
20. Andsoy I. A topic that must be known by surgical team: What are the risks of fire in operating rooms? how to establish fire security? *TAF Preventive Medicine Bulletin*. 2013;12:1.

Bölüm 6

ANESTEZİ EKİPMAN HAZIRLIĞI

Emine Aslanlar

Anestezi yönetiminin temel prensiplerinin başında, uygulama esnasında kullanılacak ekipmanın önceden hazırlanması gelmektedir. Perioperatif anestezi yönetiminde, zor hava yolu ile ilgili malzemelerden ani bir kardiyak arrest esnasında gerekli olacak defibrilatöre kadar pek çok ekipmanın hazırda bulundurulması, anestezi hekiminin sorumluluğunda ve anestezi teknisyen/teknikerlerinin temel görevleri arasındadır. Bu bölümde anestezi uygulaması öncesi hava yolu ekipmanları, ilaç veya mayi infüzyon cihazları ve defibrilatör hazırlığının ayrıntılarına değinilmiştir.

I. Hava Yolu Ekipmanları

Hava yolu kontrolünün güvenli bir şekilde sağlanması anestezi uygulamalarının başında gelir. Bu aşamada anesteziistin işini kolaylaştırmak amacıyla airway, yüz maskesi, laringoskop, entübasyon tüpleri, larengeal mask airway (LMA) ve fleksible fiberoptik bronkoskop gibi ekipmanlar geliştirilmiştir.

Balon-maske havalandırması, temel hava yolu yönetiminde köşe taşıdır ve kolay öğrenilebilen bir beceri değildir. Bu prosedüre çoğunlukla, solunum çabasının bozulması veya hava yolunun tıkanmasından kaynaklanan yetersiz ventilasyon nedeniyle ihtiyaç duyulur. Airway, hava yolunun açık kalmasını sağlayarak maske ventilasyonu kolaylaştıran bir cihazdır. En güvenilir hava yolu kontrolü endotrakeal entübasyon ile sağlanırken, LMA'da, maske ventilasyon ve entübasyona alternatif bir uygulamadır.

1. Airway

Orofarengeal airway (OFA) ve nazofarengeal airway (NFA), hava yolunun açık tutulmasını sağlayan cihazlardır. Her ikisi de dilin hava yolunu tıkamasını önleyerek havanın geçmesi için açık bir yol sağlar. Maske ile ventilasyon yetersiz olduğunda airway kullanımı önerilir. Bu cihazlar sekresyonların ve mide içeriğinin trakeaya aspirasyonunu engelleyemez.

- Şok verildikten hemen sonra kaşıklar hızlıca yerine konur ve göğüs kompresyonuna geçilir.
- İki dakika göğüs kompresyonu sonrasında monitörden ritim takibi yapılır ve dolaşım kontrol edilir.
- Ritim; nabızsız VT ya da VF ise 2. defibrilasyon uygulanır. 2. defibrilasyon, bifazik defibrilatör için 150–360 J, monofazik defibrilatör için 360 J enerji seviyesi seçilerek uygulanır. Defibrilasyon 3–5 kez tekrarlanabilir (23-25).

DİKKAT ET!

Güvenli defibrilasyon için, defibrilatör kaşıklarına asla jel sürülmemeli ve kaşıklar birbirine temas ettirilmemelidir. Jel, sadece hasta vücudunda kaşıkların konacağı yere sürülmelidir. Defibrilasyon sırasında kullanılan yüksek enerji, normal insanlarda fibrilasyona yol açacağından defibrilatörü kullanan kişi resüsitasyon ekibini enerji temasından korumalıdır.

Kaynaklar

1. <https://www.uptodate.com/contents/basic-airway-management-in-adults?>
2. Roberts K, Whalley H, Bleetman A. The nasopharyngeal airway: dispelling myths and establishing the facts. *Emergency Medicine Journal*. 2005;22:394.
3. Stoneham MD. The nasopharyngeal airway. Assessment of position by fiberoptic laryngoscopy. *Anaesthesia*. 1993;48:575.
4. JF Butterworth IV, DC Mackey, JD Wasnick, FH Cuhruk –Hava Yolunun Kontrolü. Klinik Anesteziyoloji Morgan & Mikhail Lange 5. Baskı Güneş Tıp Kitapevi
5. Anesthesia Equipment: Principles And Applications. Second Edition. Jan Ehrenwerth, MD, James B. Eisenkraft, MD, James M. Berry, MD. Airway Equipmentsy. 331. William H. Rosenblatt, Tracy Straker
6. Cooper R. Laryngoscopy: its past and future. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*. 2004;51:R21-R25.
7. Tomas J. Gal. Airway Management. In Miller RD ed. *Anesthesia*. 6th ed. Churchill Livingstone Philadelphia 2005;1631-4.
- 8- Kayhan Z. Endotrakeal Entübasyon. Klinik Anestezi, 3. Baskı. Logos Yayıncılık, İstanbul 2004:243-73.
9. Ezri T, Warters RD. Indications for tracheal intubation. In: Benumof's Airway Management: Principles and Practice, 2nd ed, Hagberg CA (Ed), Mosby, Philadelphia 2007. p.371
10. Benumof JL. Function of the aperture bars on the LMA. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*. 2003;50:968.
11. Laryngeal mask airway size selection in males and females: ease of insertion, oropharyngeal leak pressure, pharyngeal mucosal pressures and anatomical position. *British journal of anaesthesia*. 1999;82:703-7.
12. Berry AM, Brimacombe JR, McManus KF, Goldblatt M. An evaluation of the factors influencing selection of the optimal size of laryngeal mask airway in normal adults. *Anaesthesia*. 1998;53:565.

13. Asai T, Howell TK, Koga K, Morris S. Appropriate size and inflation of the laryngeal mask airway. *British journal of anaesthesia*. 1998;80:470.
14. Rao A.S, Yew AE, Inbasegaran K. Optimal size selection of laryngeal mask airway in Malaysian female adult population. *The Medical journal of Malaysia*. 2003;58:717.
15. Wender R, & Goldman A.J. Awake insertion of the fiberoptic intubating LMA CTrach™ in three morbidly obese patients with potentially difficult airways. *Anaesthesia*. 2007;62:948-51.
16. Seet E, Yousaf F, Gupta S, et al. Use of manometry for laryngeal mask airway reduces postoperative pharyngolaryngeal adverse events: a prospective, randomized trial. *Anesthesiology* 2010;112:652.
17. [https://www.uptodate.com/contents/Supraglotticdevices-\(including-laryngeal-mask-airways\)-for-airway-management-for-anesthesia-in-adults](https://www.uptodate.com/contents/Supraglotticdevices-(including-laryngeal-mask-airways)-for-airway-management-for-anesthesia-in-adults).
18. *The Difficult Airway, A Practical Guide*, Hagberg C, Artime C, Daily, W (Eds), Oxford University Press, New York 2013.
19. http://www.ambuusa.com/usa/products/anesthesia/product/ascope_3-prod18727.aspx (Accessed on July 28, 2015).
20. <https://www.uptodate.com/contents/Flexiblescope-intubation-for-anesthesia>.
21. *Anesthesia Equipment: Principles and Applications*. Second Edition. Jan Ehrenwerth, MD, James B. Eisenkraft, MD, James M. Berry, MD. *Infusion Pumps 377*. Wilton C. Levine, Kyle A.
22. <https://www.uptodate.com/contents/Basic-principles-and-technique-of-external-electrical-cardioversion-and-defibrillation>.
23. Deakin CD, Nolan JP, Sunde K, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010. Section 3: Electricaltherapies: Automated external defibrillators, defibrillation, cardioversion and pacing. *Resuscitation*. 2010;81:1293-304.
24. American Heart Association and International Liaison Committee on Resuscitation. Adult basic life support. *Resuscitation*. 2000;46:29-71.
25. Albarran W. Defibrillation theory and practice. In: Moule P, Albarran W. eds. *Practical resuscitation. Recognition and response*. Oxford:Blackwell Publishing; 2005. p.151-77.

Bölüm 7

MEDİKAL GAZLAR

Mehmet Akif Yazar

Ameliyathane odasında bulunan oksijen kaynaklarının iyi bilinmesi, hem medikal gaz kaynakları ile oluşabilecek sorunların çözümlenmesi hem de acil durumlarda yapılacak müdahalenin akışını değiştirebilir. Medikal gazların özelliklerini bilmek ve ameliyathane ortamında bu gaz kaynaklarını kullanmak bir anestezi teknisyen/teknikerinin temel görevleri arasındadır.

I. Medikal Gaz Kaynakları ve Yedek Gaz Silindirleri

1. Merkezi Gaz Sistemi

Birçok tıbbi tedavi ve anesteziye kullanılacak medikal gazlar, oksijen, azot protoksit, nitrojen ve medikal havadan oluşur. Bu gazlar belirli basınçlar altında silindir veya tanklara doldurulur. Medikal gazların hastanenin ilgili birimlerine dağıtım merkezi bir yerde bulunan tanklardan borular vasıtasıyla taşınarak yapılmaktadır. Merkezi sistemin olmadığı hastanelerde gaz silindirleri kullanılır. Merkezi gaz santralinde bulunan birbirine bağlı H-silindirler veya tanklar, ihtiyaca göre aralıklı olarak doldurulur veya değiştirilir. Resim 1’de birbirine bağlı H-silindirler görülmektedir (1).



Resim 1. Birbirine bağlı H-silindirler, yedek E-silindirler ve gaz tankları.

- Anestezik gaz atık hortumlarının bağlantıları sökülerek bırakılmalıdır.
- Ventilatör diyaframında toplanan su, filtrelerin ıslanmaması için boşaltılmalıdır.
- Anestezi cihazı her zaman ana elektrik şebekesine bağlı olarak bırakılmalıdır.

Cihaz üzerinde bulunan bataryanın, elektrik kesildiği dönemde, dolu hâlde bulunması gerekmektedir. Bu nedenle anestezi cihazı her zaman ana elektrik şebekesine bağlı kalmalıdır.

Anestezi makinesi, anestezi yönetiminin en önemli parçasıdır. Son yıllarda bu cihazlar daha kompleks bir hâl almış, sadece anestezik gazları hastaya ulaştıran bir cihaz olmaktan çok, ventilatör özelliğinden atık gaz toplama sistemine kadar daha pek çok donanım özelliğine sahip bir hâlde bürünmüştür.

Bir anestezi teknisyeni, anestezi makinesinin rutin bakım ve sorunlarını giderebilmeli, oluşabilecek teknik problemleri öngörebilmeli ve kritik süreçte meydana gelen herhangi bir sorunun üstesinden gelebilmelidir. Bunların tümü ise bir teknisyenin anestezi makinesini yakından tanınması ile mümkündür.

DİKKAT ET!

Anestezi uygulaması esnasında vaporizatör bulunduğu yerden çıkartılmaz. Fakat anestezi cihazı üzerinde bulunan farklı bir anestezik ajana geçilebilir. Bu değişim esnasında ilk vaporizatör "0" konumuna getirilmeli, sonra ikinci ajan açılmalıdır.

Kaynaklar

1. Morgan G, Mikhail M, Murray M. *Clinical Anesthesiology*. 3rd ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2002:Chapters 1–4.
2. Paul G. Barash. *Clinical Anesthesia Fundamentals*. Lippincott Williams & Wilkins, 2015.
3. http://www.megep.meb.gov.tr/mte_program_modul/moduller_pdf/Anestezi%20Cihaz%C4%B1n%C4%B1n%20Bak%C4%B1m%C4%B1.pdf
4. Glenn Woodworth, Shannon Sayers-Rana, Jeffrey R. Kirsch. *The Anesthesia Technician & Technologist's Manual All You Need to Know for Study and Reference*. Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
5. American Society of Anesthesiologists. *Standards for Basic Anesthesia Monitoring* 2011.
6. Brockwell RC, et al., for American Society of Anesthesiologists *Recommendations for Pre-Anesthesia Checkout Procedures*. 2008.
7. John F. Butterworth, David C. Mackey, John D. Wasnick. *Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology*. McGraw Hill Company and Lange, 2013.
8. Ronald D. Miller. *Miller's Anesthesia*. Churchill Livingstone Elsevier, 2010.
9. Dorsch JA, Dorsch SE, eds. *Understanding Anesthesia Equipment*. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.

Bölüm 9

ANESTEZİ MAKİNESİNİN BAKIMI, TAKİBİ VE CİHAZ İLE İLGİLİ SORUNLARI ÇÖZME

Mehmet Akif Yazar

Anestezi hizmetinin güvenli ve kaliteli bir şekilde verilebilmesinin ilk şartı, anestezi makinesinin sorunsuz bir şekilde çalışabilmesidir. Son yıllarda geliştirilen anestezi cihazları birçok elektronik aksamdan oluşmaktadır. Bu nedenle cihazların bakımlarının düzenli bir şekilde yapılması, karşılaşılan basit sorunların bir anestezi teknisyen/teknikeri tarafından çözüme kavuşturulması gerekmektedir. Bu durum, sorunun hangi noktadan kaynaklandığının farkına varılması ile anlaşılabilir. Bu bölümde anestezi makinesi ile ilgili basit bakımlardan, sorunlardan ve bu sorunların nasıl çözüme kavuşturulacağından bahsedilmiştir.

I. Anestezi Makinesinin Temizliği ve Dezenfeksiyonu

Bakteri sporları hariç mikroorganizmaların, cansız maddeler ve yüzeyler üzerinden arındırılmasına dezenfeksiyon denir. Dezenfeksiyon genellikle insan vücudu harici uygulamalar için kullanılır ve dezenfeksiyon sağlayan maddeye de dezenfektan denir.

Ameliyathaneler ve özellikle anestezi uygulamaları içerisinde kullanılan malzemeler kontaminasyon açısından yüksek riskli alanlar sınıfına girer. Bu nedenle anestezi makinesinin ve parçalarının temizliği ve dezenfeksiyonu hem hastalar hem de ameliyathane çalışanlarının güvenliği açısından önemlidir.

Dezenfektan ile temizlenmesi gereken yüzeyler genellikle silinebilir nitelikte düz zeminler veya malzemelerin tutma yerleridir. Dezenfektan olarak hastane enfeksiyon kontrol komitesinin belirlediği ajanlar tercih edilmelidir. Medikal cihazlar veya parçalarının düz olan yüzeyleri, su ve sabunla mekanik olarak temizlenmeli ve uygun bir dezenfektan ile dezenfekte edilmelidir.

BUNU BİLİYOR MUSUNUZ?

Kontaminasyonu önlemek için tek kullanımlık temizlik bezi kullanılmalıdır. Cihazın üretici firmasının ve hastane enfeksiyon komitesinin önerdiği dezenfektanlar tercih edilmelidir.

Akış sensörü arızası durumunda, anestezi makinesinin ilk test aşamasında gaz dağıtım sistemi hatası gözlenir. Cihaz çalışır konumda iken ayarlanan gaz akımları, elde edilen değerlerden farklı ise yine akış sensörü hatası akla gelmelidir. Akış sensörü arızasında öncelikle sensörün dezenfeksiyonu düşünülmelidir. Sensör genellikle %70 etanol ile dezenfekte edilir ve yaklaşık 30 dakika kuruması beklendikten sonra yerine yerleştirilmelidir (Resim 6B) (5).

DİKKAT ET!

Akış sensörleri, %70 etanolde yaklaşık bir saat bekletilerek dezenfekte edilir. Kurutulmadan yerine yerleştirilirse artık etanol sensöre zarar verir. Bu nedenle yaklaşık 30 dakika havada kuruması için beklendikten sonra yerine monte edilmelidir.

Kaynaklar

1. Rutala WA, Weber DJ, the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities, 2008.
2. Glenn Woodworth, Shannon Sayers-Rana, Jeffrey R. Kirsch. The Anesthesia Technician & Technologist's Manual All You Need to Know for Study and Reference. Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
3. American Society of Anesthesiologists. Standards for Basic Anesthesia Monitoring 2011.
4. Dorsch JA, Dorsch SE, eds. Understanding Anesthesia Equipment. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
5. http://www.megep.meb.gov.tr/mte_program_modul/moduller_pdf/Anestezi%20Cihaz%C4%B1n%C4%B1n%20Bak%C4%B1m%C4%B1.pdf
6. Brockwell RC, et al., for American Society of Anesthesiologists Recommendations for Pre-Anesthesia Checkout Procedures. 2008.
7. Paul G. Barash. Clinical Anesthesia Fundamentals. Lippincott Williams & Wilkins, 2015.
8. Ronald D. Miller. Miller's Anesthesia. Churchill Livingstone Elsevier, 2010.
9. John F. Butterworth, David C. Mackey, John D. Wasnick. Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology. Mc Graw Hill Company and Lange, 2013.

**KISIM III:
MESLEKİ UYGULAMALAR**

Bölüm 1

VİTAL BULGULARIN ÖLÇÜMÜ

Yasin Tire, Zübeyir Cebeci

Vital bulgular; vücudun hayati organları olan beyin, kalp ve akciğerlerin fizyolojik durumunu gösteren kalp atım sayısı (nabız), solunum sayısı, kan basıncı (tansiyon) ve vücut sıcaklığı olarak sıralanır. Anestezi sırasında sorunları erken tanımak, ciddiyet derecesini ve gerekli müdahalenin aciliyeti belirlemek ve tedaviye cevabı değerlendirmek için vital bulguların takibi son derece önemlidir. Belirli yaş grupları için vital bulguların normal veya anormal aralığının klinik önemi bir anestezi teknisyeni tarafından tanınmalıdır. Güvenli bir anestezi uygulaması için her hastada belirlenen zaman aralıklarında vital bulgular ölçülmeli ve kaydedilmelidir. Bu bölümde anestezi teknisyen/teknikerlerinin rutin pratiklerinde önemli bir yer tutan vital parametreler detaylı olarak ele alınmıştır.

I. Nabız

Kalp her kasılıp gevşediğinde içindeki kanı önce aort damarına, buradan da diğer damarlara basınç ile gönderir. Damarlar elastik yapıları sayesinde gelen basıncın etkisi ile sürekli genişler ve sonrasında daralırlar. Bu basınç, dalgalarının damarlara uyguladığı kuvvet el bileği, şakak ve kasık gibi yüzeye yakın yerlerden el yordamıyla nabız olarak hissedilir. Vücudun fizyolojik durumu hakkında bilgi veren nabız; hız, ritim, volüm, simetrik alanlarda eşitliği açısından değerlendirilir.

1. Nabız Ölçümünde Kullanılan Arterler

Nabız palpasyonu için deri yüzeyine yakın geçen ve altında kemik bulunan arterler kullanılabilir.

a. Temporal Arter

Başta şakak bölgesindedir. Çocuklarda nabız sayımında kullanılabilir.

b. Karotis Arter

Boyunda sternokleidomastoid kası ile trakea arasında yer alır. Kalbe yakınlığı ve büyük bir arter olması nedeni ile diğer arterlerden nabız hissedilemediği durumlarda

Maddesindeki uyarı sistemi ile ilgili hükümler yeniden düzenlenmiştir. Bu düzenlemelere göre; cıvalı termometreler (beden dereceleri) hastalar, sağlık personeli, okul laboratuvarlarında bulunan öğrenci ve öğretmenler ile üçüncü kişilerin sağlık ve güvenliği açısından tehlike oluşturmaktadır. Mümkünse elektronik termometrelerin tercih edilmesi, değilse de cıvalı termometrelerin okul laboratuvarlarında öğretmen gözetiminde ve dikkatli kullanılması gerekmektedir.

c. Rektal Yol (Makat)

Oral ya da aksiller yolla vücut ısısı ölçülemeyen hastalarda, bebeklerde, çocuklarda, bilinçsiz ve zayıf hastalarda vücut ısısı rektal yolla ölçülür. Özellikle bebeklerde sıklıkla kullanılan bir yoldur. Yenidoğan bebeklerde termometrenin hazne kısmının rektum duvarını perfore etme veya termometrenin kırılma riski olduğu için vücut sıcaklığının aksiller yolla ölçülmesi önerilmektedir.

d. Timpanik Membran Yolu (Kulak Zarı)

Termoregülatör merkezin ısısına en yakın ısı timpanik membrandan ölçülebilir. Kulak zarından yayılan temel radyasyonu tespit etme ilkesi ile çalışılan infrared termometreler kor ısısını yansıtmada duyarlıdırlar. Diğer yöntemlere göre daha hızlı ve kolay uygulanan bir yöntemdir. Kullanımı çok yaygın olmamakla birlikte hızlı sonuç verme avantajı sebebiyle modern yoğun bakım ünitelerinde ve pediatri servislerinde daha fazla kullanılmaktadır.

e. Alın ve Diğer Cilt Bölgeleri

Bu yol sadece temassız infrared termometreler için geçerlidir. Cihaz özellikle hastanın alın bölgesine veya cildin herhangi bir bölgesine 5-10 cm mesafeye kadar yaklaştırılır ama temas ettirilmez. Cihaz üzerinde bulunan ölçüm tuşuna 1-2 sn basılı tutma sonrasında cihaz üzerinde ısı değeri ölçülür. İnfrared ışık çevre koşullardan etkilendiği için aralıklı birkaç ölçüm minimal değerlerde farklı sonuçlar verebilir. Bu durumlarda ortalama değer alınmalıdır.

Kaynaklar

1. Netea R, Lenders J, Smits P, Thien T. Both body and arm position significantly influence blood pressure measurement. *Journal of human hypertension*. 2003;17(7):459.
2. Foo L, McEniery C, Wilkinson I, Lees C. C3. Cardiovascular changes from pre-pregnancy to early pregnancy in relation to viability of pregnancy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016;29(sup2):13-.
3. de Moraes AG, Surani S. Effects of diabetic ketoacidosis in the respiratory system. *World journal of diabetes*. 2019;10(1):16.
4. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Levy D. Hypertension in adults across the age spectrum: current outcomes and control in the community. *Jama*. 2005;294(4):466-72.

5. Yonge JD, Bohan PK, Watson JJ, Connelly CR, Eastes L, Schreiber MA. The respiratory rate: a neglected triage tool for pre-hospital identification of trauma patients. *World journal of surgery*. 2018;42(5):1321-6.
6. Sarkar M, Bhardwaj R, Madabhavi I, Gowda S, Dogra K. Pulsus paradoxus. *The clinical respiratory journal*. 2018;12(8):2321-31.
7. Dempsey E, Seri I. Definition of Normal Blood Pressure Range: The Elusive Target. *Hemodynamics and Cardiology: Neonatology Questions and Controversies*. 2018:47.
8. Bartels K, Esper SA, Thiele RH. Blood pressure monitoring for the anesthesiologist: a practical review. *Anesthesia & Analgesia*. 2016;122(6):1866-79.
9. Dampney RA. Central neural control of the cardiovascular system: current perspectives. *Advances in physiology education*. 2016;40(3):283-96.
10. Antognoli L, Marchionni P, Spinsante S, Nobile S, Carnielli VP, Scalise L, editors. Enhanced video heart rate and respiratory rate evaluation: standard multiparameter monitor vs clinical confrontation in newborn patients. 2019 IEEE International Symposium on Medical Measurements and Applications (MeMeA); 2019: IEEE.
11. McKenna M, Wolfson S, Kuller L. The ratio of ankle and arm arterial pressure as an independent predictor of mortality. *Atherosclerosis*. 1991;87(2-3):119-28.
12. Petrie J, O'Brien E, Littler W, De Swiet M. Recommendations on blood pressure measurement. *British medical journal (Clinical research ed)*. 1986;293(6547):611.
13. Imholz BP, Settels JJ, van der Meiracker AH, Wesseling KH, Wieling W. Non-invasive continuous finger blood pressure measurement during orthostatic stress compared to intra-arterial pressure. *Cardiovascular research*. 1990;24(3):214-21.
14. Stefanadis C, Stratos C, Boudoulas H, Kourouklis C, Toutouzas P. Distensibility of the ascending aorta: comparison of invasive and non-invasive techniques in healthy men and in men with coronary artery disease. *European heart journal*. 1990;11(11):990-6.
15. Chung E, Chen G, Alexander B, Cannesson M. Non-invasive continuous blood pressure monitoring: a review of current applications. *Frontiers of medicine*. 2013;7(1):91-101.
16. Pankow W, Nabe B, Lies A, Becker H, Köhler U, Kohl F-V, et al. Influence of sleep apnea on 24-hour blood pressure. *Chest*. 1997;112(5):1253-8.
17. Lipsitz LA. Orthostatic hypotension in the elderly. *New England Journal of Medicine*. 1989;321(14):952-7.
18. Shimamoto K, Ando K, Fujita T, Hasebe N, Higaki J, Horiuchi M, et al. The Japanese Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension (JSH 2014). *Hypertension Research*. 2014;37(4):253-390.
19. D'Angelo SA. Hypothalamus and endocrine function in persistent estrous rats at low environmental temperature. *American Journal of Physiology-Legacy Content*. 1960;199(4):701-6.
20. Schwartz WJ, Busis NA, Hedley-Whyte ET. A discrete lesion of ventral hypothalamus and optic chiasm that disturbed the daily temperature rhythm. *Journal of neurology*. 1986;233(1):1-4.
21. Teague R, Ranson S. The role of the anterior hypothalamus in temperature regulation. *American Journal of Physiology-Legacy Content*. 1936;117(3):562-70.

Bölüm 2

DAMAR YOLU GİRİŞİMLERİ

Yasin Tire, Zübeyir Cebeci

Vasküler girişim en yaygın invaziv işlemler olarak bilinmektedir. Hasta bakımında, hastaya en fazla korku ve rahatsızlık veren durumlardan birisidir. Ayrıca hastaya sunulan hizmetin kalitesi noktasında da belirleyicidir. Ameliyathaneye gelen bir hastaya ilk uygulanacak işlemlerden birisi, hastaya komplikasyonsuz kullanışlı bir damar yolu girişiminin uygulanmasıdır. Bu invaziv müdahale, insan faktörlerinin tüm yönleri yanı sıra eğitim, öğretim, deneyim ve teknik yeterlilik faktörlerini de içerisinde barındırır. Bu bölümde venöz, arteriyel ve santral venöz kateterizasyon ile ilgili detaylara değinilmiştir.

I. Periferik Venöz Damar Yolu Girişimi

Periferik venöz damar yolu girişimi, damar yolu girişimleri içerisinde en yaygın olanıdır. Bu işlem ile ilgili ilkeler Tablo 1’de özetlenmiştir (1-3).

Tablo 1. Periferik venöz damar yolu girişiminde temel ilkeler

İhtiyaca göre uygun olan en küçük kanül kullanılmalıdır.
İğne koruyucuları, iğne hasarını azaltmak için tüm işlemlerde önerilmektedir.
Periferik damarlar ozmolalitesi yüksek (>500 mOsm/L) sıvıların infüzyonu için uygun değildir.
Vazopressör/inotropoların periferik damardan verilmesinin güvenliği tartışmalıdır, ancak damar boyutuna ve kan akışına, infüzyon hızına bağlı olarak kısa süreliğine verilebilir.
Lenfödem bulunan ekstremiteye damar yolu girişimi lokal enfeksiyon nedeniyle akut durumlar dışında sakıncalıdır.
Translüminasyon, ultrasonografi ve kızıl ötesi cihazlar damarların görülmesi için kullanılabilir.
Periferik kanüllerin rutin değişiklikleri 72–96 saat arasında yapılmalıdır.
Kullanımdan sonra tüm kanüller tıbbi atığa atılmalıdır.

Çalışmayan bir kateter ve şişmiş bir ekstremitede SVK tıkanmasının belirtileri olabilir. Semptomatik tromboz genellikle antikoagülasyonla tedavi edilir. Kateterizasyon esnasında yanlışlıkla artere girme yaygın bir durumdur ve parlak kırmızı ve pulsatil kan ile karakterizedir. Venöz ile arterial kateterizasyon arasında bir manometre bağlantısı kullanılması, ultrasonografi ile görüntüleme, kan gazında arter ile uyumlu bir paO_2 ayırt edicidir (31). İğnenin neden olduğu damar hasarı nedeni ile bir arterio-venöz fistül oluşabilir, boyunda genişleyen bir boyun hematomu olabilir (32-34). Femoral ven girişimi ile ilişkili kanama olabilir ve bu kanama retroperiton içinde geçebilir (33).

BUNU BİLİYOR MUSUNUZ?

SVK'ler ihtiyaç kalmadığında bir an önce çıkarılmalıdır, aksi takdirde hava embolisi, kateter enfeksiyonu, kateter yanından cilt kanamaları, fibrin ve skar gelişimi gibi birçok probleme neden olabilir.

Miyokard perforasyonu veya kardiyak tamponat, yerleştirme sırasında kılavuz tellerden veya dilatörlerden kaynaklanan travma veya daha sonra kateter tarafından erozyonla meydana gelebilir. Pnömotoraks, en çok viseral plevranın iğne penetrasyonu neticesinde subklavyen kateterizasyon esnasında olur (19, 33). Bu nedenle subklavian kateterizasyondan kaçınılması, eğer uygulanacak ise ultrasonografi rehberliğinde yapılması uygundur (35). Pnömotoraksı tanımak zor olabilir, bu nedenle sağlık personeli pnömotoraksın geç belirtileri konusunda uyarılmalıdır (36).

Kaynaklar

1. Heinrichs J, Fritze Z, Klassen T, Curtis S. A systematic review and meta-analysis of new interventions for peripheral intravenous cannulation of children. *Pediatric Emergency Care*. 2013;29(7):858-66.
2. Tuffaha HW, Rickard CM, Webster J, Marsh N, Gordon L, Wallis M, et al. Cost-effectiveness analysis of clinically indicated versus routine replacement of peripheral intravenous catheters. *Applied health economics and health policy*. 2014;12(1):51-8.
3. Bowman S, Raghavan K, Walker I. Residual anaesthesia drugs in intravenous lines—a silent threat? *Anaesthesia*. 2013;68(6):557-61.
4. DeVries M, Strimbu K. Short peripheral catheter performance following adoption of clinical indication removal. *Journal of Infusion Nursing*. 2019;42(2):81-90.
5. Jöhr M, Berger TM. Venous access in children: state of the art. *Current Opinion in Anesthesiology*. 2015;28(3):314-20.
6. Alexandrou E, Ray-Barruel G, Carr PJ, Frost SA, Inwood S, Higgins N, et al. Use of short peripheral intravenous catheters: characteristics, management, and outcomes worldwide. *J Hosp Med*. 2018;13(5).

7. Korotun M, Agrawal A, Hasan Z, Melamud A, Chang A, Narasimhan M, et al. Safety of peripheral intravenous administration of vasoactive medication: A retrospective one year follow up. *Chest*. 2018;154(4).
8. Danski MTR, Oliveira GLRd, Johann DA, Pedrolo E, Vayego SA. Incidence of local complications in peripheral venous catheters and associated risk factors. *Acta Paulista de Enfermagem*. 2015;28(6):517-23.
9. Badger J. Long peripheral catheters for deep arm vein venous access: A systematic review of complications. *Heart & Lung*. 2019.
10. Guenezan J, Drugeon B, O'Neill R, Caillaud D, Sénamaud C, Pouzet C, et al. Skin antisepsis with chlorhexidine–alcohol versus povidone iodine–alcohol, combined or not with use of a bundle of new devices, for prevention of short-term peripheral venous catheter-related infectious complications and catheter failure: an open-label, single-centre, randomised, four-parallel group, two-by-two factorial trial: CLEAN 3 protocol study. *BMJ open*. 2019;9(4):e028549.
11. Pich J. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. *British journal of community nursing*. 2019;24(6):263-4.
12. Rodriguez LE, Rodriguez FS, Rodriguez-Pedrogo FJ. Suspected short peripheral venous catheter intravascular embolization: identification and management. *International Journal of Cardiovascular Practice*. 2018;3(4):80-2.
13. Mustafa AH. Peripheral nerve catheter techniques. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2019.
14. Petitpas F, Guenezan J, Vendevre T, Scepti M, Oriot D, Mimoz O. Use of intra-osseous access in adults: a systematic review. *Critical Care*. 2016;20(1):102.
15. Gu W-J, Tie H-T, Liu J-C, Zeng X-T. Efficacy of ultrasound-guided radial artery catheterization: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical Care*. 2014;18(3):R93.
16. Membership of the Working Party: TE Woodcock, Cook T, Gupta K, Hartle A. Arterial line blood sampling: preventing hypoglycaemic brain injury 2014: the Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. *Anaesthesia*. 2014;69(4):380-5.
17. Bishop L, Dougherty L, Bodenham A, Mansi J, Crowe P, Kibbler C, et al. Guidelines on the insertion and management of central venous access devices in adults. *International journal of laboratory hematology*. 2007;29(4):261-78.
18. O'grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clinical infectious diseases*. 2011;52(9):e162-e93.
19. Frykholm P, Pikwer A, Hammarskjöld F, Larsson AT, Lindgren S, Lindwall R, et al. Clinical guidelines on central venous catheterisation. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2014;58(5):508-24.
20. Parienti J, Mongardon N, Megarbane B. Intravascular complications of central venous catheterization by insertion site. *Journal of Vascular Surgery*. 2016;63(3):846.
21. Ge X, Cavallazzi R, Li C, Pan SM, Wang YW, Wang FL. Central venous access sites for the prevention of venous thrombosis, stenosis and infection. *Cochrane database of systematic reviews*. 2012(3).
22. Gibson F, Bodenham A. Misplaced central venous catheters: applied anatomy and practical management. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2013;110(3):333-46.

23. Dale M, Higgins A, Carolan-Rees G. Sherlock 3CG® tip confirmation system for placement of peripherally inserted central catheters: a NICE medical technology guidance. *Applied health economics and health policy*. 2016;14(1):41-9.
24. Hudman L, Bodenham A. Practical aspects of long-term venous access. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*. 2012;13(1):6-11.
25. Kander T, Frigyesi A, Kjeldsen J, Karlsson H, Rolander F, Schött U. Bleeding complications after central line insertions: relevance of pre-procedure coagulation tests and institutional transfusion policy. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2013;57(5):573-9.
26. Miller DL, Vanó E, Barta G, Balter S, Dixon R, Padovani R, et al. Occupational radiation protection in interventional radiology: a joint guideline of the Cardiovascular and Interventional Radiology Society of Europe and the Society of Interventional Radiology. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2010;33(2):230-9.
27. Breschan C, Platzer M, Jost R, Stettner H, Likar R. Size of internal jugular vs subclavian vein in small infants: an observational, anatomical evaluation with ultrasound. *British journal of anaesthesia*. 2010;105(2):179-84.
28. Arul G, Livingstone H, Bromley P, Bennett J. Ultrasound-guided percutaneous insertion of 2.7 Fr tunnelled Broviac lines in neonates and small infants. *Pediatric surgery international*. 2010;26(8):815-8.
29. England N. Serious Incident Framework—supporting learning to prevent recurrence. NHS England Patient Safety Domain. 2016.
30. Pikwer A, Åkeson J, Lindgren S. Complications associated with peripheral or central routes for central venous cannulation. *Anaesthesia*. 2012;67(1):65-71.
31. Rupp SM, Apfelbaum JL, Blitt C, Caplan RA, Connis R, Domino K, et al. Practice guidelines for central venous access: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Central Venous Access. *Anesthesiology*. 2012;116(3):539.
32. Cho E, McGoldrick KE. Injuries and Liability Related to Central Vascular Catheters: A Closed Claims Analysis. *Survey of Anesthesiology*. 2005;49(3):154-5.
33. Pikwer A, Acosta S, Kölbel T, Malina M, Sonesson B, Åkeson J. Management of inadvertent arterial catheterisation associated with central venous access procedures. *European journal of vascular and endovascular surgery*. 2009;38(6):707-14.
34. Bodenham A. Reducing major procedural complications from central venous catheterisation. *Anaesthesia*. 2011;66(1):6-9.
35. Peris A, Zagli G, Bonizzoli M, Cianchi G, Ciapetti M, Spina R, et al. Implantation of 3951 long-term central venous catheters: performances, risk analysis, and patient comfort after ultrasound-guidance introduction. *Anesthesia & Analgesia*. 2010;111(5):1194-201.
36. Nayeemuddin M, Pherwani A, Asquith J. Imaging and management of complications of central venous catheters. *Clinical Radiology*. 2013;68(5):529-44.

Bölüm 3

ANESTEZİ UYGULAMALARINDA MONİTÖRİZASYON

Canan Yılmaz, Derya Karasu

Monitör latince uyararak anlamına gelen *Monere* kelimesinden gelmektedir. Anestezi ve cerrahi süresince hayati fonksiyonların izlenmesi ve değerlendirilmesi işlemine monitörizasyon, bu işlemleri gerçekleştiren cihaza da monitör adı verilmektedir. Anestezi uygulanan hastada kullanılan monitörizasyon yöntemleri; hastanın özelliğine, yapılacak ameliyata, uygulanacak anestezi şekline, hastanede bulunan malzeme ve ekipmana, uygulama gerektiren durumlarda anestezi uzmanının beceri ve deneyimine göre değişir. Önemli noktalardan biri de monitör alarmlarının her zaman uygun seviyede tutulmasıdır (1). Bu bölümde anestezi altında olan bir hastaya uygulanacak tüm monitörizasyon parametrelerine ayrıntılı olarak değinilmiştir.

I. Temel Bilgiler

Anestezi altındaki hasta subjektif ve objektif olarak monitörize edilir. Subjektif monitörizasyon dikkatli bir şekilde hastayı takip eden deneyimli anestezi personeli tarafından yapılan klinik gözlemdir. Ancak subjektif monitörizasyon kişiye öznel olduğu için bu monitörizasyona hastanın hayati fonksiyonlarını daha ayrıntılı takip etmeyi sağlayan objektif monitörizasyon yöntemleri eklenmelidir. Temel anestezi monitörizasyonunda Amerikan Anestezistler Topluluğu (ASA) standartları bu iki monitörizasyonun birlikte kullanımını hedef almaktadır (2).

1. Subjektif Monitörizasyon

Gözlem ve fizik muayeneye dayanan monitörizasyon şeklidir ve 4 başlık altında incelenebilir:

a. İnceleme

Görerek muayene etme yöntemidir. Anestezi altında ya da anestezi uygulanacak hastaları öncesinde değerlendirmede önemlidir. Anemi için konjunktivalarına, hipoksi için mukoza ve tırnak yatağına, ödem ve ağrı açısından gözlemlenmesi ve anestezi ekibi tarafından monitör verilerinin takibi inceleme yöntemidir.

Kaynaklar

1. Checketts MR, Alladi R, Ferguson K, Gemmell L, Handy JM, Klein AA, et al. Recommendations for standards of monitoring during anaesthesia and recovery 2015: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. *Anaesthesia*. 2016;71:85-93.
2. Standards for Basic Anesthetic Monitoring. Committee of Origin: Standards and Practice Parameters (Approved by the ASA House of Delegates on October 21, 1986, last amended on October 20, 2010, and last affirmed on October 28, 2015). <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/standards-for-basic-anesthetic-monitoring>.
3. Gelb AW, Morriss WW, Johnson W, Merry AF, Abayadeera A, Belli N, et al: International Standards for a Safe Practice of Anesthesia Workgroup. World Health Organization-World Federation of Societies of Anaesthesiologists (WHO-WFSA) International Standards for a Safe Practice of Anesthesia. *Anesthesia & Analgesia*. 2018;126:2047-55.
4. Slogoff S, Keats AS, Arlund C. On the safety of radial artery cannulation. *Anesthesiology*. 1983;59:42-7.
5. Aykaç ZZ, Arslantaş MK. Sıvı Tedavisi ve Yönetimi (II) Monitorizasyon ve Sıvı Yanıtlılığının Öngörülmesi. *Göğüs Kalp Damar Anestezi ve Yoğun Bakım Dergisi*. 2018;24:1-10.
6. Horn EP, Bein B, Böhm R, Steinfath M, Sahili N, Höcker J. The effect of short time periods of pre-operative warming in the prevention of peri-operative hypothermia. *Anaesthesia*. 2012; 67:612-7.
7. Crookes BA, Cohn SM, Bloch S, Amortegui J, Manning R, Li P, et al. Can near-infrared spectroscopy identify the severity of shock in trauma patients? *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2005;58:806-13.
8. Schwarte LA, Schwartges I, Thomas K, Schober P, Picker O. The effects of levosimendan and glibenclamide on circulatory and metabolic variables in a canine model of acute hypoxia. *Intensive Care Medicine*. 2011;37:701-10.
9. Fischer GW, Lin HM, Krol M, Galati MF, Di Luozzo G, Griep RB, et al. Noninvasive cerebral oxygenation may predict outcome in patients undergoing aortic arch surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2011;141:815-21.
10. Goldman S, Sutter F, Ferdinand F, Trace C. Optimizing intraoperative cerebral oxygen delivery using noninvasive cerebral oximetry decreases the incidence of stroke for cardiac surgical patients. *In The heart surgery forum*. 2004;7:E376-81.
11. Slater JP, Guarino T, Stack J, Vinod K, Bustami RT, Brown JM, et al. Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery. *The Annals Thoracic Surgery*. 2009;87:36-44.

Bölüm 4

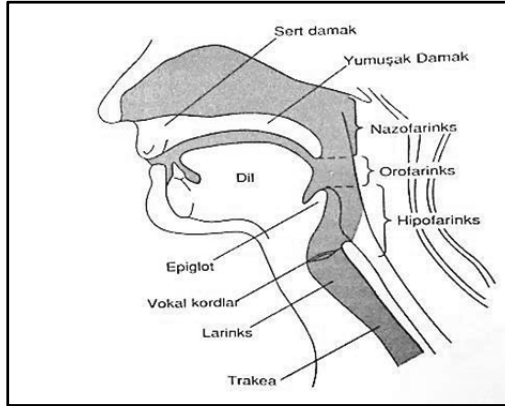
HAVA YOLU HAZIRLIĞI VE PREOKSİJENİZASYON

Şermin Eminoğlu, Mehmet Gamlı

Hava yolu; solunum fonksiyonunun sağlanması için hayati önem taşır. Anestezi uygulayıcılarının en büyük sorumluluğu ve becerisi, hasta için yeterli solunumu sağlamaktır. Hasta güvenliği açısından anestezi teknikler/teknisyeninin hava yolu anatomisi, hava yolu ekipmanları ve hastanın yeterli bir şekilde solutulmasına aşına olması gerekmektedir. Bu bölümde üst havayolları anatomisi, hava yolu sağlamak için gerekli ekipmanlar, laringoskopi, entübasyon/ekstübasyonun endikasyonları ve komplikasyonlarına detaylı bir şekilde değinilmiştir.

I. Hava Yolu Anatomisi

Hava yolu anatomisini iyi bilmek, hava yolu sorunlarının daha kolay ve hızlı anlaşılmasını, hasta için gerekli ve etkin anestezi tekniklerinin kullanılmasını ve acil durumlarda çözüme hızlı ulaşılmasını sağlar (1).



Şekil 1. Üst hava yolu anatomisi

Hava yolu; burun delikleri ve ağızdan başlayıp alveollerin girişinde sonlanır. Ağız, burun, farenks ve larinks üst solunum yollarını, trakea ve bronşial ağaç da alt

IV. Preoksijenizasyon

Preoksijenizasyon, hastaya %100 oksijen ile maksimal nefes verme sonrası birkaç (total akciğer kapasitesi ile dört sefer) derin soluk yaptırılması veya 3 dk boyunca tidal solunum yaptırılması işlemidir. Genel anestezide indüksiyon öncesi standart bir uygulamadır. Preoksijenizasyon ile akciğerlerdeki azotun oksijenle değişimi ve akciğer fonksiyonel rezidüel kapasitesi (FRK) oksijen konsantrasyonunun optimize edilmesi sağlanır. Böylece akciğerlerdeki oksijen rezervi artırılır ve entübasyon işleminde apnenin başlamasından sonra dokunun hipoksiden zarar görme riski en aza indirilerek güvenli apne süresinde bir artış sağlanır.

Kaynaklar

1. Korfalı G, Kahveci F, Gören S, Yılmazlar A, Bilgin H, Yavaşçaoğlu B. Anestezide Temel Konular 1.Baskı 2003:71-85
2. Edward Morgan G, Mikhail MS, Murray MJ. Lange klinik Anesteziyoloji, 4. Baskı, 2008:91-116
3. T.C Milli Eğitim Bakanlığı Anestezi ve Reanimasyon Genel Anestezi Uygulaması için hazırlık.06.08.2019file:///C:/Users/HP/Desktop/KİTAP/GenelAnesteziUygulamasıİçinHazırlık.pdf
4. T.C Milli Eğitim Bakanlığı Anestezi ve Reanimasyon Endotrakeal entübasyon 06.08.2019 file:///C:/Users/HP/Desktop/KİTAP/EndotrakealEntübasyon.pdf
5. Miller RD, Fleisher LA, Johns RA, Savarese JJ, Wiener-Kronish JP, Young WL,Miller Anestezi 6.baskı 1.cilt, 2010:1617-51
6. Hagberg CA. Zor Havayolu Yönetimi El Kitabı 2004:1-48
7. Azaklı AE. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Teorik Bilgiler El Kitabı –Anestezi Teknisyen ve Tekniklerine yönelik 2013:29-38
8. Duke J. Anestezinin sırları 2.baskı, 2006:33-42
9. Akıncı B, Sarıcaoğlu F, Dol D, Aypar Ü. Preoperatif Anestetik değerlendirme. Hacettepe Tıp Dergisi 2005;36:91-97.

Bölüm 5

TÜP İÇİ ASPİRASYON VE NAZOGASTRİK SONDA UYGULAMASI

Ümran Karaca, Mehmet Gamlı

Ameliyat öncesinde, esnasında ve sonrasında aspirasyon işlemi ve nazogastrik sonda uygulanması sık kullanılan ancak pek çok risk ve komplikasyona sahip girişimlerdir. Bu nedenle bu işlemlerinin tekniğe uygun olarak yapılması için eğitim almış kişilerce uygulanması gerekmektedir (1).

Endotrakeal aspirasyon işlemi, hava yolundaki sekresyonları uzaklaştırmak amacıyla, özellikle siliyer hareket, öksürük refleksi bozulan ve sekresyon yapımı artan mekanik ventilatör desteği uygulanan hastalarda, uygulanmaktadır.

Nazogastrik sonda anestezide genellikle acil cerrahi uygulanması gereken ve tok kabul edilen hastaları aspirasyon riskine karşı korumak amaçlı kullanılmaktadır. Ayrıca oral zehirlenme olgularında, ağızdan beslenemeyen, gastroentoroloji ve cerrahi branş hastalarında da tanı ve tedavi amacıyla kullanılır. Bu bölümde aspirasyon ile ilgili detaylara ve nazogastrik sonda uygulamasına ayrıntılı bir şekilde değinilmiştir.

I. Aspirasyon

Aspirasyon, hastaların solunum sistemi sekresyonlarının negatif basınç sistemi ile çalışan bir vakum cihazı aracılığıyla dışarı atılması işlemidir. Yapay hava yolu desteği olan hastaların bakımında en sık kullanılan invaziv uygulamalardan birisidir (2). Endotrakeal entübasyon uygulanan hastalarda hava yolu açıklığının sürdürülmesi ve mekanik ventilasyonun etkili bir şekilde devamı için oral ve nazal tüp içinden sekresyonların temizlenmesi önemlidir.

Aspirasyon kapalı ve açık sistem olmak üzere iki farklı sistem ile uygulanabilir. Resim 1'de bir açık sistem aspirasyon yöntemi gösterilmektedir. Aspirasyon işlemi sırasında hasta ventilatörden ayrılır. Vakum sisteminin ucuna yerleştirilen tek kullanımlık kateter ile hasta aspire edildikten sonra tekrar ventilatöre bağlanır. Kapalı aspirasyon sistemi; plastik şeffaf koruyucu film içerisinde esnek, kolay bükülebilir bir kateterden oluşmuştur ve aspirasyon esnasında hastayı ventilatörden ayırmaya gerek yoktur. Bu sistemde aspirasyon kateteri ventilatör hattının bağlantısı şeklinde

- Glossofarengial sinir uyarılması ile kusma.
- Sondanın ucunun mide yerine gastroözefagial kavşağa yerleşmesi sonucu reflü ve özofajit.
- Sondanın orta hatta yerleşmesi durumunda krikoid kıkırdakta nekroz.
- İşlem esnasında kusma olursa aspirasyon pnömonisi gelişebilir.
- Kafatası kırıklarında intrakranial yerleşim.
- Sondanın bronşlara yerleşmesi ile oluşan pnömotoraks.

BUNU BİLİYOR MUSUNUZ?

Nazogastrik sonda uygulamasına bağlı en sık komplikasyon kolay yerleştirme sağlamak amacıyla soğutulan (örn. buz dolabında tutularak) nazogastrik sondalarla gerçekleşmektedir.

Kaynaklar

1. Ay Akça F. Temel Hemşirelik Kavramlar İlkeler Uygulamalar. 2. Baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık. 2008.
2. Milli Eğitim Bakanlığı. Anestezi ve Reanimasyon. Aspirasyon. 2011.
3. Morrow BM, Argent AC. A comprehensive review of pediatric endotracheal suctioning: Effects, indications, and clinical practice. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2008;9:465-77.
4. Pedersen CM, Rosendahl-Nielsen M, Hjermin J, Egerod I. Endotracheal suctioning of the adult intubated patient-what is the evidence. *Intensive and Critical Care Nursing*. 2009;25:21-30.
5. AARC Clinical Practice Guidelines. Endotracheal suctioning of mechanically ventilated patients with artificial airways. *American Association for Respiratory Care*. 2010;55:758-64.
6. Akpınar RB. Sindirim sistemi uygulamaları. Sağlık Uygulamalarında Temel Kavramlar ve Beceriler. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2011:577-580.
7. Milli Eğitim Bakanlığı. Anestezi ve Reanimasyon. Nazogastrik uygulama. 2011
8. Mandal M, Karmakar A, Basu SR. Nasogastric tube insertion in anaesthetised, intubated adult patients. A comparison between three techniques. *Indian Journal of Anaesthesia*. 2018;62:609-15.
9. Flegar M, Ball A. Easier nasogastric tube insertion. *Anaesthesia*. 2004;59:197.
10. Zatelli M, Vezzali N. Point ultrasonography to confirm the correct position of the nasogastric tube in 114 critically ill patients. *Journal of ultrasound*. 2016;20:53-8.

Bölüm 6

SIVI DENGESİ TEDAVİSİ, ARTERİYEL KAN GAZI, KAN TRANSFÜZYONU

Fatih Uğün, Özlem Sağır

Su yaşam kaynağıdır. Vücudumuzda su; hücrenin ihtiyacı maddelerin ve atık ürünlerin vücuttan taşınmasında, vücut sıcaklığı dengesinin korunmasında, kan hacminin dengelenmesinde, sindirim metabolizmasında, katı maddeler için çözücü olarak ve çeşitli organların etrafında koruyucu ve kayganlaştırıcı olarak görev yapar (1). Anestezi pratiğinin en önemli konularından biri sıvı elektrolit dengesinin sağlanmasıdır. Bu bölümde anestezi altındaki bir hastada elektrolit ve sıvı tedavisi, alınan arteriyel kan gazının değerlendirilmesi ve kan transfüzyonunun detaylarına ayrıntılı olarak değinilmiştir.

I. Sıvı Dengesi Tedavisi

1. Sıvı Kompartmanları

Total vücut ağırlığının %50-70'i sudur. Yaş, cinsiyet, kilo ve vücuttaki kas yağ dokuları arasındaki oranlara göre vücut su oranı değişmektedir. Yaş ilerledikçe artan yağ oranına bağlı olarak vücut suyu azalır. Yaş ve cinsiyete göre vücut su dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Yaş ve cinsiyete göre vücut su dağılımı

Yaş	Total vücut su oranı
Yenidoğan	%70-80
1 ay-1 yaş	%64
18- 39 yaş	Erkek: %60 Kadın: %52
40- 60 yaş	Erkek: %55 Kadın: %47
> 60	Erkek: %52 Kadın: %46

a. Vücut Sıvı Dağılımı

Vücut sıvıları hücre içi (intraselüler) ve hücre dışı (ekstraselüler) olmak üzere iki kompartmanda yer alır. Bu kompartmanlar, suya geçirgen ancak solüt yüklere ve

Kaynaklar

1. Edwards MR, Grocott MPW. Perioperative fluid and electrolyte therapy. In: Miller RD, Cohen NH, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Young WL. Miller's Anesthesia. vol 2. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015:1767-1810.
2. Mc Cue C, Puxty K. Perioperative fluid therapy for anaesthetists and intensivists-Anaesthesia & Intensive Care Medicine. 2018;19:461-4.
3. Management of Patients with Fluid & Electrolyte Disturbances. In: Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD. Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology. 5th ed, New York: 2013; 1107- 1139.
4. Maher W, Macnab R. Regulation of fluid and electrolyte balance. Anaesthesia & Intensive Care Medicine. 2018;19:245-8.
5. Prough DS, Funston JS, Svensen CH, Wolf SW. Fluids, Electrolytes, and Acid-Base Physiology. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Stock MC, Ortega R. Clinical Anesthesia. 7th ed. Philadelphia: 2013; 327- 361.
6. Trinooson C, Patel NG. Fluid Administration, Perioperative Goal-Directed Fluid Therapy, and Electrolyte Disorders. In: Nagelhout JJ, Elisha S. Nurse Anesthesia. 6th ed. Missouri: Elsevier, 2018: 347- 368.
7. Renal and Electrolyte Disorders, Potassium. In: Marino PL. Marino's The ICU Book. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2014: 673- 686.
8. Neligan PJ, Deutschman CS. Perioperative acid-base balance. In: Miller RD, Cohen NH, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Young WL. Miller's Anesthesia. Vol 2. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015:1811- 1829.
9. Acid-Base Management. In: Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD, Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology. 5th ed, New York: 2013; 1141- 1159.
10. Acid-Base Disorders, Acid-Base Analysis. In: Marino PL. Marino's The ICU Book. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2014: 587- 599
11. Atamer T. Kan Transfüzyonunun Tarihiçesi. 35. Ulusal Hematoloji Kongresi, 2009, Antalya, 148-154.
12. Özüç NE, Yenicesu İ. Ulusal Kan ve Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi, T.C. Sağlık Bakanlığı, 2016.
13. Miller RD. Patient blood management: Transfusion therapy. In: Miller RD, Cohen NH, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Young WL. Miller's Anesthesia. vol 2. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015:1830- 1867.
14. Fluid Management and Blood Component Therapy. In: Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD, Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology. 5th ed, New York: 2013; 1161- 1181.
15. Carabini LM, Ramsey G. Hemostasis and Transfusion Medicine. In: Barash PG, CullenBF,Stoelting RK, Cahalan MK, Stock MC, Ortega R. Clinical Anesthesia. 7th ed. Philadelphia: 2017; 408- 444.
16. Roche BTH, Schwartz P. Blood and Blood Component Therapy. In: Nagelhout JJ, Elisha S. Nurse Anesthesia. 6th ed. Missouri: Elsevier, 2018: 369- 379.
17. TARD. Blood transfusion guideline. (https://isbtweb.org/fileadmin/user_upload/blood-trasnfusion-guideline.pdf adresinden 28/08/2019 tarihinde ulaşılmıştır.)

Bölüm 7

HASTA TAKİBİ, ANORMAL BULGULARIN TESPİTİ VE RAPOR ETME

Seyhan Yağar

Hastanın anestezi tipi ne olursa olsun (genel, rejyonel, sedo-analjezi, periferik sinir bloğu, monitörlü bakım) anestezi ekibinin görevi, yaşamsal fonksiyonlar ve vital organların (beyin, kalp, akciğerler, böbrekler, karaciğer, sinirler, vb.) fonksiyonlarını korumak ve devam ettirmek olmalıdır. Genel anestezide ve diğer anestezi tiplerinde uygulanan sedasyonun derecesine bağlı olarak bilincini yitirmiş ve korumasız durumda olan hastanın takibi anestezi ekibi tarafından yapılmalı ve gerekli önlemler alınmalıdır. Hasta takibi ameliyathanede veya ameliyathane dışı ünitelerde (endoskopi odaları, girişimsel radyoloji odaları, anjio-kateter laboratuvarı gibi) yapılabilir. Anestezi tipi ve üniteden bağımsız olarak verilen bakımın temelleri aynıdır (1). Bu bölümde hastanın takibinde dikkat edilmesi gereken hususlar, takip esnasında anormal olan bulguların fark edilebilmesi ve bu anormal bulguların rapor edilmesi konuları ayrıntılı bir şekilde sunulmuştur.

I. Hasta Takibinde Uyulması Gereken Standartlar

Hasta takibi, anestezi işlemlerinden önce hastanın değerlendirilmesi ve mevcut tıbbi durumuna göre hazırlık yapılması ile başlar. Operasyon öncesi değerlendirilme- de hastanın riskleri belirlenir. Farklı skorlama sistemleri risk belirlemede kullanılmakla birlikte anestezi ekibi sıklıkla Amerikan Anestezistler Derneği (ASA) fiziksel durum sınıflandırma sistemini kullanır (Tablo 1).

Tablo 1. ASA fiziksel durum sınıflandırma sistemi

Skor	Tanım
I	Sağlıklı hasta
II	Hafif sistemik hastalığı olan hasta
III	Ciddi sistemik hastalığı olan hasta
IV	Hayatı tehdit eden ciddi hastalığı olan hasta
V	Cerrahi yapılmazsa yaşaması beklenmeyen hasta
VI	Deklare edilmiş beyin ölümü hastası
E	Acil cerrahiye belirtir

Operasyon süresince anestezinin uygun derinlikte olmasını sağlamak anestezi ekibinin temel görevlerindedir ve operasyon sırasında uyanma gibi katastrofik bir komplikasyonla karşılaşmamak için dikkatli takip gerekir. Günümüzde anestezi derinliğini rakamsal olarak gösteren cihazlar yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Ancak bu cihazların her hastada kullanılması her zaman mümkün olmayacağı ve hatta bu cihazlar ile takip edilen hastalarda da uyanma vakaları gözlendiği için anestezi düzeyinin yüzeyelleştiğini gösteren diğer klinik bulgular iyi bilinmelidir. Bu klinik bulgular; kalp hızının ve kan basıncının artması, pupil dilatasyonu, terleme ve gözyaşı salgılanmasıdır. Bu bulgulardan birkaç tanesi gözlendiğinde hızla anestezi ilaçları eklenmelidir. Bu bulguları gözden kaçırmamak için hasta sürekli gözlenmelidir. Nöromusküler blokür ilaçlar sadece gerektiğinde kullanılmalı, belli aralıklarla rutin boluslardan kaçınılmalıdır. Kullanılan volatil ajanların nitroz oksit hariç analjezik etkileri olmadığı unutulmamalı, opioidlerin de yeterli dozda kullanıldığından emin olunmalıdır (5).

Kaynaklar

1. American Society of Anesthesiologists Guidelines for Patient Care in Anesthesiology, Committee of Origin: Surgical Anesthesia. 26.10.2016.
2. De Jong A, Verzilli D, Chanques G, Futier E, Jaber S. Preoperative risk and perioperative management of obese patients. *Revue des maladies respiratoires*. 2019;36:985-1001.
3. Dickerson SC. Perioperative Guidelines in Anesthesia. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2019;52:981-93.
4. Norris MC, Saffary R. General Anesthesia. In: *Clinical Anaesthesia Fundamentals*. Barash PG (Ed). Lippincott, 2015; 19.
5. Falk SA, Fleisher LA. Overview of Anesthesia. UptoDate.
6. 2014 ESC/ESA Kalp Dışı Cerrahi Kılavuzu: Kardiyovasküler değerlendirme ve Yönetim. *Türk Kardiyol Dem Arş*, 2015; Suppl. 3.
7. Yıldırım ÖT, Turgay A, Aksoy Ö, Tunay DL. Perioperatif kardiyak arrest ve mortalite. *Çukurova Anestezi ve Cerrahi Bilimler Dergisi*. 2019;2:5-10.
8. Aya HD, Cecconi M, Rhodes A. Perioperative haemodynamic optimisation. *Turkish journal of anaesthesiology and reanimation*. 2014;42:56-65.
9. Merry AF, Cooper JB, Soyannwo O, Wilson IH, Eichhorn JH. International Standards for a Safe Practice of Anesthesia. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*. 2010;57:1027-34.
10. Scott PV. Intra-operative management. In: *Fundamentals of Anaesthesia*. Pinnock C, Lin T, Smith T (eds). Greenwich Medical Media Ltd. 1999; 1.4: 61.
11. Mardell A, Hughes S. Thermoregulation. In: *Oxford Handbook of Perioperative Practice*. Oxford University Press, 2009: 255-8.
12. Köksal GM, Dikmen Y, Utku T, Ekici B, Erbabacan E, Alkan F, ve ark. Perioperatif Hasta Sıcaklık Takibi ve Isıtılması: Anket Çalışması. *Turkish Journal of Anesthesia & Reanimation*. 2013;41:149-55.

POZİSYON VERME VE POZİSYONEL SORUNLAR

Şule Özbilgin, Volkan Hancı

Cerrahi girişimin yapılabilmesi için farklı hasta pozisyonlarının uygulanması gereklidir. Cerrahi için uygun pozisyon vermenin amacı iyi bir cerrahi erişime olanak sağlamaktır. Ancak her pozisyonun ventilasyon ve hemodinami üzerine farklı etkileri yanı sıra sinir hasarı ve bası yarası gibi çeşitli komplikasyonları vardır. Bu pozisyonlarla ilişkili komplikasyonların en aza indirilmesinde anestezi ekibi önemli bir rol oynar. Bu bölümde anestezi altındaki bir hastaya pozisyon verme ve bu pozisyon verme esnasında veya sonrasında oluşabilecek sorunlara değinilmiştir.

I. Pozisyon Verme

Cerrahi işlemlerde en sık kullanılan pozisyonlar; sırtüstü, litotomi, lateral, pron (yüz üstü) ve oturur pozisyon olarak sıralanabilir (1). Cerrahi hazırlık aşamasında hastaya uygun pozisyon vermek çoğu kez gözden kaçırılan ancak kritik önemi olan bir basamaktır. Cerrahların kendileri de dâhil olmak üzere ameliyat ekibinin tümü hasta pozisyonundan sorumludur. Pozisyon verme esnasında, cerrahiye yeterli alan sağlamanın yanı sıra ortaya çıkabilecek sinir hasarı gibi olası komplikasyonların önlenmesi için dikkat edilmelidir. Optimal pozisyon; uygulanacak işleme, cerrahın önceliğine ve hastanın vücut yapısına bağlı olarak değişir (2).

Güvenli hasta pozisyonu; hastanın bütün ekstremitelerinde sinir/kas/tendon /damar yapılarında germe-çekme uygulamadan doğal pozisyonunda tutulmasını, bütün basınç alanlarının desteklenmesini ve göz korunmasının sağlanmasını içerir (3). Uygun olmayan pozisyonlar potansiyel malpraktis davalarını da içeren çok ciddi sonuçlara yol açabilmektedir (4-8). Bu davaların %28'i ulnar sinir ve %20'si brachial plexus hasarlarını içermektedir.

II. Hasta Pozisyonları

1. Supin Pozisyon

En sık kullanılan pozisyonlardan biridir (Resim 1). Anestezi indüksiyonu için standart bir pozisyonudur (9). Sırt üstü pozisyon anestezi altındaki hastanın fonksi-

7. Litotomi Pozisyonu

Hastanın, sırt üstü yatırılıp bacakların birlikte kaldırılıp dizlerden fleksiyona getirilerek önceden ayarlanmış ayaklıklar üstüne yerleştirildiği bir pozisyonudur. Ürolojik, jinekolojik, alt gastrointestinal, perine ve rektum cerrahilerinde kullanılır. Genellikle litotomi pozisyonu kardiyovasküler ve solunum fizyolojisi üzerine olumsuz etkisini arttıran Trendelenburg pozisyonuyla birleştirilir. Bacakların litotomi pozisyonuna yerleştirilmesi ile bacak venlerinde kan hacmi azalır. Bu da kalbe venöz dönüşü ve dolayısıyla kalp debisini arttırarak bu kan hacmini yeniden merkeze dağıtır (1, 8). Girişimin sonunda bacakların sırtüstü pozisyona getirilmesi ile kan yine bacaklarda venöz sistemi dolduracaktır. Bu da venöz dönüşü azaltacak ve kalp debisinde düşmeye yol açacaktır. Kan basıncı bu dönemlerde yakından takip edilmelidir (14).

Pozisyonda yapılan herhangi bir değişiklikte endotrakeal tüp yeri kontrol edilmelidir (1). Periferik nöropatiler litotomi pozisyonunun kullanımıyla ilişkilendirilmiştir. Bu pozisyonda özellikle siyatik, common peroneal ve safen sinirler korunmasıdır. Common peroneal sinir fibula başı üzerinde yüzeysel seyrederek ve bacak desteklerinden gelen basınç sinir hasarına yol açabilir. Bu sebeple bu alanı koruyucu yastıklarla desteklemek ve sinire herhangi bir bası gelmesinden kaçınmak önemlidir. Safen sinirde tibianın medial kondili üzerinden geçerken bacak desteklerinden gelecek basınçtan zarar görebilir. Kalçanın fleksiyonu ve eksternal rotasyonu siyatik siniri gerebilir ve zarar verebilir. Anestezi sırasında hastaya pozisyonunu verirken, her zaman, hasta için normal hareket aralığını düşünülmelidir. İşlem boyunca hastanın pozisyonunun izlenmesi önemlidir, hasta örtüldükten sonra bacak destekleri çıkartılabileceğinden kalça eklemesindeki hareketi değerlendirmek çok daha zordur. İstenmeyen kas-iskelet yaralanmalarını önlemek için her iki bacak aynı anda atel/koruyucuya yerleştirilmelidir (1, 8, 25, 26).

Litotomi pozisyonu alt bacakta kompartman sendromu oluşumu ile ilgili nadir komplikasyon ile ilişkilendirilmiştir. Bu sebeple litotomi pozisyonunda gerçekleştirilen uzun süreli girişimler sırasında ara ara bacakları alçaltmak gerekir (1, 8, 25, 26). Masanın pozisyonu değiştirildiğinde hastanın yanına uzatılmış elleri uygun şekilde korunmalı ve masanın daha sonraki herhangi bir hareketinde ezilme yaralanmasından kaçınmak için izlenmelidir (1).

Anestezi uygulamaları sırasında solunum ve dolaşım sisteminin en az etkilendiği, sinir hasarı gibi istenmeyen durumların en aza indirgenmesini sağlayan önlemlerin alındığı pozisyonların verilmesini sağlamak gereklidir. Tüm bunlar göz önünde bulundurularak gerekli hazırlıkların yapılması çok önemlidir.

Kaynaklar

1. Hartley J. Patient Positioning During Anaesthesia. 2015;311:1-9.
2. Bonnaig N, Dailey S, Archdeacon M. Proper Patient Positioning and Complication Prevention in Orthopaedic Surgery. J Bone Joint Surg Am. 2014;96:1135-40.
3. DePasse J M, Palumbo M A, Haque M, Ebersson C P, Daniels A H. Complication associated with prone positioning in elective spinal surgery. World J Orthop. 2015;6:351-9.

4. Cheney FW, Domino KB, Caplan RA, Posner KL. Nerve injury associated with anesthesia: a closed claims analysis. *Anesthesiology*. 1999;90:1062-9.
5. Kroll DA, Caplan RA, Posner K, Ward RJ, Cheney FW. Nerve injury associated with anesthesia. *Anesthesiology*. 1990;73:202-7.
6. Kamel IR, Drum ET, Koch SA, Whitten JA, Gaughan JP, Barnette RE, Wendling WW. The use of somatosensory evoked potentials to determine the relationship between patient positioning and impending upper extremity nerve injury during spine surgery: a retrospective analysis. *Anesth Analg*. 2006;102:1538-42.
7. Matsen FA, Stephens L, Jette JL, Warme WJ, Posner KL. Lessons regarding the safety of orthopaedic patient care: an analysis of four hundred and sixty-four closed malpractice claims. *J Bone Joint Surg Am*. 2013;95:201-8.
8. Özbilgin S, Hancı V. "Hasta Pozisyonları ile İlgili Komplikasyonlar". "Ortopedi ve Travmatoloji'de Komplikasyonlar", Ed: Önder Kalenderer, Melih Güven. ISBN: 978-605-6600-75-3 (Tk), 978-605-6600-77-7(1.c). Ankara: Eflal Matbacılık, 2016: 887-97.
9. Kayhan Z. Klinik Anestezi. Hasta Pozisyonları ve ilgili Sorunlar. Editor: Zeynep Kayhan. Logos Yayıncılık. 3. Baskı. 2004: 636-43.
10. Wolinsky PR, McCarty EC, Shyr Y, Johnson KD. Length of operative procedures: reamed femoral intramedullary nailing performed with and without a fracture table. *J Orthop Trauma*. 1998;12:485-95.
11. McKee MD, Schemitsch EH, Waddell JP, Yoo D. A prospective, randomized clinical trial comparing tibial nailing using fracture table traction versus manual traction. *J Orthop Trauma*. 1999;13:463-9.
12. O'Driscoll SW, Horii E, Carmichael SW, Morrey BF. The cubital tunnel and ulnar neuropathy. *J Bone Joint Surg Br*. 1991;73:613-7.
13. Knight DJ, Mahajan RP. Patient positioning in anesthesia. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2004;4:160-3.
14. Klinik Anestezi. Çeviri edt: Berrin Günaydın, Oktay Demirkıran. Hasta Pozisyonları. Çeviri edt: Dilek Memiş. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2012:643-67.
15. Hoski JJ, Eismont FJ, Green BA. Blindness as a complication of intraoperative positioning. A case report. *J Bone Joint Surg Am*. 1993;75:1231-2.
16. Roth S, Thisted RA, Erickson JP, Black S, Schreider BD. Eye injuries after nonocular surgery. A study of 60,965 anesthetics from 1988 to 1992. *Anesthesiology*. 1996;85:1020.
17. Park CK. The effect of patient positioning on intraabdominal pressure and bloodloss in spinal surgery. *Anesth Analg*. 2000;91:552-7.
18. Skyhar MJ, Altchek DW, Warren RF, Wickiewicz TL, O'Brien SJ. Shoulder arthroscopy with the patient in the beach-chair position. *Arthroscopy*. 1988;4:256-9.
19. Rains DD, Rooke GA, Wahl CJ. Pathomechanisms and complications related to patient positioning and anesthesia during shoulder arthroscopy. *Arthroscopy*. 2011;27:532-41.
20. Peruto CM, Ciccotti MG, Cohen SB. Shoulder arthroscopy positioning: lateral decubitus versus beach chair. *Arthroscopy*. 2009;25:891-6.
21. Pohl A, Cullen DJ. Cerebral ischemia during shoulder surgery in the upright position: a case series. *J Clin Anesth*. 2005;17:463-9.
22. Bhatti MT, Enneking FK. Visual loss and ophthalmoplegia after shoulder surgery. *Anesth Analg*. 2003;96:899-902.
23. Murphy GS, Szokol JW. Blood pressure management during beach chair position shoulder surgery: what do we know? *Can J Anesth*. 2011;58:977-82.
24. Gainsburg DM. Anesthetic concerns for robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Minerva Anesthesiology*. 2012;78:596-604.
25. Simms MS, Terry TR. Wellleg compartment syndrome after pelvic and perineal surgery in the lithotomy position. *Postgrad Med J*. 2005;81:534-6.
26. Turnbull D, Farid A, Hutchinson S, Shorthouse A, Mills GH. Calf compartment pressures in the Lloyd-Davies position: a cause for concern? *Anaesthesia*. 2002;57:905-8.

Bölüm 9

İLAVE CİHAZ HAZIRLIKLARI

Yasin Levent Uğur, Şule Özbilgin

İlave cihaz hazırlıkları, anestezi pratiğinin en önemli bölümünü içerir ve ekipman kaynaklı hata faktörlerinin en yüksek oranda görüldüğü alanı oluşturur. Farklı üretim teknolojilerine sahip cihazları (infüzyon pompası, ultrasonografi (USG), ekokardiyografi, intra-aortik balon pompası, ekstrakorporal membran oksijenasyonu (ECMO), cell-saver gibi) kullanan kişinin kullandığı cihazın teknik özellikleri hakkında bilgi sahibi olması, cihaz hazırlığının yapılması ve cihazlarda gelişebilecek olası sorunların çözümü ile ilgili hazırlıklı olması hasta güvenliği açısından son derece önemlidir. Bu bölümde anestezi uygulamaları esnasında kullanılacak ilave cihazlardan ve bu cihazların hazırlık aşamalarından detaylı olarak bahsedilmiştir.

I. İnfüzyon Pompaları

İnfüzyon pompaları çözelti hâlindeki ilaçların, sıvıların veya beslenme ürünlerinin belirlenen zamanda ve hedeflenen miktarda kontrollü olarak hastalara verilmesini sağlayan tıbbi cihazlardır. Bu tedaviler sırasında sıklıkla intravenöz (İV), epidural ve enteral yol kullanılmaktadır.

Kritik hastalarda infüzyon pompalarının kullanımı için iki temel endikasyon bulunur. Bunlardan ilki hastalara sıvıların kontrollü bir şekilde verilmesini sağlamak, ikincisi belirli dozlarda ve hızda farmakolojik ajanları uygulamaktır. Anestezi uygulamaları sırasında infüzyon pompası, sıvı infüzyonu uygulamanın dışında total intravenöz anestezi (TİVA) ilaçlarını uygulamak ve hastanın kan basıncını kontrol altında tutmak için çeşitli İV ilaçları (nitrogliserin, esmolol, noradrenalin, dopamin, dobutamin vb.) uygulamak üzere de kullanılmaktadır. Ayrıca postoperatif dönemde İV ya da epidural yol kullanılarak analjezik veya lokal anesteziklerin kateter yardımıyla hastaya ulaştırılmasını sağlayarak hasta kontrollü analjezi (HKA)'ye imkân veren infüzyon cihazları da günlük pratikte sıklıkla kullanılmaktadır.

İnfüzyon pompaları aracılığı ile sağlanan tedavi sırasında yaşanabilecek çeşitli sorunlar hasta güvenliği açısından geri dönüşsüz problemlere neden olabilir. 2005-2010 yılları arasında İngiltere'de İlaç ve Sağlık Ürünleri Düzenleme Kurulu infüz-

Kaynaklar

1. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Guidance for healthcare professions on using and managing infusion systems. DB 2003(02) v2.0. (<https://www.gov.uk/government/publications/infusion-systems> adresinden 31.06.2019 tarihinde ulaşılmıştır).
2. Paparella SF. Ambulatory Infusion Pumps: Coming to an Emergency Department Near You. *Journal of Emergency Nursing*. 2018;44:517-9.
3. Kim UR, Peterfreund RA, Lovich MA. Drug infusion systems: Technologies, performance, and pitfalls. *Anesth Analg*. 2017;124:1493-505.
4. Giuliano KK. Intravenous Smart Pumps: Usability Issues, Intravenous Medication Administration Error, and Patient Safety. *Critical Care Nursing Clinics*. 2018;30:215-24.
5. Mukoreka J, Sisay I. Safe practice in Syringe pump management. *Nursing Times*. 2015;111:19-21.
6. FDA. Infusion pumps. (<https://www.fda.gov/medical-devices/general-hospital-devices-and-supplies/infusion-pumps> sitesinden 31.12.2019 tarihinde ulaşılmıştır).
7. Tuncel E. Ultrasonografi. In: *Radyolojiye Giriş*. Uludağ Üniv. Basımevi, 2009:133-59.
8. Güney Ş. Kolaylaştırılmış Acil Ultrason. In: *İstanbul Tıp Kitabevi*, 2010.
9. Öz Alkan H. Intraortic balloon pump and nursing care. *Turkish Journal of Cardiovascular Nursing*. 2012;3:9-18.
10. Intra-Aortic Balloon Pump Counterpulsation. *Anaesthesia Tutorial of the Week*. (https://www.wfsahq.org/virtual-library-results/documents?filter_publication=ATOTW&filter_primary_category=12&pagination=true&start=80 adresinden 31.12.2019 tarihinde ulaşılmıştır).
11. Mosier JM, Kelsey M, Raz Y, Gunnerson KJ, Meyer R, Hypes CD, et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) for critically ill adults in the emergency department: History, current applications, and future directions. *Critical Care*. 2015;19:1-8.
12. Klein AA, Bailey CR, Charlton AJ, Evans E, Guckian-Fisher M, Mc Crossan R, et al. Association of Anaesthetists guidelines: cell salvage for peri-operative blood conservation. *Anaesthesia*. 2018;73:1141-50.
13. Kuppurao L, Wee M. Perioperative cell salvage. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*. 2010;10:104-8.

3. Basım

ANESTEZİ TEKNİKER/TEKNİSYENLERİ İÇİN TEMEL ANESTEZİ UYGULAMALARI

Prof. Dr. Sinem Sarı

Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Aydın

Prof. Dr. Nil Kaan

Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Aydın

Prof. Dr. Betül Kozanhan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Konya

Doç. Dr. Mehmet Akif Yazar

Outcomes Research Department,
Anesthesiology Institute, Cleveland Clinic, OH, USA
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Şehir Hastanesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Konya



ANESTEZİ TEKNİKER/TEKNİSYENLERİ İÇİN TEMEL ANESTEZİ UYGULAMALARI

Editörler: Prof. Dr. Sinem Sarı - Prof. Dr. Nil Kaan - Prof. Dr. Betül Kozanhan -
Doç. Dr. Mehmet Akif Yazar

Yayın No.: 2813
Sağlık Bilimleri No.: 295
ISBN: 978-625-402-378-1
Basım Sayısı: 3. Basım, Kasım 2024

© Copyright 2023, NOBEL AKADEMİK YAYINCILIK EĞİTİM DANIŞMANLIK TİC. LTD. ŞTİ. SERTİFİKA NO.: 40340
Bu baskının bütün hakları Nobel Akademik Yayıncılık Eğitim Danışmanlık Tic. Ltd. Şti.ne aittir.
Yayınevinin yazılı izni olmaksızın, kitabın tümünün veya bir kısmının elektronik, mekanik
ya da fotokopi yoluyla basımı, yayımı, çoğaltımı ve dağıtımı yapılamaz.
Nobel Akademik Yayıncılık, 2011 yılından beri "tanınmış uluslararası yayınevi" statüsündedir.

Genel Yayın Yönetmeni: Nevzat Argun -nargun@nobelyayin.com-
Genel Yayın Koordinatörü: Gülfem Dursun -gulfem@nobelyayin.com-

Sayfa Tasarım: Hamide Yalçın Karakaya -hamide@nobelyayin.com-
Redaksiyon: Dilek Gezgin -dilek@nobelyayin.com-
Kapak Tasarım: Sezai Özden -sezai@nobelyayin.com-
Görsel Tasarım Uzmanı: Mehtap Bayraktar Asiltürk -mehtap@nobelyayin.com-

Kütüphane Bilgi Kartı

Sarı, Sinem, Kaan, Nil, Kozanhan, Betül, Yazar, Mehmet Akif.
Anestezi Tekniker/Teknisyenleri İçin Temel Anestezi Uygulamaları /
Editörler: Sinem Sarı - Nil Kaan - Betül Kozanhan - Mehmet Akif Yazar
3. Basım. XIV + 322 s., 16,5x24 cm. Kaynakça var ve dizin var.
ISBN: 978-625-402-378-1
1. Anestezi Tekniker/Teknisyen, 2. Mesleki Uygulama

Genel Dağıtım

ATLAS AKADEMİK BASIM YAYIN DAĞITIM TİC. LTD. ŞTİ.
Adres: Bahçekapı Mh. 2465 Sk. Oto Sanayi Sitesi No:7 Bodrum Kat, Şaşmaz/ANKARA
Telefon: +90 312 278 50 77 - **Faks:** 0 312 278 21 65
Sipariş: siparis@nobelyayin.com- **E-Satış:** www.nobelkitap.com - esatis@nobelkitap.com
www.atlaskitap.com - info@atlaskitap.com

Dağıtım ve Satış Noktaları: Alfa, Kırmızı Kedi, Arkadaş, D&R, Dost, Kika, Kitapsan,
Nezih, Odak, Pandora, Prefix, Remzi Kitabevleri, Yeryüzü Dağıtım

Baskı ve Cilt: Meteksan Matbaacılık ve Teknik Sanayi Tic. Anonim Şirketi / Sertifika No.: 46519
Beytepe Köy Yolu No.: 3 06800 Bilkent-Çankaya/ANKARA

ÖN SÖZ

Anesteziyoloji ve cerrahi bilimlerde hızlı gelişmelere paralel olarak anestezi teknisyeni/teknikerlerinin perioperatif rolü giderek genişlemektedir. Anestezi mesleğinin zorlukları, iş gereksinimlerinin karmaşıklığı ve sorumlulukları da göz önüne alındığında anestezi teknisyen ve teknikerlerinin eğitim ve öğretimi için artan bir gereksinim söz konusudur.

Bu kitap hazırlanırken anestezi tekniker/teknisyenlerinin günlük iş akışı için gerekli temel bilgileri kapsamlı bir şekilde sunmak ve bu alandaki kritik boşluğu doldurmak hedeflenmiştir. Bu kitabın içeriği özellikle anestezi tekniker/teknisyen öğrencilerinin ders müfredatları da göz önünde bulundurularak temel ders kitabı niteliğinde hazırlanmıştır. Sayfaların kenar bölümlerine “Bunu biliyor musunuz?” ve “Dikkat et!” başlığı altında anekdotlar eklenerek okuyucunun dikkati daha önemli olan noktalara çekilmiştir. Özenle hazırlanan bu kitap, aynı zamanda hâlen çalışmakta olan anestezi tekniker/teknisyenlerin günlük pratik uygulamalarında da bir rehber ve el kitabı niteliğindedir.

Kitabın oluşmasında birlikte çalıştığımız Prof. Dr. Nil Kaan, Prof. Dr. Betül Kozanhan ve Doç. Dr. Mehmet Akif Yazar’a; katkılarını esirgemeyen tüm hocalarıma, arkadaşlarıma ve tüm yazarlarımıza teşekkür ederim. Ayrıca kitabın oluşmasına destek olan Nobel Yayınevine de teşekkürlerimi sunuyorum.

Prof. Dr. Sinem Sarı

YAZARLAR LİSTESİ

Prof. Dr. Abdulkadir But

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara

Uzm. Dr. Ashı Alkan

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Muğla

Uzm. Dr. Aysun Kurtay

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara

Prof. Dr. Bahar Kuvaki,

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir

Uzm. Dr. Berrin Koşar

Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara

Prof. Dr. Betül Kozanhan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Şehir Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Konya

Doç. Dr. Bilal Katipoğlu

Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Balıkesir

Dr. Öğr. Üyesi Eyüp Sabri Özden

Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Isparta

Prof. Dr. Eyüp Horasanlı

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara

Doç. Dr. Ezgi Erkilic

Ankara Şehir Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara

Prof. Dr. Fatma Sarıcaoğlu

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim
Dalı, Ankara

Uzm. Dr. Fatma Işıl Şengül

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,
Antalya

Dr. Öğr. Üyesi Ferdi Gülaştı

Bursa Şehir Hastanesi, Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Kliniği, Bursa

Dr. Öğr. Üyesi Gökçe Gişi Akgöz

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversite-
si, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Anabilim Dalı,
Kahramanmaraş

Uzm. Dr. Gökhan Yıldız

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,
Ankara

Doç. Dr. Gözen Öksüz

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversite-
si, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Rea-
nimasyon Anabilim Dalı, Kahramanma-
raş

Doç. Dr. Güray Demir

İstanbul Aydın Üniversitesi, Tıp Fakülte-
si, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabi-
lim Dalı, İstanbul

Prof. Dr. Hafize Öksüz

Kahramanmaraş Sütçü İmam
Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim
Dalı, Kahramanmaraş

Doç. Dr. Halil Çetingök

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakül-
tesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana-
bilim Dalı, Algoloji Bilim Dalı, İstanbul

Doç. Dr. Hamit Yoldaş

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı, Bolu

Prof. Dr. Handan Güleç

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakül-
tesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana-
bilim Dalı, Ankara

Prof. Dr. Hüseyin Yıldız

Gaziantep Medical Park Hastanesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,
Gaziantep

Dr. İsmail Tuna Geldigitti

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç
Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım
Bilim Dalı, Ankara

Prof. Dr. İsmet Topçu

Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim
Dalı, Manisa

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Şahap
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara

Dr. Öğr. Üyesi Murat İzgi
Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Soner Özcan
Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Isparta

Doç. Dr. Necla Dereli
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara

Prof. Dr. Nil Kaan
Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Aydın

Uzm. Dr. Nuran Akıncı Ekinci
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Konya

Prof. Dr. Pakize Kırdemir
Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Algoloji Bilim Dalı, Isparta

Prof. Dr. Sinem Sarı Öztürk
Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Aydın

Dr. Öğr. Üyesi Yaşar Gökhan Gül
İstanbul Medipol Üniversitesi, Uluslararası Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul

Doç. Dr. Yunus Oktay Atalay
İstanbul Medipol Üniversitesi, Uluslararası Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1	PREOPERATİF DEĞERLENDİRME	1
I.	Tıbbi Öykü ve Sistemlerin Gözden Geçirilmesi.....	1
II.	Fiziksel Durumun Değerlendirilmesi.....	2
III.	Hastaya Ait Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi	4
IV.	Perioperatif Riski Arttıran Koşullar	7
V.	Preoperatif İstenmesi Gerekli Olan Testler	17
VI.	Preoperatif İlaç kullanımı	20
VII.	Preoperatif Sıvı ve Gıda Alımının Sınırlandırılması	34
	Kaynaklar	35
BÖLÜM 2	GENEL ANESTEZİ ÖNCESİ MALZEME VE HASTA HAZIRLIĞI	37
I.	Genel Anestezi Öncesi Malzeme Hazırlığı	37
II.	Genel Anestezi Öncesi Hasta Hazırlığı	44
	Kaynaklar	46
BÖLÜM 3	PREMEDİKASYON VE SEDASYON	47
I.	Premedikasyon ve Sedasyonun Amaçları.....	47
II.	Sedatif ve Hipnotikler	49
III.	Antihistaminikler	53
IV.	Mide Asidi ve Volümünü Azaltan İlaçlar	54
	Kaynaklar	56
BÖLÜM 4	MONİTÖRİZASYON VE İZLEM	57
I.	Temel Anestezi Monitörizasyonu	57
II.	Oksijenizasyon Monitörizasyonu.....	59
III.	Ekspire Edilen Gazların Monitörizasyonu	61
IV.	Karbondiyoksit Monitörizasyonu	61

V.	Dolaşım Monitörizasyonu	63
	Kaynaklar	74
BÖLÜM 5	HAVA YOLU AÇIKLIĞI VE ALTERNATİF HAVA YOLU YÖNTEMLERİ.....	75
I.	Anatomi.....	75
II.	Hava Yolunun Değerlendirilmesi	76
III.	Hava Yolu Kontrolünde Kullanılan Ekipmanlar	78
	Kaynaklar	84
BÖLÜM 6	GENEL ANESTEZİ İNDÜKSİYONU	85
I.	Tanım ve İndüksiyona Hazırlık	85
II.	İndüksiyon Uygulama Yolları	86
III.	Adjuvan Ajanlar	96
IV.	Nöromusküler Bloker Ajanlar (NMBA)	99
	Kaynaklar	103
BÖLÜM 7	ENDOTRAKEAL ENTÜBASYON	105
I.	Endotrakeal Entübasyon Endikasyonları	105
II.	Endotrakeal Entübasyondan Önce Hastanın Değerlendirilmesi.	107
III.	Entübasyonda Kullanılan Araç, Gereçler ve Hazırlıklar.....	110
IV.	Endotrakeal Entübasyonun Yapılışı	113
V.	Laringoskopi ve Endotrakeal Entübasyona Bağlı Komplikasyonlar	115
	Kaynaklar	117
BÖLÜM 8	GENEL ANESTEZİ İDAMESİ	119
I.	Monitörizasyon ve Sistemlerin Takibi	120
II.	İdame Döneminde İlaçların Takibi.....	123
III.	Aldığı Çıkardığı Sıvı ve Kanama Takibi	126
IV.	Hasta Pozisyonunun Önemi	127
V.	İntraoperatif Dokümantasyon.....	128
	Kaynaklar	128
BÖLÜM 9	GENEL ANESTEZİ ESNASINDA GELİŞEBİLECEK KOMPLİKASYONLAR.....	129
I.	Solunum Sistemi ile İlgili Komplikasyonlar	129
II.	Dolaşım Sistemi ile İlgili Komplikasyonlar	131
III.	Isı Değişiklikleri	134

IV. Periferik Sinir Hasarları.....	136
V. Alerjik ve Anafaktik Reaksiyonlar	136
VI. Farkında Olma	137
VII. Gastrointestinal Sistem Komplikasyonları.....	137
Kaynaklar	138
BÖLÜM 10 GENEL ANESTEZİNİN SONLANDIRILMASI	139
I. Ekstübasyon İçin Hazırlık	139
II. Ekstübasyon Süreci.....	141
III. Ekstübasyon Sırasında Görülebilen Komplikasyonlar.....	143
IV. Ekstübasyon Sonrası Bakım	144
Kaynaklar	145
BÖLÜM 11 HASTA TRANSFERİ	147
I. Hastane İçi Transfer.....	147
II. Hastane Dışı Transfer	150
Kaynaklar	151
BÖLÜM 12 REJYONEL ANESTEZİ HAZIRLIĞI.....	153
I. Monitörizasyon ve Hasta Hazırlığı.....	153
II. Ekipman.....	155
III. İlaçlar	159
Kaynaklar	162
BÖLÜM 13 NÖROAKSİYEL ANESTEZİ UYGULAMALARI	163
I. Nöroaksiyel Anestezide Temel Bilgiler	163
II. Nöroaksiyel Anestezi Teknikleri	168
III. Nöroaksiyel Anestezinin Komplikasyonları	173
Kaynaklar	176
BÖLÜM 14 PERİFERİK SİNİR BLOĞU UYGULAMA HAZIRLIĞI..	177
I. Blok Uygulama Alanı Genel Hazırlığı	177
II. Periferik Blok Sonrası Hastanın Değerlendirilmesi	180
III. Hasta Kontrollü Analjezi (HKA) Hazırlama	181
Kaynaklar	181
BÖLÜM 15 PERİFERİK SİNİR BLOĞU UYGULAMALARI	183
I. Üst Ekstremité İçin Periferik Sinir Blokları	183
II. Alt Ekstremité Periferik Sinir Bloğu Uygulamaları	188
Kaynaklar	194

BÖLÜM 16 REJYONEL İNTRAVENÖZ ANESTEZİ	
UYGULAMASI VE TAKİBİ	195
I. Tarihçe.....	195
II. Endikasyonları	196
III. Kontrendikasyonları	196
IV. Teknik.....	196
V. Yan Etkiler ve Komplikasyonlar	200
Kaynaklar	201
BÖLÜM 17 SEDOANALJEZİ UYGULAMASI VE TAKİBİ	203
I. Tanımlar	203
II. Sedoanaljezi Uygulanan Prosedürler.....	205
III. Risk Faktörleri.....	205
IV. Komplikasyonlar	207
V. Ekipman.....	207
VI. Sedoanaljezi Öncesi Hastayı Değerlendirme	207
VII. Monitörizasyon	208
VIII. İlaçlar	208
IX. Taburculuk Kriterleri.....	211
Kaynaklar	212
BÖLÜM 18 POSTOPERATİF AĞRI VE TEDAVİSİ	213
I. Postoperatif Ağrının Oluşumu.....	213
II. Ağrı ve Sistemler.....	213
III. Postoperatif Ağrıyı Değerlendirme.....	214
IV. Postoperatif Ağrı Tedavisi	216
V. Postoperatif Kronik Ağrı	220
Kaynaklar	220
BÖLÜM 19 GÜNÜBİRLİK VE AMELİYATHANE DIŞI ANESTEZİ	
UYGULAMALARI	223
I. Günübirlilik Anestezi Uygulamaları	223
II. Ameliyathane Dışı Anestezi Uygulamaları.....	226
III. Özel Girişimlerde Anestezi Uygulamaları	236
Kaynaklar	251

BÖLÜM 20 ZOR VE BAŞARISIZ HAVA YOLUNUN ACİL YÖNETİMİ.....	253
I. Zor Hava Yolu	253
II. Başarısız Hava Yolu	257
III. Spesifik Hasta Gruplarında Zor ve Başarısız Hava Yolu.....	259
Kaynaklar	263
BÖLÜM 21 TEMEL VE İLERİ YAŞAM DESTEĞİ	265
I. Kardiyak Arrestin Tanımı ve Tanınması	265
II. Temel Yaşam Desteği	267
III. İleri Yaşam Desteği	273
Kaynaklar	280
BÖLÜM 22 ANAFİLAKSİ	281
I. Etiyoloji ve İnsidans	281
II. Perioperatif Anafilaksi Nedenleri	281
III. Risk Faktörleri.....	283
IV. Klinik Bulgular.....	284
V. Tanı.....	284
VI. Tedavi	285
Kaynaklar	286
BÖLÜM 23 MALİGN HİPERTERMİ	289
I. Epidemiyoloji.....	289
II. Fizyopatoloji ve Klinik Özellikler	290
III. Tanı ve Ayırıcı Tanı.....	291
IV. Malign Hipertermi Kriz Yönetimi ve Tedavisi	292
V. Malign Hipertermi Riski Olan Hastalarda Anestezi Yönetimi	294
Kaynaklar	295
BÖLÜM 24 MASİF HEMORAJİ.....	297
I. Temel Bilgiler ve Tanımlar	297
II. Masif Hemorajiyi Hazırlayıcı Durumlar.....	300
III. Olası Masif Hemoraji İçin Alınacak Önlemler	301
IV. Masif Hemorajinin Tedavisi	304
V. Masif Transfüzyonun İstenmeyen Sonuçları	306
Kaynaklar	307

BÖLÜM 25 ŞOK	309
I. Şokun Tanımı ve Tipleri	309
II. Şokun Tedavisi.....	314
Kaynaklar	316
DİZİN	319

Bölüm 1

PREOPERATİF DEĞERLENDİRME

Fatma Işıl Şengül, Betül Kozanhan

Preoperatif yani ameliyat öncesi dönem, operasyonun planlanması ile başlar ve anestezi indüksiyonu ile son bulur. Bu dönemde hastanın kapsamlı olarak değerlendirilmesi, cerrahi prosedür ve anestezi işleminin başarısı açısından oldukça önemlidir. Preoperatif değerlendirmede temel amaç cerrahi tedaviyi olumsuz yönde etkileyebilecek risk faktörlerini erken saptamak ve eğer mümkün ise bu durumu ameliyat öncesi dönemde düzelterek olası komplikasyonları önlemek ya da en aza indirmektir. Yeterli bir preoperatif değerlendirme; planlanan cerrahi işlemin ertelenmesini önleyerek ve oluşabilecek komplikasyonları minimuma indirerek perioperatif morbiditeyi ve hastanede yatış süresini kısaltır ve perioperatif bakım maliyetini azaltır. Preoperatif değerlendirme için en uygun zamanlama, hastanın genel sağlık durumu, diğer bakım sağlayıcılarla olan ilişkisi, planlanan prosedür risk derecesi ve prosedürün aciliyetine bağlıdır. Preoperatif dönemde anestezi ve postoperatif bakım için bir plan oluşturulur ve hasta bilgilendirilerek onamı alınır. Bu bölümde preoperatif değerlendirme konusu kapsamlı bir biçimde ele alınmıştır.

I. Tıbbi Öykü ve Sistemlerin Gözden Geçirilmesi

Preoperatif değerlendirmede hasta hikâyesinin sağlıklı bir şekilde elde edilmesi, fizik muayene bulguları ve laboratuvar testleri kadar önemlidir. Bu amaçla perioperatif olumsuz olaylarla ilişkili olduğu gösterilen koşulları tespit etmek için hazırlanmış çeşitli tarama soruları kullanılabilir (Tablo 1) (1). Hastanın tıbbi geçmişi, mevcut hastalıkları ve bunların süresi ve ciddiyeti, kullandığı ilaçlar, alerji varlığı, tütün ve madde bağımlılığı, geçmiş cerrahi öyküsü ve hasta ya da aile üyelerinde anestezi ile geçmiş deneyimler ve sorunlar öğrenilmelidir. Daha önceki ameliyatlarda hava yolu yönetimi zorluğu, ameliyat sonrası ciddi bulantı ve kusma varlığı, malign hipertermi veya psödokolinesteraz eksikliği açısından aile öyküsü sorulmalıdır. Anestezi sonrası aşırı boğaz ağrısı, anestezi ile ilgili dış yaralanması veya “küçük boy solunum tüpü gerektirmesi” öyküsü, solunum yolu yönetiminde zorluğa işaret eder. Önceki anestezi işlemine ait kayıtların gözden geçirilmesi hava yolu yönetimini planlamaya yardımcı olabilir. Hava yolu yönetimi sırasında zarar görme

Tablo 8. Elektif Cerrahi Öncesi Açlık Süreleri (19)

		Elektif cerrahi	Acil cerrahi
Risk faktörü olmayan hasta Aspirasyon riski önemsenmeyecek kadar düşük	Berrak sıvı	Kısıtlama yok	Kısıtlama yok
	Anne sütü	Kısıtlama yok	
	Yemek, mama, anne sütü dışındaki sütler	2 saat açlık süresi	
Hafif riskli Hasta açısından; <ul style="list-style-type: none"> • Ciddi sistemik hastalık • Sınırdan obezite (VKİ 30-39 kg/m²) • Bir yaşına kadar olan çocuklar • Hiyalat herni İşlem açısından; <ul style="list-style-type: none"> • Endoskopi • Bronkoskopi 	Berrak sıvı	Kısıtlama yok	Kısıtlama yok
	Anne sütü	2 saat açlık süresi	
	Yemek, mama, anne sütü dışındaki sütler	4 saat açlık süresi	
Orta riskli Hasta açısından; <ul style="list-style-type: none"> • Hayatı tehdit eden ciddi sistemik hastalık varlığı, • Ciddi obezite (VKİ ≥40 kg/m²), OSA • Hava yolu anormallikleri • Hiperemesis, özefageal anormallikler (akalazy, atrezi, TOF, gastroparezi), bağırsak obstrüksiyonu (ileus, pilor stenozu vb.) İşlem açısından; <ul style="list-style-type: none"> • Ventilasyon desteği öngörülen hasta 	Berrak sıvı	2 saat açlık süresi	Kısıtlama yok, uygunsa ketamin kullanılmalı
	Anne sütü	4 saat açlık süresi	
	Yemek, mama, anne sütü dışındaki sütler	6 saat açlık süresi	

VKİ: Vücut kitle indeksi, OSA: Obstrüktif uyku apnesi TOF: Trekea-özefageal fistül

Kaynaklar

1. Hilditch WG, Asbury AJ, Jack E, McGrane S. Validation of a pre-anaesthetic screening questionnaire. *Anaesthesia*. 2003;58:874.
2. TARD Preoperatif Değerlendirme. 2015. (12.12.2019 tarihinde <https://www.tard.org.tr/assets/kilavuz/preoperatifdegerlendirme.pdf> adresinden ulaşılmıştır).

3. ASA Physical Status Classification System. (12.12.2019 tarihinde <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system> adresinden ulaşılmıştır).
4. Sankar A, Johnson SR, Beattie WS, Tait G, Wijeyesundera DN. Reliability of the American Society of Anesthesiologists physical status scale in clinical practice. *British Journal of Anaesthesia*. 2014;113(3):424.
5. Kristensen SD, Knuuti J. New ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. *European Heart Journal*. 2014;35:2344.
6. Girish M, Trayner E Jr, Dammann O, Pinto-Plata V, Celli B. Symptom-limited stair climbing as a predictor of postoperative cardiopulmonary complications after high-risk surgery. *Chest*. 2001;120(4):1147.
7. Melon CC, Eshtiahi P, Luksun WJ, Wijeyesundera DN. Validated questionnaire vs physicians' judgment to estimate preoperative exercise capacity. *JAMA Internal Medicine*. 2014;174:1507.
8. Oresanya LB, Lyons WL, Finlayson E. Preoperative assessment of the older patient: a narrative review. *JAMA*. 2014;311:2110.
9. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64:e77-e137.
10. Preoperative medical evaluation of the healthy adult patient. (12.12.2019 tarihinde https://www.uptodate.com/contents/preoperative-medical-evaluation-of-the-healthy-adult-patient?search=Preoperative%20evaluation&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2 Dhallu MS, Baiomi A, Biyyam M, Chilimuri S. Perioperative Management of Neurological Conditions. *Health Serv Insights*. 2017 Jun 12;10 adresinden ulaşılmıştır).
11. Smetana GW, Lawrence VA, Cornell JE. Preoperative pulmonary risk stratification for noncardiothoracic surgery: systematic review for the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*. 2006;144:581.
12. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of patients with obstructive sleep apnea. Practice guidelines for the perioperative management of patients with obstructive sleep apnea: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of patients with obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. 2014;120:268.
13. Nightingale CE, Margaron MP, Shearer E, Redman JW, Lucas DN, Cousins JM, et al. Perioperative management of the obese surgical patient. *Anaesthesia*. 2015;70:859-76.
14. Kaw R, Pasupuleti V, Walker E, Ramaswamy A, Foldvary-Schafer N. Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 2012;141:436-41.
15. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, Spahn DR, Rosendaal FR, Habbal A, et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2011;378:1396.
16. Grønkjær M, Eliassen M, Skov-Ettrup LS, Tolstrup JS, Christiansen AH, Mikkelsen SS, et al. Preoperative smoking status and postoperative complications: a systematic review and meta-analysis. *Annals of surgery*. 2014; 259:52-71.
17. Bradley KA, Rubinsky AD, Sun H, Bryson CL, Bishop MJ, Blough DK, et al. Alcohol screening and risk of postoperative complications in male VA patients undergoing major non-cardiac surgery. *Journal of general internal medicine*. 2011;26:162.
18. O'Neill F, Carter E, Pink N, Smith I. Routine preoperative tests for elective surgery: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2016;3543i:292.
19. Green SM, Leroy PL, Roback MG, Irwin MG, Andolatto G, Barbi FE. An international multidisciplinary consensus statement on fasting before procedural sedation in adults and children. *Anaesthesia*. 2019.

Bölüm 2

GENEL ANESTEZİ ÖNCESİ MALZEME VE HASTA HAZIRLIĞI

Aslı Alkan, Handan Güleç

Genel anestezi, cerrahi ve diğer ağırlı müdahalelerin, yeterli analjezi ve yeterli kas gevşemesi ile hızlı ve güvenli bir şekilde uygulanmasını sağlar. Bu sürecin başarılı olabilmesi için preoperatif klinik değerlendirmenin yanı sıra; yapılacak cerrahi müdahaleye yönelik ameliyathane odasının ve odadaki malzemelerin eksiksiz bir şekilde hazırlanması gerekmektedir. Bu hazırlık sürecinde anestezi teknisyenleri kilit rol oynamaktadır. Kullanılacak ilaçlar, cihazlar ve monitörlerin muhafaza edilmesi, hazırlığı, kullanımı ve kullanım esnasında karşılaşılabilecek olası sorunların yönetimi konusunda anestezi teknisyenleri yeterli bilgi sahibi olmalıdır. Ayrıca, hastanın servisten ameliyathaneye kabulü yanı sıra operasyon öncesinde uygun monitörizasyonu ve intraoperatif olası sorunların yönetimi konusunda bilgi ve beceri kazanmaları gerekmektedir (1, 2). İşte bu bölümde genel anestezi öncesi malzeme ve hasta hazırlığından ayrıntılarıyla bahsedilmiştir.

I. Genel Anestezi Öncesi Malzeme Hazırlığı

1. İlaç ve Diğer Malzemelerin Hazırlanması

Yapılacak cerrahiye uygun kullanılacak infüzyon sıvıları, ilaçlar ve gerekli malzemelerin eksiksiz olarak temin edilmesi, uygun şartlarda muhafaza edilmesi ve gerektiği taktirde en hızlı şekilde ulaşılabilmemesinin sağlanması zaruridir. Preoperatif hazırlıkta ilk aşama anestezi teknisyeninin ameliyat odasına hastanın kabulünden önce gelerek ilaç ve diğer malzemeleri hazırlaması ile başlar.

Anestezi Teknisyeninin Görev ve Yükümlülükleri

- Perioperatif dönemde kullanılan her türlü ilaç, sıvı, tıbbi malzeme ve sarf malzemenin temini,
- Kullanılan malzemelerin belirli aralıklarla kontrol edilmesi, bitmekte olan veya azalan malzemelerin temininin sağlanması,

dir. Damar yolu açmak için kullanılacak kateter hastanın yaşı ve cerrahi işlemin kanama riskine göre belirlenmelidir. Kalından inceye doğru 16, 18, 20, 22 ve 24 F numaralı intraketler masada hazır bulunmalıdır.

Hastanın genel durumu, cerrahi sürenin uzunluğu, kanama riskinin fazla olması gibi durumlarda standart monitörizasyon ve damar yoluna ek olarak arteriyel kan basıncı ölçümü, santral venöz kateter gibi ek hazırlıklar gerekebilir. Bu işlemler için gerekli malzemeler steriliteye özen gösterilerek hazırlandıktan sonra, sterilite kurallarına uyularak anestezi teknisyenin de yardımı ile anestezi uzmanı tarafından uygulanır.

Postoperatif ağrı için ameliyat sonrası analjezi sağlamak amacıyla epidural veya devamlı periferik sinir bloğu kateterleri takılması gerekebilir. Bu gibi durumlarda anestezi uzmanı ile önceden iletişim kurularak ek hazırlık yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Apfelbaum JL, Connis RT, Nickinovich DG, Pasternak LR, Arens JF, Caplan RA, et al. Practice advisory for preanesthesia evaluation: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Preanesthesia Evaluation. *Anesthesiology*. 2012;116:522-38.
2. Türkiye Cumhuriyeti Milli Eğitim Bakanlığı, Genel anestezi uygulaması için hazırlık. 1.baskı, 2011: 1-60.
3. Cassidy, CJ, A Smith, J Arnot-Smith, Critical incident reports concerning anaesthetic equipment: analysis of the UK National Reporting and Learning System (NRLS) data from 2006-2008. *Anaesthesia*. 2011;66:879-88.
4. Webb RK, van der Walt JH, Runciman WB, Williamson JA, Cockings J, Russell WJ, et al., The Australian Incident Monitoring Study. Which monitor? An analysis of 2000 incident reports. *Anaesthesia Intensive Care*.1993;21:529-42.
5. American Society of Anesthesiology. 2008 ASA Recommendations for Pre Anesthesia Checkout.(www.asahq.org/resources/clinical-information/2008-asarecommendations-for-pre-anesthesia-checkout adresinden 01.08.2019 tarihinde ulaşılmıştır).
6. Dobson G. Special announcement: Guidelines to the Practice of Anesthesia-Revised Edition. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*. 2020;67:1-8.
7. Checketts MR, Jenkins B, Pandit J. Implications of the 2015 AAGBI recommendations for standards of monitoring during anaesthesia and recovery. *Anaesthesia*. 2017;72:S1.
8. 10. Bartels K, Esper SA, Thiele RH. Blood Pressure Monitoring for the Anesthesiologist: A Practical Review. *Anesthesia & Analgesia*. 2016;122:1866-79.
9. Dickie S. Patient Transfer to Theatre/Specialist Centre. *Nursing the Cardiac Patient*. 2011:237-44.
10. American Society of Anesthesiology. Standards for basic anesthetic monitoring. (<https://www.asahq.org/~media/Sites/ASAHQ/Files/Public/Resources/standardsguidelines/standards-for-basic-anesthetic-monitoring.pdf> adresinden 01.08.2019 tarihinde ulaşılmıştır).

Bölüm 3

PREMEDİKASYON VE SEDASYON

Handan Güleç, Abdulkadir But

Operasyon öncesi ameliyata gireceği anı bekleyen her hasta, bir ameliyat endişesi ile beraber anksiyeteye sahiptir. Özellikle çocuklar, anne-babadan ayrılmanın verdiği endişe ile daha fazla anksiyete hissedebilir. Preoperatif stresin hasta üzerinde olumsuz biyolojik ve psikolojik sonuçları vardır. Premedikasyon ve sedasyon cerrahi öncesi sadece anksiyeteyi gidermez, aynı zamanda kolay bir anestezinin ön hazırlığını da sağlar. Örneğin premedikasyon ile ağız içi sekresyonların azalması, daha konforlu bir entübasyona olanak verir. Bu bölümde premedikasyon ve sedasyonun amaçları ve bu amaçla kullanılan çeşitli ilaçların özelliklerinden bahsedilmiştir.

I. Premedikasyon ve Sedasyonun Amaçları

Premedikasyon terimi ilk kez 1920 yılında Amerikalı Mc Meckan tarafından kullanılmıştır. Halk arasında cesaret iğnesi olarak da bilinen premedikasyon, ameliyat öncesi, özellikle korku ve heyecanı gidermek için gerekli ilaçların uygun yollarla hastaya uygulanması olarak tanımlanır.

Premedikasyonun Amaçları

- Operasyon öncesi korku, heyecan ve endişeyi gidermek,
- Sekresyonları azaltmak,
- İstenmeyen refleksleri önlemek,
- Metabolizmayı yavaşlatarak anestezik madde gereksinimini azaltmak,
- Amnezi sağlamak,
- Mide pH ve volümünü azaltarak aspirasyon riskini ortadan kaldırmak,
- Postoperatif bulantı ve kusmayı önlemektir.

d. Nizatidin

Famotidin gibi uzun etki süreli bir H₂ reseptör blokeridir. Büyük bir kısmı de-ğişmeden böbreklerden atılır. Duodenum ülserlerinin tedavisi için kullanılır. Böbrek yetmezliği varlığında doz kreatinin klerensindeki düşme ile orantılı bir şekilde azaltılır. En sık görülen yan etkileri terleme ve ürtikerdir.

3. Metoklopramid (Metpamid)

Metoklopramid alt özafageal sfinkter tonüsünü artırır ve gastrik boşalımı kolaylaştırır. Etki başlangıcı oral uygulamadan 30-60 dk, İM ya da İV uygulamada ise 1-3 dakikadır. Özellikle, diyabet hastaları, gebeler, gastroparezisi olan hastalarda preoperatif gastrik boşalmayı hızlandırır ve gastrik sıvı volümünü azaltmak için kullanılır. Metoklopramid ilişkili yan etkiler; anksiyete, huzursuzluk ve depresyon gibi santral yan etkiler ile hiperprolaktinemi ve QT interval uzamasıdır. Dozu 10 mg'dır.

Kaynaklar

1. Coté CJ, Notterman DA, Karl HW, Weinberg JA, McCloskey C. Adverse sedation events in pediatrics: a critical incident analysis of contributing factors. *Pediatrics*. 2000;105:805-14.
2. Chudnofsky CR, Lozon MM. Procedural sedation and analgesia. In: Marx JA, Hockberger RS, Walls RM, editors. *Rosen's Emergency Medicine Concepts and Clinical Practice*. 6th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2006:2938-55.
3. Newman DH, Azer MM, Pitetti RD, Singh S. When is a patient safe for discharge after procedural sedation? The timing of adverse effect events in 1367 pediatric procedural sedations. *Annals of Emergency Medicine*. 2003;42:627-35.
4. Godwin SA, Caro DA, Wolf SJ, Jagoda AS, Charles R, Marett BE, et al. Clinical policy: procedural sedation and analgesia in the emergency department. *Annals of Emergency Medicine*. 2005;45:177-96.
5. Agrawal D, Manzi SF, Gupta R, Krauss B. Preprocedural fasting state and adverse events in children undergoing procedural sedation and analgesia in a pediatric emergency department. *Annals of Emergency Medicine*. 2003;42:636-46.
6. Green SM, Roback MG, Miner JR, Burton JH, Krauss B. Fasting and emergency department procedural sedation and analgesia: a consensus-based clinical practice advisory. *Annals of Emergency Medicine*. 2007;49:454-61.
7. Bailey PL, Pace NL, Ashburn MA, Moll JW, East KA, Stanley TH. Frequent hypoxemia and apnea after sedation with midazolam and fentanyl. *Anesthesiology*. 1990;73:826-30.
8. Chudnofsky CR, Wright SW, Dronen SC, Borron SW, Wright MB. The safety of fentanyl use in the emergency department. *Annals of Emergency Medicine*. 1989;18:635-9.
9. Nicolaou DD. Analgesia, anesthesia, and sedation: procedural sedation and analgesia. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS, editors. *A Comprehensive Study Guide: Textbook of Emergency Medicine*. 6th ed. North Carolina: Mc Graw-Hill; 2004.275-80
10. Flacke JW, Flacke WE, Bloor BC, Van Etten AP, Kripke BJ. Histamine release by four narcotics: a double-blind study in humans. *Anesthesia & Analgesia*. 1987;66:723-30.
11. Green SM, Johnson NE. Ketamine sedation for pediatric procedures: Part 2, Review and implications. *Annals of Emergency Medicine*. 1990;19:1033-46.
12. Green SM, Rothrock SG, Lynch EL, Ho M, Harris T, Hestdalen R, et al. Intramuscular ketamine for pediatric sedation in the emergency department: safety profile in 1,022 cases. *Annals of Emergency Medicine*. 1998;31:688-97.

Bölüm 4

MONİTÖRİZASYON VE İZLEM

İsmail Tuna Geldigitti, Necla Dereli

Monitörizasyon Latince’de uyarmak, hatırlatmak ya da ihtar etmek anlamına gelen *monere* kelimesinden gelir. Anestezi sırasında hastanın mevcut klinik verilerinin yorumlanarak o andaki veya gelecekteki istenmeyen talihsizlikler veya olayların fark edilmesini sağlar. Anestezi sırasında anestezi ajanlarının kardiyopulmoner depresan etkileri, homeostaz değişiklikleri ve hastaların farmakolojik, cerrahi veya fizyolojik müdahalelere yanıt vermeleri nedeniyle anestezi alan her hasta monitörize edilmelidir. Hastaların monitörize edilmesi; solunum devresinden ayrılma, hipoventilasyon, endobronşiyal ya da özofageal entübasyonu, hipoksi, hipovolemi, anestezi aşırı dozu, pnömotoraks, hava embolisi, hipotermi, hipertermi, asit baz dengesi bozuklukları ve kardiyak disritmiler gibi istenmeyen olayların fark edilmesini sağlar.

Anestezi sırasında sirkülasyon, ventilasyon, oksijenizasyon ve doku perfüzyonunun yeterli olup olmadığı monitörize edilmelidir. Bu standartlar tüm anestezi süresince geçerlidir. Ancak acil durumlarda yaşam destekleyici önlemler önceliklidir. Tüm bu önlemler, kaliteli bir hasta bakımını sağlamak içindir. Bu bölümde temel monitörizasyon parametrelerinden ve bu parametrelerin izleminden bahsedilmiştir.

I. Temel Anestezi Monitörizasyonu

Monitörizasyon tüm genel anestezi, rejjyonel anestezi ve monitörize anestezi işlemleri sırasında kullanılır. Temel anestezi monitörizasyonu ilk kez 1986’da Amerikan Anesteziyolojistler Derneği (ASA) tarafından belirlenmiş ve standardize edilmiştir (1). Devamlı monitörizasyon sırasında kısa kesintiler olabilir. Bu standartlar doğumdaki hastanın izleminde veya ağrı yönetimi sırasında kullanıma uygun değildir.

tasyona ve serebral ödeme neden olur. Tedavide geç kalınırsa hastalar organ yetmezlikleri veya dissemine intravasküler koagülasyon ile kaybedilebilir.

Anestezi indüksiyonunu takiben masseter spazmı veya kas rijiditesi meydana gelmesi, taşikardi ve EtCO₂ artışı anestezi ekibini uyarmalıdır. Ateş daha geç ortaya çıkan bir belirti olup vücut sıcaklığı 5 dakikada 1°C yükselebilir.

BUNU BİLİYOR MUSUNUZ?

EtCO₂'nin beklenmedik şekilde 2-3 kat yükselmesi malign hipertermi'nin en erken ve en duyarlı belirtisidir.

Malign hipertermi hayatı tehdit eden bir olay olup tanı konulduğu anda volatil anestezi uygulaması kesilmeli, hastalar %100 oksijen ile ventile edilmeli ve hızla dantrolen tedavisine başlanmalıdır (10).

Kaynaklar

1. ASA. Standards for Basic Anesthetic Monitoring. (<https://www.asahq.org/~media/Sites/ASAHQ/Files/Public/Resources/standards-guidelines/standards-for-basic-anesthetic-monitoring.pdf> adresinden 28/10/2019 tarihinde ulaşılmıştır).
2. Barker L, Webb RK, Runciman WB, Van der Walt JH. The Australian Incident Monitoring Study. The oxygen analyser: applications and limitations--an analysis of 200 incident reports. *Anaesthesia and Intensive Care*. 1993;21:570-4.
3. Walder B, Lauber R, Zbinden AM. Accuracy and cross-sensitivity of 10 different anesthetic gas monitors. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. 1993;9:364-73.
4. Williamson JA, Webb RK, Cockings J, Morgan C. The Australian Incident Monitoring Study. The capnograph: applications and limitations-an analysis of 2000 incident reports. *Anaesthesia and Intensive Care*. 1993;21:551-7.
5. Drew BJ, Califf RM, Funk M, Kaufman ES, Krucoff MW, Laks MM, et al. Practice standards for electrocardiographic monitoring in hospital settings: an American Heart Association scientific statement from the Councils on Cardiovascular Nursing, Clinical Cardiology, and Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the International Society of Computerized Electrocardiology and the American Association of Critical-Care Nurses. *Circulation*. 2004;110:2721-46.
6. London MJ, Hollenberg M, Wong MG, Levenson L, Tubau JF, Browner W, et al. Intraoperative myocardial ischemia: localization by continuous 12-lead electrocardiography. *Anesthesiology*. 1988;69:232-41.
7. Link MS, Berkow LC, Kudenchuk PJ, Halperin HR, Hess EP, Moitra VK, et al. Part 7: Adult Advanced Cardiovascular Life Support: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2015; 3:132(18 Suppl 2):S444-464.
8. Marino PL. Arterial Pressure Monitoring. In: *The ICU Book*. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p. 123-34.
9. TARD. İstenmeyen Perioperatif Hipertermi'nin Önlenmesi Rehberi. (<https://tard.org.tr/assets/kilavuz/yeni.pdf> adresinden 28/10/2019 tarihinde ulaşılmıştır).
10. Kolb ME, Horne ML, Martz R. Dantrolene in human malignant hyperthermia. *Anesthesiology*. 1982;56:254-62.

Bölüm 5

HAVA YOLU AÇIKLIĞI VE ALTERNATİF HAVA YOLU YÖNTEMLERİ

Gökhan Yıldız, Handan Güleç

Hava yolu açıklığının sağlanması ve hava yolu kontrolünün devam ettirilmesi anestezi pratiğinin en temel becerilerinden biridir. Anestezi uzmanlarının yanı sıra anestezi teknisyenleri de hava yolunun kontrolü konusunda yeterli bilgi ve beceriye sahip olmalıdır. Hava yolu anatomisine hakim olmak, anamnez ve fizik muayeneye gereken önemi göstermek ve kullanılacak hava yolu araçlarını tam ve eksiksiz sağlamak özellikle acil durumlarda anestezi ekibi ve hasta açısından hayat kurtarıcı olacaktır.

Endotrakeal tüpün bir laringoskop ya da alternatif araçlar aracılığıyla trakea içerisine yerleştirilmesi işlemine *entübasyon* denir. Entübasyon işlemi hava yolunun açık tutulması, solunumun kontrol altına alınması, aspirasyon riskinin azaltılması, cerrahi esnasında hava yolunun güvence altına alınması ve resusitasyon esnasında hava yolu kontrolü sağlar. Bu nedenle entübasyon işleminin sağlanabilmesi için her türlü bilgi ve alet kullanımı anestezi uzmanlarının ve anestezi teknisyenlerinin öncelikli alanıdır. Entübasyon işlemi gerçekleştirilemediğinde veya zor olduğu düşünüldüğü durumlarda ise alternatif hava yolu yöntemlerine ve gereçlerine hakim olunması gerekir (1).

Hava yolunun devamlılığının sağlanmasının zor olduğu olgular, yıllar içerisinde “zor hava yolu” kavramının gelişmesine ve “zor hava yolu algoritmalarının” gelişmesine neden olmuştur. “Zor entübasyon” 2003 yılında Amerikan Anestezist Derneği (ASA) tarafından “geleneksel laringoskopi ile uygun bir tüpün, deneyimli bir anestezi uzmanı tarafından üçten fazla girişim, 10 dakikadan fazla süre veya her ikisi ile uygun yerleştirilememesi” olarak tanımlanmıştır. Zor entübasyon insidansı genel popülasyonda %1.5-13.2 olarak raporlanmış ve obez hastalarda bu oran %10.3-20.2 olarak tespit edilmiştir (2). Tüm bu gelişmeler ve bilgilerin ışığında bu bölümde üst hava yolu anatomisi, hava yolunun değerlendirilmesi ve muayenesi, hava yolu açıklığının kontrolü için donanım ve yöntemler konularına değinilecektir.

I. Anatomi

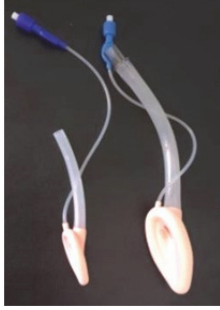
Üst hava yolu; ağız ve burun boşluğu, larinks (gırtlak), farinks (yutak)’ten oluşur. Farinks; kafa tabanından özofagus (yemek borusu) girişine kadar olan bölüme verilen addır. Ağız ve burun boşlukları burada birleşir. Orofarinks, nazofarinks ve

f. Özofageal Trakeal Kombitüp

Yapışık iki tüpten oluşur, özofagusa ya da trakeaya yerleşmeleri havalandırma açısından problem oluşturmaz. Uçlarında 15 mm'lik konnektörleri bulunur. Uzun olan tüpün ucu kapalıdır, bu sayede gaz tüpün yan tarafında bulunan deliklerden çıkar. Kısa olan tüpün ucu açıktır ve yan tarafında delik yoktur. Oral yolla körlemesine yerleştirilir. İki adet kafi bulunur, proksimaldeki orofarengal balon 100 cc, distaldeki özofagealbalon 15 cc'lidir ve ikisinin arasında hava delikleri bulunur. Özofageal balon mide içeriğinin aspire edilmesini önler.

g. King Laringel Tüp

Tek lümenlidir, küçük özofageal ve büyük hipofarengal olmak üzere iki adet kafi vardır. İki kaf da tek bir şişirme hattından şişirilir. İki kaf arasında yanlarda hava geçişine izin veren delikler vardır. Resim 7 ve Resim 8'de LMA örnekleri gösterilmiştir.



Resim 7. Klasik LMA



Resim 8. Proseal LMA

Kaynaklar

1. Kayhan Z. Klinik Anestezi. 3th ed. İstanbul: Logos Yayıncılık; 2004: 243-73.
2. Shiga T, Wajima Zi, Inoue T, Sakamoto A. Predicting Difficult Intubation in Apparently Normal Patients A Meta-analysis of Bedside Screening Test Performance. Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists. 2005;103(2):429-37.
3. Yu SH, Beirne OR. Laryngeal mask airways have a lower risk of airway complications compared with endotracheal intubation: a systematic review. Journal of oral and maxillofacial surgery. 2010;68:2359.
4. Asai T, Howell TK, Koga K, Morris S. Appropriate size and inflation of the laryngeal mask airway. British Journal of Anaesthesiology. 1998;80:470.
5. Liu EH, Goy RW, Lim Y, Chen FG. Success of tracheal intubation with intubating laryngeal mask airways: a randomized trial of the LMA Fastrach and LMA CTrach. Anesthesiology. 2008; 108:621.

Bölüm 6

GENEL ANESTEZİ İNDÜKSİYONU

Nuran Akıncı Ekinci, Betül Kozanhan

Genel anestezi; anestezi ajanlar ile oluşturulan, otonom, kardiyovasküler, solunum ve termoregülatör sistemlerde fizyolojik stabilitenin sürdürülmesi ile birlikte bilinçsizlik, amnezi, antinosisepsiyon ve immobilité gibi spesifik davranışsal ve fizyolojik özellikler içeren geri dönüşümlü bir durumdur. 1930'lu yıllarda eter ve kloroform ile maruz kalma süresi ve dozu ile ilişkili ortaya çıkan belirtilere göre genel anestezinin 4 evresi; indüksiyon, eksitasyon, cerrahi anestezi ve medüller depresyon (doz aşımı) olarak tanımlanmıştır. Günümüzde ise modern anestezi ajanlar çok daha hızlı etki sağladığı için bu fazlar; indüksiyon (anesteziye başlama), idame (anestezinin devamı) ve recovery (anesteziden uyanma) olarak değiştirilmiştir. Bu bölümde, genel anestezi indüksiyonunun özellikleri, indüksiyon teknikleri ve indüksiyonda kullanılan anestezi ajanlar ayrıntılı olarak anlatılmıştır.

I. Tanım ve İndüksiyona Hazırlık

Genel anestezi indüksiyonu; anestezi ilaçlarının verilmesi ile başlayan ve bilinç kaybı ile sonuçlanan anestezinin başlangıç safhasıdır. Bu dönem preoksijenasyonun başlamasından itibaren hastanın solunum ve hemodinamik parametrelerinin stabil hâle gelip gerekli anestezi derinliğe ulaşmasını sağlayan süreyi kapsar. İndüksiyon, özellikle solunum sistemi ve kardiyovasküler sistemde akut değişikliklerin gözlemlendiği bir evre olması nedeniyle önemlidir. Aynı zamanda, indüksiyon aşaması hastanın cerrahi sonrası hatırlayabileceği bir evre olması sebebi ile daha sonraki uygulamalar için belirli bir deneyim oluşturur. Bu nedenle indüksiyon öncesinde sessiz ve sakin bir ortamda hasta ile iletişim sağlanmalı ve sırasıyla yapılacak işlemlerle ilgili kısa ve anlaşılır bilgiler verilerek hastanın kaygı ve korkusu azaltılmaya çalışılmalıdır. Yapılan işlemler sırasında hastanın mahremiyetine saygı gösterilmelidir.

Tablo 3. Nöromusküler Bloke Edici Ajanların Özellikleri

NMB Ajan	Veküronyum	Roküronyum	Panküronyum	Mivakur-yum	Atrakur-yum	Sisatrankur-yum	Süksinilkolin
Etki süresi	Orta	Orta	Uzun	Kısa	Orta	Orta	Ultra kısa
Entübasyon dozu (mg/kg)	0.10-0.20	0.60-1.00 (RSI için 1.20)	0.08-0.12	0.20	0.50-0.60	0.15-0.20	0.60-1.50
Başlangıç zamanı (dk)	3-4	1-2	2-3	3-4	3-5	4-6	1
Etki süresi (dk)	20-35	30-50 (RSI için 60-80)	60-120	15-20	20-35	30-60	5-10
İdame dozu (mg/kg)	0.01	0.10	0.02	0.10	0.10	0.01	N/A
Yan etkiler	Yüksek dozda vagal blok	Minimal	Vagal blok (taşikardi) Katekolamin salınımı	Histamin salınımı	Histamin salınımı laudanosin ve akrilat üretimi	Yüksek dozda histamin salınımı	Miyalji. Çocuklarda ve tekrarlayan dozlarda bradikardi, asistol. Dual blok Anafilaksi

RSI: Hızlı seri indüksiyon

Kaynaklar

1. <https://www.asahq.org/For-Members/Clinical-Information/2008-ASA-Recommendations-for-PreAnesthesia-Checkout.aspx>.
2. American Society of Anesthesiologists. Standards for Basic Anesthetic Monitoring. (www.asahq.org/Search.aspx?q=standards+basic+anesthetic+monitoring adresinde 29.12.2019 tarihinde ulaşılmıştır).
3. Tanoubi I, Drolet P, Donati F. Optimizing preoxygenation in adults. Canadian Journal of Anesthesia/Journalcanadiend'anesthésie.2009;56:449-66.
4. Nimmagadda U, Salem MR, Crystal GJ. Preoxygenation: Physiologic Basis, Benefits, and Potential Risks. Anesthesia & Analgesia. 2017;124:507-17.

5. Lejus C, Bazin V, Fernandez M, Nguyen JM, Radosevic A, Quere MF and et al. Inhalation induction using sevoflurane in children: the single-breath vital capacity technique compared to the tidal volume technique. *Anaesthesia*. 2006;61:535-40.
6. Joo HS, Perks WJ. Sevoflurane versus propofol for anesthetic induction: a meta-analysis. *Anesthesia & Analgesia*. 2000;91:213-9.
7. Suzuki KS, Oohata M, Mori N. Multiple-deep-breath inhalation induction with 5% sevoflurane and 67% nitrous oxide: comparison with intravenous injection of propofol. *Journal of anesthesia*. 2002;16:97-101.
8. White PF, Tang J, Wender RH, Yumul R, Stokes O J, Sloninsky A, et al. Desflurane versus sevoflurane for maintenance of outpatient anesthesia: the effect on early versus late recovery and perioperative coughing. *Anesthesia & Analgesia*. 2009;109:387-93.
9. Torri G. Inhalation anesthetics: a review. *Minerva Anestesiologica*. 2010;76:215-28.
10. T.C. Milli Eğitim Bakanlığı Anesteziyoloji ve Reanimasyon ünüksiyon modülü (http://megep.meb.gov.tr/mte_program_modul/moduller_pdf/indüksiyon.pdf adresinden 01/08/2019 tarihinde ulaşılmıştır).
11. Paul F. White and Matthew R. Eng. Intravenous Anesthetics. In: *Clinical Anesthesia*, Seventh, Paul G. Barash (Ed), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2013. p.478-500.
12. Morris C, Perris A, Klein J, Mahoney P. Anaesthesia in haemodynamically compromised emergency patients: does ketamine represent the best choice of induction agent? *Anaesthesia*. 2009;64:532
13. Xing J, Liang L, Zhou S, Luo C, Cai J, Hei Z, et al. Intravenous Lidocaine Alleviates the Pain of Propofol Injection by Local Anesthetic and Central Analgesic Effects. *Pain Medicine*. 2018;19:598-607.
14. Forman SA. Clinical and molecular pharmacology of etomidate. *Anesthesiology*. 2011;114:695.
15. Kazama T, Ikeda K, Morita K. Reduction by fentanyl of the Cp50 values of propofol and hemodynamic responses to various noxious stimuli. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 1997;87:213-27.
16. Lin CS, Sun WZ, Chan WH, Lin CJ, Yeh HM, Mok MS. Intravenous lidocaine and ephedrine, but not propofol, suppress fentanyl-induced cough. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2004;51:654-9.
17. Short TG, Plummer JL, Chui PT. Hypnotic and anaesthetic interactions between midazolam, propofol and alfentanil. *British Journal of Anaesthesia*. 1992;69:162-7.
18. Maurice-Szamburski A, Auquier P, Viarre-Oreal V, Cuvillon P, Carles M, Ripart J, et al. Effect of sedative premedication on patient experience after general anesthesia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313:916-25.
19. Hill GE, Wong KC, Shaw CL, Blatnick RA. Acute and chronic changes in intra- and extracellular potassium and responses to neuromuscular blocking agents. *Anesthesia & Analgesia*. 1978;57:417.
20. Tran DT, Newton EK, Mount VA, Lee JS, Wells GA, Perry JJ. Rocuronium versus succinylcholine for rapid sequence induction intubation. *Cochrane Database Systematic Reviews*. 2015;:CD002788.

Bölüm 7

ENDOTRAKEAL ENTÜBASYON

Nil Kaan

Endotrakeal entübasyon; hava yolu açıklığını sağlamak, güvenli hâle getirmek, solunumu kontrol etmek ve desteklemek amacıyla laringoskopi yardımıyla trakea içine bir tüpün yerleştirilmesidir. Bu işlem için belli bir eğitim ve beceri gerektirdiği için deneyimli sağlık çalışanları tarafından yapılmalıdır. Hastanelerde genellikle anestezi uzmanlarının ve anestezi teknikerlerinin sorumluluğundadır.

Endotrakeal entübasyon, en sık cerrahi girişim nedeniyle genel anestezi uygulamalarında kullanılmaktadır. Bunun yanında acil servislerde ve yoğun bakımlarda, kardiyopulmoner resüsitasyon sırasında, solunum desteği sağlamak ve sürdürmek amacıyla acil ve elektif durumlarda da uygulanır.

Anestezi teknikerleri, endotrakeal entübasyon için gerekli alet ve ekipman hazırlığını yapmak yanında hava yolu anatomisi hakkında bilgi sahibi olmalı, hastanın entübasyonu ile ilgili olarak anamnez alabilmeli ve fizik muayeneyi değerlendirebilmelidir.

I. Endotrakeal Entübasyon Endikasyonları

Genel Anestezi Altında Ameliyat Olacak Hastalarda Endotrakeal Entübasyon Endikasyonları

- Kas gevşetici verilmesi ve pozitif basınçla solunum desteğinin sağlanması gereken ameliyatlar,
- Baş-boyun ameliyatları; hava yolunun cerrahi ekiple paylaşıldığı ve anesteziğin ameliyat sırasında hava yoluna uzak kalacağı durumlar,
- Anesteziğin hava yolunu kolayca kontrol edemediği, hastanın yüz üstü, oturur, yan yatar veya baş aşağı pozisyonlarda olduğu ameliyatlar,
- Göğüs, karın veya kafa içi ameliyatlarında,

3. Endotrakeal Ekstübasyondan Sonraki Komplikasyonlar

Ekstübasyondan sonra en sık görülen komplikasyon boğaz ağrısı ve yutma güçlüğüdür. Hastaya uygun olandan daha büyük endotrakeal tüp kullanılması, kaf balonunun fazla şişirilmesi riski artırabilir. Boğaz ağrısı genellikle kendi kendini sınırlar ve 24 ila 72 saat içinde düzelir. Aynı travmalara bağlı ses kısıklığı da görülebilir.

Larinks spazmı (laringospazm); özellikle çocuklarda sık görülen hava yollarının refleks olarak daralması veya ödemlenmesi sonucu ekstübasyondan sonra hastanın yeterince ventile edilememesine yol açan ciddi bir komplikasyondur. Maske ile %100 oksijen verilerek pozitif basınçlı ventilasyon uygulanır, çene mandibula köşelerinden yukarı ve öne doğru kaldırılır-itilir. Laringospazm devam ederse kas gevşeticisi ve/veya propofol gibi bir İV anestezi ilaç verilip tekrar entübasyon gerekebilir.

Endotrakeal entübasyonun süresi uzadıkça hava yollarında tüpün neden olduğu travmatik komplikasyon riski de artar. Bunlar trakea mukozasında iskemi, kıkırdak hasarı, larinkste granülom, polip gelişimi vb. komplikasyonlardır.

BUNU BİLİYOR MUSUNUZ?

Laringospazm noktası: Kulak kepçesinin arka alt bölümünün çene kemiği ile birleştiği noktaya kuvvetli bası yapılması laringospazmı tedavi edebilir.

DİKKAT ET!

Entübasyondan sonra endotrakeal tüpün kafi, ventilasyon yaparken hava kaçığını engelleyecek kadar şişirilmelidir. Gereğinden fazla şişirilen kafa trakeaya bası yaparak kan dolaşımının azalmasına ve travmatik yaralanmalara yol açabilir.

Kaynaklar

1. Morgan GE, Michail MS, Murray MJ. Airway Management. In: Morgan GE, Michail MS, Murray MJ. Clinical Anesthesiology, 4th ed. New York: Mc Graw Hill. 2006: 91-116.
2. Acer N, Akkaya A, Tuğay BU, Öztürk A. Zor Entübasyonu Tahmin Etmek İçin Cormeck-Lehane ve Mallampati Testleri İle Mandibula ve Boyun Ölçümlerinin Karşılaştırılması. Balkan Med J.2011;28: 157-63.
3. Kayhan Z. Endotrakeal entübasyon. In: Kayhan Z. Klinik Anestezi, 3. Baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık, 2004:243-73.
4. Duke JC. Airway Management. In: Duke J, Keech BM. Duke's Anesthesia Secrets, 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016:51-60
5. Klinger K, A. Airway Management. In: Pardo MC, Miller RD. Basics of Anesthesia, 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018:239-72
6. Artime CA, Hagberg CA. Airway Management in the Adult. In: Gropper M, Miller RD. Miller's Anesthesia, 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020:1373-1412.e7

7. Ezri T, Warters RD. Indications for tracheal intubation. In: Hagberg CA. Benumof's Airway Management: Principles and Practice, 2nd ed. Philadelphia: Mosby; 2007:371-8.
8. Berry JM. Conventional (laryngoscopic) orotracheal and nasotracheal intubation (single-lumen tube). In: Hagberg CA. Benumof's Airway Management: Principles and Practice, 2nd ed. Philadelphia: Mosby; 2007:379-82.

Bölüm 8

GENEL ANESTEZİ İDAMESİ

Ezgi Erkuş

Anestezi idame dönemi, hastanın yaşamsal fonksiyonlarının korunarak, anestezi hâlinin cerrahi girişim süresince uygun derinlikte devam ettirildiği safhadır. Anestezinin bu döneminde, hastanın dikkatli izlemi indüksiyon ve sonlandırma aşamaları kadar önemlidir. Hangi anestezi tipi uygulanırsa uygulansın iyi yetişmiş yetkin bir anestezi personeli mutlaka ameliyat odasında bulunmalıdır. Anestezi teknisyeni, yaşamsal bulgulardaki normalden sapmaları zamanında fark etmek, gerekli önlemleri almak, anestezi uzmanına zamanında haber vermek ve acil durumlarda yapılacak ilaçları hazır bulundurmak durumdadır.

Anestezinin İdame Aşamasındaki Hedefler

- Cerrahi için anesteziyi sağlamak (bilinçsizlik, amnezi, hareketsizlik, cerrahi uyarılara cevapsızlık).
- İstenmeyen hoş olmayan cerrahi uyarılara karşı yeterli analjezi sağlamak.
- Fizyolojik dengeyi devam ettirmek (hemodinamik denge, oksijenizasyon, solunum, ısı).
- İlaçların takibini yapmak (kas gevşeticiler, inhalasyon anesteziikleri, narkotik ilaçlar ve anesteziik olmayan ilaçlar).
- Sıvı dengesi ve kanama takibini yapmak (1).

Tüm bu hedeflerin yerine getirilebilmesi için anestezi teknisyen/teknikerinin genel anestezi idamesi ile ilgili konular hakkında detaylı bilgi sahibi olması gerekmektedir. Bu bölümde genel anestezi idamesi ile ilgili ayrıntılara yer verilmiştir.

lemeler yapılmalıdır. Ameliyat devam ederken herhangi bir bası (göz, göğüs, dış genital organlar, yüzeeye yakın geçen sinirler) olasılığına dikkat edilmelidir. Herhangi bir bası durumu ile karşılaşılırsa gerekli önlemler alınmalı ve cerrahi ekip uyarılmalıdır (10).

V. İntraoperatif Dokümantasyon

Anestezi indüksiyonu tamamlanıp idame dönemine geçtikten sonra hastaya ait bilgilerin, kullanılan ilaç ve malzemelerin anestezi fişine yazılarak dokümanite edilmesi gerekir. Başlangıçtan itibaren aksi bir durum belirtilmediyse 5 dk ara ile satürasyon, tansiyon ve nabız not edilmelidir. Ek olarak yapılan ilaçların ne zaman ve hangi dozda yapıldığını anestezi formunda işaretlemek önemlidir. Anestezi ve cerrahi ekipte yer alan çalışanlar, hastaya yapılan ek monitörizasyon işlemleri, anestezi tekniği, hasta pozisyonu, periferik kanülasyonun yeri, sıvılar, kullanılan kanın numarası, idrar miktarı, kan gazları ve zor entübasyon gibi önemli parametrelerde özellikle belirtilmelidir.

Kaynaklar

1. Adam King, Section Editor: Girish P Joshi, MB, BS, MD, FFARCSI. Deputy Editor: Nancy A Nussmeier, MD, FAHA General anesthesia: Maintenance. Literature review current through: Jun 2019. This topic last updated: Aug 29, 2018.
2. American Society of Anesthesiologists. Standards for Basic Anesthetic Monitoring. (www.asahq.org/Search.aspx?q=standards+basic+anesthetic+monitoring adresinden 10.10.2019 tarihinde ulaşılmıştır).
3. Nigel R, Webster and Helen F. Galley. 2006 by Blackwell Publishing Ltd Anaesthesia Science 2006: 430-441.
4. Checketts MR, Alladi R, Ferguson K, Gemmell L, Handy JM, Klein AA, et al. Recommendations for standards of monitoring during anaesthesia and recovery 2015: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. Anaesthesia. 2016;71:85-93.
5. Jorgen Vivy-Mogensen. In Miller's Anesthesia. Ed: Ronald D. Miller.Churchill Livingstone; 6th editon (2004) Chapter 39: Neuromuscular Monitoring.
6. Sun R, Jia WQ, Zhang P, Yang K, Tian JH, Ma B, et al. Nitrous oxide-based techniques versus nitrous oxide-free techniques for general anaesthesia. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015;11:CD008984.
7. Myles PS, Leslie K, Chan MT, Forbes A, Peyton PJ, Paech MJ, et al. The safety of addition of nitrous oxide to general anaesthesia in at-risk patients having major non-cardiac surgery (ENIGMA-II): a randomised, single-blind trial. Lancet. 2014;384:1446.
8. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, Kerger H, Turan A, Vedder I, et al. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. The New England Journal of Medicine. 2004;350:2441.
9. Torri G. Inhalation anesthetics: a review. Minerva Anesthesiology. 2010;76:215.
10. Walton TEF, Palmer J. Maintenance of anaesthesia. Anaesthesia & Intensive Care Medicine. 2017;18:113-17.

Bölüm 9

GENEL ANESTEZİ ESNASINDA GELİŞEBİLECEK KOMPLİKASYONLAR

Aysun Kurtay, Handan Güleç

Anestezi uygulamalarında hastanın yaşı, genel durumu, yandaş hastalıkları, kullandığı ilaçlar ve yapılacak cerrahi girişim türü anesteziye özellik kazandırır. Ancak hangi anestezi yöntemi uygulanırsa uygulansın girişim sırasında ve sonrasında hafif bir reaksiyondan ölüme kadar götürebilen çeşitli komplikasyonlar görülebilir. Daha iyi monitörizasyon ve anestezi teknikleri, kesintisiz hasta takibi, gelişmiş eğitim, daha kapsamlı protokoller, uygulama standartları ve aktif risk yönetme programları gibi stratejiler ile ciddi anestezi komplikasyonlarının sıklığı azaltılabilir.

Genel anestezi esnasında gelişebilecek komplikasyonlar solunum ve dolaşım sistemi, ısı değişiklikleri, periferik sinir hasarı, alerjik reaksiyonlar ve farkında olma başlıkları altında toplanabilir. Bu bölümde bu konulara ayrıntılı olarak değinilmiştir.

I. Solunum Sistemi ile İlgili Komplikasyonlar

Güvenli bir anestezi için hava yolunun devamlılığı şarttır. Hava yolu ile en sık karşılaşılan sorunlar anestezi devresinde basınç ve hacimle ilgilidir. Devrede kaçak olması, vaporizatörlerin yanlış doldurulması, birden fazla vaporizatörün aynı anda kullanılması, inspirasyon ve ekspirasyon yollarında tıkanma, anestezi ajanının yeterince verilmemesi, otomatik ventilasyonun başlamaması, hastada uygulanan pozisyon değişikliği ya da hastanın baş kısmında yapılan uygulamalar sırasında endotrakeal tüpün anestezi sisteminden ayrılması (diskonneksiyon) sık rastlanılan sorunlardır.

Hava yolunda daralma veya tıkanıklık durumlarında yetersiz tidal volüm, göğüs duvarı, substernal ve klavikular çekilme, yardımcı solunum kaslarının kullanılması, gürültülü solunum, göğüs ve karın hareketlerinde uyumsuzluk, siyanoz ve cerrahi sahada kan renginin koyulaşması gibi belirtiler görülmektedir (1-4).

İntraoperatif dönemde görülen solunum bozuklukları birçok nedene bağlı gelişebilir. Solunum bozukluklarında nedene yönelik araştırma yapılarak gerekli önlemler alınmalıdır.

Ameliyat sonrası dönemde bulantı-kusma (POBK) anestezi ve cerrahinin en sık görülen komplikasyonlarından birisidir. Cerrahi sonrası 24-48 saat içinde gelişen bulantı, öğürme veya kusma olarak tanımlanır. POBK hasta memnuniyetini azaltır, iyileşme süresini uzatır. Aspirasyon, dehidratasyon, elektrolit imbalansı ve sütür hatlarının ayrılmasına neden olabilir. POBK gelişiminde hastaya özgü risk faktörleri (kadın cinsiyet, taşit tutma öyküsü, sigara içmeme, 50 yaşından küçük olmak), anestezi risk faktörleri (volatil anestezipler, anestezi süresi, postoperatif opioid kullanımı, nitröz oksit kullanımı) ve cerrahiye ait risk faktörleri (kolesistektomi, laparoskopik cerrahi ve jinekolojik cerrahiler, çocuklarda şaşılık cerrahisi) rol oynar. POBK yönetiminde, riskli hastaları belirleme, risk faktörlerini azaltma ve uygun profilaksi ve tedavi uygulanmalıdır.

Kaynaklar

1. Morgan & Mikhail Klinik Anesteziyoloji (Handan Çuhruk, Çev. Ed.) Ankara Güneş tıp kitabevleri.
2. Kayhan Z. Klinik anestezi 4. Baskı Logos Yayınevi
3. T.C. Milli Eğitim Bakanlığı Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anestezi Komplikasyonları moülü (http://megep.meb.gov.tr/mte_program_modul/moduller_pdf/ Anestezi komplikasyonları.pdf adresinden 01/07/2019 tarihinde ulaşılmıştır).
4. Keçik Y. Temel anestezi 2.baskı Güneş Tıp Kitabevleri
5. Ünal D. Perioperatif anafaksi. İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Tıp Dergisi. 2018;10:45-51.

Bölüm 10

GENEL ANESTEZİNİN SONLANDIRILMASI

Mehmet Şahap, Abdulkadir But

Başarılı bir anestezi yönetiminin en önemli parçalarından biri uyanma safhasının iyi yönetilmesidir. Anesteziyi sonlandırma dönemine geçici olarak kaybolan bilinç ve refleksler geri döndürülür, kas tonusu tekrar eski haline gelir. Uyanma döneminde yaşanan olumsuz durumlar nedeni ile hastalar da anestezi ile ilgili deneyimlerinin kötü hatırlanmasına neden olmaktadır. Anestezi teknisyen/teknikerinin genel anestezinin sonlandırılması aşamasında da hastanın takibini dikkatli bir şekilde yapması gerekmektedir. Bu bölümde genel anestezinin sonlandırılması ilgili ayrıntılara değinilmiştir.

I. Ekstübasyon İçin Hazırlık

Genel anestezi uygulaması için trakeaya yerleştirilen endotrakeal tüpün anestezi sonunda yerinden çıkarılmasına ekstübasyon adı verilir. Başarılı bir ekstübasyon için gerekli tüm ekipmanlar ve ilaçlar hazır tutulmalı hasta güvenli bir şekilde anesteziden uyandırılmalıdır. Başarılı bir ekstübasyon için planlama yaparken aşağıdaki sıralama gözetilmelidir.

- Ekstübasyonu planlamak
- Ekstübasyon için hazırlık yapmak
- Ekstübasyon
- Ekstübasyon sonrası bakım ve takip.

Genel anesteziden uyanma anestezinin riskli safhalarından biridir. Bu döneme hastayı hazır hale getirmek, ekstübasyon sırasında büyük kolaylıklar sağlar. Genel anestezinin sistemlere ve reflekslere olan hakimiyeti yavaş yavaş azalacak ve hasta tekrar normal fizyolojik metabolizmasına dönecektir. Bu değişiklikler sırasıyla kontrole solunumdan spontan solunuma geçiş, gevşemiş olan vücut kaslarının tonusunun tekrar kazanılması, öksürük, yutkunma gibi reflekslerin tekrar geri kazanıl-

basıncı ve nabızda dalgalanmalar görülebilir. Ekstübasyon sonrasında hasta normal fizyolojik durumuna dönene kadar çok yakın ve dikkatli bir takip yapılmalıdır. Anestezi sonrası gelişen komplikasyonların yarısı ilk bir saatte gerçekleşir ve anestezi den derlenme dönemindeki komplikasyonların prognozu anestezi sırasındaki komplikasyonlardan daha kötüdür (10).

Genel anestezi den uyanan hasta kendi başına yeterli ventilasyon sağlayana kadar ve yeterli kas tonusuna ulaşana kadar ameliyat odasında bekletilmelidir. Bu koşulları sağladıktan sonra hastalar anestezi sonrası derlenme ünitesine (ASDÜ) transport edilmelidir. Hasta ameliyat odasından ASDÜ'ye transfer edilirken mutlaka üst solunum yollarının açıklığı ve etkili solunumunun devam ettiği eşlik eden anestezi doktoru veya anestezi teknisyeni tarafından izlenmelidir. Yeterli ventilasyon varlığı göğüs kafesinin kalkması ve inmesi ile takip edilmeli ya da mobil pulse oksimetri yardımıyla oksijen satürasyonu izlenmelidir. Ekstübasyon döneminde solunum yetmezliği olan hastaların ASDÜ'ye transferinde oksijen desteği gerekebilmektedir. Bu durumda seyyar oksijen tüpleri ile hastalar hipoksemiden korunmalıdır. ASDÜ'ye getirilen hastalar orada bulunan doktor, hemşire ya da anestezi teknisyenine ayrıntılı bir şekilde sunulmalıdır. Hastanın kısa demografik bilgileri, ameliyat bilgisi, mevcut hastalıkları, vaka sırasında yaşanan önemli hadiseler, anestezi şekli, cerrahi veya anestezi açısından dikkat edilmesi gereken uyarılar ASDÜ'yi ekibine aktarılmalıdır (11).

Hastaların solunum, dolaşım ve nörolojik fonksiyonları ASDÜ'de deneyimli personellerce dikkatlice izlenmelidir. Hastalar ağrı ve postoperatif gelişebilecek komplikasyonlar açısından takip edilmeli ve gerektiğinde ilgili doktorlara haber verilmelidir. Genel anestezi uygulanan hastalar ASDÜ'e geldiklerinde ilk olarak periferik oksijen satürasyonu ve kan basıncı ölçülmeli ve gerekirse oksijen desteği verilmelidir. Kan basıncı ölçümü 5'er dakika aralıklarla yapılmalı ve kayıt edilmelidir. Hastaların vücut sıcaklıkları ölçülmelidir. Hipotermiye bağlı titreme ile oksijen ihtiyacı artacağından hastalar normotermik olana kadar ısıtılmalıdır. Özellikle pediatri grubunda hipotermi oluşmamasına özen gösterilmelidir (2).

Kaynaklar

1. T.C. Milli Eğitim Bakanlığı Anesteziyoloji ve Reanimasyon genel anestezi denin sonlandırılması modülü (http://megep.meb.gov.tr/mte_program_modul/moduller_pdf/Genel_Anestezi_denin_sonlandırılması.pdf adresinden 01/07/2019 tarihinde ulaşılmıştır).
2. Keçik Y, Alkış N, Yörükoğlu D, Alanoğlu Z. Temel Anestezi 2.baskı Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2016:833-47
3. Erdoğan G, Şahan L, Özcan M, ve ark. Negatif basınçlı pulmoner ödem. Türkiye Klinikleri Journal of Anesthesiology Reanimation. 2007;5:44-7.

4. Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD, Çeviren Cuhruk H. Klinik Anesteziyoloji. 5.Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2015;333-4
5. Saranagi S. Delayed awakening from anesthesia. The Internet Journal Anesthesiology. 2009;5:19-20.
6. Al-alamı AA, Zestos MM, Baraka AS. Laryngospasm: review of different prevention and modalities. Pediatric anesthesisa. 2008;28:443-55.
7. Ertan A, Yayıcı N, Öz H ve ark. 1995-2005 Yılları arasında dava konusu olan anestezi hataları ve önlenabilirliği: Adli Tıp Kurumu verileri. Türkiye Klinikleri Journal of Anesthesiology Reanimation. 2010;8:23-8.
8. Gwartz KH. Management of recovery room complications. Anesthesiology Clinics of North America. 1996;14:307-39.
9. Kayhan Z, Klinik Anestezi, 3. Baskı, Ankara: Logos Yayıncılık; 2007;268-72
10. Nelson RY, Bretz B, Egan TD. Prolonged apnea after remifentanyl. Journal of Clinical Anesthesia. 2007;19:60-3.
11. Feit A, Sladen RN. PACU and Anesthesia Management, Volume 12, Number 3 of Problems in Anesthesia. Anesthesia & Analgesia. 2001;93:247-8.

Bölüm 11

HASTA TRANSFERİ

Berrin Koşar, Handan Güleç

Cerrahi işlemi tamamlanan hastanın operasyon masasından anestezi sonrası bakım ünitesine (ASBÜ) transferi güvenli bir şekilde gerçekleştirilmelidir. Diğer taraftan kritik durumdaki bir hastanın tedavi ve bakım olanaklarının daha iyi olduğu başka bir bölüme, ameliyathaneye, yoğun bakım ünitesine ya da diğer bir kuruma transferi gerekebilir. Transfer sırasında hastada gelişebilecek riskler, dikkatli bir planlama, uygun personel ve malzeme seçimi ile mümkün olduğunca azaltılmaya çalışılmalıdır. Bu bölümde hasta transferi ile ilgili karşılaşılabilecek riskler ve alınması gereken önlemler detaylı bir şekilde bahsedilmiştir.

I. Hastane İçi Transfer

Hastanın acil biriminden, ameliyathanelerden veya servislerden yoğun bakıma gelmesi veya hastanın yoğun bakımdan tetkik ve girişimsel işlemler için nakil edilmesidir. Transfer kararında, planlanan girişimin yararı ve transferin riski göz önüne alınmalıdır. Transfer riski, tıbbi risk ve seyahat risklerini kapsar. Tıbbi risk, hastanın tıbbi durumu, transfer sırasındaki ısı değişikliği, hızlı veya yavaş hareket etme etkisi olabilir. Seyahat riski, transfer sırasında vibrasyon ve çarpışma riski olabilir (1).

Transfer risklerini en aza indirmek için öncesinde hasta durumu stabilize edilmelidir. Güvenli bir seyahate hazırlamak için gerekli tanı ve tedaviler (venöz girişimler, entübasyon gibi) yapılmalıdır. Kurum içi veya kurumlar arası hasta taşınması sırasında, eşlik eden deneyimli personel tarafından yaşamsal fonksiyonların aralıksız izlenmesi, herhangi bir durumda hasta için gerekli olan girişimlerin yapılabilmesine olanak sağlayacaktır.

Hastanın bulunduğu ve gönderileceği birimlerde hekim-hekim ve yardımcı sağlık çalışanı-yardımcı sağlık çalışanı arasında gerekli iletişim sağlanmalıdır. Hastane

göz önünde bulundurularak entübe olmayan hastalara da oksijen vermek gerekebilir. Hastaların uçakla uzun mesafeli transferi tolere edebilmeleri için stabil olmaları gereklidir. Örneğin akut miyokard infarktüsünden iki hafta sonra hastanın medikal transferi uygundur (9). Transfer, karadan (kara ambulansı) veya havadan (helikopter ve sabit kanatlı uçaklar) sağlanabilir. Tüm transport şekillerinde gürültü, vibrasyon ve türbülans artar.

Sonuç olarak, kritik durumdaki hastanın, transfer sırasında olumsuz etkilenmemesi ve risklerin ortadan kaldırılması ancak dikkatli bir planlama yapılması, deneyimli sağlık personelinin olması ve uygun donanım seçimi ile mümkündür.

DİKKAT ET!

Eğer hava yolu transportu yapılıyor ise ortaya çıkabilecek sorunlara hazırlıklı olunmalıdır. Artan yükseklikle beraber oksijen basıncı azalırken; gaz hacimleri artar, eğer hacim artmıyorsa basınç artar. Uçakla yapılan transportta entübe olmayan hastalarda SpO₂ takibi yapılmalı ve ek oksijen desteği verilmelidir. Entübasyon tüplerinin kaf basınçları uçuş sırasında ayarlanmalı veya kaf su ile şişirilmelidir.

Kaynaklar

1. Waydhas C. Intrahospital transport of critically ill patients. *Critical Care*. 1999;3:83-9.
2. Everest E, Munford B. Transport of critically ill. In: Bertsen AD, Soni N (eds) *Oh's Intensive Care Manual*, 5th ed, Butterworth-Heinemann, Philadelphia, USA 2003:21-32.
3. Comeau OY, Armendariz-Batiste J, Woodby SA. Safety first! Using a checklist for intrafacility transport of adult intensive care patients. *Critical care nurse*. 2015;35:16-25.
4. Stevenson VW, Haas CF, Wahl WL. Intrahospital transport of the adult mechanically ventilated patient. *Respiratory Care Clinics of North America*. 2002;8:1-35.
5. Edge WE, Kanter RK, Weigl CG. Reduction of morbidity in interhospital transport by specialized pediatric staff. *Critical Care Medicine*. 1994;22:1186-91.
6. Ahmed I, Majeed A. Risk management during inter-hospital transfer of critically ill patients: making the journey safe. *Emergency Medicine Journal*. 2008;25:502-5.
7. Uysal H. Kritik Durumdaki Hastanın Transferi. *Türk Kardiyoloji Derneği Kardiyovasküler Hemşirelik Dergisi*. 2010;8-12.
8. Warren J, Fromm RE Jr, Orr RA, Rotello LC, Horst HM. Guidelines for the inter- and intrahospital transport of critically ill patients. *Critical Care Medicine*. 2004;32:256-62.
9. Helge Eiding, Ulf E. Kongsgaard and Anne-Cathrine Braarud. Interhospital transport of critically ill patients: experiences and challenges, a qualitative study. Eiding et al. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. 2019;27:27

Bölüm 12

REJYONEL ANESTEZİ HAZIRLIĞI

Murat İzgi, Fatma Sarıcaoğlu

Rejyonel anestezi hastanın bilinç durumu değiştirilmeden, lokal anestezi ajanları kullanılarak vücudun belirli bir bölgesindeki ağrı duyusunun ortadan kaldırılması olarak tanımlanabilir. Nöroaksiyel sinir blokları (spinal anestezi ve epidural anestezi) ve periferik sinir blokları bu kapsamda uygulanan çeşitli rejyonel anestezi yöntemleridir. Bu işlemler operasyondan hemen önce operasyonun gerçekleştirileceği ameliyat odasında uygulanabileceği gibi daha ideal olarak ayrı bir rejyonel blok odasında da uygulanabilir. Bu işlemler için ayrılmış bir blok odası, hastanın ameliyathaneye devir süresini kısaltırken aynı zamanda ideal ortamın temin edilmesini sağlayacaktır (1). Yakın dönemde, özellikle periferik sinir bloğu uygulamalarında, sinir stimülatörü ve ultrasonografi (USG)'nin klinik kullanımda yerini alması ile rejyonel anestezi uygulamalarının popülerliği artmıştır. Bu bölümde rejyonel anestezi işlemleri esnasında kullanılacak olan ve hazır bulundurulması gereken ekipman ve ilaçlar ile hasta hazırlığına değinilmiştir.

I. Monitörizasyon ve Hasta Hazırlığı

Hastalar işlemin yapılacağı odaya alındıktan sonra standart ASA kriterlerine göre vital bulgular (EKG, pulse oksimetri ve tansiyon manşonu) monitörize edilmelidir. Ardından venöz damar yolu açılarak uygun kristalloid sıvı infüzyonu başlanır. Uygulanacak bloğa göre hastaya pozisyon verilir (oturur pozisyon, lateral dekübit pozisyonu vb.) ve işlem yapılacak alan steril şartlarda boyanıp örtülür (Resim 1-3)

BUNU BİLİYOR MUSUNUZ?

Rejyonel anestezi hastanın bilinç durumu değiştirilmeden, lokal anestezi ajanları kullanılarak vücudun belirli bir bölgesindeki ağrı duyusunun ortadan kaldırılması işlemidir.

önerilmektedir (1, 10). Açılmamış ambalajları 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Açıldıktan sonra 24 saat içerisinde kullanılmalıdır (11, 12).

3. Sedatif İlaçlar

- a. Midazolam
- b. Fentanil
- c. Ketamin
- d. Propofol

DİKKAT ET!

%20 intralipit solüsyonu lokal anestezi ile sistemik toksisitesinin tedavisinde, özellikle kardiyak arrest gelişen hastalarda kardiyopulmoner resüsitasyona dirençli olgularda hayat kurtarıcıdır.

Kaynaklar

1. Vivian HY Ip, Ban CH Tsui. Regional Block Area Setup, Equipment and Monitoring. In: Tsui BCH, Suresh S, ed. Pediatric Atlas of Ultrasound and Nerve Stimulation Guided Regional Anesthesia. New York. Springer Science+Business Media. 2016:3-10.
2. Simpel M, van Zundert A. New York Rejyonal Anestezi Okulu Hadzic Periferik Sinir Blokları ve Ultrason Eşliğinde Rejyonal Anestezi İçin Anatomi. (Ercan Kurt Çev. Ed.) Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2013: 54-69.
3. Özçelik M, Alkış N. Temel Ultrasonografi Bilgileri. In: Kurtipek Ö, Alkış N, Işık B, Alanoğlu Z. Ed. Klinik Anesteziye Ultrasonografi. Ankara: Akademisyen Kitabevi, 2018:1-14.
4. Brown DL. Rejyonal Anestezi Atlası. (N. Süleyman Özyalçın, Çev. Ed.) Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2008:1-12.
5. Eti Z. Lokal Anestezikler. In: Tüzüner F, ed. Anestezi, Yoğun Bakım, Ağrı. 1. Baskı Ankara: MN Medikal & Nobel, 2010: 225-35.
6. Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD. Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology. Fifth Edition. New York: McGraw-Hill Education 2013:937-74.
7. Salman A. Lokal Anestezikler. In: Aypar Ü, Akıncı SB ed. Diş Hekimliği ve Anestezi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2005:147-71.
8. Ayas M, Işık B. Düşük Doz Lidokain Konvülsiyon Yapar mı? Turk J Anaesth Reanim. 2014; 42: 106-8.
9. Drasner K. Temel Anestezi. (Ö. Taylan Akkaya, Yeşim Ateş, Yeşim Batıslam, Çev. Ed.) Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2010:123-34.
10. Rosenblatt MA, Abel M, Fisher GW, Itzkovich CJ, Eisenkraft JB. Successful Use of a 20% Lipid Emulsion to Resuscitate a Patient after a Presumed Bupivacaine-related Cardiac Arrest. Anesthesiology. 2006;105:217-8.
11. İlaç prospektüsü. Smoflipid %20 İnfüzyon İçin Emülsiyon Kısa Ürün Bilgisi (06.08.2019 tarihinde <https://kub.ilacprospektusu.com/ilac/5488-smoflipid-yuzde-20-infuzyon-icin-emulsiyon-kub> adresinden ulaşılmıştır).
12. Lipid rescue. Lipid Rescue™ Resuscitation 20% lipid emulsion for rescue from drug toxicity. (06.08.2019 tarihinde <http://www.lipidrescue.org/> adresinden ulaşılmıştır).

Bölüm 13

NÖROAKSİYEL ANESTEZİ UYGULAMALARI

Halil Çetingök

Nöroaksiyel anestezi uygulamaları spinal, epidural, kaudal ve kombine spinal/epidural anestezi yöntemlerini kapsar. Nöroaksiyel anestezi uygulamasında iğne ucu ile vertebral kolon içerisine girilerek lokal anesteziklerin direk olarak spinal kord ve/veya sinirler çevresine verilmesi ve sonucunda nöral iletinin bloke edilmesi sağlanır. Nöral iletinin başlıca üç komponenti olan sempatik, duysal ve motor ileti bu blokajdan etkilenir. Blokajın kuvveti ve etkilediği vücut alanı uygulanan teknik, seviye ve kullanılan ilaç miktarına göre değişmektedir. Tek seferlik enjeksiyon yapılabileceği gibi kateter takılması yoluyla devamlı blokaj da uygulanabilir.

Nöroaksiyel anestezi yöntemleri 100 yıldan uzun zamandır uygulanagelmektedir. Tek başına veya genel anestezi ile kombine olarak uygulanmasının perioperatif morbidite ve mortaliteyi düşürdüğü, postoperatif venöz tromboz ve pulmoner tromboemboli insidansını azalttığı, kanama ve buna bağlı transfüzyon ihtiyacını azalttığı, kronik akciğer hastalığı olanlarda solunum sistemi komplikasyonları azalttığı, periferik doku kan akımı ve oksijenasyonunu arttırdığı, cerrahiye sekonder ortaya çıkan nöroendokrin stres yanıtı azalttığı ve bu yolla bazı kanserlerde rekürrens ihtimalini azalttığı çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir. Bu avantajlar sayesinde nöroaksiyel anestezi/analjezi teknikleri uygun hastalarda genel anesteziye iyi bir alternatif oluşturmaktadır ya da genel anestezi ile birlikte uygulanarak daha düşük bir komplikasyon oranına ulaşmasını sağlamaktadır.

Bu bölümün ilk kısmında nöroaksiyel anestezi yöntemlerine ait temel bilgiler, ikinci kısmında ise spinal, epidural, kaudal ve spinal/epidural kombine blokların spesifik özellikleri anlatılmıştır.

I. Nöroaksiyel Anestezide Temel Bilgiler

Başarılı ve güvenli bir nöroaksiyel anestezi tekniği uygulaması teknik ile ilgili anatomi ve fizyoloji, işlemin etki mekanizması, hazırlık, pozisyon vb. temel bilgi altyapısının yeterli olmasına bağlıdır.

c. Kaşıntı

Çoğunlukla opioidlerin intratekal verilmesi sonrası gözlenir. Ortaya çıkması ve rahatsız edici boyutta olması durumunda opioid antagonistleri kullanılabilir.

d. Bulantı ve Kusma

Çoğunlukla nöroaksiyel anestezi sonrası hipotansiyon gelişmesi veya uyanık hastalarda visseral uyarı sonrası gelişir. Uyarı sonlandığında veya hipotansiyona müdahale edildiğinde düzelir.

e. Bel Ağrısı

Genellikle pozisyon verilmesi sırasında kas ve ligamanlarda oluşan zorlanma veya iğnenin kemik yapıların periostuna sürtünmesi nedenlidir. İstirahat, sıcak uygulama, masaj ve basit analjezikler ile kendiliğinden düzelir.

Kaynaklar

1. Macfarlane AJR, Brull R, Chan VWS. Chapter 17 Spinal, Epidural, And Caudal Anesthesia. In: Pardo MC, Miller RD. Basics Of Anesthesia. 7th ed. Philadelphia: Elsevier, 2018:273-302.
2. Valovska A. Chapter 56 Anatomy of the vertebral column and spinal cord. In: Vacanti CA, Sikka PK, Urman RD, Dershwitz M, Segal BS. Essential Clinical Anesthesia. 1th ed. New york: Cambridge University Press, 2011:335-9.
3. Valovski IT, Valovska A. Chapter 57 Spinal anesthesia. In: Vacanti CA, Sikka PK, Urman RD, Dershwitz M, Segal BS. Essential Clinical Anesthesia. 1th ed. New york: Cambridge University Press, 2011:340-8.
4. Field RS, Segal BS. Chapter 58 Epidural anesthesia. In: Vacanti CA, Sikka PK, Urman RD, Dershwitz M, Segal BS. Essential Clinical Anesthesia. 1th ed. New york: Cambridge University Press, 2011:349-55.
5. Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD. Chapter 45 Spinal, Epidural&Caudal Blocks. In: Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD. Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology. 6th ed. McGrawHill Education, 2018:1622-88.
6. Warren DT, Nelson KE, Neal JM. Chapter 42 Neuraxial Anesthesia. In: Longnecker DE, Mackey MF, Sandberg WS, Zapol WM. Anesthesiology. 3rd ed. McGrawHill Education; 2018:727-48.
7. Lee A. Chapter 43 Local Anaesthetic techniques. In: Aitkenhead AR, Rowbotham DJ, Smith G. Textbook of Anaesthesia. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Science, 2001: 555-75.

Bölüm 14

PERİFERİK SİNİR BLOĞU UYGULAMA HAZIRLIĞI

Gözen Öksüz, İsmet Topçu

Rejyonel anestezi uygulamaları tüm dünyada giderek yaygınlaşmaktadır. Özellikle ultrasonografinin kullanımının artması periferik blok uygulamalarının hem çeşitliliğini hem sıklığını arttırmıştır (1). Blok ve hastaya göre ilaç dozları, teknik ekipmanların kullanımı ve blok hazırlığında farklılıklar görülebilmektedir (2). Blok öncesi hazırlık aşamasında, uygulama esnasında ve uygulama sonrasında intraoperatif ve postoperatif hasta takibini yapan anestezi teknikerlerinin periferik blok uygulamaları ilgili bilgi sahibi olmaları çok önemlidir.

Periferik blok işlemleri ayrı bir blok uygulama alanında ya da ameliyathane odasında uygulanabilir. Her iki mekanda da gerekli ekipman ve ilaçların hazır olması gerekmektedir. Blok uygulaması yapılacak hastanın genel anestezi alacak şekilde anestezi hazırlığı tamamlanmalıdır. Blok uygulamalarının endikasyon, kontraendikasyon, komplikasyon ve yan etkilerin iyi bilinmesi ve gerekli önlemlerin alınması bu hazırlığın bir parçasıdır (3). Bu bölümde, periferik blok uygulama hazırlığı konusunda önemli hususlara detaylı olarak değinilmiştir.

I. Blok Uygulama Alanı Genel Hazırlığı

Bir periferik blok uygulamasından önce, işlemin steril koşullarda uygulanabilmesi ve yarıda kalmaması açısından, bazı hazırlıkların önceden yapılması gerekmektedir. Bu hazırlıklar hem hasta güvenliği hem de yapılacak işlemin kalitesi açısından oldukça önemlidir.

Periferik Blok İşlemi Öncesi Hazırlanması Gereken Malzeme ve İlaçlar

- Hasta onam formu ve blok takip formu bulunmalıdır.
- Monitörizasyon için gerekli ekipman hazırlanmalıdır.
- Ultrasonografi cihazı probu ve cilt sterilizasyonu için gerekli malzemeler hazırlanmalıdır.

III. Hasta Kontrollü Analjezi (HKA) Hazırlama

HKA, bir kateter yerleştirilerek sinir bloğunun etki süresini uzatmak için sinir etrafına lokal anestezi infüzyonu ile yapılabileceği gibi, sinir bloğuna destek olarak İV yoldan infüzyon şeklinde opioid verilmesiyle de uygulanabilir. HKA hazırlanırken bolus doz, kilitli kalma süresi, infüzyon hızı veya saatlik maksimum verilebilecek dozlar belirlenir. Dozlar hasta özellikleri, ağrının şiddeti ve bloğun etki süresine bağlı olarak ayarlanmalıdır (13).



Resim 1. Rejyonel anestezi arabası



Resim 2. Sinir stimülatörü



Resim 3. Ultrasonografi cihazı

Kaynaklar

1. Gürkan Y, Kuş A, Aksu C, Ohtaroglu C, Solak M, Toker K. Changing trends and regional anesthesia practices in Turkey. *Agri*. 2014;26:131-7.
2. Walker KJ, McGrattan K, Aas-Eng K, Smith AF. Ultrasound guidance for peripheral nerve blockade. *Cochrane Database of Systematic Review*. 2009;4:CD006459.
3. Stundner O, Memtsoudis SG. Regional anesthesia in critically ill patients. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2012;37:537-44.
4. Buhre W, Rossaint R. Perioperative management and monitoring in anaesthesia. *Lancet*. 2003;362:1839-46.
5. Shapiro JM, Bond EL, Garman JK. Use of a chlorhexidine dressing to reduce microbial colonization of epidural catheters. *Anesthesiology*. 1990;73:625-31.
6. Jules-Elysée KM, Desai NA, Ma Y, Zhang W, Luu TH, Memtsoudis SG, Liguori GA. Clinical Indicators of the Need for Telemetry Postoperative Monitoring in Patients With Suspected Obstructive Sleep Apnea Undergoing Total Knee Arthroplasty. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2018;43:43-9.
7. Neal, J.M., Mulroy, M.F., Weinberg, G.L. American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine check list for managing local anesthetic systemic toxicity: 2012 version. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2012;37:16-8.

8. Ford DJ, Pither CE, Raj PP: Electrical characteristics of peripheral nerve stimulators: Implications for nerve localization. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 1984;9:73-7.
9. Caludio R, Hadzic A, Shih H, et al. Injection pressures by anesthesiologists during simulated peripheral nerve block. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2004;29:2010-15.
10. Morton NS. Pain assessment in children. *Paediatric Anaesthesia*. 1997;7:267-72.
11. Karcioglu O, Topacoglu H, Dikme O. A systematic review of the pain scales in adults: Which to use? *American Journal of Emergency Medicine*. 2018;36:707-14.
12. Ilfeld BM. Continuous Peripheral Nerve Blocks: An Update of the Published Evidence and Comparison With Novel, Alternative Analgesic Modalities. *Anesthesia & Analgesia*. 2017;124:308-35.
13. Momeni M, Crucitti M, De Kock M. Patient-controlled analgesia in the management of postoperative pain. *Drugs*. 2006;66:2321-37.

Bölüm 15

PERİFERİK SİNİR BLOĞU UYGULAMALARI

Gözen Öksüz, İsmet Topçu

Periferik sinir blokları anestezi uygulamalarının önemli bir parçasıdır. Anestezi teknikleri periferik sinir blok uygulama hazırlığında, uygulama sırasında ve hasta takibinde çok önemli bir yere sahiptirler. Periferik sinir blokları genellikle alt ve üst ekstremitelerde cerrahilerinde anestezi amacı ile toraks ve batin cerrahilerinde ise analjezi amacı ile uygulanmaktadır (1). Ultrasonografi (USG) cihazı kullanımının yaygınlaşması blok uygulamalarının çeşitliliğini artırmıştır. Anestezi tekniklerinin periferik sinir blok uygulama tekniklerinin ekipman ve ilaç hazırlığı yanı sıra blok için kontrendike durumlar ve olası komplikasyonlar hakkında da bilgi sahibi olmaları gerekmektedir (2). Bu bölümde üst ve alt ekstremitelerde sık uygulanan periferik sinir bloklarının genel özellikleri, endikasyon, kontrendikasyon ve komplikasyonlarına yer verilmiştir.

I. Üst Ekstremité İçin Periferik Sinir Blokları

1. Servikal Pleksus Bloğu

Üst dört servikal sinirin anterior dalı ile oluşan servikal pleksus transvers proseslerinin lateralinde yer alır. C2-4 sinirlerin kutanöz dalları sternoklediomastoid kasın orta arkasından çıkar ve boynun anterolateralinin duyusunu inerve eder. Diyafragma frenik sinir (C3, 4, 5) tarafından innerve edilir. Blok alanı antiseptik solüsyonu ile temizlendikten sonra USG eşliğinde C2, C3, C4 köklerinin duyusal sinirlerini bloke edecek şekilde 10-20 ml lokal anestezi (%0,5 bupivakain %2 lidokain karışımı veya benzer etkinlikte lokal anestezikler) ile yüzeysel servikal pleksus bloğu uygulanır (Resim 1). Ayrıca, daha az tercih edilen, C2, 3, 4 spinal sinirlerin foramenen çıktıkları yerde bloke edilmesi ile derin servikal blok uygulanmasıdır (3).

Servikal Pleksus Bloğu Endikasyonları

- Karotis cerrahisi
- Yüzeysel boyun cerrahisi

Kaynaklar

1. Ilfeld BM. Continuous Peripheral Nerve Blocks: An Update of the Published Evidence and Comparison With Novel, Alternative Analgesic Modalities. *Anesthesia & Analgesia*. 2017;124:308-35.
2. Abrahams M, Derby R, Horn JL. Update on Ultrasound for Truncal Blocks: A Review of the Evidence. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2016;41:275-88.
3. Soeding P, Eizenberg N. Review article: anatomical considerations for ultrasound guidance for regional anesthesia of the neck and upper limb. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*. 2009;56:518-33.
4. Klaastad O, Sauter AR, Dodgson MS. Brachial plexus block with or without ultrasound guidance. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2009;22:655-60.
5. Vandepitte C, Gautier P, Xu D, Salviz EA, Hadzic A. Effective volume of ropivacaine 0.75% through a catheter required for interscalene brachial plexus blockade. *Anesthesiology*. 2013;118:863-7.
6. Tsui BC, Lou L. Learning the "traceback" approach for interscalene block. *Anaesthesia*. 2014;69:83-5.
7. Kinjo S, Frankel A. Failure of supraclavicular block under ultrasound guidance: clinical relevance of anatomical variation of cervical vessels. *Journal of Anesthesia*. 2012;26:100-2.
8. Gürkan Y, Hoşten T, Solak M, Tokar K. Lateral sagittal infraclavicular block: clinical experience in 380 patients. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2008;52:262-6.
9. Chan VW, Perlas A, McCartney CJ, Brull R, Xu D, Abbas S. Ultrasound guidance improve success rate of axillary brachial plexus block. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*. 2007;54:176-82.
10. Anloague PA, Huijbregts P. Anatomical variations of the lumbar plexus: A descriptive anatomy study with proposed clinical implications. *The Journal of Manual & Manipulative Therapy*. 2009;17:107-14.
11. Capdevila X, Coimbra C, Choquet O. Approaches to the lumbar plexus: Success, risks, and outcome. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2005;30:150-62.
12. Touray ST, de Leeuw MA, Zuurmond WW, Perez RS Psoas compartment block for lower extremity surgery: a meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*. 2008;101:750-60.
13. Davis JJ, Swenson JD, Kelly S, Abraham CL, Aoki SK: Anatomic changes in the inguinal region after hip arthroscopy: implications for femoral nerve block. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2012;24:590-2.
14. Corujo A, Franco CD, Williams JM: The sensory territory of the lateral cutaneous nerve of the thigh as determined by anatomic dissections and ultrasound-guided blocks. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2012;37:561-4.
15. Akkaya T, Comert A, Kendir S, et al. Detailed anatomy of accessory obturator nerve blockade. *Minerva Anesthesiologica*. 2008;74:119-22.
16. Abbas S, Brull R: Ultrasound-guided sciatic nerve block: description of a new approach at the subgluteal space. *British Journal of Anaesthesia*. 2007;99:445-6.
17. Creech C, Meyr AJ. Techniques of popliteal nerve regional anesthesia. *Journal of Foot and Ankle Surgery*. 2013;52:681-5.

Bölüm 16

REJYONEL İNTRAVENÖZ ANESTEZİ UYGULAMASI VE TAKİBİ

Pakize Kırdemir, Sabri Özden

Rejyonel intravenöz anestezi (RİVA) arteriyel dolaşımın sistemik basınç üzerinde bir basınçla turnike ile bloke edildiği bir ekstremitenin distal bölümünden intravenöz olarak lokal anestetik enjeksiyonu ile analjezi sağlama yöntemidir. Mekanizması dolaşımın durdurulması sonucu gelişen iskemi ve anoksiye bağlı olarak damar permeabilitesinin artmasıyla damar içine verilen lokal anestetik solüsyonun yavaşça doku içine difüze olması ve sinir liflerini bloke etmesidir. Kullanılan ajan dokuda kalıcı hasar oluşturmadan, geçici fonksiyonel bozulma yapar. Basit ve hızlı etkili bir yöntemdir. Teknik başarısızlık oranı düşüktür ve yüksek güvenilirlik derecesine sahiptir (1). Doku içine difüze olan lokal anestetik daha sonra dolaşıma absorbe olarak ortamdaki uzaklaştırılır (2). Özellikle kısa süreli üst ekstremitte cerrahisinde daha yaygın olmak üzere alt ekstremitte cerrahilerinde de uygulanır. Bu bölümde bir anestezi tekniker/teknisyenin RİVA ile ilgili bilmesi gerekenlere detaylı olarak değinilmiştir.

I. Tarihçe

Spinal blok uygulamaları ile bilinen cerrahi profesörü August Bier tarafından 1908'de RİVA uygulamaları tanımlanmıştır. Bu nedenle günümüzde Bier blok olarak adlandırılır. Bier RİVA uygulamak için kolun bir bölümünün dolaşımını engellemek için iki turnike kullanmış ve sonra bu bölümdeki bir vene %0,5'lik prokain solüsyonu enjekte etmiştir. Uygun ilaç seçimi ile daha kaliteli ve uzun anestezi sağlanabilir (3). Bier'den önce Berlin'de çalışan cerrahi profesörü Von Es-march cerrahi girişimlerde kullanılmak üzere kauçuktan yapılmış bandajı geliştirmiştir. Es-march bandajının en önemli problemi 1000 mmHg'e kadar ulaşan yüksek basıncı olmasıydı (4). 1963'de Holmes prokainden daha güvenilir anestezi verdiği görülen lidokaini ve çift lümenli turnikeyi kullanmıştır (5). Günümüzde yeni lokal anestetik ajanların gelişmesi, opioid ve lokal anestetik kombinasyonlarının kullanımı ile daha uygun ve güvenli RİVA uygulamaları geliştirilmiştir (3).

RİVA'nın bir diğer sınırlayıcısı da turnikenin indirilmesinden sonra postoperatif ağrı kontrol eksikliğidir, çünkü anesteziik solüsyon genel sirkülasyona hızlıca dağılır. Brakiyal pleksus analjezisinin geleneksel olarak RİVA ile karşılaştırıldığında üstün olduğu düşünülür. Son yıllarda ropivakain ile yapılan çalışmalarda turnike indirildikten sonra analjezinin devam ettiği gösterilmiş ve ropivakain daha çok kullanılır hâle gelmiştir (4).

İdeal RİVA solüsyonu (hızlı başlangıç, azaltılmış lokal anesteziik dozu, azalmış turnike ağrısı ve uzamış analjeziyi) sağlayabilmek için günümüzde lokal anesteziiklere adjuvan ajanlar eklenmektedir. En çok kullanılanlar arasında opioidler, non-steroid antiinflatuar ilaçlar, klonidin, kas gevşeticiler, neostigmin ve bikarbonat bulunmaktadır (4).

Kaynaklar

1. Collins VJ. Principles of Anesthesiology: General and Regional Anesthesia. 3rd edition. Pennsylvania: Lea & Febiger Co, 1993:1199-281.
2. Kayhan Z. Klinik Anestezi. Genişletilmiş 2. Baskı. Ankara: Logos Yayıncılık, 1997:455-6.
3. Özyalçın SN. Üst Ekstremitede Rejyonel İntravenöz Anestezi (RİVA). In: Erdine S. Rejyonel Anestezi. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2008:104-7.
4. Aşık İ, Yılmaz AA. İntravenöz Rejyonel Anestezi. In: Tüzüner F. Anestezi, Yoğun bakım, Ağrı. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri, 2010:613-23.
5. Hilgenhurst G. The Bier Block after 80 Years: A Historical Review. Regional Anaesthesia. 1990;15:2-5.
6. Sean JE, Vonda B, Cephas PS. Intravenous regional anesthesia: A review. Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain. 1998;1:2-9.
7. Sarıhasan B. İntravenöz Rejyonel Anestezi. In: Keçik Y. Temel Anestezi. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri, 2012:823-6.
8. Barry LA, Balliana SA, Galeppi AC. Intravenous regional anesthesia (Bier block). Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management. 2006;10:123-31.
9. Ware RJ. Intravenous regional analgesia using bupivacaine. Anaesthesia. 1975;30:817-22.
10. Heath ML. Bupivacaine toxicity and Bier blocks. Anesthesiology. 1983;59:481.
11. Biscopig J, Michaelis G, Hempelmann G. Behavior of plasma concentrations of prilocaine following intravenous regional anesthesia and their relation to methemoglobinemia. Regional Anesthesia. 1988;11:35-9.
12. Pitkanen M, Kytta J, Rosenberg PH. Comparison of 2-chloroprocaine and prilocaine for intravenous regional anaesthesia of the arm: a clinical study. Anaesthesia. 1993;48:1091-3.
13. Asik I, Kocum AI, Goktug A, Turhan KS, Alkis N. Comparison of ropivacaine 0.2% and 0.25% with lidocaine 0.5% for intravenous regional anesthesia. Journal of Clinical Anesthesia. 2009;21:401-7.

14. Loser B, Petzoldt M, Loser A, Bacon DR, Goerig M. Intravenous Regional Anesthesia: A historical overview and clinical review. *Journal of Anesthesia History*. 2018;5:99-108.
15. Kayhan Z. Klinik Anestezi. Üçüncü Baskı. Ankara: Logos Yayıncılık, 2007:524-8.

Bölüm 17

SEDOANALJEZİ UYGULAMASI VE TAKİBİ

Gökçe Gişi Akgöz, Hafize Öksüz

Sedoanaljezi günümüz anestezi pratiğinde ameliyathanede ve ameliyathane dışı ortamlarda birçok girişim sırasında uygulanmakta ve girişimin başarıyla tamamlanmasını sağlamaktadır. Bu işlem sırasında hayatı tehdit eden ciddi komplikasyonlarla karşılaşılacağı için teknik ve sedatif/analjezik ilaçların farmakolojisi iyi bilinmeli ve komplikasyonlarla mücadele edebilecek bilgi ve beceriye sahip olunmalıdır. Bu bölümde sedoanaljezi uygulaması ve bu uygulama esnasında dikkat edilmesi gereken hususlara değinilmiştir.

I. Tanımlar

Prosedürel sedasyon ve analjezi; ağrı ve rahatsızlık oluşturabilecek işlemlerin etkin bir şekilde yapılmasını sağlamak için kısa etkili sedatif ve analjezik ilaçların kullanıldığı ve oluşabilecek yan etkilerin monitörizasyonla takip edildiği bir anestezi uygulamasıdır. Sedasyon ve analjezi Amerikan Anestezolojist Derneği'nin (ASA) tanımına göre minimal sedasyondan genel anesteziye kadar değişen bir süreklilik içerir. ASA'nın tanımına göre sedasyon düzeyleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Aşağıdaki gibi sedasyon ve analjezi farklı düzeylerde tanımlanmasına rağmen ayrı klinik aşamalara bölünmesi zordur.

Kaynaklar

1. American Society of Anesthesiologists. Continuum of depth of sedation: definition of general anesthesia and levels of sedation/analgesia. 2014. (<http://www.asahq.org/standarts-and-guidelines> adresinden 01.08.2019 tarihinde ulaşılmıştır).
2. American Society of Anesthesiologists Task Force on Moderate Procedural Sedation and Analgesia, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, American College of Radiology, American Dental Association, American Society of Dentist Anesthesiologists, and Society of Interventional Radiology. Practice Guidelines for Moderate Procedural Sedation and Analgesia 2018. *Anesthesiology*. 2018;128:437-79.
3. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Ameliyathane Dışı Anestezi Kılavuzu, 2015.
4. Sidhu R, Turnbull D, Newton M, Thomas-Gibson S, Sanders DS, Hebbar S, et al. Deep sedation and anaesthesia in complex gastrointestinal endoscopy: a joint position statement endorsed by the British Society of Gastroenterology (BSG), Joint Advisory Group (JAG) and Royal College of Anaesthetists (RCoA). *Frontline Gastroenterology*. 2019;10:141-47.
5. Hinkelbein J, Lamperti M, Akesson J, Santos J, Costa J, Robertis ED et al. European Society of Anaesthesiology and European Board of Anaesthesiology guidelines for procedural sedation and analgesia in adults. *European Journal of Anaesthesiology*. 2018;35:6-24.
6. Uptodate. Procedural sedation in adults outside the operating room. (<https://www.uptodate.com/contents> adresinden 10.08.2019 tarihinde ulaşılmıştır).
7. American Society of Anesthesiologists. Standards for basic anesthetic monitoring. 2015. (<http://www.asahq.org/standards-and-guidelines> adresinden 02.08.2019 tarihinde ulaşılmıştır).
8. Arslan G, Pirat A. İntravenöz anestezikler. *Türkiye Klinikleri Cerrahi Tıp Bilimleri Dergisi*. 2006;2:25-34.
9. Miner JR, Danahy M, Moch A, Biros M. Randomized clinical trial of etomidate versus propofol for procedural sedation in the emergency department. *Annals of Emergency Medicine*. 2007;49:15-22.
10. Horn E, Nesbit SA. Pharmacology and pharmacokinetics of sedatives and analgesics. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. 2004;14:247-68.
11. Bahn EL, Holt KR. Procedural sedation and analgesia: a review and new concepts. *Emergency Medicine Clinics of North America*. 2005;23:503-17
12. Kisilewicz M, Rosenberg H, Vaillancourt C. Remifentanyl for procedural sedation: a systematic review of the literature. *Emergency Medicine Journal*. 2017;34:294-301.
13. Strayer RJ, Nelson LS. Adverse events associated with ketamine for procedural sedation in adults. *American Journal of Emergency Medicine*. 2008;26:985-1028.
14. Scott-Warren VL, Sebastian J. Dexmedetomidine: its use in intensive care medicine and anesthesia. *British Journal of Anaesthesia Education*. 2015;16:242-6.

POSTOPERATİF AĞRI VE TEDAVİSİ

Ferdi Gülaştı, Sinem Sarı

Postoperatif ağrı cerrahi kesi ile başlayan, inflamatuvar sürecin de dâhil olduğu akut bir ağrıdır. Postoperatif ağrı kişiye sadece ızdırap veren bir durum değil, aynı zamanda başta kardiyovasküler ve solunum sistemi olmak üzere pek çok sistemi olumsuz etkileyerek yüksek morbidite ve mortaliteye sebep olan ciddi bir sorundur. Postoperatif ağrı ile mücadele etmek için çeşitli tedavi programları geliştirilse de günümüzde hâlâ önemli bir sorundur. Bu bölümde postoperatif ağrının mekanizmasına ve tedavisine ayrıntılı bir şekilde değinilmiştir.

I. Postoperatif Ağrının Oluşumu

Cerrahi kesi ile başlayan, ameliyat sırasındaki doku hasarı ve inflamasyon sebebiyle devam eden uyarılar, substans P, glutamat, bradikinin, histamin, prostoglandinler ve serotonin gibi nörotransmitterlerin salınımına yol açar. Bu uyarılar tekrarlayıcı bir şekilde duyuşal sinir uçlarında elektrokimyasal aktiviteye dönüştürülür. Sonrasında oluşan elektriksel durum spinal kordun arka boynuzundan geçerek ağrının algılandığı talamusa iletilir (1).

II. Ağrı ve Sistemler

Şiddetli ağrı sempatik aktivitede artış, kas spazmı ve hastada hareketsizlik yaratır. Postoperatif ağrı ile artan sempatik aktivite taşikardi, periferik direnç artışı ve hipertansiyona sebep olur. Kalp üzerinde artan bu iş yükü akut miyokard enfarktüsü ile sonuçlanabilir (2). Ayrıca artan sempatik aktivite intestinal ve gastrik hareketleri azaltmakta ve idrar retansiyonuna neden olmaktadır. Ağrının sebep olduğu kas spazmları akciğer havalanmasını azaltarak hipoksi ve hiperkarbi ile sonuçlanabilmektedir (2). Hareketsizlik ise kan pıhtılaşmasına yatkınlık oluşturmakta, sonrasında derin ven trombozu ve pulmoner emboli gelişebilmektedir.

den fazla analjezik ilaç ve yöntemin birlikte kullanılması ile tek analjezik ilacın yüksek dozda kullanılması ile ortaya çıkabilecek yan etki riski azaltılır.

Hasta Kontrollü Analjezi (HKA); ağrının bireysel olduğu, tüm hastalara uygulanacak ilaç dozlarının aynı olmaması gerektiği prensibine dayanarak ve hastanın kendisinin bu tedaviyi kontrol etmesi gerektiği düşünülerek tasarlanan bir tedavi yöntemidir. Bu amaçla hastanın analjezi dozunu belirlerken aktif rol aldığı bir sistem yaratılmıştır (13).

HKA; intravenöz, subkutan, oral, nazal, inhalasyon, sublingual, epidural ve intratekal yollar ile uygulanabilir (13, 14). Bu yöntemin kullanılması için HKA infüzyon pompası gerekmektedir. HKA infüzyon pompalarının ortak özelliği hastaya belirlenmiş doz sınırları ve kilitli kalma süre içerisinde analjezik vermektedir. Bu cihazın kullanımı için belirli parametrelerin cihaz üzerinde ayarlanması gerekir. Bunlar;

- **Yükleme Dozu:** Erken postoperatif dönem ağrının en çok olduğu dönem olup yükleme dozu ile analjezik etkinin hızlı başlanması sağlanır. İlaç yükleme dozuyla analjezi sağlayacak plazma düzeyine en kısa sürede ulaştırılır.
- **Bolus Doz:** Sedasyon oluşturmadan yeterli analjeziyi sağlayacak bir doz belirlenmelidir. Düşük miktarda belirlenen bu doz hastanın butona basması ile hastaya verilir.
- **Bazal İnfüzyon:** Sürekli infüzyon olan bu doz ilacın plazma düzeyinin etkili konsantrasyon düzeyinin altında kalmamasını sağlamaktır.
- **Kilitli Kalma Süresi:** Bolus dozlar arasındaki süreyi belirler. Bu süre dolmadan hasta istese de cihaz bolus doz uygulamaz.

V. Postoperatif Kronik Ağrı

Cerrahi sonrası postoperatif akut ağrının 3 aydan daha uzun sürmesi postoperatif kronik ağrı (PKA) olarak adlandırılır (15). PKA oluşması hastaların yaşamlarının sonraki dönemlerinde hayat kalitesini olumsuz etkileyen ciddi bir komplikasyondur. PKA oluşumunun engellenmesinde ana rol anestezi ekibindedir.

Kaynaklar

1. Lake APJ. Chronic post-surgical pain: prevention remains better than cure. International Journal of Anesthetics and Anesthesiology. 2008;15:2

BUNU BİLİYOR MUSUNUZ?

Multimodal analjezi, farklı etki mekanizmasına sahip birden fazla analjezik ilaç ve yöntemin birlikte kullanılmasıdır.

2. Cousins M, Power I. Akut ve postoperatif ağrı, Cev. Ed. K Keskinboğa ve I Aydınli. Ağrı Tedavisi El Kitabı, Melzack R, PD Wall, S Erdine Çev. Editörü, Ankara, Güneş Kitabevi: 2006:20-3.
3. Turhan SÇ. Postoperatif ağrı tedavisi. Türkiye Klinikleri Journal of Anesthesiology Reanimation-Special Topics. 2008;1:117-22.
4. Gehling M, Scherit CE, Niebergall H, Kocaoğlu E, Tryba M, Geiger K. Persistent pain after elective trauma surgery. Acute Pain. 1992;2:110-4.
5. Collins SL, Moore AR, Mc Quay HJ. The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimetres? Pain. 1997;72:95-7.
6. Alptekin A. Postoperatif Ağrı Tedavisinde Analjezik Dışındaki İlaçlar. Türkiye Klinikleri Journal of Anesthesiology Reanimation-Special Topics. 2017;10:121-30.
7. Takmaz SA. Türkiye Klinikleri Journal of Anesthesiology Reanimation-Special Topics. 2017;10:106-20.
8. Stannard C, Coupe M, Pickering T: Benefits and adverse effects of opioids. In: Stannard C, Coupe M, Pickering T, ed. Opioids in Non-Cancer Pain. 2nd ed. United Kingdom, Oxford university press, 2013. 35-42.
9. Gupta A, Bah M. NSAIDs in the Treatment of Postoperative Pain. Current Pain Headache Reports. 2016;20:62-76.
10. Derry S, Moore RA. Single dose oral celecoxib for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013;22.
11. Shahid M, Manjula B.P, Sunil BV. A Comparative study of intravenous paracetamol and intravenous tramadol for postoperative analgesia in laparotomies. Anesthesia Essays and Researches. 2016;10:301-4.
12. Kissin I. Preemptive analgesia. Anesthesiology. 2000;93:1138-43.
13. Gürkan A. Ağrıda kullanılan analjeziklerin verilmiş yolları. In: Eti-Aslan FE. ed. Ağrı Doğası ve kontrolü. 1rd ed. Istanbul: Yüce Yayın;2005.
14. Yücel A. Hasta kontrollü analjezi. In: Erdine S. Ed. Ağrı. 1rd ed. Istanbul: Alemdar Ofset; 2000: 124-59.
15. Reddi D. Preventing chronic postoperative pain. Anaesthesia. 2016;71:64-71.

Bölüm 19

GÜNÜBİRLİK VE AMELİYATHANE DIŞI ANESTEZİ UYGULAMALARI

Hüseyin Yıldız

Günümüzde tıp ve teknolojiadaki gelişmeler sayesinde birçok cerrahi müdahale günübirlik yapılmaktadır. Sağlık harcamalarını en aza indirmek için, ameliyathane dışında tanı ve tedavi amacıyla uygulanan invaziv olmayan girişimlerle birlikte daha invaziv girişimler de uygulanır hâle gelmiştir. Bu durum anestezi uygulamalarında yeni bir alan oluşturmuş ancak aynı zamanda potansiyel komplikasyon ve uygulama alanlarına ait zorluklar ve riskleri de beraberinde getirmiştir (1-3). Cerrah tarafından günübirlik işlemlerin hızlı bir şekilde yönetilmesi, ameliyathane dışı işlemlerde anestezi uygulamalarına aşına olmayan personelle çalışma zorunluluğu ve yeterli anestezi ekipmanının yokluğu durumu daha da vahim hâle getirebilir. Hem anestezi hekimi hem de anestezi tekniker/teknisyeni açısından azami dikkat gerektiren bu alan hakkında geniş bilgi sahibi olmak, günübirlik ve ameliyathane dışı anestezi uygulamalarının daha güvenilir bir şekilde gerçekleştirilmesini sağlayacaktır. Bu bölümde günübirlik ve ameliyathane dışı anestezi uygulamalarına detaylı olarak değinilmiştir.

I. Günübirlik Anestezi Uygulamaları

Cerrahi tedavinin uygulandığı gün evine gönderilmesi planlanan hastalara uygulanan cerrahiye, günübirlik cerrahi tanımı kullanılır. Bu cerrahi için, uygulanan anesteziye ise günübirlik anestezi denir (1-3). Günübirlik cerrahi uygulamalarının; hasta, sağlık çalışanı ve hastaneler için birçok avantajları vardır (örn. hastanın hastanede kalış süresinin kısalması, enfeksiyon riskinin azalması, beslenme ve aile düzeninin etkilenmemesi, kaynakların verimli kullanılması, personel ihtiyacı ve maliyeti azalması vb.). Cerrahi teknolojinin gelişmesi, minimal invaziv girişimlerin yapılması, modern anestezi ilaçlar, kısa etkili opioidler ve kas gevşeticiler, revers ajanların etkinliği (flumazenil, naloksan, sugammadex) gibi birçok faktöre bağlı olarak, günümüzde birçok cerrahi türünün günübirlik yapılabilmesine olanak sağlamıştır. Genel anestezi uygulanan ameliyathanedeki standart donanım günübirlik operasyon odalarında da uygulanmalıdır. Günübirlik cerrahi işlemlerde, operasyon süresi önemli kriterlerden biridir. Ortala-

21. Solunumun düzenli hâle gelmesi gözlemlenir.
22. Maske ile oksijen verilir.
23. Kas gücünün geri döndüğünü gösteren bulgular takip edilir.
24. Nöbet aktivitesi santral ve periferik olarak monitörize edilir. Santral monitörizasyonda EEG nöbetin süresini kaydeder. Periferik monitörizasyonda turnike uygulanarak dolaşımdan izole edilen el veya ayak hareketleri nöbet süresini gösterir.
25. Yapılan işlemler kayıt altına alınır.

6. Obstetrik/Jinekolojik Müdahaleler

a. Yumurta Toplama (Oocyte Pick Up, OPU)

Genellikle ASA I- II grubu hastalardır. İşlem 15-30 dakika sürer. İşlem sırasında steril ortam gerekmektedir. Sıklıkla ameliyathane ortamlarında yapılır. Ortamda gamet ve embriyoyu etkileyecek, radyasyon, dezenfektan kokusu vs. gibi maddeler bulunmamalıdır. Gamet ve embriyo için en az zararlı anestezi ajanları kullanılmalıdır. Sıklıkla propofol, midazolam, fentanil veya remifentanilden yararlanılır. Ketaamin gamet ve embriyo için riskli bir ajandır.

b. Histerosalpingografi (HSG) İşlemlerinde Uygulama

Genelde ASA I-II grubu genç bayan hastalardır. İşlem, kadın-doğum, radyoloji ve anestezi ekipleri ile yapılır. Ağrılı bir işlemdir. Sedasyonla gerçekleştirilir. Sedasyonda propofol en uygun ajandır. Kontrast madde alerjisi, radyasyon maruziyeti ve işlem sonrası hemoraji ve karın ağrısına dikkat etmek gerekmektedir (18).

Kaynaklar

1. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Günöbirlik Anestezi Kılavuzu, 2015. Editörler: İyilikçi L, Ökesli S, Işık B.
2. Paul FW. Past, present, future in Ambulatory anesthesia and surgery In: Paul F. White (ed), Ambulatory anesthesia and surgery. WB Saunders, Great Britian;1997.p.3 35.
3. <http://www.megep.meb.gov.tr>. 2011.
4. Urman RD, Deai SP. History of anesthesia for ambulatory surgery. Current Opinion in Anaesthesiology. 2012;25:641-7.
5. American Society of Anaesthesiologist (ASA) Standarts for basic anesthetic monitoring. 2005.http://www.asahq.org/publications_and_services/standart/02.pdf.
6. Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD. (In). Cuhruk H. Editör.Klinik Anesteziyoloji Güneş Tıp Kitabevi,5. Baskı. Ankara. (2015). 919-32.

7. Gupta R, Atchabahian A. Anestezi Klavuzu (In) Alanoğlu, Z. Abdullayev, R. Akademisyen Kitapevi, Ankara (2017). 236-7.
8. Güçlü YÇ. Ameliyathane Dışı Anestezi. (In): Keçik Y (editor). Temel Anestezi. Güneş Kitapevi. Ankara.2012.p.941-50.
9. Lee JH. Anesthesia for ambulatory surgery. Korean Journal of Anesthesiology. 2017;70:398-406.
10. Ok G. Güncel Anestezi Ders notları. Ankara; Derman Tıbbi Yayıncılık 2016.p.573-592.
11. Utku T. Ayoğlu H, Özyurt A. Anesteziye Hasta Güvenliği. Ankara 2019. Akademisyen Kitapevi.p.301-8.
12. Kayhan Z. Klinik Anestezi, Logos yayıncılık, Ankara, 2004. 115-21.
13. Chávez BI, Rios DP, Cornejo GM. Outpatient surgery anesthesia. Medicina Universitaria. 2016;18:130-33.
14. American Society of Anesthesiologists Committee. Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: application to healthy patients undergoing elective procedures: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Committee on Standards and Practice Parameters. Anesthesiology. 2011;114:495.
15. Chung F, Yuan H, Yin L, Vairavanathan S, Wong DT. Elimination of preoperative testing in ambulatory surgery. Anesthesia & Analgesia. 2009;108:467-75.
16. İyilikci L, Çakmak Ş, Ögdül E, Candüz B, Boyacı F, Ozdemir E. Ameliyathane dışı anestezi uygulamalarında deneyimlerimiz. Türk Anesteziyoloji Reanimasyon Derneği Dergisi. 2006;34:169-76.
17. Taş, N, Demir EY. Elektrokonvulsif Tedavi Anestezisinde Rokuronyum-Sugammadex. Psikiyatride Guncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry. 2015;8:76-84.
18. Rasmussen LS, Steinmetz J. Ambulatory anaesthesia and cognitive dysfunction Current Opinion in Anaesthesiology. 2015;28:631-5.

Bölüm 20

ZOR VE BAŞARISIZ HAVA YOLUNUN ACİL YÖNETİMİ

Hamit Yoldaş

Anestezi uygulanan hastalarda optimum oksijenasyon ve ventilasyonun sağlanması en temel uygulamalardan biridir. Ancak hava yolu yönetimindeki zorluk ya da başarısızlıklar istenmeyen minör (dişlerde veya vokal kordlarda yaralanma gibi) ve majör (anoksik beyin hasarı, kalp iskemisi, kalp yetmezliği ve nihayetinde ölüm gibi) olaylarla sonuçlanabilir. Zor hava yolları acil pratikte oldukça yaygındır ve tüm acil entübasyonların %20'si gibi büyük bir oranda olduğu tahmin edilmektedir. Genel entübasyon başarısızlığının insidansı ise düşük olup, yaklaşık %1 veya daha azdır. Entübe edilemez, oksijenize edilemez (CICO) durumunun acil entübasyon ortamındaki insidansı 1/5000 ve tüm ameliyathane entübasyonlarında ise 1/20000 olarak tahmin edilmektedir. Zor hava yolu öngörülen olgularda, anestezi indüksiyonu öncesi, zor hava yolu algoritmalarını da içine alan bir plan yapılarak entübasyonu başarmak hedeflenmelidir. Bu bölümde zor ve başarısız hava yolunun tanımı, algoritması ve bu durumda uygulanan yaklaşımlara yer verilmiştir.

I. Zor Hava Yolu

Zor hava yolu klasik eğitim almış bir uzmanın maske, entübasyon veya her ikisinde zorlukla karşılaştığı durum olarak tanımlanmaktadır.

1. Preoperatif Değerlendirme ve Planlama

Cerrahi öncesi hava yolu ile ilgili potansiyel problemlerin saptanması ve planlama yapılması ile hava yolu girişimi güvenilir bir şekilde yönetilebilir. Bu şekilde bir strateji benimsenmesi komplikasyon riskini azaltmada önemlidir (1). Maske ventilasyonu, supraglottik hava yolu yerleştirilmesi, trakeal entübasyon ve ön boyun değerlendirilmesinde zorluğa yol açabilecek faktörlerin saptanması açısından preoperatif hava yolu değerlendirmesi rutin olarak her hastada yapılmalıdır. Benzer olarak aspirasyon riskinin değerlendirilmesi de hava yolu yönetimi planlamasının temel bir bileşenidir. Cerrahi öncesinde gastrik içeriğin hacimi ve pH derecesini azaltmak

ve regürjitasyon riski nedeni ile uygulanmamaktadır. Başarısız entübasyon sonrası hastanın uyandırılması her zaman için optimum seçenek olmayabilir. Bununla birlikte anne veya fetüs ile ilgili bir risk söz konusu değil ise uyandırmak ve daha sonra alternatif bir anestezi teknik ile devam etmek doğru seçim olabilir.

Kaynaklar

1. 4th National Audit Project of The Royal College of Anaesthetists and The Difficult Airway Society. Major complications of airway management in the United Kingdom, Report and Findings. Royal College of Anaesthetists, London, 2011.
2. Apfelbaum JL, Hagberg CA, Caplan RA, Blitt CD, Connis RT, Nickinovich DG, and et al. Practice guidelines for management of the difficult airway an updated report by the American Society of Anesthesiologists task force on management of the difficult airway. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2013;118:251-70.
3. Verghese C, Brimacombe JR. Survey of laryngeal mask airway usage in 11,910 patients: safety and efficacy for conventional and nonconventional usage. *Anesthesia&Analgesia*. 1996;82:129-33.
4. Asai T. Difficulty in insertion of the laryngeal mask. In: Latta IP, Vaughan RS, eds. *Difficulties in Tracheal Intubation*, 2nd Edn. London: W.B. Saunders Company Ltd, 1997;197-214.
5. Wilson ME, Spiegelhalter D, Robertson JA, Lesser P. Predicting difficult intubation. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 1988;61:211-6.
6. American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway. Practice guidelines for management of the difficult airway. An updated report. *Anesthesiology*. 2003;95:1269-77.
7. Mort TC. Emergency tracheal intubation: complications associated with repeated laryngoscopic attempts. *Anesthesia&Analgesia*. 2004;99:607-13.
8. Mallat J, Robin E, Pironkov A, Lebuffé G, Tavernier B. Goitre and difficulty of tracheal intubation. In *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation*. 2010;29:436-9.
9. Turgeon AF, Nicole PC, Trépanier CA, Marcoux S, Lessard MR. Cricoid pressure does not increase the rate of failed intubation by direct laryngoscopy in adults. *Anesthesiology*. 2005;102:315-9.
10. Rosenblatt WH, Sukhupragam W. Airway management. In: *Clinical Anesthesia*, 6th ed, Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, et al (Eds), Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia 2009. p.751.
11. Parotto M, Cooper R. Recent advances in laryngoscopy in adults. *F1000 Research*. 2019;8.
12. Brown III CA, Sakles JC, Mick NW. The emergency airway algorithms. In: *Manual of emergency airway management*, 5th, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2018. p.25.
13. Juvin P, Lavaut E, Dupont H, Lefevre P, Demetriou M, Dumoulin JL, and et al. Difficult tracheal intubation is more common in obese than in lean patients. *Anesthesia&Analgesia*. 2003;97:595-600.
14. Caputo ND, Oliver M, West JR, Hackett R, Sakles JC. Use of End Tidal Oxygen Monitoring to Assess Preoxygenation During Rapid Sequence Intubation in the Emergency Department. *Annals of emergency medicine*. 2019;74:410.
15. Todres ID. Pediatric airway control and ventilation. *Annals of emergency medicine*. 1993;22:440.

16. Eastwood PR, Szollosi I, Platt PR, Hillman DR. Collapsibility of the upper airway during anesthesia with isoflurane. *Anesthesiology*. 2002;97:786.
17. Heinrich S, Birkholz T, Ihmsen H, Irouschek H, Ackermann A, Schmidt J. Incidence and predictors of difficult laryngoscopy in 11.219 pediatric anesthesia procedures. *Pediatric Anesthesia*. 2012;22:729-36.
18. Approach to the Paediatric Difficult Airway in a High- Versus Low Resource Setting: A Comparison of Algorithms and Difficult-Airway Trolleys (https://www.wfsahq.org/components/com_virtual_library/media/a94bcba16b857632fd9cad75afd150d8-atow-399-00.pdf adresinden 17/10/2019 tarihinde ulaşılmıştır).
19. Sevransky JE, Haponik EF. Respiratory failure in elderly patients. *Clinics in geriatric medicine*. 2003;19:205-24.
20. Kheterpal S, Martin L, Shanks AM, Tremper KK. Prediction and outcomes of impossible mask ventilation: a review of 50,000 anesthetics. *Anesthesiology*. 2009;110:891.
21. Heffner AC, Swords DS, Neale MN, Jones AE. Incidence and factors associated with cardiac arrest complicating emergency airway management. *Resuscitation*. 2013;84:1500.
22. Kinsella SM, Winton AL, Mushambi MC, Ramaswamy K, Swales H, Quinn AC, et al. Failed tracheal intubation during obstetric general anaesthesia: a literature review. *International journal of obstetric anesthesia*. 2015;24:356-74.

Bölüm 21

TEMEL VE İLERİ YAŞAM DESTEĞİ

Bahar Kuvaki

Temel yaşam desteği tüm vatandaşların bilmesi gereken hayat kurtarıcı bir ilk yardım uygulamasıdır, ancak ülkemizde tüm vatandaşların ilk yardım eğitimi almalarını sağlamak oldukça zordur (1). Avrupa Resüsitasyon Konseyinin başlattığı ve Resüsitasyon Derneğinin de iş birliği yaptığı çeşitli kampanyalar (örn. Restart a Heart Day/Hayata El Ver) ile halktan kişilerin ilk yardım eğitimi alması, kardiyak arresti tanınması ve kardiyak kompresyonlara başlaması teşvik edilmektedir (2).

22 Mayıs 2014 tarihli 29007 sayılı Resmî Gazetede, sağlık meslek mensupları ile sağlık hizmetlerinde çalışan diğer meslek mensupları, yetkili kişilerce acil sağlık hizmeti ulaşıncaya kadar almış olduğu eğitim doğrultusunda ilk yardım gereklerini yerine getirir denilmektedir. Anestezi teknikerleri ile ilgili yönetmelikte de “almış oldukları eğitim doğrultusunda kardiyopulmoner resüsitasyon gibi ilk yardımın gereklerini yerine getirir” denilmektedir. Ayrıca normal ameliyathane uygulamaları yanı sıra ileri yaşam desteği gibi uygulamalarda ekip anlayışı içerisinde sağlık hizmeti sunumunun devamlılığının sağlanmasında anestezi teknikerlerinin önemli rolleri vardır (3). Bu bölümde anestezi tekniker/teknisyenin bilmesi gereken temel ve ileri yaşam desteği ile ilgili detaylara değinilmiştir.

I. Kardiyak Arrestin Tanımı ve Tanınması

1. Kardiyak Arrest Nedir?

Kardiyak arrest kalbin dolaşıma kan pompalama yetisini yitirmesi, yani kalbin durmasıdır. Kardiyak arrest farklı şekillerde ortaya çıkabilir. Bazı durumlarda kalpte elektriksel bir aktivite vardır ve EKG monitöründe kalp kasının çalıştığı izlenimi veren görüntüler olabilir. Yani kalp kasında “seğirme” olabilir, ancak mekanik aktivite yoktur. Kalbin içindeki kan organların dolaşımını sağlayan damarlara pompalanamaz ve dolaşım durmuştur.

Kaynaklar

1. Beckers SK, Böttiger BW, Fischer M, Grasner TJ, Scholz KH. Reanimation durch Laien. In: Weissbuch Reanimationsversorgung. German Resuscitation Council. Köln: Deutschr Ärzte-Verlag. 2015:5-6.
2. Restart a heart day ve Hayata El ver isimli kampanyalar. (12 Ağustos 2019 tarihinde <https://www.erc.edu>. ve <https://www.resusitasyon.org> adresinden ulaşılmıştır).
3. Anestezi Webline. Teknisyenlere özel tanımlar, görev sorumlulukları. (12 Ağustos 2019 tarihinde anesteziwebline.com adresinden ulaşılmıştır).
4. Larsen R. Kardiyopulmonale Reanimation. In: Larsen R. Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege. Berlin: Springer Verlag, 2012:635-651.
5. Soar J, Nolan JP, Böttiger BW, Perkins GD, Lott C, Carli P, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 2. Adult basic life support and automated external defibrillation. Resuscitation. 2015;95:81-99.
6. Sağlık Bakanlığı İlk Yardım Yönetmeliği Sayı 29429. Resmi Gazete 29 Temmuz 2015
7. Yenal S, Mermi Bal Z, Kuvaki B. İleri Yaşam Desteği (İYD) Algoritması. In: Birbiçer H, Tezcan Keleş G. Erişkin Kardiyopulmoner Resüsitasyonda Güncel Yaklaşımlar. Ankara: Akademisyen Kitapevi, 2018: 139-59.
8. Çalışkan T, Özbilgin Ş. Erişkin Kardiyopulmoner Resüsitasyonda Havayolu Yönetimi. In: Birbiçer H, Tezcan Keleş G. Erişkin Kardiyopulmoner Resüsitasyonda Güncel Yaklaşımlar. Ankara: Akademisyen Kitapevi, 2018: 271-3025
9. Şenaylı Andıran Y, Büyükköçak Ü. Erişkin Kardiyopulmoner Resüsitasyonda İlaç Uygulama Yolları. In: Birbiçer H, Tezcan Keleş G. Erişkin Kardiyopulmoner Resüsitasyonda Güncel Yaklaşımlar. Ankara: Akademisyen Kitapevi, 2018: 221-37.

Bölüm 22

ANAFİLAKSİ

Bilal Katipoğlu, Eyüp Horasanlı

Anafilaksi, ani başlayan ve yaşamı tehdit eden sistemik bir aşırı duyarlılık reaksiyonudur (1). Mast hücreleri ve bazofillerden salınan histamin gibi mediyatörlere bağlı olarak gelişir. Gıdalar, ilaçlar, böcek veya arı sokması en sık rastlanan anafilaksi nedenleridir (2). Klinik semptom ve belirtiler doğrultusunda anafilaksi tanısı hızla konulmalı ve acilen tedavi başlanmalıdır.

Perioperatif anafilaksi, operasyon sırasında gelişen, ölümcül seyredabilen sistemik alerjik bir reaksiyon olarak tanımlanır (3). Genel anestezi sırasında birden fazla farmakolojik ajan kullanılması nedeniyle anafilaksi görülen olguların kapsamlı olarak değerlendirilmesi gerekir. Ayrıca, genel anestezi altında alerjik bir reaksiyonun tanınması zor olabilir. Bu nedenle, anafilaksi konusunda farkındalık oluşması önemlidir. Bu bölümde; perioperatif anafilaksi insidansı, etiyolojisi, risk faktörleri, klinik bulguları, tanı ve tedavisi gözden geçirilecektir.

I. Etiyoloji ve İnsidans

Anafilaksi, ilk defa 1902 yılında Paul Jules Portier ve Charles Richet tarafından köpeklerde deniz anası toksini ile yapılan çalışmada tanımlanmıştır (4). Zaman içerisinde, besinler, ilaçlar ve pek çok kimyasal ajanlarla da açığa çıktığı görülmüştür. Anestezi esnasında en sık ilaçlara bağlı anafilaksi görülmektedir. Genel anestezi sırasında anafilaksi insidansı 1:10.000–1:20.000 arasındadır (5).

II. Perioperatif Anafilaksi Nedenleri

Perioperatif anafilaksi nedenleri; intravenöz (İV) anestezikler, nöromusküler bloke edici ajanlar (kas gevşeticiler), sugammadeks, lokal anestezikler, lateks, klorheksidin, protamin sülfat, antibiyotikler ve kolloidler olarak sayılabilir.

3. Sıvı Tedavisi

Anafilakside damar yolu açılır ve sıvı tedavisi 10 dk içinde 10-20 ml/kg (%0,9 NaCl/izotonik) olarak başlanır. Daha sonra hastanın kliniğine göre bu miktar 100 ml/kg'a kadar artırılabilir.

4. Diğer İlaçlar

Yeterli kanıt olmamasına rağmen, kortikosteroidler uzamış reaksiyonları önlemeye yardımcı olabilir. Metilprednizolon 2 mg/kg İM veya İV olarak yavaş infüzyon ile verilir. Altı saatte bir gerekirse doz tekrarı yapılabilir. Antihistaminikler anafilaksi tedavisinde sıklıkla kullanılan ilaçlardır ancak yalnızca kaşıntı ve ürtiker gibi semptomları azaltmak amacı ile kullanılması önerilmektedir (23). Anafilakside tedaviye cevap alınmadığı durumlarda hastanın beta bloker kullanımı mutlaka sorgulanmalıdır. Eğer beta bloker kullanım öyküsü varsa glukagon erişkinlerde 1-5 mg, çocuklarda ise 20-30 µg/kg iv yolla verilmelidir (24).

Perioperatif anafilaksi tedavisi, anafilaksi tedavisine benzer şekilde adrenalin ve sıvı replasmanı ile hızlı hemodinamik resüsitasyona dayanır. Ameliyathanede veya yoğun bakım ünitesinde hastaların İV erişimi olduğundan, ilk tedavide İV adrenalin yaygın olarak kullanılır (25). Diğer birçok alanda ise anafilaksi için İM adrenalin kullanılmalıdır. Perioperatif anafilaksi gelişen erişkin hastalarda, şiddetli hipotansiyon veya şok durumunda 10-100 µg İV bolus adrenalin yapılır ve 1-2 dakika içerisinde doz tekrarlanır veya 2-10 µg/dk hızında infüzyona başlanarak etkili doza kadar titre edilir. Çocuk hastalarda ise başlangıç dozu 0,1-1 µg/kg/dk'dır (21). Kardiyopulmoner arrest gelişen hastalarda hızla resüsitasyona başlanmalıdır. Eş zamanlı olarak hava yolu güvenliği de sağlanmalıdır.

Perioperatif anafilaksi gelişen hastalar, olası etkenin belirlenmesi için mutlaka alerji uzmanına yönlendirilmelidir. Bu yaklaşım özellikle gelecekte güvenli bir şekilde anestezi alması için önemlidir.

BUNU BİLİYOR MUSUNUZ?

Perioperatif anafilaksi tedavisinde öncelikle İV adrenalin tercih edilmelidir.

Kaynaklar

1. Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2004;114:371-6.
2. Kemp SF, Lockey RF. Anaphylaxis: a review of causes and mechanisms. Journal of allergy and clinical immunology. 2002;110:341-8.
3. Hepner DL, Castells MC. Anaphylaxis during the perioperative period. Anesthesia & Analgesia. 2003;97:1381-95.
4. Richet C, Portier P. De l'action anaphylactique de certains venins. CR Soc Biol (Paris). 1902;54:170.

5. Meng J, Rotiroti G, Burdett E, Lukawska J. Anaphylaxis during general anaesthesia: experience from a drug allergy centre in the UK. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2017;61:281-9.
6. Kimura K, Adachi M, Kubo K. H1-and H2-receptor antagonists prevent histamine release in allergic patients after the administration of midazolam-ketamine. A randomized controlled study. *Inflammation research*. 1999;48:128-32.
7. Fisher MM, Harle DG, Baldo BA. Anaphylactoid reactions to narcotic analgesics. *Clinical reviews in allergy*. 1991;9:309-18.
8. Koppert W, Blunk JA, Petersen LJ, Skov P, Rentsch K, Schmelz M. Different patterns of mast cell activation by muscle relaxants in human skin. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2001;95:659-67.
9. Tsur A, Kalansky A. Hypersensitivity associated with sugammadex administration: a systematic review. *Anaesthesia*. 2014;69:1251-7.
10. Eggleston ST, Lush LW. Understanding allergic reactions to local anesthetics. *Annals of Pharmacotherapy*. 1996;30:851-7.
11. Waran K, Munsick R. Anaphylaxis from povidone-iodine. *Lancet*. 1995;345:1506.
12. Porsche R, Brenner ZR. Allergy to protamine sulfate. *Heart & lung*. 1999;28:418-28.
13. Laxenaire M, editor *Epidemiology of anesthetic anaphylactoid reactions. Fourth multicenter survey (July 1994-December 1996)*. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation*; 1999.
14. Zinderman CE, Landow L, Wise RP. Anaphylactoid reactions to Dextran 40 and 70: reports to the United States Food and Drug Administration, 1969 to 2004. *Journal of vascular surgery*. 2006;43:1004-9.
15. De Silva I, Mehr S, Tey D, Tang M. Paediatric anaphylaxis: a 5 year retrospective review. *Allergy*. 2008;63:1071-6.
16. Harper N, Cook T, Garcez T, Farmer L, Floss K, Marinho S, et al. Anaesthesia, surgery, and life-threatening allergic reactions: epidemiology and clinical features of perioperative anaphylaxis in the 6th National Audit Project (NAP6). *British journal of anaesthesia*. 2018;121:159-71.
17. Vadas P, Perelman B, Liss G. Platelet-activating factor, histamine, and tryptase levels in human anaphylaxis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;131:144-9.
18. Schwartz LB, Metcalfe DD, Miller JS, Earl H, Sullivan T. Tryptase levels as an indicator of mast-cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis. *New England Journal of Medicine*. 1987;316:1622-6.
19. Simons FER, Arduzzo LR, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organization Journal*. 2011;4:13.
20. Soar J, Pumphrey R, Cant A, Clarke S, Corbett A, Dawson P, et al. Emergency treatment of anaphylactic reactions—guidelines for healthcare providers. *Resuscitation*. 2008;77:157-69.
21. Cheng A, Society CP, Committee AC. Emergency treatment of anaphylaxis in infants and children. *Paediatrics & child health*. 2011;16:35-40.
22. Ring J, Beyer K, Biedermann T, Bircher A, Duda D, Fischer J, et al. Guideline for acute therapy and management of anaphylaxis. *Allergo journal international*. 2014;23:96-112.
23. Sheikh A, Ten Broeck V, Brown S, Simons F. H1-antihistamines for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. *Allergy*. 2007;62:830-7.

24. Thomas M, Crawford I. Glucagon infusion in refractory anaphylactic shock in patients on beta-blockers. *Emergency Medicine Journal*. 2005;22:272-3.
25. Levy JH, Ledford DK. *Perioperative anaphylaxis: Clinical manifestations, etiology and management*. 2018.

Bölüm 23

MALİGN HİPERTERMİ

Pakize Kırdemir, Mustafa Soner Özcan

Günümüzde anestezi pratiğinde, rejyonel anestezi tekniklerinin gelişmesine rağmen, hastaların birçoğu genel anestezi altında opere olmaktadır. Genel anestezi uygulanacak hastalar, premedikasyon dâhil olmak üzere, herhangi bir dönemde (indüksiyon, idame, uyanma/derlenme) komplikasyonlar ile karşı karşıya kalabilmektedirler. Genel anestezi uygulamalarında süksinilkolinin kullanımının sınırlı olmasına karşın, inhalasyon anestetikleri indüksiyonda ve sıklıkla idamede kullanılmaktadır.

Malign hipertermi (MH) tüm inhale volatil anestetiklere (halotan, izofluran, sevofluran, desfluran) ve depolarizan kas gevşeticilere (süksinilkolin) bağlı gelişen, ilerleyici kas yıkımı ve hipermetabolizma ile karakterize, nadir görülen farmakogenetik bir kas hastalığıdır. Nadir görülür, ancak erken tanınmaz ve müdahale edilmezse oldukça ölümcül bir durumdur. Bu bölümde, bir anestezi acili olan MH krizinin nasıl tanınması ve tedavi edilmesi gerektiğinden ayrıntılı olarak bahsedilmiştir.

I. Epidemiyoloji

MH dünyanın tüm bölgelerinde ve tüm etnik gruplarda görülebilmektedir. MH atağı görülme sıklığı 1:3000-1:100.000 arasında olduğu tahmin edilmektedir (1). Erkeklerde kadınlara oranla 2 kat fazla görülmektedir. Görülen ataklar çocuklarda, özellikle 15 yaş altında daha fazladır (%52) (1). Akut kriz tetikleyici ajanlarla olan ilk maruziyette ortaya çıkabilmesine karşın, genellikle hastaların yarıya yakınında daha önce birçok defa aynı ajanlarla genel anestezi aldıkları bilinmektedir. Hatta ABD’de bir hastada 31. maruziyet sonrası akut kriz geliştiği kaydedilmiştir (2).

BUNU BİLİYOR MUSUNUZ?

Daha önce deneyimlenmiş sorunsuz genel anestezi öyküsü, bu hastaların malign hipertermi krizi açısından güvende olduğunu göstermez.

3. Mutlaka hastalara yeni solunum devresi, LMA (laringeal maske), endotrakeal tüp kullanılmalıdır.
4. Dantrolen mutlak suretle temin edilmelidir, olmadan hastaya anestezi verilmemelidir.
5. Bu tip MH gelişme riski olan hastalara, gerekli bilgiler verilerek eğer mümkünse reyonel anestezi de ilk olarak düşünülebilir.
6. Anestezi verilmeden önce MH kriz yönetimini gözden geçirmek faydalı olacaktır.

Kaynaklar

1. Rosenberg H, Pollock N, Schiemann A, Bulger T, Stowell K. Malignant hyperthermia: a review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2015;10:93.
2. Gupta PK, Hopkins PM. Diagnosis and management of malignant hyperthermia. *British Journal of Anaesthesia Education*. 2017;17:249-54.
3. Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Cohen NH, Young WL. *Miller's Anesthesia*. Vol 1. 7th ed. New York: Elsevier, 2010: 1181-90.
4. Larach MG, Gronert GA, Allen GC, Brandom BW, Lehman EB. Clinical presentation, treatment, and complications of malignant hyperthermia in North America from 1987-2006. *Anesthesia & Analgesia*. 2010;110:498-507.
5. Malignant Hyperthermia Association of the United States (MHAUS). ([https://www.mhaus.org/mhau001/assets/File/Recommendations%20with%20Table%20of%20Contents\(1\).pdf](https://www.mhaus.org/mhau001/assets/File/Recommendations%20with%20Table%20of%20Contents(1).pdf) adresinden 10.08.2019 tarihinde ulaşılmıştır).
6. Riaz S, Larach MG, Hu C, Wijesundera D, Massey C, Kraeva N. Malignant hyperthermia in Canada: characteristics of index anesthetics in 129 malignant hyperthermia susceptible probands. *Anesthesia & Analgesia*. 2014;118:381-7.
7. Litmann RS, Smith VI, Larach MG, Mayes L, Shukry M, Theroux MC, et al. Consensus Statement of the Malignant Hyperthermia Association of the United States on Unresolved Clinical Questions Concerning the Management of Patients With Malignant Hyperthermia. *Anesthesia & Analgesia*. 2019;128:652-9.

Bölüm 24

MASİF HEMORAJI

Güray Demir

Günlük anestezi pratiğinde ameliyathane ya da ameliyathane dışı anestezi uygulamalarında anestezi ekibinin sıklıkla karşılaştığı hayati tehlike oluşturan ve gerçek anlamda acil olan durumlardan biri masif hemorajiler (kanamalar)'dir. Masif hemoraji hastaneye travma nedeni ile getirilmiş hastalarda olabileceği gibi ameliyatlar sırasında ya da endoskopi gibi işlemler sırasında beklenmedik bir şekilde de ortaya çıkabilir. Hızlı bir şekilde cerrahi olarak müdahale edilmez ise sıklıkla ölüm ile sonuçlanırlar.

Masif hemorajinin tedavisi esnasında, anestezi tekniker/teknisyenleri ekibinin bir parçası olarak anestezi hekimleri ve hastaya müdahale eden cerrahlar ile iş birliği içinde olmalıdırlar. Durumun ciddiyetinin farkında olarak hastaya nelerin yapılması gerektiğini çok iyi bilmek zorundadırlar. Bilgili ve deneyimli bir ekip masif hemorajisi olan bir hastayı doğru adımlar ile hızlı bir şekilde müdahale ederek hayata döndürebilir. Bu bölümde masif hemoraji ile ilgili bir anestezi tekniker/teknisyeninin bilmesi gereken konulara detaylı olarak değinilmiştir.

I. Temel Bilgiler ve Tanımlar

Kan, bütün organların beslenmesini sağlayan eritrosit gibi hücreler ve plazmadan oluşan ve damar içi alanda tüm vücudu dolaşan sıvıdır.

Kanın Görevleri

- Gazların taşınması (hücrelere oksijen götürülmesi, oluşan karbondioksitin vücuttan atılması için akciğerlere taşınması),
- Hücreler için gerekli besinlerin taşınması,
- Hemostazın (pıhtılaşmanın) sağlanması,
- Bağışıklığın sağlanması,
- Hormon ve enzimlerin ilgili organlara taşınması olarak sıralanabilir.

- Dilüsyonel trombositopeni: Masif transfüzyon sırasında yeterinde trombosit verilmemesi trombosit sayısının düşmesine neden olur. Trombosit sayısının düşmesi kanamaya eğilimi artırır.
- Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK)/Yaygın Damar İçi Koagülasyon Bozukluğu: Normalde çalışmaması gereken durumda pıhtılaşma sisteminin çalışarak damar içinde kontrolsüz pıhtıların oluşmasıdır. Bu durum damar içinde tıkanıkların olmasına neden olduğu gibi pıhtılaşma faktörlerinin ve trombositlerin tükenmesine de neden olarak kanamanın artmasına da neden olur.
- Hemolitik transfüzyon reaksiyonu: Bu durum daha çok yanlış kan verilmesi durumunda ortaya çıkar. Fakat masif transfüzyon durumunda kişiye O Rh (-) kan gurubundan anti-A, anti-B antikorları içeren kan ürünlerinin verilmesi durumunda bu antikorlar hastanın eritrositleri ile etkileşime girerek eritrositlerin parçalanmasına yani hemolize neden olabilir.
- Sitrat zehirlenmesi ve hiperkalemi: Banka kanlarında sitrat kan ürünlerinin hazırlanmasında pıhtılaşmayı önleyici olarak kullanılır. Hastaya fazla miktarda kan verildiğinde vücut için belli bir düzeyin üzerinde zararlı olan sitrat miktarı artar ve sitrat zehirlenmesine neden olur. Benzer olarak potasyum düzeyinin hazırlanmış kanda yüksek olması hiperkalemiye neden olabilir.
- Hipotermi: Kan bankalarında kan ürünleri 4° korunurlar. Fazla miktarda kan verilmesi vücut ısısının 36,5° olduğu bir durumda vücut ısısını ciddi olarak düşürecektir.
- Bu durumlar dışında masif transfüzyon yapılması vücutta asit-baz bozuklukları, hava embolisi, demir fazlalığı, bakteriyel bulaş, hipervolemi (sıvı fazlalığı) gibi sorunlara da yol açabilir.

Kaynaklar

1. Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Cohen NH, Young WL. Miller's Anesthesia, Elsevier HealthSciences, 2014. 1000
2. Henry S. Advanced trauma life support the ten edition. ACS American College of Surgeons, 2018: 55, ISBN-10: 0996826238
3. Brown JB, Cohen MJ, Minei JP, Maier RV, West M A, Billiar TR, et al. Debunking the survival bias myth: characterization of mortality during the initial 24 hours for patients requiring massive transfusion. Journal of Trauma and Acute Care Surgery. 2012;73:358-64.
4. Rowell SE, Barbosa RR, Diggs BS, Schreiber MA, Trauma Outcomes Group. Effect of high product ratio massive transfusion on mortality in blunt and penetrating trauma patients. Journal of Trauma and Acute Care Surgery. 2011;71:353-7.

5. McLaughlin DF, Niles SE, Salinas J, Perkins JG, Cox ED, Wade CE, Holcomb JB. A predictive model for massive transfusion in combat casualty patients. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2008;64:57-63.
6. Dzik WH, Blajchman MA, Fergusson D, Hameed M, Henry B, Kirkpatrick AW, et al. Clinical review: Canadian national advisory committee on blood and blood products-massive transfusion consensus conference 2011: report of the panel. *Critical Care*. 2011;15: 242.
7. Patient blood management guidelines. Module 1, Critical bleeding/massive transfusion: quick reference guide, ed. A. National Blood. 2012, [Canberra]: National Blood Authority.
8. Oberman HA, Barnes BA, Friedman BA. The risk of abbreviating the major crossmatch in urgent or massive transfusion. *Transfusion*. 1978;18:137-41.
9. Menitove JE (ed). Standards for blood banks and transfusion services. 19th ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks, 1999.
10. Mannucci PM, Federici AB, Sirchia G. Hemostasis testing during massive blood replacement: A study of 172 cases. *Vox Sanguinis*. 1982;42:113-23.
11. Reed RL, Ciavarella D, Heimbach DM, Baron L, Pavlin E, Counts RB, Carrico CJ. Prophylactic platelet administration during massive transfusion. A prospective, randomized, double-blind clinical study. *Annals of surgery*. 1986;203:40-8.

Bölüm 25

ŞOK

Yaşar Gökhan Gül, Yunus Oktay Atalay

Çeşitli cerrahi ve tıbbi hastalıklar sonucu gelişebilen ve bir klinik acil olan şok, oksijen sunumunun azalması ve/veya oksijen tüketiminin artması sonucu hücresel düzeyde doku hipoksisi olarak tanımlanmaktadır. Şokun etkileri başlangıçta geri dönüşümlüdür ancak hızla geri dönüşümsüz bir hâle gelip multiorgan yetmezliğine ve ölüme neden olabilir. Bu bakımdan erken tanı ve tedavi çok önemlidir (1). Bu bölümde şokun tanımı, evreleri, tipleri tanımlanacak, tanı ve tedavisinden bahsedilecektir.

I. Şokun Tanımı ve Tipleri

Şok çoğunlukla dolaşım sal yetmezlikten (hipotansiyon, doku perfüzyonunun azalması) kaynaklanır. Doku kanlanmasındaki azalma ile dokuya oksijen sunumu azalır, hücre enerji metabolizması değişir ve sonuç olarak doku hasarı başlar. Oksidatif metabolizma yerini anaerobik metabolik yola bırakır. Hücresel hipoksi, hücre membranı iyon pompasında disfonksiyon, intraselüler ödem, intraselüler içeriğin ekstraselüler alana kaçması ve intraselüler pH regülasyonunun bozulmasına neden olur. Bu biyokimyasal değişiklikler, sistemik asidoza ve endotelial disfonksiyona neden olur. Sonuç olarak bölgesel kan akımında azalma ortaya çıkar. Serum laktat düzeyinin artması hipoperfüzyon ve doku hipoksisinin bir göstergesidir (2,3).

BUNU BİLİYOR MUSUNUZ?

Şokun etkileri başlangıçta geri dönüşümlüdür ancak hızla geri dönüşümsüz bir hale gelip multiorgan yetmezliğine ve ölüme neden olabilir. Bu bakımdan erken tanı ve tedavi çok önemlidir.

Şokun 3 Evresi

Pre-şok evresi: Kompanse şok ya da kriptik şok olarak da adlandırılır. Azalmış doku perfüzyonuna kompensatuar yanıt ile karakterizedir. Başka bir sağlık problemi olmayan sağlıklı bireyde, hipovolemik şokun pre-şok/erken evresinde ortaya çıkan kompensatuar taşikardi ve periferik vazokonstriksiyon semptomatik bir seyire ne-

solüsyon infüzyonunun koagülasyon faktörlerinde ve plateletlerde dilüsyona neden olarak koagülopatiye neden olabileceği unutulmamalıdır (22-24). Ayrıca fazla sıvı replasmanı kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon gibi klinik durumlarda dekompanzasyona neden olarak hastanın genel durumunu daha da bozabilir. Travma hastalarında da kristaloid ve kolloidin birbirine üstünlüğü gösterilememiştir (25).

Travmatik şok resüsitasyonunda; ortalama arter basıncı penetran yaralanma var ise >65 mmHg, künt travma var ise >85 mmHg üzerinde, kalp atım hızı 60-100 atım/dk, oksijen satürasyonu $> \%94$, idrar çıkışı 0.5 ml/kg/saat olacak şekilde tutulmalıdır. Serum laktat düzeyi her saat başı değerlendirilmeli, laktat düzeyinin 2 mmol/L altında olması sağlanmalıdır. Asit baz defisitinin normal sınırlarda, mikst santral venöz oksijen basıncının $> \%70$ olması hedeflenir. Kan transfüzyonu yapılacak hastalarda mutlaka hasta kan grubu ile uyumlu, cross-match yapılmış kan ürünleri kullanılmalıdır. Transfüzyon güncel kılavuzlar rehberliğinde yapılmalıdır. (26, 27, 28).

Kaynaklar

1. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *New England Journal of Medicine*. 2013;369:1726-34.
2. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *New England Journal of Medicine*. 2013;369:840-51.
3. James JH, Luchette FA, McCarter FD, Fischer JE. Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet*. 1999;354:505-8.
4. Shoemaker WC. Temporal physiologic patterns of shock and circulatory dysfunction based on early descriptions by invasive and noninvasive monitoring. *New Horizons (Baltimore)*. 1996;4:300-18.
5. Tuchschildt JA, Mecher CE. Predictors of outcome from critical illness. Shock and cardiopulmonary resuscitation. *Critical Care Clinics*. 1994;10:179-95.
6. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Critical Care Medicine*. 2003;31:1250-6.
7. Del Portal da Shofer F, Mikkelsen ME, Dorsey PJ, Gaieski DF, Goyal M et al. Emergency department lactate is associated with mortality in older adults admitted with and without infections. *Academic Emergency Medicine*. 2010;17:260-8.
8. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Hari MS, Annane D, Bauer M et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801-10.
9. Rodgers KG. Cardiovascular shock. *Emerg Med Clin North Am* 1995; 13:793., Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *New England Journal of Medicine*. 2013;369:1726-34.
10. American College of Surgeons. Advanced Trauma Life Support (Student Manual). American College of Surgeons. 1997.
11. Annane D, Siami S, Jaber S, Martin C, Elatrous S, Declère AD et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *JAMA* 2013;310:1809-17.

12. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *New England Journal of Medicine*. 2004;350:2247-56.
13. Bellomo R, Morimatsu H, French C, Cole L, Story D, Uchino S et al. Tehi effects of saline or albumin resuscitation on acid-base status and serum electrolytes. *Critical Care Medicine*. 2006;34:2891-7.
14. SAFE Study Investigators, Finfer S, McEvoy S, Bellomo R, McArthur C, Myburgh J et al. Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis. *Intensive Care Medicine*. 2011;37:86-96.
15. SAFE Study Investigators, Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, Australian Red Cross Blood Service, et al. Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *New England Journal of Medicine*. 2007;357:874-84.
16. Schierhout G, Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials. *British Medical Journal*. 1998;316:961-4.
17. Wilkes MM, Navickis RJ. Patient survival after human albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Annals of Internal Medicine*. 2001;135:149-64.
18. Morgan TJ. The meaning of acid-base abnormalities in the intensive care unit: part III - effects of fluid administration. *Critical Care*. 2005;9:204-11.
19. O'Dell E, Tibby SM, Durward A, Murdoch IA. Hyperchloremia is the dominant cause of metabolic acidosis in the postresuscitation phase of pediatric meningococcal sepsis. *Critical Care Medicine*. 2007;35:2390-4.
20. Gheorghe C, Dadu R, Blot C, Barrantes F, Vazquez R, Berianu F et al. Hyperchloremic metabolic acidosis following resuscitation of shock. *Chest*. 2010;138:1521-2.
21. McIlroy DR, Kharasch ED. Acute intravascular volume expansion with rapidly administered crystalloid or colloid in the setting of moderate hypovolemia. *Anesthesia & Analgesia*. 2003;96:1572-7.
22. Brown JB, Cohen MJ, Minei JP, Maier RV, West MA, Billiar TR et al. Goal-directed resuscitation in the prehospital setting: a propensity-adjusted analysis. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2013;74:1207-12.
23. Neal MD, Hoffman MK, Cuschieri J, Minei JP, Maier RV, Harbrecht BG et al. Crystalloid to packed red blood cell transfusion ratio in the massively transfused patient: when a little goes a longway. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2012;72:892-8.
24. Duchesne JC, Heaney J, Guidry C, McSwain N Jr, Meade P, Cohen M et al. Diluting the benefits of hemostatic resuscitation: a multiinstitutional analysis. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2013;75:76-82.
25. Perel P, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012;CD000567.
26. Bilkovski RN, Rivers EP, Horst HM. Targeted resuscitation strategies after injury. *Current Opinion in Critical Care*. 2004;10:529-38.
27. Garcia A. Critical care issues in the early management of severe trauma. *Surgical Clinics of North America*. 2006;86:1359-87.
28. Schreiber MA, Meier EN, Tisherman SA, Kerby JD, Newgard CD, Brasel K et al. A controlled resuscitation strategy is feasible and safe in hypotensive trauma patients: results of a prospective randomized pilot trial. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2015;78:687-97.

2. Basım

DELTA DVP-PLC SERİSİ PROGRAMLAMA VE OTOMASYON

Öğr. Gör. Seyit Ahmet İnan
Doç. Dr. Koray Özsoy



DELTA DVP-PLC SERİSİ PROGRAMLAMA VE OTOMASYON

Öğr. Gör. Seyit Ahmet İnan - Doç. Dr. Koray Özsoy

Yayın No.: 3145
Mühendislik/Teknik No.: 322
ISBN: 978-625-406-855-3
E-ISBN: 978-625-406-856-0
Basım Sayısı: 2. Basım, Ekim 2024

© Copyright 2024, NOBEL AKADEMİK YAYINCILIK EĞİTİM DANIŞMANLIK TİC. LTD. ŞTİ. SERTİFİKA NO.: 40340
Bu baskının bütün hakları Nobel Akademik Yayıncılık Eğitim Danışmanlık Tic. Ltd. Şti.ne aittir.
Yayınevinin yazılı izni olmaksızın, kitabın tümünün veya bir kısmının elektronik, mekanik ya da fotokopi yoluyla basımı, yayımı, çoğaltımı ve dağıtımı yapılamaz.
Nobel Akademik Yayıncılık, 2011 yılından beri "tanınmış uluslararası yayınevi" statüsündedir.

Genel Yayın Yönetmeni: Nevzat Argun -nargun@nobelyayin.com-
Genel Yayın Koordinatörü: Gülfem Dursun -gulfem@nobelyayin.com-

Sayfa Tasarım: Hamide Yalçın Karakaya -hamide@nobelyayin.com-
Redaksiyon: Buse Gamze Çeliktaş -buse@nobelyayin.com-
Görsel Tasarım Uzmanı: Mehtap Bayraktar Asiltürk -mehtap@nobelyayin.com-

Kütüphane Bilgi Kartı

İnan, Seyit Ahmet, Özsoy, Koray.

DELTA DVP-PLC SERİSİ PROGRAMLAMA VE OTOMASYON / Seyit Ahmet İnan - Koray Özsoy

1. Basım. XII + 164 s. 16,5x24 cm. Kaynakça var, dizin yok.

ISBN: 978-625-406-855-3

E-ISBN: 978-625-406-856-0

1.PLC, 2. Programlanabilir Denetleyiciler, 3. Delta, 4. Otomasyon, 5. HMI

Genel Dağıtım

ATLAS AKADEMİK BASIM YAYIN DAĞITIM TİC. LTD. ŞTİ.

Adres: Bahçekapı Mh. 2465 Sk. Oto Sanayi Sitesi No:7 Bodrum Kat, Şaşmaz/ANKARA

Telefon: +90 312 278 50 77 - **Faks:** 0 312 278 21 65

Sipariş: siparis@nobelyayin.com- **E-Satış:** www.nobelkitap.com - esatis@nobelkitap.com
www.atlaskitap.com - info@atlaskitap.com

Dağıtım ve Satış Noktaları: Alfa, Kırmızı Kedi, Arkadaş, D&R, Dost, Kika, Kitapsan,
Nezih, Odak, Pandora, Prefix, Remzi Kitabevleri, Yeryüzü Dağıtım

Baskı ve Cilt: Ada Matbaacılık Yayın San. Tic. Ltd. Şti. Sertifika No.: 44093

ASO 1. Organize Sanayi Bölgesi Anadolu Cad. No:4 Sincan/ANKARA

Teknolojinin ilerlemesi ile birlikte insan ve makina gücü arasındaki ayırım gittikçe artmış olup, insan kas gücünün payı azalmıştır. 1980 yıllarında ortaya çıkan Endüstri 3.0 ile birlikte Programlanabilir Mantık Denetleyiciler (Programmable Logic Controller-PLC) ile otomasyon üretim alanında yeni bir devrim oluşturmuştur. PLC endüstri otomasyon elektromekanik kumanda sistemlerinde kullanılan giriş/çıkış birimleri ve seri haberleşme arabirimleri içinde bulunduran, kontrol yapısına uygun belirli bir program altında çalışan bir bilgisayardır. Yapısında bulunan birçok giriş ve çıkış birimi ile cihazları kontrol edebilir. Gelişen mikroişlemci teknolojisi sayesinde PLC'lerin kullanımı kolaylaşmıştır. Ayrıca PLC'ler daha kolay programlanabilir arayüze sahip olması ve birden çok cihazlara farklı işlemlerin gerçekleştirilebilmesinden dolayı endüstride en çok tercih edilen bir ürün hâline gelmiştir. İmalat sanayi, tarım, enerji üretimi, kimya sanayi vb. endüstrinin tüm alanlarında PLC kullanımı gittikçe artmaktadır. PLC'ler havalandırma ve soğutma tesislerinde, paketleme ve ambalajlama tesislerinde, taşıma tesislerinde, otomobil endüstrisi, petrol dolmu ve yıkama tesislerinde, çimento sanayinde, klima ve asansör tesislerinde, aydınlatma ve vinç tesislerinde, imalat, tarım, tekstil ve her türlü makinelerde, elektro pnömatik-hidrolik sistemlerde ve robot tekniğinde kullanılmaktadır.

Dünya üzerinde birçok PLC modeli ve markası kullanılmaktadır. Farklı markanın PLC'leri kendilerine göre bir işletim sistemi yüklerler. Piyasada üretilen ve satışa sunulan PLC markalarının performansları ve özellikleri değişiklik göstermektedir. Kitap içerisinde temel ve ileri seviye açıklayıcı doküman ve uygulama örneği bulunan, ürün eğitimlerinin ücretsiz olması, PLC ile PC arasında haberleşme sorunu yaşanmadığı için Delta marka "Delta PLC SX2" modeli tercih edilmiştir.

Kitap, mesleki ve teknik eğitim veren orta ve yükseköğretim kurumlarındaki öğrenciler için kaynak olması düşünülerek hazırlanmıştır. Kitap; PLC'ye giriş, temel seviye komutları, zamanlayıcılar, sayıcılar, özel hafıza bitleri, karşılaştırma komut-

ları, aritmetik işlemler, analog dijital dönüştürücü (ADC), pnömatik, operatör paneleri bölümlerinden oluşmaktadır. Her bir bölüm uygulama örnekleri akademik bir dille ele alınmıştır. Kitap, PLC konusunda daha önceden hiçbir bilgisi olmayan bireyleri başlangıç düzeyinden alarak ileri düzeye kadar getirecek biçimde hazırlanmıştır. Kitapta her bölüm, doyurucu örnekler ile işlenmiştir. Önemli bilgiler, çizelgeler ve şekiller bir araya getirilerek teknik elemanların yararlanabileceği bir kaynak olarak hazırlanmıştır. Kitap; elektrik-elektronik, mekatronik, bilgisayar ve makine teknolojilerinde eğitim gören öğrenciler ve bu alanlarda çalışan mühendisler için hazırlanmıştır. Kitabın okuyucularına, akademiye ve bilime yararlı olacağını umuyoruz.

Saygılarımızla...

Öğr. Gör. Seyit Ahmet İnan, Doç. Dr. Koray Özsoy

Ekim, 2024

Sevgili Okuyucular,

Sayın Öğr. Gör. Seyit Ahmet İnan, Doç. Dr. Koray Özsoy hazırlamış olduğu bu değerli araştırmasında Delta ürünlerini seçtiği için Delta Electronics Türkiye ekibi olarak kendilerine teşekkür ediyoruz.

Günümüzde Endüstriyel Otomasyon alanında yönetim, haberleşme, kontrol ve saha ekipmanları seviyelerinde ürünlerin teknolojik olarak gelişimi hızlı bir şekilde devam ediyor ve tüm bu seviyelerdeki cihazlar IoT (Nesnelerin İnterneti) çözümleri ile entegre olacak bir mimariyle dizayn ediliyor.

Kontrol seviyesindeki en önemli ürün grubu ise; farklı tip uygulama ihtiyaçlarına göre kompakt, orta ve gelişmiş seviyelerdeki PLC ürün grubudur. PLC programlama konusunda da hazır programlama dillerinin yanı sıra, firmaların kendi geliştirdikleri yazılımlar da kullanıcı kolaylığını ve hızlı programlamayı göz önüne alarak geliştirilmektedir.

Otomasyon alanında ürünlerin teknolojik seviyesindeki ilerlemeye paralel olarak; yazılım konusunda faaliyet gösteren mühendisler için de uygulama bilgisi ile birlikte programla konusundaki sürekli gelişim önem arz etmektedir. Otomasyon alanında faaliyet gösteren biz ve benzeri firmaların da; bu alanda sunmuş oldukları eğitim setleri, düzenledikleri teknik eğitimler ve bu tarz detaylı dokümanların hazırlanmasına verilen desteklerin hem hâlihazırda bu alanda çalışan uzmanlar hem de üniversite eğitimindeki öğrencilerimizin gelişimine büyük katkıda bulunacağını düşünmekteyiz.

İyi okumalar.

Mehmet Sönmez
Ülke Müdürü
Endüstriyel Otomasyon İş Birimi
Delta Electronics Türkiye

ÖN SÖZ.....	iii
-------------	-----

BÖLÜM 1

PROGRAMLANABİLİR MANTIK DENETLEYİCİLER (PLC) KONTROL SİSTEMLERİNE GİRİŞ

1.1. GİRİŞ	1
1.2. PROGRAMLANABİLİR MANTIK DENETLEYİCİLER (PLC).....	2
1.3. PROGRAMLANABİLİR MANTIK DENETLEYİCİLER ANA BİRİMLERİ	6
1.3.1. Merkezî İşlem Birimi (Central Processing Unit-CPU)	6
1.3.2. Giriş/Çıkış Birimi (Input/Output-I/O)	8
1.3.3. Programlayıcı Birimi.....	10
1.4. PROGRAMLANABİLİR MANTIK DENETLEYİCİLER KLASİK KUMANDA İLE KARŞILAŞTIRILMASI	13
KAYNAKLAR	15

BÖLÜM 2

PLC TEMEL SEVİYE KOMUTLARI

2.1. GİRİŞ	17
2.2. PLC PROGRAM YAZILIM DİLLERİ	19
2.2.1. Merdiven Diyagramı (Ladder Diyagramı).....	20
2.2.2. SFC Programlama (Sıralı Çalışma)	21
2.2.3. Deyim Listesi (STL)	22
2.3. RÖLE TİPİ GİRİŞ KOMUTLAR	22
2.3.1. Normalde Açık Kontak (NA)	22
2.3.2. Normalde Kapalı Kontak (NC)	23
2.3.3. Yükselen ve Düşen Kenar Tetikleme Kontakları.....	23

2.4. RÖLE TİPİ ÇIKIŞ KOMUTLAR	24
2.4.1. OUT ve END KOMUTU	24
2.4.2. ALT KOMUTU	25
2.4.3. SET, RST ve ZRST TEMEL SEVİYE KOMUTLARI	26
KAYNAKLAR	41

BÖLÜM 3

PLC ZAMANLAYICILAR (TIMERS)

3.1. GİRİŞ	43
3.2. PLC'DE ZAMANLAYICILAR	43
KAYNAKLAR	54

BÖLÜM 4

PLC SAYICILAR (COUNTERS)

4.1. GİRİŞ	55
4.2. PLC'DE SAYICILAR	55
KAYNAKLAR	71

BÖLÜM 5

PROGRAMLANABİLİR DENETLEYİCİLER (PLC) ÖZEL HAFIZA ALANLARI

5.1. GİRİŞ	73
5.2. ÖZEL HAFIZA ALANLARI (SPECIAL MEMORY)	73
5.2.1. PLC UYGULAMA DURUMLARI ÖZEL HAFIZA BİTLERİ	74
5.2.1.1. M1000 ve M1001 Özel Hafıza Biti.....	75
5.2.1.2. M1002 ve M1003 Özel Hafıza Biti.....	75
5.2.1.3. M1004 Özel Hafıza Biti.....	76
5.2.1.4. M1008 Özel Hafıza Biti.....	76
5.2.1.5. M1009 Özel Hafıza Biti.....	76
5.2.1.6. M1010 Özel Hafıza Biti.....	76
5.2.2. PLC Darbe Sinyalleri (Clock Pulsleri) Özel Hafıza Bitleri	78
5.2.2.1. M1011 Özel Hafıza Biti.....	79
5.2.2.2. M1012 Özel Hafıza Biti.....	79
5.2.2.3. M1013 Özel Hafıza Biti.....	79
5.2.2.4. M1014 Özel Hafıza Biti.....	80
KAYNAKLAR	81

BÖLÜM 6

PLC KARŞILAŞTIRMA TEMEL KOMUTLAR

6.1. GİRİŞ	83
6.2. KONTAK İÇİ KARŞILAŞTIRMA.....	83
6.3. MOV KOMUTU	87
6.4. CMP KARŞILAŞTIRMA KOMUTU	90
KAYNAKLAR	92

BÖLÜM 7

PLC İLE ARİTMETİK İŞLEMLER

7.1. GİRİŞ	93
7.2. TOPLAMA (ADD) KOMUTU	93
7.3. ÇIKARMA (SUB) KOMUTU	95
7.4. ÇARPMA (MUL) KOMUTU	96
7.5. BÖLME (DIV) KOMUTU	97
7.6. KAREKÖK ALMA (SQR) KOMUTU.....	100
7.7. ARTTIRMA (INC) KOMUTU	102
7.8. AZALTMA (DEC) KOMUTU.....	103
KAYNAKLAR	104

BÖLÜM 8

PROGRAMLANABİLİR DENETLEYİCİLER (PLC) İLE
ANALOG DİJİTAL DÖNÜŞTÜRME (ADC)

8.1. GİRİŞ	105
8.2. SICAKLIK ÖLÇÜMÜ VE ANALOG SAYISAL DÖNÜŞTÜRME (ADC)	106
8.3 PLC ADC AYGIT ADRESLERİ.....	109
8.4 A/D PLC BAĞLANTISI.....	110
8.5 A/D LADDER DİYAGRAMI.....	110
KAYNAKLAR	114

BÖLÜM 9

PLC İLE GERÇEK ZAMAN SAATİ (RTC)

9.1. GİRİŞ	115
9.2. GERÇEK ZAMAN SAATİ (RTC) ÖZEL VERİ ALANLARI VE ÖZEL HAFIZA BİTLERİ ..	115
9.3. GERÇEK ZAMAN SAATİNİ OKUMA (TRD) KOMUTU	117

9.4. GERÇEK ZAMAN SAATİNİ YAZMA (TRW) KOMUTU	119
9.5. GERÇEK ZAMAN SAATİ KARŞILAŞTIRMA (TZCP) KOMUTU	123
KAYNAKLAR	124

BÖLÜM 10

PLC İLE PNÖMATİK UYGULAMALARI

10.1. GİRİŞ	125
10.2. PNÖMATİK SİSTEMLER	125
10.2.1. Pnömatik Sistem Tanımı	125
10.2.2. Pnömatik Sistem Elemanları	126
10.3. TASNİFLEME UYGULAMASI	128
10.3.1. A- Depo (Piston1).....	128
10.3.2. B-Döner (Rotary) Vakumlu Taşıyıcı	129
10.3.3. C-Dikey Taşıyıcı Asansör (Piston2)	129
10.3.4. D-Hava Rayı	130
10.3.5. E-Konveyör Ayırıcı Bant	130
10.4. TASNİFLEME UYGULAMASI PLC PROGRAMLAMASI	131
10.4.1. AYGITLAR	132
10.5. TASNİF UYGULAMASI MODÜLLERİNİN FLUIDSIM PROGRAMI İLE ÇİZİMLERİ... 132	
10.5.1 Tasnif Uygulaması M1 Modülü	132
10.5.1.1. A-Tasniflenecek Ürün Deposu	132
10.5.1.2. B-Döner Taşıyıcı	133
10.5.2. Tasnif Uygulama M2 Modülü	134
10.5.2.1. C-Dikey Taşıyıcı Asansör.	134
10.5.2.2. D-Hava Rayı.....	135
10.5.3. Tasnif Uygulama M3 Modülü	136
10.5.3.1. E-Konveyör Taşıyıcı Bant ve Malzeme Tanıma	136
10.6. TASNİF UYGULAMASI İÇİN PLC SFC PROGRAMLAMASI	137
TEŞEKKÜR	140
KAYNAKÇA	140

BÖLÜM 11

PLC İLE OPERATÖR PANELLERİ – HMI

11.1. GİRİŞ	141
11.2. DELTA OPERATÖR PANELİ ÖZELLİKLERİ	141
11.3. DELTA OPERATÖR PANEL PROGRAMLAMA EDİTÖRÜ	143

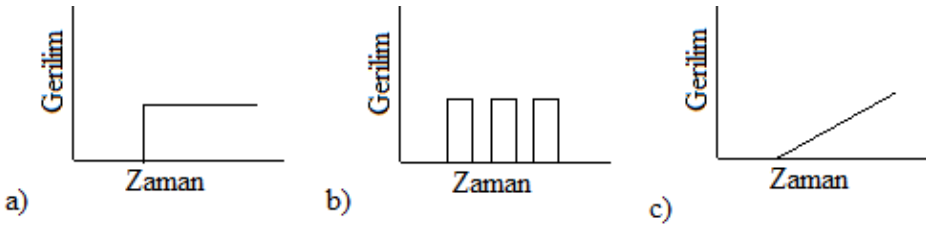
11.4. DELTA OPERATÖR PANEL (HMI) ELEMENTLERİ	144
11.4.1. BUTON	144
11.4.2. SAYAÇ	147
11.4.3. BAR	147
11.4.4. BORU	148
11.4.5. PASTA DİLİMİ	149
11.4.6. GÖSTERGELER.....	149
11.4.7. DATA GÖSTER ve DATA GİR	152
KAYNAKLAR	161
ÖZ GEÇMİŞLER	
Öğr. Gör. Seyit Ahmet İnan	163
Dr. Öğr. Gör. Koray Özsoy	163

PROGRAMLANABİLİR MANTIK DENETLEYİCİLER (PLC) KONTROL SİSTEMLERİNE GİRİŞ

1.1. GİRİŞ

Teknolojinin ilerlemesi ile birlikte insan ve makina gücü arasındaki ayırım git-tikçe artmış olup, insan kas gücünün payı azalmıştır. 1980 yıllarında ortaya çıkan Endüstri 3.0 ile birlikte programlanabilir mantık denetleyiciler (PLC) ile otomasyon üretim alanında yeni bir devrim oluşturmuştur. Günümüzde teknoloji hızla ilerle-mekte ve paralel olarak kullanılan sistemler de değişmektedir. Bu değişim tasarımı kolay, ekonomik, hızlı tepkili sistemi elde etmeye yönelik olmaktadır [1].

PLC'ler röleler ve elektromekanik adımlama aygıtlarının yerine geçen işlevleri gerçekleştirmek için programlanabilen mikroişlemci tabanlı özel amaçlı bilgisayar-dır. 1970 yılında piyasaya çıktığı zaman, amaç budur. Bir programlanabilir mantık denetleyici (Programmable Logic Controller – PLC), hafızasına yüklenen program akışı dâhilinde analog veya dijital sinyal girişlerini (Şekil 1.1), okuyup programda istenen denetim işaretlerini üreten ve çıkışa aktaran özel amaçlı bir mikrobilgisaya-yardır [2].



Şekil 1.1. PLC Zaman Grafiği [3]

Hızlı gelişen endüstri uygulamalarında yaygın olarak kullanılan PLC cihazları ile yapılan endüstriyel otomasyon uygulamaları röleli ve PC kontrollü sistemlere göre çok ekonomik ve hızlıdır. Endüstriyel otomasyon sistemleri, en küçük biriminin amaca uygun çalışmasını düzenlediği gibi, bütün üretim sistemleri arasında veri iletişimi imkânı sağlayarak daha üst düzeyde yönetim ve planlama için gerekli bilgi

- PLC ile kontrol sisteminin dezavantajı ise elektromanyetik alan etkisinde kullanılabilirler. Bu nedenle gerekli önlemler alınarak elektriksel gürültüden arındırılabilir. Ancak klasik kumanda sistemleri elektromanyetik alan ve gürültüden çok fazla etkilenmezler.

KAYNAKLAR

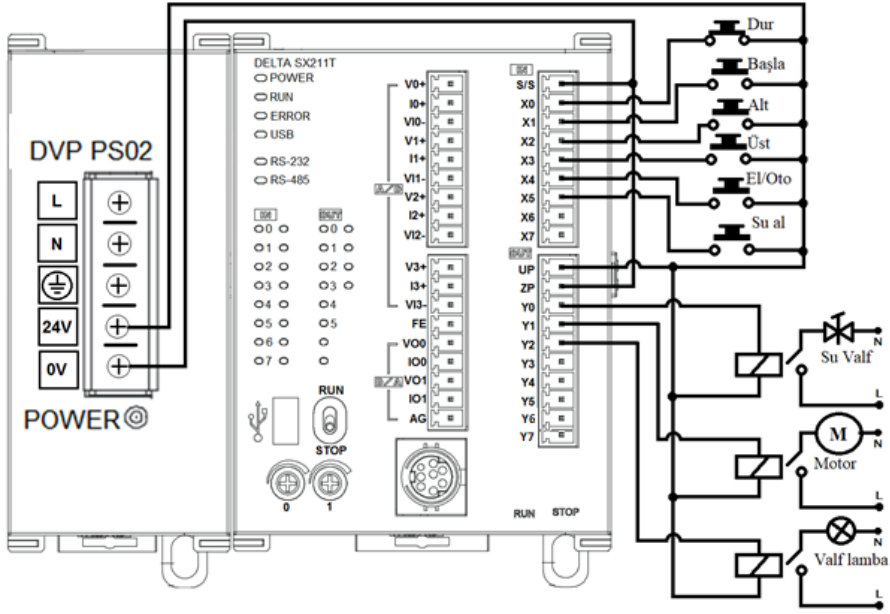
- [1] Coşkun, İ., Yücedağ, İ. (1998). PLC ve PLC İle Rotoru Sargılı Asenkron Motora Yol Verme. Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 2 (2), 121-128.
- [2] Ekinci M., Atilla M., (2013). PLC Kontrollü Fındık Boy Ayırma ve Paketleme, Bitirme Tezi, Danışman Prof. Dr. A.Sefa Akpınar, Karadeniz Teknik Üniversitesi.
- [3] Bolton, W. (2015). Programmable logic controllers. Newnes.
- [4] Kurtalan S.,(1999), PLC ile Endüstriyel Otomasyon, Birsen Yayınevi, İstanbul.
- [5] Çolak, İ., Bayındır, R., Kuruşçu, S. (2007). PLC Kontrollü Asansör Eğitim Seti Tasarımı ve Uygulaması, Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fen Bilimleri Dergisi, 23 (1), 86-94.
- [6] Birok, E. (2013). Yüksek Mertebeden Teorik Bir Sistemin S7-300/400 Tipi Plc İçin Sayısal Benzetim ile Dijital Pıd Kontrolör Tasarımı (Master's thesis, Kocaeli Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü).
- [7] PLC nedir? <https://maker.robotistan.com/plc-nedir-plc-programlama-teknikleri-ve-ozellikleri/> , Erişim Tarihi: 13/07/2020.
- [8] Ken Ball. The Dawn of the Programmable Logic Controller (PLC) PulseSpring Edition 2015, <https://www.automation.com/en-us/articles/2015-2/the-dawn-of-the-programmable-logiccontroller-plc> , Erişim Tarihi: 13/07/2020.
- [9] MEGEP Ders Notları, PLC Endüstriyel Otomasyon http://www.megep.meb.gov.tr/mte_program_modul/moduller_pdf/Plc%20Programlama%20%20%28end%C3%BCstriyel%20Otomasyon%29.pdf, Erişim Tarihi: 13/07/2020.
- [10] DeltaTurkey, <http://destek.delta-turkey.com/viewtopic.php?f=54&t=1585> Erişim Tarihi: 13/11/2020.
- [11] PLC, <https://diyot.net/plc/> , Erişim Tarihi: 13/07/2020.
- [12] Korkmaz O., Kaşığıcı O., Karaman O., Tekay Ş. M. (2013). Sıvı Karışım ve Dolu Otomasyonu, Bitirme Tezi, Danışman Prof. Dr. A.Sefa Akpınar, Karadeniz Teknik Üniversitesi.
- [13] Alagöz, M., (2008). Trafo Merkezlerinin PLC Üzerinden Uzaktan Kontrolü, Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İzmir.
- [14] Akarcan, B.,(1999). Enerji Dağıtım Sistemlerinin Bilgisayar Destekli İzlenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi. Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [15] PLC Genel Özellikleri, <https://www.frmtr.com/otomasyon-and-plc-sistemleri/1527150-plc-genel-ozellikleri.html>, Erişim Tarihi: 13/07/2020.
- [16] Aydoğan, T., Özgün, M. E., Karaahmetoğlu, S. (2009). Siemens Simatic S7-200 Cpu 224 Model Plc Kontrollü Asansör. Uluslararası Teknolojik Bilimler Dergisi, 1(1), 1-9.
- [17] Çakır, A., Çalış, H., Dandıl, E.(2009). PLC Tabanlı Dinamik Trafik Sinyalizasyon ve Araç Hız Ölçüm Sistemi. Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 13 (1), 101-107.

- [18] Eriş, O. (2011). Bir Demiryolu Anlaşman Sisteminin Plc ile Gerçeklenmesi (Doctoral dissertation, İTÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü).
- [19] Murat, A. Y. A. Z., Erhan, K., Özdemir, E., Çilliyüz, Y. (2014). Animasyon Tabanlı PLC ve Operatör Panel Eğitim Seti. Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fen Bilimleri Dergisi, 30 (3), 156-161.
- [20] Özcan M., Özkan A., (2004), Otomasyon sistemlerinde PLC uygulamaları, Birsen Atlas, İstanbul, 24-28.
- [21] Rafat, O. F. (2010). PIC16F877 Mikrodenetleyicisi ile Bir PLC Tasarımı (Doctoral Dissertation, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü).
- [22] Programmable Logic Controller (plc) 8.1 the Structure and Features of Programmable Logic Controller. Chapter 8 https://pdfs.semanticscholar.org/6bc6/5f2e7083f8bef609b0303948ffbda992c4e4.pdf?_ga=2.93398813.1463057387.1591649861-412467842.1589802265, Erişim Tarihi: 13/07/2020.
- [23] Öcalan G., (2005). Koruma Rölesi Fonksiyonlarının PLC ve SCADA Kullanılarak Gerçekleştirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Elazığ.
- [24] Eryürek, Y. (2008), Abdi İbrahim İlaç Maslak Plaza Enerji Otomasyonu Uygulaması, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2008.
- [25] Uğur, N., (1995). “KOSGEB Programlanabilir Kontrolcüler (PLC) Temel Bilgi”, Yayın No: 15, Ankara Eğitim Merkezi.
- [26] Arifoğlu B., Beşer E. (2014). “Otomasyon Sistemleri Ders Notları”, Kocaeli Üniversitesi,
- [27] I. K. Ji, Y. Dong, Y. Lee, J. Lyoul, Reliability Analysis Safety Programmable Logic Controller, SICE-ICASE International Joint Conference, Kore, 18-21, 18 Ekim 2006.
- [28] R. Alae, M. M. Negm, M. Kassas, A PLC Based Power Factor Controller for a 3-Phase Induction Motor, IEEE Industry Applications Conference, İtalya, 1065-1071, 10 Aralık 2000.
- [29] Oğuzay, E. (2007). Programlanabilir lojik kontrolör (PLC) eğitimi için bir simülasyon tasarımı (Master's thesis, Maltepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü).
- [30] Bayındır, R., Vadi, S. (2011). Endüstriyel Otomasyonda Siemens Simatic S7-300 PLC'nin Kullanımı. In 6th International Advanced Technologies Symposium, 16-18 May 2011 Elazığ.

2.1. GİRİŞ

PLC, her bir cihazı teker teker çalıştırmak ve her bir cihaz için farklı bir sistem oluşturmak ve her sistemin başına bir insan yerleştirmek veya program kurmak yerine bir cihaz ile bütün sistemi kontrol etme ihtiyacından ortaya çıkmış bir mantıksal denetleyicidir. PLC girişlerinden gelen bilgileri Merkezî İşlem Birimi (CPU)'da yazılan programı işleyerek çıkışına bağlı olan cihazları çalıştırabilen programlanabilir cihazlardır. PLC'ler programlanırken çoğunlukla **merdiven diyagram (ing. ladder logic)** adı verilen açık ve kapalı anahtar sembollerinden oluşan bir programlama dili kullanılır [1]. PLC programlama ile ilgili bilmemiz gereken en önemli konulardan biri ise her markaya ait PLC'nin programlama arayüzü farklıdır. Örneğin Delta marka bir PLC için “**WPLsoft**” isimli geliştirme programını kullanmanız gerekirken, Siemens PLC'ler ile çalışıyorsanız “**TIA Portal**” isimli yazılma ihtiyacımız olacaktır.

PLC modeli ve markası ne olursa olsun genel olarak PLC içerisinde bulunan giriş çıkış röleleri, yardımcı röleler, zaman röleleri, sayıcılar, özel hafıza bitleri vb. elemanların adresleme işlemleri yapılması gerekmektedir. PLC'ye giriş buton, sensör vb. elemanlar bağlanır. PLC çıkışlarına ise röle, valf, motor vb. elemanlar bağlanır. PLC'de giriş ve çıkışlar kendilerine ayrılmış 8 bitlik byte alanları ile adreslenir. Yardımcı röle (M hafıza alanları) programlama sürecinde işlemlerin kolaylıkla yapılması için ara işlem sonuçların saklanabileceği belirli bir byte alandan oluşmaktadır. Çizelge 2.1'de Delta PLC'de giriş, çıkış, dâhili bit, zamanlayıcı, sayıcı, data register ve dolaylı adresleme PLC özel semboller gösterilmiştir.



Şekil 2.33. PLC Bağlantı Şeması

KAYNAKLAR

- [1] <https://maker.robotistan.com/plc-nedir-plc-programlama-teknikleri-ve-ozellikleri/>
- [2] DeltaTurkey, <http://destek.delta-turkey.com/viewtopic.php?f=54&t=1585> Erişim Tarihi: 13/11/2020.
- [3] <https://www.elektrikport.com/teknik-kutuphane/en-populer-4-plc-programlama-dili/21166#ad-image-0>
- [4] Temel Seviye PLC Eğitim notları, Faruk Gündüz, Otomasyon Akademisi,
- [5] Dilşad Engin, Programlanabilir Denetleyiciler Uygulamaları, Ege Üniversitesi, Ege MYO Ders notları
- [6] <http://www.derstagram.com/delta-plc-sfc-ve-stl-programlama/>
- [7] <http://www.ulusotomasyon.com/delta-plc-egitimi>
- [8] Oğuzay Engin, Programlanabilir Lojik kontrolör (PLC) eğitimi için bir simülasyon tasarımı, Yüksek Lisans Tezi, Maltepe Üniversitesi, Bilgisayar Mühendisliği, 2007.
- [9] Doğru İsmail, DENİZLİ ŞEHİT ÖĞRETMEN YUSUF BATUR ANADOLU MESLEK LİSESİ ENDÜSTRİYEL OTOMASYON TEKNOLOJİLERİ ALANI Ders notları, 2017
- [10] PLC Temel Komutlar, 2020, Anonim. <http://img.eba.gov.tr/919/051/e39/cd9/9d9/cb4/d33/977/c7a/7f1/584/837/7f8/9c4/002/919051e39cd99d9cb4d33977c7a7f15848377f89c4002.pdf?name=Delta%20PLC%20Temel%20Komutlar.pdf>
- [11] <http://destek.delta-turkey.com/viewtopic.php?t=254>

3.1. GİRİŞ

PLC cihazları, elektromekanik kumanda sistemlerinde zamanlayıcılar, sayıcılar, hafıza birimleri vb. tüm donanımları bünyesinde bulundurabilen, bilgisayarlar üzerinden program yapılabilen ve otomatik olarak kontrol eden, sayısal sistem esasına göre çalışan cihazlardır [1]. Endüstriyel bir cihaz olan PLC, ortamdaki fiziksel durumlardan daha az etkilenmekte ve daha az arıza ve bakıma gereksinim duymaktadır [2]. PLC’de zamanlayıcılar ise kullanıcının belirlediği zaman süresi değerine kadar sayan röledir.

3.2. PLC’DE ZAMANLAYICILAR

Endüstriyel otomasyon sistemlerinin PLC’lerin en yaygın kumanda devrelerinde kullanılmaktadır. Elektromekanik kumanda sistemleri, yardımcı röle veya kontaktör, zaman rölesi ve sayıcı gibi elemanlarla gerçekleşen devrelerdir [3]. PLC içerisinde zamana bağlı işlemlerin gerçekleştirilmesi için zamanlayıcı komutundan faydalanılır. PLC içerisindeki zaman röleleri genellikle klasik elektromekanik kumanda sistemlerindeki zaman röleleri gibi görev yapmaktadır [4].

Delta PLC’de zamanlayıcı komutu İngilizcesi “**TIMER**” olan kelimelerin “**TMR**” harflerinden oluşan komuttur. TMR komutunun önündeki koşul sağlandığında zamanlayıcı bobini saymaya başlayacaktır. Sayma işlemi ayarlanan süre değerine kadar zaman sayımı yapmaktadır. Ayarlanan süre sonunda kendi kontakları tıpkı bir röle gibi konum değiştirmektedir. TMR komutunun önündeki koşul sağlanmadığı zaman TIMER değeri “sıfır” (0) olacaktır. Böylece ilgili TIMER kontağı OFF olacaktır. Delta PLC’de zamanlayıcı 1 ms, 10 ms veya 100 ms’lik darbe (**ing. clock**) sinyaliyle sayma yapacak şekilde ayarlanabilir. Çizelge 3.1’de Delta PLC SX2 modelinde zamanlayıcıların özellikleri verilmiştir.

KAYNAKLAR

- [1] Bulgurcu, H., Şimşek, E., Basalak, A. 2012. İklimlendirme Soğutma Elektriği ve Kumanda Devreleri, ISKAV Teknik Kitaplar Dizisi, ISBN no: 978-605-61333-3-6, İstanbul.
- [2] Uzam, M., Gelen, G., Koç, İ. B., Aksebzeci, B. H. Ayrık Olay Kontrol Sistemlerinin Petri Ağları ile Tasarımı ve Programlanabilir Lojik Denetleyicilerle Gerçekleştirilmesi,
- [3] Kurtulan, S. 1999. “PLC ile Endüstriyel Otomasyon”, Birsen Yayınevi, İstanbul, Türkiye, 1-13.
- [4] Zaman röleleri, Erişim Tarihi 30/10/2020,
<http://www.otomasyonforum.com/index.php?PHPSESSID=dbapvmlpenf6bc3it3qiohpp50&topic=339.0>
- [5] Delta DVP PLC WPLSoft Yazılım Kullanma Kılavuzu, Erişim Tarihi: 30/10/2020,
<http://destek.delta-turkey.com/viewforum.php?f=20>
- [6] Çetin, R., 2005. “S7-200 PLC’lerle Otomasyon”, Recep Çetin, ISBN: 9752888399, Ankara, Türkiye, 2-218.

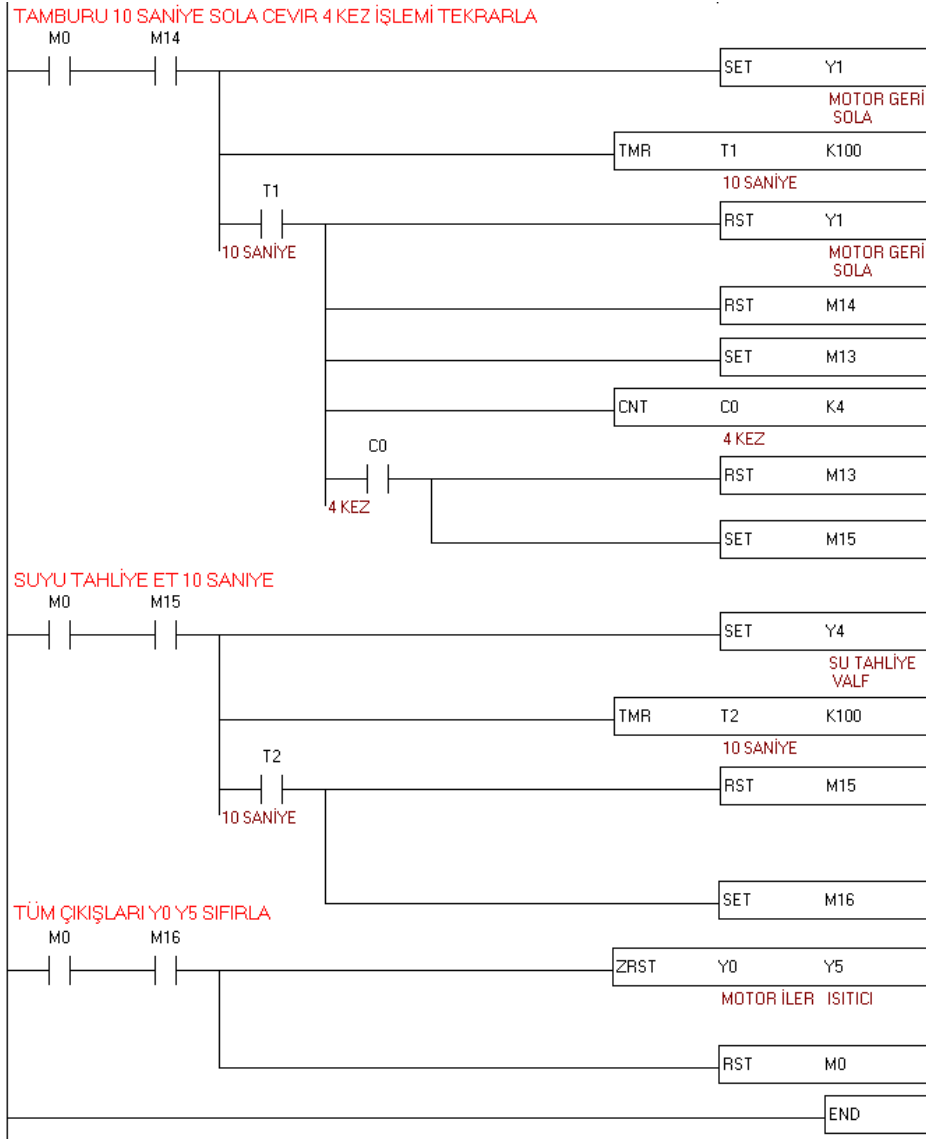
4.1. GİRİŞ

Bu bölümde, PLC ile sayıcılar anlatılacaktır. Sayıcı gelen darbeleri sayan cihazların genel adıdır. Sayıcı bir seri üretimde banttardan geçen ürün sayısını, herhangi bir kapalı döngü üretimin tur sayısını belirlemeye yarayan ve gerektiğinde bu sayı değeri kullanarak üretim işlemini durdurabilen cihazın adıdır [1]. Sanayi sektöründe, üretilen ürün/parça sayılarının belirlenmesi ya da bir işlemin tekrar sayısının tespiti genellikle sayıcılar kullanılır. Sayıcılar; zamanlayıcı sistemler, endüstriyel üretimde, depolamada ve daha birçok alanda kontrol ve süreç analizi için kullanılan cihazlardır.

4.2. PLC'DE SAYICILAR

Sayıcılar gelen darbelerin kaç kere olduğunu ve iş parçasının adetlerini belirlemek için kullanılan cihazların genel adıdır. Sayıcılar genellikle sayma girişlerine gelen sinyalin yükselen kenarlarını sayarlar. PLC'nin girişine uygulanan sinyal darbenin "1" ve "0"ın belirli sayısından sonra çıkışını "1" yapan elemanlardır. Sayma işlemi yukarıda olduğu gibi aşağıda da olabilir [2]. Endüstriyel otomasyon sistemlerinde sayıcılar genellikle endüktif, kapasitif yaklaşım ve optik sensörler ile kumanda edilir. Sayıcı bir seri üretimde banttardan geçen ürün sayısını, herhangi bir kapalı döngü üretimin tur sayısını belirlemeye yarayan ve gerektiğinde bu sayı değeri kullanarak üretim işlemini durdurabilen cihazın adıdır [1].

Delta PLC'de sayıcı komutu "Counter" ifadesinde yer alan "CNT" harflerinden oluşur. CNT komutunun önündeki koşul sağlandığında sayıcı değerinin üzerine bir (1) ekler. Sayıcı istenilen değere yani sayılan değer ayarlanan değere eşit olduğu zaman, ilgili sayıcı kontağı durumunu değiştirir. CNT komutunun önündeki koşul darbe sinyali sürekli geldiği zaman sayma işlemi sadece bir (1) artar, sürekli artmaz. CNT kontağı, RST komutu ile resetlenmedikçe ilk konumuna dönmez. Şekil 4.1'de CNT komutunun gösterimi ve kullanım örneği verilmiştir.



Şekil 4.13. Çamaşır Makinesi Otomasyonu İçin PLC Ladder Diyagramı

KAYNAKLAR

- [1] <https://www.mcu-turkey.com/plc-egitimi-5-sayicilar-counter/>
- [2] PLC, MEGEP ders notları, http://www.megep.meb.gov.tr/mte_program_modul/moduller_pdf/Plc%20Ve%20Montaj%C4%B1.pdf

- [3] Delta Industrial Automation Headquarters Delta Electronics DVP -ES2/EX2/SS2/SA2/SX2/SE&TP Operation Manual-Programming, www.deltaww.com
- [4] Doğru İsmail, DENİZLİ ŞEHİT ÖĞRETMEN YUSUF BATUR ANADOLU MESLEK LİSESİ ENDÜSTRİYEL OTOMASYON TEKNOLOJİLERİ ALANI Ders notları, 2017

PROGRAMLANABİLİR DENETLEYİCİLER (PLC) ÖZEL HAFIZA ALANLARI

5.1. GİRİŞ

Özel hafıza alanları CPU'nun işletim sistemi ve dâhili bazı özellikleriyle program arasında iletişim sağlayacak çeşitli kontrol fonksiyonlarını gerçekleştirmeyi sağlar. Özel hafıza alanlarına genellikle bit düzeyinde erişim sağlanır ve her bir özel hafıza biti özel bir görevi üstlenir [1]. Bu bitleri kullanarak PLC'nin marka ve modeline göre özel işlevlerinden yararlanılabilir. PLC program yazımında özel hafıza alanları ile program yazımı kolaylaşmaktadır. Özel hafıza alanları her biri değişik özelliklerde olup gerekli yerlerde bağımsız olarak kullanılabilirler [2].

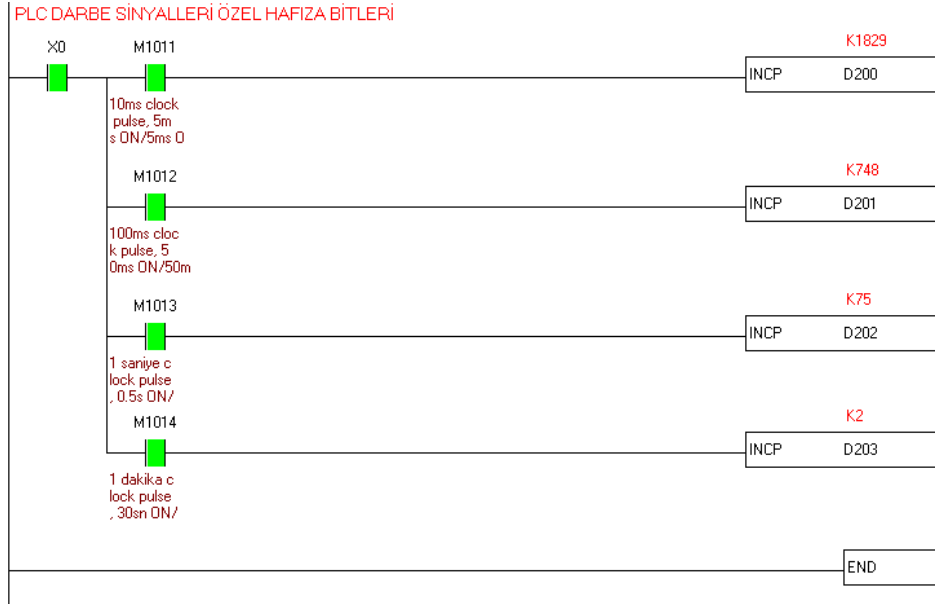
5.2. ÖZEL HAFIZA ALANLARI (SPECIAL MEMORY)

Özel hafıza bitlerine özel dâhili röleler de denilmektedir. Tanımlama olarak, özel hafıza bitleri olarak adlandırılrsa da bit, bayt, word ve double word olarak erişimi mümkündür. Kullanım açısından programlarda yardımcı olarak kullanılan "M" bitlerinden farkı yoktur. PLC'lerde özel hafıza bitler, enerji kesilmeden önce çalışan programın, enerji kesilip geldikten sonra kaldığı yerden devam etmesi için ya da zaman rölesi veya sayıcı uygulamalarında kullanılabilir. Bunların dışında PLC çalışma modunda olduğu sürece kapalı kontak veya bir tarama boyunca kapalı kontak olabilecek birçok bit ve kullanım alanı vardır [3].

Delta PLC'de özel hafıza alanları çalışma durumlarının tanımlanması ve denetimine ilişkin işlemler, donanım bilgileri, bellek durumu ile ilgili veriler bu alanlarda tutulur. Çizelge 5.1'de Delta PLC SX2 modelinde özel hafıza alanların özellikleri verilmiştir.

Çizelge 5.1: Delta PLC SX2 Modelinde Özel Hafıza Alanların Gösterimi [4]

Harf	Model (SX2)	Özellik	Hafıza Numarası	Kullanımı
M	Memory	Özel Amaçlı	M1000~M1999, 1000 Nokta, bazıları kilitleti	Özel hafıza alanları



Şekil 5.9. WPLSoft Programında Flip-Flop Uygulaması Ekran Görüntüsü

KAYNAKLAR

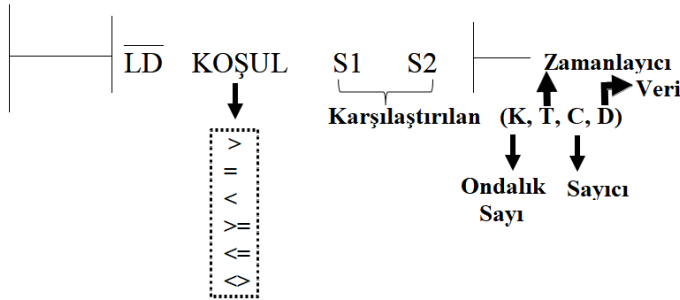
- [1] MEGEP PLC PROGRAMLAMA TEKNİKLERİ Ders notları, 2007
- [2] Cem Özdamar, Programlanabilir Lojik Kontrolörler (PLC) Teori & Uygulama, Birsen Yayınevi, ISBN: 975-511-332-0, Sayfa 171.
- [3] Özel Dâhili Röleler, <https://docplayer.biz.tr/37825169-Bolum-ozel-dahili-roleler-special-memory-sm.html> Erişim Tarihi: 08 Ekim 2020.
- [4] <https://www.kontrolkalemi.com/forum/konu/delta-%C3%96zel-b%C4%B0tler-ve-datalar.22994/> Erişim Tarihi: 08 Ekim 2020.
- [5] DVP-14SS 11R2/11T2 Programlanabilir Lojik Kontrolör Bilgi Dökümanı
- [6] Salman KURTULAN, PLC ile Endüstriyel Otomasyon, Birsen Yayınevi, 2010, ISBN: 978-975-511-200-6
- [7] Engin Altın, TiaPortal ile S7-1200 Programlama (Bölüm2/3)
- [8] DVP PLC Programming Manuel, http://www.deltaww.com/filecenter/Products/download/06/060301/Manual/DELTA_IA-PLC_DVP-ES2-EX2-SS2-SA2-SX2-SE-TP_PM_EN_20170426.pdf Erişim Tarihi: 08 Ekim 2020.
- [9] Zaman kontakları, <http://destek.delta-turkey.com/viewtopic.php?t=1686> Erişim Tarihi: 08 Ekim 2020.

6.1. GİRİŞ

Elektromekanik kumanda sistemlerinde karşılaştırma gerektiren değişik boyutlardaki veriler; küçüklük, büyüklük veya eşitlik durumuna göre karşılaştırılarak değerlendirilir. Delta PLC serilerinde karşılaştırma işlemleri kontak içi ve karşılaştırma komutları ile iki türlü yapılmaktadır. Bunlar kontak içi karşılaştırma ve CMP komutudur. Karşılaştırma işlemlerinde eşit ($=$), eşit-değil ($<>$), büyük ($>$), büyük eşit ($>=$), küçük ($<$), küçük eşit ($<=$) koşullarına göre değerlendirilir. Koşul sağlanıyorsa sonuç mantıksal 1, sağlanmıyorsa 0'dır. Karşılaştırma komutları havalandırma sistemlerinde, trafik lambası kontrolü, gerçek zaman saati uygulamalarında sıklıkla tercih edilir.

6.2. KONTAK İÇİ KARŞILAŞTIRMA

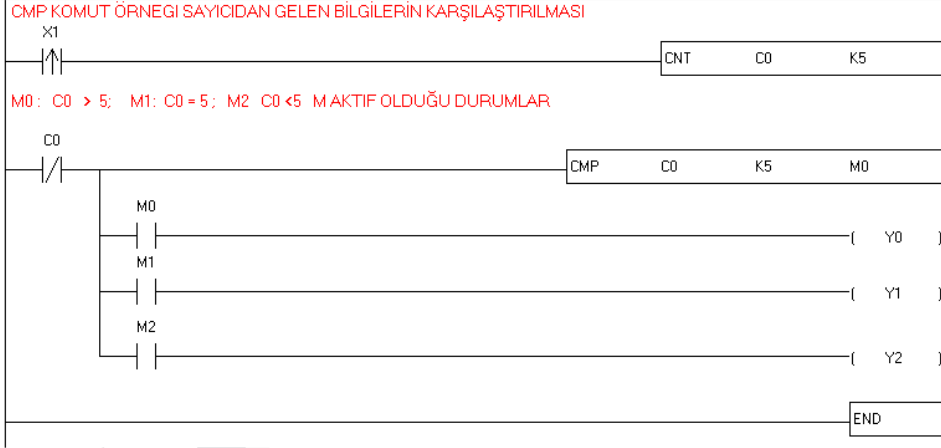
PLC içerisinde gerçekleşen işlemlerin vermiş olduğumuz değerlerden büyüklüğü, küçüklüğü, eşitliği, farklılığı kontak içi karşılaştırma ile yapılabilir. Kontak içi karşılaştırma işlemi PLC programlamanın içerisinde normalde açık kontakın içine karşılaştırılacak veriler ve büyük, küçük, eşit, farklılık gibi karşılaştırma durumu kontakın içine yazılarak gerçekleştirilebilir [1]. Şekil 6.1'de Delta PLC programlamada kontak içi komutun kullanımı ve örnek verilmiştir.



Şekil 6.1. Delta PLC Kontak İçi Kullanım Gösterimi

Örnek 6.5:

CMP komutuyla sayıcıdan gelen değerinin karşılaştırılması istenilmektedir. Gerekli kontrol sistemin PLC Ladder programını gösteriniz.

Çözüm 6.5:

Şekil 6.14. CMP Komutu Zamanlayıcı Ladder Diyagramı

KAYNAKLAR

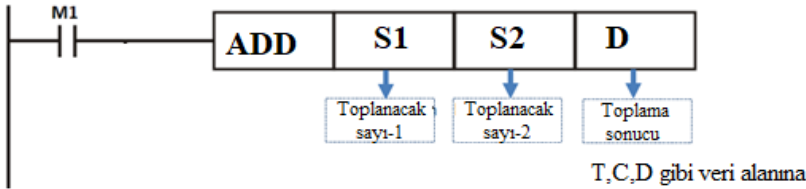
- [1] Temel PLC seviye notları, <http://www.elektrik.gen.tr/wp-content/uploads/2017/02/TemelSeviyePLCEgitimNotlari.pdf>
- [2] <http://destek.delta-turkey.com/viewtopic.php?t=254>

7.1. GİRİŞ

PLC cihazlarında toplama, çıkarma, çarpma, bölme, karekök alma gibi işlevleri yerine getirebilen matematik işlem ve fonksiyon komutları bulunmaktadır. Delta PLC’de programlamada matematiksel işlemler çok önemli fonksiyonlardan birisidir. Bu fonksiyonların kullanılmasıyla kumanda ve kontrol sistemlerinde uzunluk hesabı, alan hesabı, hacim hesabı devir sayısı ölçümü gibi işlemleri yapmak mümkün olmaktadır [1]. Tüm aritmetik ve mantık komutları bayraklara etkilemektedir. Bu sayede aritmetik işlem sonucunda bayrak kontroller yapılabilmekte ve işlem akışı buna göre yönlendirilebilmektedir.

7.2. TOPLAMA (ADD) KOMUTU

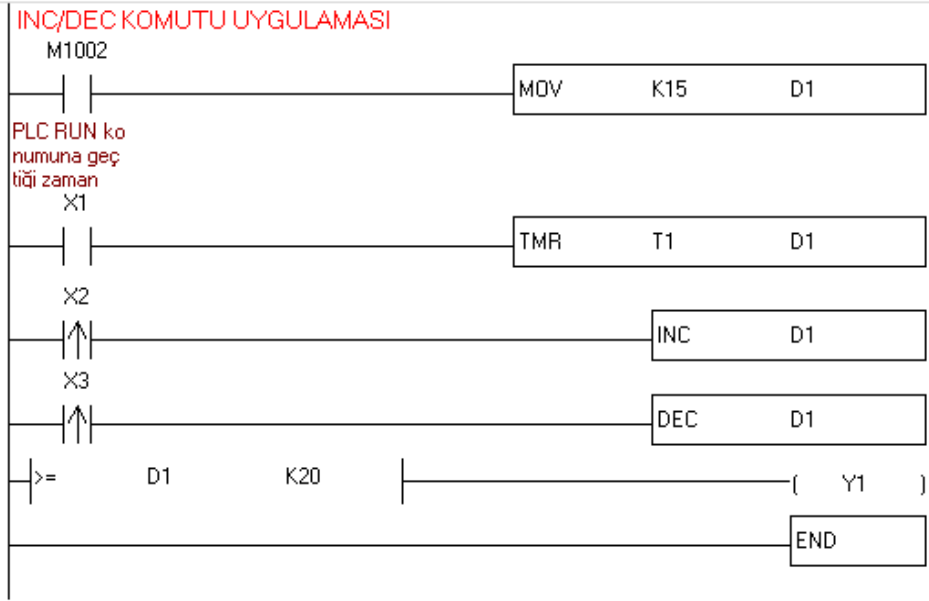
İşaretili tamsayılar üzerinde aritmetik işlemlerden toplama işlemi ilişkin komut “**Addition**” İngilizce kelimenin baş harflerinden oluşan “**ADD**” komutudur. Delta PLC’de 16 bitlik kullanımda “**ADD**” iken, 32 bitlik kullanımda “**DADD**” şeklindedir. ADD komutu yürütüldüğünde 2 integer (tamsayı) değişkenin toplanması ve sonucun tanımlı bir değişkene yazılması ile gerçekleşir. Şekil 7.1’de ADD komutunun gösterimi verilmiştir. Eğer 16 bitlik sayı sistemlerinde toplama işlemi sonucu; sıfır ise M1020 biti, -32768 değerinde daha küçük ise M1021 biti, +32767 değerinden daha büyük ise M1022 özel hafıza bitleri “ON” konumuna geçecektir.



Şekil 7.1. ADD Komutunun Kullanım Gösterimi [2]

Örnek 7.8:

PLC çalıştığı zaman D1 hafıza adresine 150 sayısı kayıt edilecektir. X1 başlatma butonuna basıldığı zaman T1 zamanlayıcı D1 adresindeki sayı değerine kadar sayacaktır. X2 girişine bağlı buton basıldığında zaman süresi bir (1) artacak, X3 girişine bağlı butona basıldığında zaman süresi bir (1) azalacaktır. Zaman süresi 2 saniye olduğu zaman Y1 çıkışını çalıştıracaktır. Gerekli PLC Ladder diyagramını çiziniz.

Çözüm 7.8:

Şekil 7.19. Dec Komutun Uygulaması Ladder Diyagramı

KAYNAKLAR

- [1] <https://www.ktemb.org/download-forms/tr/plc%20programlama%20teknikleri.pdf>
 [2] <http://destek.delta-turkey.com/viewtopic.php?t=254>

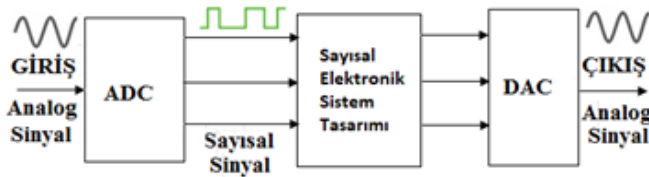
PROGRAMLANABİLİR DENETLEYİCİLER (PLC) İLE ANALOG DİJİTAL DÖNÜŞTÜRME (ADC)

8.1. GİRİŞ

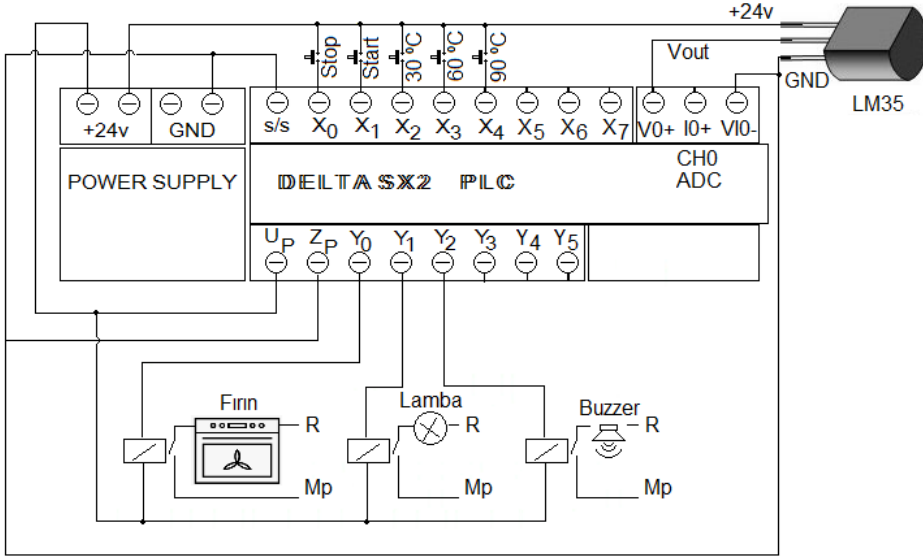
Sıcaklık, günlük hayatta karşımıza her alanında çıkan bir niceliktir. Nicelik olarak sıcaklık artabilir, azalabilir ve ölçülebilirdir. Hastalanınca ateş ölçme de elektrik su ısıtıcısında sıcaklık ölçmede, ütünün ısı ayarlanmasında, kalorifer kazanlarında suyun sıcaklığının ölçülmesinde, demirin ısıl işleminde vb. uygulamalarda sıcaklık ölçümü önemlidir. Sıcaklık, ısı, basınç, ağırlık, nem oranı, ışık şiddeti, ses şiddeti gibi fiziksel büyüklükler analog olarak değişirler [1].

Fiziksel bir büyüklük, sayısal sinyal (dijital veri) şekline dönüştürülürken analog sinyal olarak adlandırılır. Analog sinyal fiziksel büyüklüğün şiddetine bağlı olarak değişen elektrik akım veya gerilimidir. Bu analog sinyallerin algılanması ve değerlendirilmesi, bazı sistemler tarafından mümkünken, bilgisayarlar ve mikroişlemciler, programlanabilir mantık denetleyiciler, tarafından mümkün değildir. Bununla birlikte sayısal sistemlerin dış dünya ile bağlantılarını sağlamak için ölçülen fiziksel büyüklüklerin, dijital sistemin anlayabileceği sayısal değerlere dönüştürülmeleri gerekir. Analog sinyalleri sayısal değerlere dönüştüren devre elemanları analog dijital çevirici (ADC Analog Dijital Converter) olarak adlandırılır. Sayısal sinyallerin analog sinyallere dönüşümü ise DAC (Sayısal Analog Dönüştürme) olarak adlandırılır [2].

Şekil 8.1’de gösterildiği üzere analog sinyal minimum ve maksimum arasındaki her değeri alırken, ADC dönüşümü sonrasında kare dalga şekline dönüşür.



Şekil 8.1. Analog Sayısal Sinyal Dönüşümü



Şekil 8.14. PLC Bağlantı Şeması

KAYNAKLAR

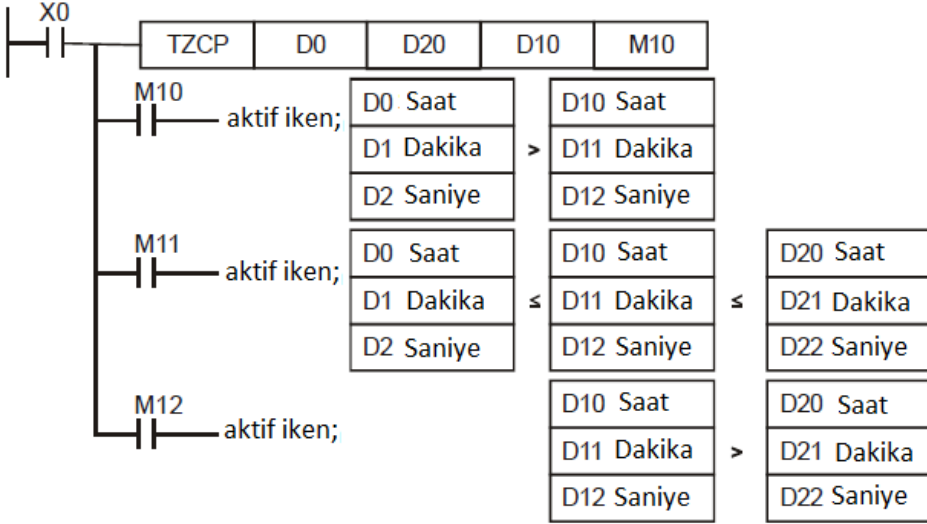
- [1] ADC, Erişim Tarihi: 26/09/2020 http://ee.tek.firat.edu.tr/sites/ee.tek.firat.edu.tr/files/LJ1B5_%20ADC_DAC_2.pdf
- [2] Mikrodnetleyici Analog Sistemler, Erişim Tarihi: 26/09/2020 http://www.megep.meb.gov.tr/mte_program_modul/moduller_pdf/Mikrodnetleyici%20ile%20Analog%20%C4%B0%C5%9Flemeler.pdf
- [3] ÇAMDALI, Ü. ve TUNÇEL, E. Sıcaklık ölçümünün termodinamik temelleri ve teknolojik gelişimi VII. Ulusal ölçüm bilim kongresi, 2008
- [4] Sevil, M., ELALMIŞ, N., Görgün, H. ve Aydın, N. (2015). Control of Air Conditioning With Fuzzy Logic Controller Design for Smart Home Systems. *Sigma: Journal of Engineering & Natural Sciences/Mühendislik ve Fen Bilimleri Dergisi*, 33 (3).

9.1. GİRİŞ

PLC'lerde bulunan gerçek zaman saatleriyle (Real Time Clock-RTC) istenen saniye, dakika, saat, gün, hafta, ay ve yıl gibi tarihe bağlı kumanda işaretlerinin üretilmesi RTC'ye ilişkin komutlar ile gerçekleşmektedir [1,2]. PLC ister açık olsun ister kapalı olsun gerçek zaman saati (RTC) tam zamanı eksiksiz olarak tutmaya devam edecektir [3]. PLC'den gerçek zaman değerlerini alarak fabrikalar ve iş merkezlerinde ışıkların açılıp kapanması, işe başlamadan önce ısıtma ve soğutma sistemlerinin kontrolü, evin bahçesinin istenilen zaman aralığında sulanması vb. uygulamalarda sıklıkla kullanılmaktadır. PLC RTC ile insanların hayat programını otomatik düzenlemeyi sağlamasında yardımcı olmaktadır. DELTA PLC'lerde SS serisinde gerçek zaman saati bulunmamaktadır. Kitapta Delta PLC SX2 Modeli ile uygulamalar yapıldığı için gerçek zaman saati (RTC) uygulamalarından bahsedilecektir.

9.2. GERÇEK ZAMAN SAATİ (RTC) ÖZEL VERİ ALANLARI VE ÖZEL HAFIZA BİTLERİ

Delta PLC'lerde gerçek zaman saati (RTC) içerisindeki verilerin tutulduğu özel veri alanları ve bazı ayarların yapıldığı özel hafıza bitlerin adresleri bulunmaktadır. Çizelge 9.1'de Delta PLC RTC'de kullanılan özel veri alanları ve hafıza bitleri gösterilmiştir.



Şekil 9.12. TZCP Komutun Gösterimi

KAYNAKLAR

- [1] Doğru İsmail, Denizli Şehit Öğretmen Yusuf Batur Anadolu Meslek Lisesi Endüstriyel Otomasyon Teknolojileri Alanı, Ders notları, 2017
- [2] Salman Kurtulan, PLC ile Endüstriyel Otomasyon, Birsen Yayınevi, 2010, ISBN: 978- 975-511-200-6
- [3] Gerçek zaman saati Bölüm 15, <http://files.beijerelektronik.com.tr/yuklemeler/15.pdf>
- [4] <http://destek.delta-turkey.com/viewtopic.php?t=254>

10.1. GİRİŞ

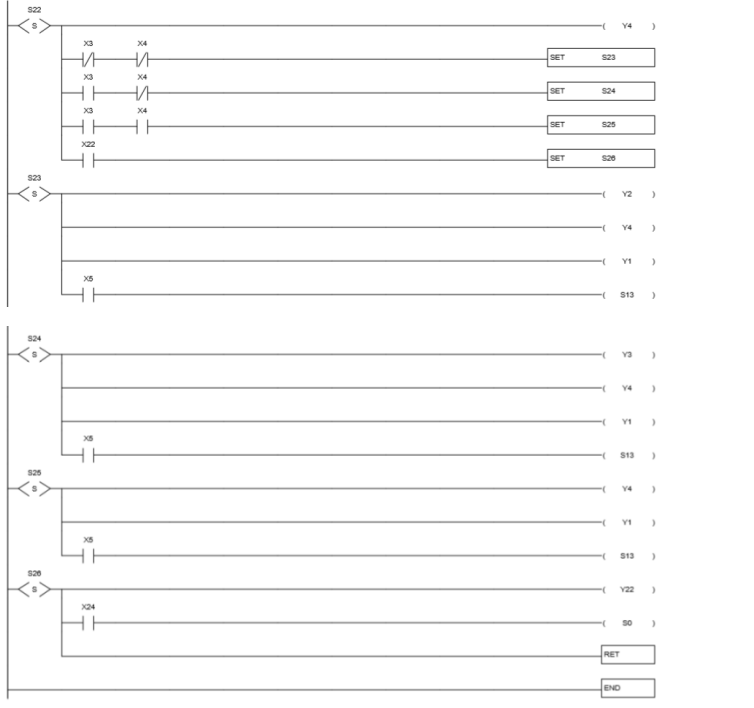
Endüstriyel pnömatik uygulamalar üretim yöntemleri alanında sıklıkla kullanılır. Pnömatik sistemler 3–10 bar hava basıncı veren bir kompresör, valf, röle, pistonlar olmak üzere 3 ana kısımdan oluşur. Bu bölümde uygulamalı olarak anlatılan tasnifleme uygulaması 3 modülden oluşmaktadır. 1. Modül ürün deposu ve taşıyıcı koldan, 2. Modül dikey taşıyıcı asansör ve hava rayından, 3. Modül siyah, kırmızı renk ve metal tasnif (ayırıcı) modüllerinden oluşmaktadır.

10.2. PNÖMATİK SİSTEMLER

10.2.1. Pnömatik Sistem Tanımı

Pnömatik terimi, gaz basıncını mekanik harekete çevirmemizi sağlayan endüstriyel bilim dalıdır. “Pnömatik” Yunanca bir kelime olan pneuma (hava, rüzgâr) kelimesinden türetilmiştir. Diğer enerji çeşitlerine göre dar ve kısa alanda hızlı, basit, ucuz olan hava enerjisi durumu değiştirilerek kullanılmaya başlanmıştır. Havanın atmosferde bol miktarda bulunmasının sistemin maliyetinin düşük olmasını sağlar ve havaya basınç kazandırılabilir, depolanabilir ve tekrar atmosfere bırakılabilir.

Endüstrinin hemen her alanında iş parçalarının sıkılması, gevşetilmesi, iletilmesi, doğrusal ve dairesel hareketlerin elde edilmesi gibi çeşitli işlemler için pnömatik sistemlerden yararlanır. Pnömatik sistemler diğer sistemlere göre daha hızlı ve ekonomik çözümler üretebilmektedir [1]. Bir pnömatik sistemin güvenli bir şekilde çalışmasını sağlayabilmek için basınçlı havanın gereken iyilikte sisteme gönderilmesi gerekir. Basınçlı havanın istenen kalitede olması için -ideal hava basıncı, kuru ve temiz olması gerekir. Basınçlı hava hazırlama sisteminin ilk elemanı kompresördür. Tüketim yerine; kontrol sistemine ulaşmadan önce basınçlı hava bir dizi devre elemanından geçirilir. Kompresörün yeri, tipi, pek çok pnömatik kontrol sis-



Şekil 10.17. SFC Programı Step Noktaları Ladder Programı

TEŞEKKÜR

Çalışmada elektropnömatik, elektrohidrotik ve dijital devrelerin çizimlerinde kullanılan FluidSIM Demo Programı açan herkese teşekkürü bir borç biliriz.

KAYNAKÇA

1. Akkaya, A. V., Sevilgen, S. H., Erdem, H. H. ve Çetin, B., 2005. Simulink kullanarak bir pnömatik sistemin simülasyonu, Doğu Üniversitesi Dergisi, 6, 2, 155-162.
2. Otomasyon teknolojisi öğretim sistemi, Temel seviye TP101 Öğrenim kitabı, Festo Didactic KG, D-7300,1990, S118.
3. Basic Pneumatic, 08 Haziran 2018'te erişildi, (www.rignitc.com/pneumatics-tutorial-1/)
4. Pneumatic Circuits and Control Technique Basics, 08 Haziran 2018'te erişildi (www.misumi-techcentral.com/tt/en/lca/2011/02/071)
5. Megeb Endüstriyel otomasyon teknolojileri, Temel Pnömatik, http://megep.meb.gov.tr/mte_program_modul, 2007,s43,
6. Dag H. Hanssen, Programmable Logic Controllers, A Practical Approach To IEC 61131-3 UsingCodesys,2005,s21
7. W. Botton, Programmable Logic Controller, Fourth Edition, Newnes is an imprint of Elsevier, 2006, s: 14.
8. DELTA, DELTA SX2 Operation Programming Manuel, Revision 2, 2006, s: 3.

BÖLÜM 11

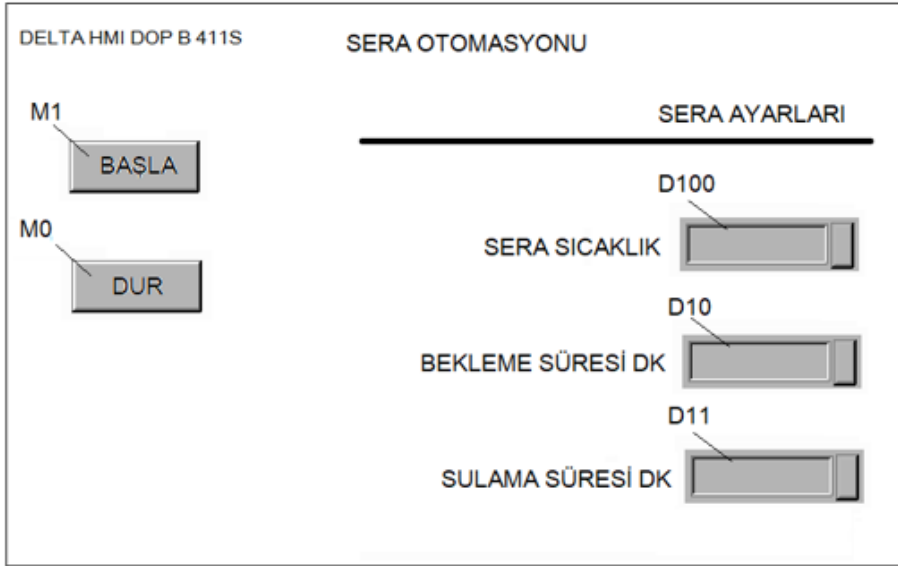
PLC İLE OPERATÖR PANELLERİ – HMI

11.1. GİRİŞ

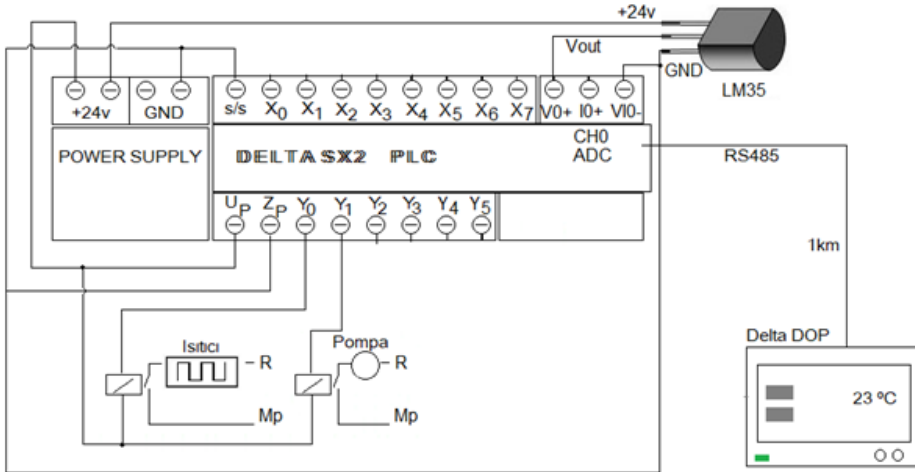
HMI, İngilizcesi Human Machine Interface olan kelimelerinin baş harflerinden meydana gelmektedir. **HMI Türkçe açılımı** ise “İnsan Makine Arayüzü” olarak karşımıza çıkmaktadır. Endüstriyel otomasyon sistemlerinde kimi zaman dokunmatik panel olarak, kimi zaman touch panel olarak, kimi zamanda operatör panel gibi isimlerle karşımıza çıkmaktadır. Endüstriyel otomasyon sektörünün geleceği olarak görülen bir teknolojidir diyebiliriz [1]. HMI, diğer adı ile İnsan Makine Arayüzü, kullanıcının, makine ve üretim tesisleri ile iletişim kurmasına olanak sağlayan bir aygıt ya da yazılımdır. Temelde, HMI cihazı görselleştirme ve uygulama kontrolünü sağlar [2]. HMI sistemleri görsel olarak veri görüntüleme; üretim zamanını, trendlerini ve etiketleri takip etme; makine girişlerini ve çıkışlarını izleme gibi işlevlere sahiptir. HMI sistemlerinin birçok kullanım alanı bulunmaktadır. Neredeyse tüm endüstriyel şirketlerde makineler ile etkileşime geçmek ve endüstriyel süreçlerini geliştirmek için kullanılmaktadır. HMI ekranların başlıca kullanım alanlarını enerji, petrol ve gaz, imalat, yiyecek ve içecek, güç, geri dönüşüm, taşımacılık, su ve atık sular gibi sıralanabilir [3].

11.2. DELTA OPERATÖR PANELİ ÖZELLİKLERİ

Günümüzde üretim hatları, makineler ve süreçler ile oldukça fazla bilgi alışverişi yapılabilmektedir. PLC'lerin üretim ve proses ile ilgili fazla bilgiye zaten sahip olmaları operatör panel kullanımını daha da cazip hâle getirmektedir [5]. Delta operatör panelleri diğer adı ile Makine ile insan arayüzü (HMI) olarak kullanılan cihazlardır. Delta operatör panellerinde ekran çözünürlüğü, boyutları ve aydınlatma farklılıkları bulunmaktadır. Delta operatör ekran boyutları DOP-B serisinde 4,3'', 5,6'', 7'', 8'', 10,1'', 10,4'' inç arasında iken DOP-H serisinde 7'' genişleme, DOP-W serisinde 10,4'', 12'', 15'' arasında değişmektedir [4].



Şekil 11.21. Sera Sistemi DOP Ekran Görüntüsü ve Aygıt Adresleri



Şekil 11.22. PLC Bağlantı Şeması

KAYNAKLAR

- [1] <https://www.poyraz.tech/hmi-nedir-ne-ise-yarar/>
- [2] <https://www.uzarotomasyon.com.tr/blog/18/hmi-nedir->

- [3] <https://medium.com/@ilxmuhendislik1/hmi-nedir-hmi-ekran-nerelerde-kullan%C4%B1%C4%B1r-513a7d7a7c3>
- [4] Operatör panelleri, MEgep ders notları, http://megep.meb.gov.tr/mte_program_modul/moduller_pdf/Operat%C3%B6r%20Panelleri.pdf
- [5] Delta Human Machine Interface DOP Series, www.deltaww.com
- [6] DOP-B07-S411, <https://www.isielektronik.net/product-page/dop-b07s411>
- [7] <http://otomasyondergisi.com.tr/arsiv/yazi/63-delta-operator-panelleri-hmi-ile-endustriyel-cozumler/>

1. Basım

İLERİ İSTATİSTİK UYGULAMALARI

Editörler: Sedat Şen - İbrahim Yıldırım



İLERİ İSTATİSTİK UYGULAMALARI

Editörler: Sedat Şen - İbrahim Yıldırım

Yayın No.: 5394
Matematik/İstatistik No.: 207
ISBN: 978-625-371-342-3
E-ISBN: 978-625-371-343-0
Basım Sayısı: 1. Basım, Eylül 2024

© Copyright 2024, NOBEL AKADEMİK YAYINCILIK EĞİTİM DANIŞMANLIK TİC. LTD. ŞTİ. SERTİFİKA NO.: 40340
Bu baskının bütün hakları Nobel Akademik Yayıncılık Eğitim Danışmanlık Tic. Ltd. Şti.ne aittir.
Yayınevinin yazılı izni olmaksızın, kitabın tümünün veya bir kısmının elektronik, mekanik ya da fotokopi yoluyla basımı, yayımı, çoğaltımı ve dağıtımı yapılamaz.
Nobel Akademik Yayıncılık, 2011 yılından beri "tanınmış uluslararası yayınevi" statüsündedir.

Genel Yayın Yönetmeni: Nevzat Argun -nargun@nobelyayin.com-
Genel Yayın Koordinatörü: Gülfem Dursun -gulfem@nobelyayin.com-

Sayfa Tasarım: Hamide Yalçın Karakaya -hamide@nobelyayin.com-
Redaksiyon: Dilek Gezgin -dilek@nobelyayin.com-
Kapak Tasarım: Sezai Özden -sezai@nobelyayin.com-
Görsel Tasarım Uzmanı: Mehtap Bayraktar Asiltürk -mehtap@nobelyayin.com-

Kütüphane Bilgi Kartı

Şen, Sedat., Yıldırım, İbrahim.

İleri İstatistik Uygulamaları / Editörler: Sedat Şen - İbrahim Yıldırım

1. Basım, XII + 636 s., 16,5x24 cm. Kaynakça var, dizin yok.

ISBN: 978-625-371-342-3

E-ISBN: 978-625-371-343-0

1. İstatistik 2. Ölçme ve Değerlendirme 3. Çok Değişkenli İstatistik

Genel Dağıtım

ATLAS AKADEMİK BASIM YAYIN DAĞITIM TİC. LTD. ŞTİ.

Adres: Bahçekapı Mh. 2465 Sk. Oto Sanayi Sitesi No:7 Bodrum Kat, Şaşmaz/ANKARA

Telefon: +90 312 278 50 77 - Faks: 0 312 278 21 65

Sipariş: siparis@nobelyayin.com- E-Satış: www.nobelkitap.com - esatis@nobelkitap.com
www.atlaskitap.com - info@atlaskitap.com

Dağıtım ve Satış Noktaları: Alfa, Kırmızı Kedi, Arkadaş, D&R, Dost, Kika, Kitapsan,
Nezih, Odak, Pandora, Prefix, Remzi Kitabevleri, Yeryüzü Dağıtım

Baskı ve Cilt: Ada Matbaacılık Yayın San. Tic. Ltd. Şti. Sertifika No.: 44093
ASO 1. Organize Sanayi Bölgesi Anadolu Cad. No:4 Sincan/ANKARA

YAZARLAR LİSTESİ

- 1.BÖLÜM İSTATİSTİKSEL GÜÇ ANALİZİ**
Dr. Metin Buluş, Dr. Gül Güler
- 2. BÖLÜM KAYIP VERİLER, UÇ DEĞERLER VE NORMALLİK**
Dr. Hakan Koğar, Dr. Ufuk Akbaş
- 3. BÖLÜM VARYANS ANALİZ(LER)İ: ANOVA, ANCOVA, MANOVA, MANCOVA**
Dr. Tuncer Akbay
- 4. BÖLÜM PARAMETRİK OLMAYAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER**
Dr. Cahit Polat, Dr. Metin Buluş
- 5. BÖLÜM KATEGORİK VERİ ANALİZİ**
Dr. Ahmet Serhat Gözütok
- 6. BÖLÜM ÇOKLU DOĞRUSAL REGRESYON ANALİZİ**
Dr. Mehmet Taha Eser, Dr. Türker Toker
- 7. BÖLÜM LOJİSTİK REGRESYON**
Dr. Erkan Hasan Atalmış
- 8. BÖLÜM ÇOK DÜZEYLİ MODELLEME**
Dr. Burak Aydın
- 9. BÖLÜM KÜMELEME ANALİZİ**
Dr. Hakan Koğar
- 10. BÖLÜM DİSKRİMİNANT ANALİZİ**
Dr. Abdullah Faruk Kılıç
- 11. BÖLÜM ÇOK BOYUTLU ÖLÇEKLEME**
Dr. Esin Yılmaz Koğar
- 12. BÖLÜM FAKTÖR ANALİZİ**
Dr. Sami Pektaş
- 13. BÖLÜM UYGUNLUK ANALİZİ**
Dr. Gökhan Aksu
- 14. BÖLÜM Q METODOLOJİ**
Dr. İbrahim Yıldırım, Dr. Sevilay Çırak Kurt
- 15. BÖLÜM ÖRTÜK SINIF ANALİZİ**
Dr. Gökhan Aksu, Dr. Türker Toker
- 16. BÖLÜM ÖRTÜK PROFİL ANALİZİ**
Dr. Eren Halil Özberk

17. BÖLÜM YAPISAL EŞİTLİK MODELLEMESİ

Dr. Sungur Gürel, Dr. Murat Doğan Şahin

**18. BÖLÜM KISMİ EN KÜÇÜK KARELER YAPISAL EŞİTLİK MODELLEMESİ
(PLS-SEM)**

Dr. Hamza Yalçın

19. BÖLÜM RASCH MODELİ

Dr. Beyza Aksu Dünya

20. BÖLÜM MADDE TEPKİ KURAMI

Dr. Derya Evran

21. BÖLÜM BİLİŞSEL TANI MODELLEMESİ

Dr. Lokman Akbay

22. BÖLÜM ÖLÇEK GELİŞTİRME

Ömer Şahin Aslan, Dr. Ragıp Terzi

23. BÖLÜM META-ANALİZ

Dr. İbrahim Yıldırım, Dr. Erkan Atalmış

24. BÖLÜM VERİ MADENCİLİĞİ

Dr. İlhan Koyuncu

25. BÖLÜM SOSYAL AĞ ANALİZİ

Dr. Ali O. İlhan

26. BÖLÜM BAYESYEN VERİ ANALİZİNE GİRİŞ

Dr. Ergün Kara

ÖN SÖZ

Bu kitabın ortaya çıkış fikri iki editörün Harran Üniversitesinde yakın zamanlarda göreve başlayarak ülke akademisi için metodolojik konularda ne yapılabilir konulu sohbetlerine dayanmaktadır. O dönem yemekhanede sıklıkla yapılan sohbetler neticesinde TÜBİTAK'a bir proje gönderip metodoloji konusunda eğitimler verme düşüncesi ortaya çıktı. Çok sağlam bir ekiple yapmış olduğumuz başvuru neticesinde TÜBİTAK BİDEB'den "Eğitim Bilimlerinde İleri Metodoloji Uygulamaları" adlı etkinlik için 2019 yılında destek aldık. İlkini Şanlıurfa'da Harran Üniversitesinde, ikincisini de pandemi döneminde Gaziantep Üniversitesinde yüz yüze gerçekleştirdiğimiz projemizi çevrim içi olarak da dört kere daha yapma şansı bulduk. Bu etkinlikler süresince 200'den fazla doktora öğrencisi ile tanışma şansımız oldu. Hemen hemen hepsinin ortak şikâyeti lisansüstü eğitim sırasında verilen metodoloji derslerinin az sayıda olmasıydı. Bu alanda ülkemizde bir açık olduğu aşıkardı. Çoğu araştırmacı kendi imkânlarıyla bazı metodolojileri öğrenmek ve yayın yapmak zorunda kalıyordu. Bu projelerden sonra projede yer alan konuların da içinde bulunduğu bir metodoloji kitabı yazma fikri biz de iyice güçlendi. Hem projede yer alan çalışma arkadaşlarımız hem de alanında uzman diğer araştırmacıların destekleriyle nihayet bu kitabın ilk baskısını hazırlamış bulunmaktayız.

Kitabın adı konusunda epey düşündükten sonra "İleri İstatistik Uygulamaları" adında karar kıldık. Her ne kadar kitaptaki her bölüm ileri ya da istatistik olmasa da çoğu bölümde çok değişkenli istatistiksel yöntemlere yer verdiğimizizi göreceksiniz. Çok değişkenli istatistiksel analizlerin yanı sıra ölçme ve değerlendirme alanına özgü yöntemler de bu kitapta yer almaktadır. Kitabın ilk bölümü istatistiksel analizlere başlamadan önce örneklem belirlenmesi için mutlaka yapılması gereken güç analizine ayrılmıştır. Bu bölümü hemen hemen her analizde uğraşmamız gereken kayıp değerler, uç değerler ve normallik konusu takip etmektedir. İleri düzey istatistikleri daha iyi anlamamanın yolu temel düzey istatistikleri de içeren varyans analizini iyi anlamaktan geçtiği için üçüncü bölümde bu konuya yer verilmiştir. İstatistik derslerinde daha çok parametrik yöntemlere odaklanıldığından parametrik olmayan yöntemler konusunda eksiklikler ortaya çıkabiliyor. Bu nedenle dördüncü bölümü parametrik olmayan yöntemlere ayırdık. Ülkemizde çoğunlukla sürekli değişkenlerin analizine odaklanıldığı için kategorik verilerin analizi konusunda da bazı eksiklikler olduğu düşünülmektedir. Bu konuyu da beşinci bölümde ele aldık. Altıncı bölüm de korelasyon, basit ve çoklu doğrusal regresyon konularını içermektedir. Özellikle üst düzey istatistikleri kolay anlamamanın yolu iyi bir regresyon bilgisinden geçmektedir. Çoğu istatistik dersinde sürekli bağımlı değişken içeren regresyon anlatılırken kategorik bağımlı değişken içeren regresyon yöntemi yani lojistik regresyon ihmal edilebiliyor. Yedinci bölüm lojistik regresyon konusunu içermektedir. Regresyon analizlerinde birbirleri içerisinde kümelenmiş veriler (okullar içinde öğrenciler) bağımsızlık varsayımını ihlal etmektedir. Bu durumda yapılacak regresyon analizleri yanlış sonuçlar üretmektedir. Bu durumu en doğru şekilde ele alan çok düzeyli modelleme yaklaşımı sekizinci bölümde ele alınmıştır. Devamında gelen üç bölüm de verileri

sınıflandırmaya ya da gruplandırmaya yarayan üç yaklaşımdan kümeleme, diskriminant ve çok boyutlu ölçekleme konularını içermektedir. Özellikle ölçme ve değerlendirme alanında sıklıkla kullanılan faktör analizi konusu on ikinci bölümde anlatılmaktadır. Kategorik değişkenleri daha düşük boyutlu bir uzayda noktalar olarak görüntülemek için kullanılan geometrik bir teknik olan uygunluk analizi kitabın on üçüncü bölümde açıklanmıştır. Faktör analizi maddeleri faktörlere ayırdığımız madde-merkezli bir yöntemdir. Faktör analizi benzeri prosedürler ile birey merkezli ve karma bir anlayışla katılımcıları gruplayan Q metodoloji konusu on dördüncü bölümde ele alınmıştır. İstatistik temelli birey-merkezli yöntemlerde bireyleri sınıflandırarak gizil sınıfları belirlediğimiz örtük sınıf analizine on beşinci bölümde; gizil profilleri belirlemede kullandığımız örtük profil analizine de on altıncı bölümde yer verdik. Örtük değişkenlerle gözlenen değişkenler arasındaki ilişkileri belirlemede sıklıkla kullanılan yöntemlerin başında gelen yapısal eşitlik modellemesinin kovaryans tabanlı olanını on yedinci bölümde, PLS tabanlı olanını da on sekizinci bölümde ele aldık. Ölçme ve değerlendirme alanında modern test kuramı çerçevesinde geliştirilen Rasch modellemesine on dokuzuncu bölümde, madde tepki kuramına yirminci bölümde yine bu modellerin devamı olan ama daha detaylı değerlendirme şansı sunan bilişsel tanı modellemesine de yirmi birinci bölümde yer verdik. Her ne kadar istatistiksel bir yöntem olmasa da yirmi ikinci bölümde sunulan ölçek geliştirme araştırmacılar tarafından her zaman ilgi konusu olduğu için bu kitapta yerini aldı. Araştırmaların araştırması olarak adlandırılan ve kendine has istatistiksel analizleri olan meta-analiz konusunu da yirmi üçüncü bölümde işlemeye çalıştık. Son yıllarda teknolojinin gelişmesi ve işlenecek veri miktarının artması ile önem kazanan veri madenciliği konusuna yirmi dördüncü bölümde sosyal ağ analizine de yirmi beşinci bölümde yer verdik. Kitabın son bölümünü kitabın diğer bölümlerindeki istatistiklerden farklı bir yaklaşım takip eden Bayesyen veri analizine ayırdık. Aslında kitaptaki çoğu analiz hem klasik yaklaşımla hem de Bayesyen yaklaşımla analiz edilebilmekte iken uygulamada Bayesyen konusunda eksiklik olduğu için bu konuya ayrı bir yer açmak istedik. Umarız kitaptaki bu farklı konu yelpazesi okuyucularımızın hoşuna gider.

Kitabı hazırlarken tamamen teorik ağırlıklı olmaması adına her bölüme mutlaka bir uygulama eklemeye çalıştık. Uygulama dosyalarına sedatsen.com web adresinden ya da bölüm yazarlarına e-posta göndererek ulaşabilirsiniz. Kitaptaki çoğu konunun tek bir bölümle anlatılamayacak kadar kapsamlı olduğu ve burada sadece temel düzeyde bilgiler sunulmaya çalışıldığı unutulmasın. Bu kitabın hazırlanması gerçekten çok uzun ve meşakkatli bir süreç içermektedir. Yirmi altı bölüm ve yirmi dokuz yazarı bu kitapta buluşturmaya çalıştık. Bu kitabın hazırlanmasında en büyük emek bölüm yazarlarımıza aittir. Yazarlar listesinde isimlerini görebileceğiniz bölüm yazarlarımıza teşekkür ederiz. Ayrıca bu kitabın okuyucusuna ulaşmasını mümkün kılan Nobel Akademik Yayıncılık ve çalışanlarına teşekkür ederiz. Türkçe literatürde özellikle eksikliği hissedilen istatistiksel analizler ile ilgili çok değerli bölümler içeren bu kitabın bu konulara ilgi duyan araştırmacılar için faydalı olmasını umar ve iyi okumalar dileriz.

Sedat Şen & İbrahim Yıldırım

İÇİNDEKİLER

1. BÖLÜM	İSTATİSTİKSEL GÜÇ ANALİZİ	1
	1.1. GİRİŞ	1
	1.2. TEK ORTALAMA TESTİ	3
	1.3. İKİ ORTALAMA FARKI TESTİ	5
	1.4. Kİ-KARE BAĞIMSIZLIK TESTİ	8
	1.5. ANOVA (VARYANS ANALİZİ) TESTİ	12
	1.6. ANCOVA (KOVARYANS ANALİZİ) TESTİ	14
	1.7. TEKRARLI ÖLÇÜMLER ANOVA TESTİ	16
	1.8. PEARSON KORELASYONU TESTİ	18
	1.9. ÇOKLU DOĞRUSAL REGRESYON	20
	1.10. LOJİSTİK REGRESYON	23
	ÖZET	25
	KAYNAKÇA	26
2. BÖLÜM	KAYIP VERİLER, UÇ DEĞERLER VE NORMALLİK	29
	2.1. KAYIP VERİLER	29
	2.2. UÇ DEĞERLER	45
	2.3. NORMALLİK	50
	ÖZET	55
	KAYNAKÇA	56
3. BÖLÜM	VARYANS ANALİZ(LER)İ: ANOVA, ANCOVA, MANOVA, MANCOVA	59
	3.1. VARYANS ANALİZİ NEDİR?	59
	3.2. VARYANS ANALİZİNİN TÜRLERİ	60
	3.3. VARYANS ANALİZLERİ VARSAYIMLARI	63
	3.4. TEK FAKTÖRLÜ ANOVA UYGULAMASI	64
	3.5. TEK FAKTÖRLÜ ANOVA: TEKRARLI ÖLÇÜM UYGULAMASI	69
	3.6. FAKTÖRİYEL ANOVA UYGULAMASI	73
	3.7. ANCOVA UYGULAMASI	76
	3.8. TEK FAKTÖRLÜ MANOVA UYGULAMASI	78
	3.9. TEK FAKTÖRLÜ MANCOVA UYGULAMASI	82
	ÖZET	83
	KAYNAKÇA	84
4. BÖLÜM	PARAMETRİK OLMAYAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER	85
	4.1. PARAMETRİK OLMAYAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLERE GİRİŞ	85
	4.2. DEĞİŞKENLER ARASINDAKİ BAĞIMSIZLIĞIN İNCELENMESİNDE Kİ-KARE SINAMALARI	90
	4.3. GRUPLAR ARASI FARKLILIKLARININ PARAMETRİK OLMAYAN YÖNTEMLERLE İNCELENMESİ	93
	4.4. BAĞIMLI ÖLÇÜMLER ARASINDAKİ FARKIN İNCELENMESİ	101
	4.5. ORANLAR İLE İLGİLİ KARŞILAŞTIRMALAR	106
	4.6. PARAMETRİK OLMAYAN KORELASYON KATSAYILARI	109
	4.7. PARAMETRİK OLMAYAN REGRESYON ANALİZİ	112
	ÖZET	115
	KAYNAKÇA	117
5. BÖLÜM	KATEGORİK VERİ ANALİZİ	119
	5.1. KATEGORİK VERİ ANALİZİNE GİRİŞ	119
	5.2. KATEGORİK VERİ ANALİZİNDE İSTATİSTİKSEL TESTLER	122

	ÖZET	145
	KAYNAKÇA	146
6. BÖLÜM	ÇOKLU DOĞRUSAL REGRESYON ANALİZİ	147
	6.1. KORELASYON NEDİR?	147
	6.2. BASİT DOĞRUSAL REGRESYON ANALİZİ NEDİR?	148
	6.3. ÇOKLU DOĞRUSAL REGRESYON ANALİZİ NEDİR?	150
	6.4. SPSS İLE ADIM ADIM REGRESYON	158
	6.5. SPSS İLE ÇOKLU DOĞRUSAL REGRESYON İÇİN SEÇİLEBİLECEK MODELLER.....	158
	6.6. ÖRNEK ÇOKLU DOĞRUSAL REGRESYON UYGULAMASI	159
	ÖZET	174
	KAYNAKÇA	175
7. BÖLÜM	LOJİSTİK REGRESYON	177
	7.1. LOJİSTİK REGRESYONUN TEORİK YAPISI	177
	7.2. LOJİSTİK REGRESYON MODELLERİ	179
	7.3. LOJİSTİK REGRESYON VARSAYIMLAR	182
	7.4. LOJİSTİK REGRESYON MODELLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	183
	7.5. LOJİSTİK REGRESYON MODELİNİ OLUŞTURMA.....	185
	7.6. SPSS İLE LOJİSTİK REGRESYON UYGULAMASI	186
	ÖZET	195
	KAYNAKÇA	195
8. BÖLÜM	ÇOK DÜZEYLİ MODELLEME	197
	8.1. GİRİŞ.....	197
	8.2. YORDAYICISIZ İKİ DÜZEYLİ ÇDM.....	201
	8.3. YORDAYICILI İKİ DÜZEYLİ ÇDM.....	206
	ÖZET	212
	KAYNAKÇA	213
9. BÖLÜM	KÜMELEME ANALİZİ	215
	9.1. KÜMELEME ANALİZİNİN TEMELLERİ	215
	9.2. KÜMELEME ANALİZİ UYGULAMASI.....	219
	ÖZET	233
	KAYNAKÇA	233
10. BÖLÜM	DİSKRİMİNANT ANALİZİ	235
	10.1. DİSKRİMİNANT ANALİZİ	236
	10.2. DİSKRİMİNANT ANALİZ UYGULAMASI	239
	ÖZET	256
	KAYNAKÇA	256
11. BÖLÜM	ÇOK BOYUTLU ÖLÇEKLEME.....	259
	11.1. ÇOK BOYUTLU ÖLÇEKLEMEDE KULLANILAN TERİMLER.....	259
	11.2. ÇOK BOYUTLU ÖLÇEKLEMEDE ANALİZ SÜRECİ	262
	11.3. SPSS'TE ÇBÖ UYGULAMASI	266
	ÖZET	284
	KAYNAKÇA	284
12. BÖLÜM	FAKTÖR ANALİZİ.....	289
	12.1. FAKTÖR ANALİZİ.....	289
	12.2. FAKTÖR ANALİZİNİN AŞAMALARI	290
	12.3. FAKTÖR DÖNDÜRME TEKNİKLERİ	297
	12.4. FAKTÖR ANALİZİNDE KULLANILAN TEMEL KAVRAMLAR	299
	12.5. FAKTÖR ANALİZİ UYGULAMA SÜRECİ	300
	12.6. ÖRNEK UYGULAMALAR	305
	ÖZET	310
	KAYNAKÇA	310

13. BÖLÜM	UYGUNLUK ANALİZİ	313
	13.1. TARİHÇE	313
	13.2. GİRİŞ.....	314
	13.3. UYGUNLUK ANALİZİNİN TEMEL KAVRAMLARI.....	319
	13.4. UYGULAMA	319
	ÖZET	328
	KAYNAKÇA	329
14. BÖLÜM	Q METODOLOJİ	331
	14.1. GİRİŞ.....	331
	14.2. Q METODOLOJİNİN KURAMSAL TEMELLERİ	331
	14.3. ARAŞTIRMA SÜRECİ UYGULAMA BASAMAKLARI.....	333
	14.4. UYGULAMA ÖRNEĞİ	340
	ÖZET	348
	KAYNAKÇA	348
15. BÖLÜM	ÖRTÜK SINIF ANALİZİ	351
	15.1. KURAMSAL ÇERÇEVE	351
	15.2. LCA UYGULAMA ÖRNEĞİ	358
	ÖZET	365
	KAYNAKÇA	365
16. BÖLÜM	ÖRTÜK PROFİL ANALİZİ	367
	16.1. ÖPA TEMELLERİ.....	367
	16.2. ÖPA'NIN KURAMSAL ALTYAPISI.....	369
	16.3. VARSAYIMLAR.....	370
	16.4. MODEL-PARAMETRE KESTİRİMİ	370
	16.5. ANALİZDE KULLANILACAK PROGRAMLAR	374
	ÖZET	384
	KAYNAKÇA	384
17. BÖLÜM	YAPISAL EŞİTLİK MODELLEMESİ.....	387
	17.1. YAPISAL EŞİTLİK MODELLEMESİ'NİN DÜNÜ VE BUGÜNÜ.....	387
	17.2. YAPISAL EŞİTLİK MODELLEMESİ'NİN ALTINDA YATAN TEMEL ANLAYIŞ	387
	17.3. YAPISAL EŞİTLİK MODELLERİ'NİN TEMEL KAVRAMLARI	389
	17.4. YEM'İN ADIMLARI	391
	17.5. MODEL-VERİ UYUMUNUN DEĞERLENDİRMESİ.....	393
	17.6. YAPISAL EŞİTLİK MODELLERİ UYGULAMALARI.....	395
	17.7. YEM'DE GÜNCEL METOTLAR	407
	ÖZET	408
	KAYNAKÇA	408
18. BÖLÜM	KISMİ EN KÜÇÜK KARELER YAPISAL EŞİTLİK MODELLEMESİ (PLS-SEM).....	411
	18.1. YAPISAL EŞİTLİK MODELLEMESİ (SEM)	411
	18.2. KISMİ EN KÜÇÜK KARELER YAPISAL EŞİTLİK MODELLEMESİ (PLS-SEM)	411
	18.3. ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ	413
	18.4. MODELİN OLUŞTURULMASI	413
	18.5. MODELİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	416
	18.6. UYGULAMA.....	420
	ÖZET	431
	KAYNAKÇA	431
19. BÖLÜM	RASCH MODELİ	433
	19.1. HAM PUANLARIN KARŞILAŞTIRILABİLİRLİĞİ	433
	19.2. RASCH MODELİ - KISA BİR TARİHÇE.....	435
	19.3. MADDE KARAKTERİSTİK EĞRİSİ (MKE).....	436

	19.4. YAYGIN KULLANILAN RASCH MODELLERİ	437
	19.5. RASCH MODEL VARSAYIMLARI (GEREKLİLİKLERİ).....	440
	19.6. RASCH ÖLÇÜMLERİNİN KESTİRİLMESİNDE KULLANILAN PARAMETRE KESTİRİM YÖNTEMLERİ	442
	19.7. RASCH MODEL İLE KULLANILABİLECEK YAZILIMLAR VE PROGRAMLAR	444
	19.8. UYGULAMA	446
	ÖZET	450
	KAYNAKÇA	451
20. BÖLÜM	MADDE TEPKİ KURAMI.....	453
	20.1. MADDE TEPKİ KURAMI KAVRAMSAL GİRİŞ.....	453
	20.2. MADDE TEPKİ KURAMI MODELLER	460
	20.3. MTK PARAMETRE KESTİRİM YÖNTEMLERİ	464
	20.4. MADDE TEPKİ KURAMI MODELLERİ R İLE UYGULAMA.....	466
	ÖZET	476
	KAYNAKÇA	476
21. BÖLÜM	BİLİŞSEL TANI MODELLEMESİ.....	479
	21.1. BİLİŞSEL TANIYA YÖNELİK DEĞERLENDİRME	480
	21.2. BİLİŞSEL TANI MODELLERİ	481
	21.3. GDINA R PAKETİ İLE TEMEL BTM ANALİZLERİ	484
	ÖZET	495
	KAYNAKÇA	495
22. BÖLÜM	ÖLÇEK GELİŞTİRME	499
	22.1. ÖLÇEK NEDİR?.....	499
	22.2. ÖLÇEK GELİŞTİRME BASAMAKLARI	500
	22.3. ÖRNEK UYGULAMA.....	510
	22.4. YABANCI DİLDE GELİŞTİRİLMİŞ BİR ÖLÇEĞİN UYARLANMASI.....	528
	ÖZET	529
	KAYNAKÇA	529
23. BÖLÜM	META-ANALİZ.....	533
	23.1. NEDEN META-ANALİZ?	533
	23.2. META-ANALİZ ADIMLARI	535
	23.3. JASP İLE İSTATİSTİKLERİN YÜRÜTÜLMESİ.....	547
	ÖZET	558
	KAYNAKÇA	558
24. BÖLÜM	VERİ MADENCİLİĞİ	561
	24.1. GİRİŞ.....	561
	24.2. VERİ ANALİZİ SÜRECİ.....	563
	24.3. GÖZETİMLİ ÖĞRENME YÖNTEMLERİ	569
	24.4. KÜMELEME	585
	ÖZET	588
	KAYNAKÇA	589
25. BÖLÜM	SOSYAL AĞ ANALİZİ.....	593
	25.1. SOSYAL AĞ ANALİZİNE GİRİŞ.....	593
	25.2. R İLE SOSYAL AĞ ANALİZİ	594
	ÖZET	614
	KAYNAKÇA	614
26. BÖLÜM	BAYESYEN VERİ ANALİZİNE GİRİŞ.....	617
	26.1. GİRİŞ.....	617
	26.2. BAYESYEN İSTATİSTİĞİN TEMEL FELSEFESİ VE GELİŞİM SÜRECİ	617
	26.3. ÖNSEL VE SONSAK DAĞILIMLAR	621

26.4. MARKOV ZİNCİRİ MONTE CARLO YÖNTEMLERİ (MCMC)	623
26.5. BAYES FAKTÖRLERİN YORUMLANMASI	625
26.6. BAYESYEN YÖNTEMLERİN KLASİK İSTATİSTİK İLE KARŞILAŞTIRILMASI	628
26.7. JASP PROGRAMI İLE ÖRNEK BİR UYGULAMA	629
26.8. BAYESYEN VERİ ANALİZİNDE KULLANILABİLECEK İSTATİSTİK PROGRAMLARI ÖNERİLERİ	634
ÖZET	634
KAYNAKÇA	635

1.BÖLÜM

İSTATİSTİKSEL GÜÇ ANALİZİ

Metin Buluş, Gül Güler

Bu bölümde istatistiksel güç analizinin amacı ve gerekliliği ele alınarak istatistiksel güç analizi ile ilişkili bazı temel kavramlara ve uygulamalara yer verilmiştir. Sosyal bilimlerde sıklıkla kullanılan istatistiksel testler için örneklem büyüklüğü hesaplama adımları G-Power ve {pwrss} R paketi web uygulaması kullanılarak ele alınmıştır. Her iki yazılım için de işlem adımlarını içeren ekran görüntüleri sunulmuştur. Bölüm sonunda, istatistiksel güç analizine ilişkin özet bir değerlendirmeye yer verilmiştir.

1.1. GİRİŞ

Bilimsel araştırma, denetlenebilir belirli süreçlerden oluşan, sistematik adımları içeren bir işlemdir. Bu nedenle nitelikli bir bilimsel araştırma gelişigüzel veri toplamayı engellediği gibi aynı zamanda kitleyi (popülasyonu) temsil edecek örnekleme belirlemeyi de önemli kılmaktadır. Kitleye ulaşmak çoğu zaman mümkün olmadığından ilgili kitleyi temsil edecek örnekleme tekniğini ve örneklem büyüklüğünü belirlemek bilimsel araştırma süreçlerinin önemli adımlarından biri hâline gelmiştir. Büyük örneklemle çalışmak, örneklemden elde edilen istatistiği kitle parametresine daha çok yaklaştıracığından kitle hakkında daha güvenilir sonuçlar verir. Ancak “Örneklem ne kadar büyük olmalı?” sorusu etik ve ekonomik nedenlerden dolayı araştırmacıların üzerinde düşündüğü bir konudur. İstatistiksel güç analizi, örnekleme hatasını makul düzeyde tutabilmek için ulaşılması gereken minimum örneklem büyüklüğünü belirleme ya da örneklem büyüklüğünün yeterli olup olmadığını test etme sürecidir. Güç analizi yapmak örneklem büyüklüğünü belirlemenin yanı sıra araştırma sonucunda elde edilen bulguların güvenilirliği ve geçerliği açısından da önemlidir (Cohen vd.; 2018; Tabachnick ve Fidell, 2013).

Türkiye’de sağlık bilimleri alanındaki çalışmalarda güç analizi, araştırma sürecinin tasarım aşamasında dikkate alınan ve birçok bilimsel derginin etik kurul çalışma protokolüne dâhil edilen bir unsurdur. Ancak sosyal ve davranış bilimlerinde durum farklıdır. Abraham ve Russell (2008), Buluş ve Koyuncu (2021), Murphy vd. (2014), Şevgin ve Çetin (2017) ile Thorn vd. (2023) tarafından yapılan çalışmalarda, sosyal ve davranış bilimlerinde güç analizinin ihmal edildiği görülmüştür. Çalışmalarda raporlanan küçük örneklem büyüklükleri Cohen (1988) etki büyüklüğü sınıflandırmasına göre en iyi ihtimalle orta büyüklükteki etkileri tespit edecek kapasitededirler (Buluş ve Koyuncu, 2021; Thorn vd., 2023). Bununla birlikte, küçük örneklem büyüklüğü sosyal bilimlerde replikasyon (tekrarlanabilirlik) krizinin başlıca aktörlerinden biri olarak görülmektedir (örn., Mesquida vd., 2022). Nicel araştırma tarihinde uzun bir süre boyunca araştırmacılar, araştırma sorusuna veya hipotez testi türüne bağlı olmaksızın, tüm örneklem ya da her bir grup için 30 civarında katılımcının yeterli olabileceğini düşünmüşlerdir (Buluş, Haziran 8-11, 2023). Oysaki araştırmaların tasarımı, kullanılan istatistiksel testler ve değişken sayısı gibi birçok faktör, örneklem büyüklüğünün belirlenmesinde etkilidir. Bu nedenle, geleneksel yaklaşımlarla belirlenen örneklem büyüklüğü araştırmalar için yetersiz kalabilmektedir.

Bilimsel araştırmalarda hipotez test edilirken, sıfır (yokluk, “null”) hipotezi karşısında kanıt toplanmaya çalışılır. Elde edilen veriye dayanarak, eğer sıfır hipotezi aleyhine yeterli kanıt varsa sıfır hipotezi reddedilir; ancak kanıt yetersiz olduğunda reddedilemez. Veriden elde edilen kanıt sıfır hipotezi ile alternatif hipotez arasında bir yerlerde süreklilik arz ederken, bilimsel

KAYNAKÇA

- Abraham, W. T., & Russell, D. W. (2008). Statistical power analysis in psychological research. *Social and Personality Psychology Compass*, 2(1), 283-301. <https://doi.org/10.1111/j.1751-9004.2007.00052.x>
- Buluş, M. (2023). pwrss: Statistical power and sample size calculation tools. R package version 0.3.1. <https://cran.r-project.org/package=pwrss>
- Buluş, M. (Haziran 8-11, 2023). *Çevrimiçi çok dilli güç analizi programları ile nicel araştırmalarda örneklem büyüklüğü belirleme*. X. Uluslararası Avrasya Eğitim Araştırmaları Kongresi. Ted Üniversitesi, Ankara, Türkiye.
- Buluş, M., & Koyuncu, I. (2021). Statistical power and precision of experimental studies originated in the Republic of Turkey from 2010 to 2020: Current practices and some recommendations. *Journal of Participatory Education Research*, 8(4), 24-43. <https://doi.org/10.17275/per.21.77.8.4>
- Buluş, M., & Polat, C. (2023). pwrss R paketi ile istatistiksel güç analizi [Statistical power analysis with pwrss R package]. *Ahi Evran Üniversitesi Kırşehir Eğitim Fakültesi Dergisi*. <https://osf.io/ua5fc/download/>
- Bulut, Y. (2023). *İstatistiksel güç ve örneklem büyüklüğü: G* Power uygulamalı*. Akademisyen Kitabevi.
- Chen, H., Cohen, P., & Chen, S. (2010). How big is a big odds ratio? Interpreting the magnitudes of odds ratios in epidemiological studies. *Communications in Statistics- Simulation and Computation*, 39(4), 860-864. <https://doi.org/10.1080/03610911003650383>
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd Ed). Routledge.
- Cohen, L., L. Manion, ve K. Morrison. (2018). *Research methods in education*. (8th ed.) Routledge.
- Cozby, P. C., & Bates, S. (2018). *Methods in behavioral research* (13th ed). McGraw-Hill Education.
- Çiçek, I., Tanhan, A., & Bulus, M. (2021). Psychological inflexibility predicts depression and anxiety during COVID-19 pandemic. *i-manager's Journal on Educational Psychology*, 15(1), 11-24. <https://imanagerpublications.com/article/18198>
- Erdfelder, E., Faul, F., & Buchner, A. (1996). GPOWER: A general power analysis program. *Behavior Research Methods, Instruments & Computers*, 28(1), 1-11. <https://doi.org/10.3758/BF03203630>
- Evans, J. D. (1996). *Straightforward statistics for the behavioral sciences*. Thomson Brooks/Cole Publishing.
- Falk, R. F., & Miller, N. B. (1992). *A primer for soft modeling*. University of Akron Press.
- Faul, F., Erdfelder, E., Buchner, A., & Lang, A. G. (2009). Statistical power analyses using G*Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Behavior Research Methods*, 41(4), 1149-1160. <https://doi.org/10.3758/BRM.41.4.1149>
- Field, A. (2018). *Discovering statistics using IBM SPSS statistics*, (5th Edition). Sage Publication Ltd., London.
- Gelman, A. (2019). Don't calculate post-hoc power using observed estimate of effect size. *Annals of Surgery*, 269(1), e9-e10. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000002908>
- Gignac, G. E., & Szodorai, E. T. (2016). Effect size guidelines for individual differences researchers. *Personality and Individual Differences*, 102, 74-78. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2016.06.069>
- Görgülü, Ö., & Ergin, R. (2023). *G*Power programıyla örnek büyüklüğü hesaplama ve güç analizi (power analysis)*. Nobel Akademik Yayıncılık.
- Güler, G. (2022). Güç analizi ve örneklem büyüklüğü. S. Göçer Şahin & M. Buluş (Ed.), *Adım Adım Uygulamalı İstatistik* (p. 535-560). Pegem Akademi
- Howell, D. C. (2010). *Statistical Methods for psychology* (7th ed.) Thomson Wadsworth, Cengage Learning. Canada.
- IBM Corp. (2022). IBM SPSS statistics for windows (Version 29) [Software]. IBM Corp. <https://www.ibm.com/products/spss-statistics>
- Lakens, D. (2022). *Improving your statistical inferences*. Retrieved from https://lakens.github.io/statistical_inferences/. <https://doi.org/10.5281/zenodo.6409077>
- Lovakov, A., & Agadullina, E. R. (2021). Empirically derived guidelines for effect size interpretation in social psychology. *European Journal of Social Psychology*, 51(3), 485-504. <https://doi.org/10.1002/ejsp.2752>
- Mesquida, C., Murphy, J., Lakens, D., & Warne, J. (2022). Replication concerns in sports and exercise science: a narrative review of selected methodological issues in the field. *Royal Society Open Science*, 9(12), 220946. <https://doi.org/10.1098/rsos.220946>

- Milli Eğitim Bakanlığı (2022). Milli Eğitim İstatistikleri, Örgün Eğitim, 2021-2022. https://sgb.meb.gov.tr/meb_iys_dosyalar/2022_09/15142558_meb_istatistikleri_orgun_egitim_2021_2022.pdf
- Myors, B., Murphy, K. R., & Wolach, A. (2014). *Statistical power analysis: A simple and general model for traditional and modern hypothesis tests*. Routledge.
- Özcan, B., & Buluş, M. (2022). Protective factors associated with academic resilience of adolescents in individualist and collectivist cultures: Evidence from PISA 2018 large scale assessment. *Current Psychology*, *41*, 1740-1756. <https://doi.org/10.1007/s12144-022-02944-z>
- Pallant, J. (2020). *SPSS survival manual: A step by step guide to data analysis using IBM SPSS* (7th ed.). Routledge.
- PASS (2023). Power analysis & sample size [Software]. NCSS, LLC. <https://www.ncss.com/software/pass/>
- Rossi, J. S. (2012). Statistical power analysis. In J. A. Schinka & W. F. Welicer(Eds.), *Handbook of Psychology*. Volume 2: Research Methods in Psychology (2nd. Ed.). John Wiley & Sons.
- SAS Institute Inc. (2022). SAS statistical software (Version 9.4) [Software]. SAS Institute Inc. <https://www.sas.com/>
- Stevens, J. P. (2009). *Applied multivariate statistics for the social science* (5th Edition). Routledge.
- Tabachnick, B. G., Fidell, L. S., & Ullman, J. B. (2013). *Using multivariate statistics* (Vol. 6, pp. 497-516). Pearson.
- Thorn, F. S., Fidler, F., & Dudgeon, P. (Aralık, 2023). The statistical power of psychology research: A systematic review and meta-analysis. <https://osf.io/yr8st/download>

2. BÖLÜM

KAYIP VERİLER, UÇ DEĞERLER VE NORMALLİK

Hakan Koğar, Ufuk Akbaş

Kayıpları engelleyen yazılımlara veya veri toplama sürecine ilişkin özel tasarımlara yer verilmeyen nicel araştırmalarda, bir miktar kayıp veriyle karşılaşılmasının normal bir durum olduğu söylenebilir. Veri setinde ayrıca, normların çok dışında kalan veya belli bir kombinasyon oluşturarak kestirimleri önemli ölçüde etkileyen uç değerler de bulunabilir. Araştırmacıların kayıp verilerle ve uç değerlerle baş etmede izlediği yöntemler, odaklandıkları hipotezlere ilişkin nihai kararları etkileyebilir. Bu bölümde sırasıyla, kayıp verilere ve uç değerlere ilişkin teorik tanımlamalara, baş etme yöntemlerine ve parametrik istatistiksel tekniklerin temel varsayımlarından biri olan normallik konularına uygulama örnekleriyle birlikte yer verilmiştir.

2.1. KAYIP VERİLER

Örnekleme seçilen katılımcıların, kullanılan ölçme araçlarındaki tüm maddeleri yanıtlamasının sağlandığı özel tasarımlara sahip araştırmalar dışarıda tutulursa, kayıp verilerin özellikle nicel araştırmalar için yaygın bir sorun olduğu söylenebilir. En yalın ifadeyle kayıp veri kavramı, bir araştırmada ilgilenilen değişkenlerden en az birine ait ölçümün elde edilemediğini ifade etmektedir. Kayıp verilerle farklı şekillerde karşılaşılabilir. Veri kaybı yaygın olarak madde bazında (*item nonresponse*) karşılaşılan bir sorun olmakla birlikte, araştırma birimine ait tüm veriler de kayıp olabilir (*unit nonresponse*). Bir katılımcının testteki maddelerden birini cevapsız bırakması madde bazında kayıp için; örnekleme giren bir katılımcının testteki maddelerden hiçbirini cevaplamaması ise birim bazında kayıp için örnek verilebilir. Tekrarlı ölçümlerin alındığı boylamsal bir araştırmada, bir katılımcıya ait verilere belli bir zaman noktasından sonra hiç ulaşılamaması dönüşsüz kayıp (*drop out*); katılımcıdan sadece belli zamanlarda ölçüm alınmaması ise dalgalı kayıp (*wave nonresponse*) şeklinde adlandırılır (Graham, 2012). Örneğin, öğrencilerden altı aylık aralıklarla ölçümlerin alındığı bir araştırmada, okul terki nedeniyle öğrenimine devam etmeyen bir öğrenciye belli bir noktadan sonra tekrar ulaşılamaması hâlinde dönüşsüz; öğrencinin bir rahatsızlığına bağlı olarak öğrenimine kısa bir süre ara vermek zorunda kalması ve bazı ölçümlerin alınmaması hâlinde ise dalgalı kayıplar söz konusu olabilir. Anlaşılacağı üzere bazı araştırmalarda madde ve birim bazında kayıplar veya dönüşsüz ve dalgalı kayıplar bir arada bulunabilir.

Veri kaybı, katılımcıların dikkatsizliğine, vereceği cevabın kendisi için bir dezavantaj yaratabileceği düşüncesine, okuma hızının düşük olması gibi faktörlere bağlı olarak ortaya çıkabileceği gibi (Graham, 2012), bazı ölçek maddelerinin mahremiyeti ihlal etmesine veya ölçmede kullanılan mekanik araçların arızalanmasına bağlı olarak da ortaya çıkabilir (Field, 2018).

Gerçekte ölçüldüğü hâlde, veri girişi esnasında dikkatsiz ve özensiz davranılması ve kayıp verileri temsil eden sayısal değer ya da değerlerin ölçüm noktalarına karşılık gelmesi gibi durumlarda da veri setinde kayıplar bulunabilir (Akbaş ve Koğar, 2020). Bu tür

Sürekli veriler için normallik testi, merkezi eğilim ölçütlerine ve veri analizi için istatistiksel yöntemlere karar vermek için önemli bir adımdır. Verilerimiz normal dağılıma uyduğunda, grupları karşılaştırmak için parametrik testler veya parametrik olmayan yöntemler kullanılır. Verilerin normallliğini test etmek için istatistiksel ve görsel yöntemler de dâhil olmak üzere kullanılan farklı yöntemler vardır ve her yöntemin kendine özgü avantaj ve dezavantajları vardır. Bu kitap bölümünde, verilerin normallliğini test etmek için kullanılan bazı yöntemler ele alınmıştır.

KAYNAKÇA

- Adhikari, D., Jiang, W., Zhan, J., He, Z., Rawat, D. B., Aickelin, U. & Khorshidi, H. A. (2023). A comprehensive survey on imputation of missing data in internet of things. *ACM Computing Surveys*, 55 (7), <https://doi.org/10.1145/3533381>.
- Akbaş, U. ve Koğar, H. (2020). *Nicel Araştırmalarda Kayıp Veriler ve Uç Değerler*. Ankara: Pegem Akademi Yayıncılık.
- Allison, P. D. (2001). *Missing data*. Thousand Oaks, CA: Sage.
- Allison, P. D. (2003). Missing data techniques for structural equation modeling. *Journal of Abnormal Psychology*, 112(4), 545 – 557.
- Altman, D. G. ve Bland, J. M. (1995). Statistics notes: the normal distribution. *Bmj*, 310(6975), 298.
- Auguie, B., Antonov, A. ve Auguie, M. B. (2017). Package ‘gridExtra’. Miscellaneous Functions for “Grid” Graphics.
- Baraldi, A. N. ve Enders, C. K. (2010). An introduction to modern missing data analyses. *Journal of School Psychology*, 48, 5- 37.
- Buuren, Van S. (2012). *Flexible imputation of missing data*. CRC/Chapman & Hall, FL: Boca Raton.
- Büyüköztürk, Ş. (2019). *Sosyal bilimler için veri analizi el kitabı: istatistik, araştırma deseni, SPSS uygulamaları ve yorum* (25. baskı). Ankara: Pegem Akademi.
- Demir, E. ve Parlak, B. (2012). Türkiye’de eğitim araştırmalarında kayıp veri sorunu. *Eğitimde ve Psikolojide Ölçme ve Değerlendirme Dergisi*, 3(1), 230 – 241.
- Dong, Y., ve Peng, C. Y. (2013). Principled missing data methods for researchers. *SpringerPlus*, 2(1), 222. doi:10.1186/2193-1801-2-222
- Enders, C. K. (2010). *Applied missing data analysis*. New York: The Guilford Press.
- Field, A. (2018). *Discovering statistics using IBM SPSS Statistics* (5. Ed.). Sage.
- Ghasemi, A. ve Zahediasl, S. (2012). Normality tests for statistical analysis: a guide for non-statisticians. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*, 10(2), 486.
- Ginkel, Van J. R., Sijtsma, K., Van der Ark, L. A. ve Vermunt, J. K. (2010). Incidence of missing item scores in personality measurement, and simple item-score imputation. *Methodology: European Journal of Research Methods for the Behavioral and Social Sciences*, 6(1), 17-30.
- George, D. ve Mallery, M. (2010). *SPSS for Windows Step by Step: A Simple Guide and Reference*, 17.0 update (10a ed.) Boston: Pearson.
- Gómez-Méndez, I. & Joly, E. (2023) Regression with missing data, a comparison study of techniques based on random forests, *Journal of Statistical Computation and Simulation*, 93(12), 1924-1949, doi: 10.1080/00949655.2022.2163646
- Graham, J. W., Hofer, S. M., ve MacKinnon, D. P. (1996). Maximizing the usefulness of data obtained with planned missing value patterns: An application of maximum likelihood procedures. *Multivariate Behavioral Research*, 31, 197–218.
- Graham, J. W., Cumsille, P. E. ve Elek-Fisk E. (2003). Methods for handling missing data. In I. B. Weiner (Ed.-in-Chief), W. F. Velicer ve J. A. Schinka (Vol. Eds.), *Handbook of Psychology: Vol. 2. Research methods in psychology* (pp. 87 – 114). New York: Wiley.
- Graham, J. W. (2012). *Missing data: analysis and design*. New York: Springer.
- Hughes, R., Sterne, J. ve Tilling, K. (2019). Accounting for missing data in statistical analyses: multiple imputation is not always the answer. *International Journal of Epidemiology*, 48(4), 1294 – 1304.
- Indrayan, A. ve Satyanarayana, L. (1999). Essentials of Biostatistics. 4. Numerical methods to summarize data. *Indian Pediatrics*, 36(11), 1127-1134.

- Jarek, S. ve Jarek, M. S. (2009). Package 'mvnrmstest'.
- Kassambara, A. (2020). Package rstatix. R topics documented.
- Kassambara, A. ve Kassambara, M. A. (2020). Package 'ggpubr'. R package version 0.1, 6.
- Komsta, L. ve Novomestky, F. (2020). Package moments. R topics documented.
- Komsta, L. ve Komsta, M. L. (2011). Package 'outliers'. Medical University of Lublin, Lublin.
- Korkmaz, S., Gökşülük, D. ve Zararsız, G. (2014). MVN: An R package for assessing multivariate normality. *R Journal*, 6(2).
- Little, R. J. A. (1998). A test of missing completely at random for multivariate data with missing values. *Journal of American Statistical Association*, 83(404), 1198 – 1202.
- Little, R. J. A. ve Rubin, D. B. (1987). *Statistical analysis with missing data*. New York: Wiley.
- McKnight, P. E., McKnight, K. M., Sidani, S. ve Figueredo, A. J. (2007). *Missing data: A gentle introduction*. New York: The Guilford Press.
- Nakagawa S. ve Frecklton, R. P. (2008). Missing inaction: the dangers of ignoring missing data. *Trends in Ecology and Evolution*, 23(11), 592 – 596.
- Osborne, J. W. ve Amy, O. (2004). The power of outliers (and why researchers should always check for them). *Practical Assessment, Research & Evaluation*, 9(6).
- Parent, M. C. (2012). Handling item-level missing data: simpler is just as good. *The Counseling Psychologist*, 41(4), 568 – 600.
- Peugh, J. L. ve Enders, C. K. (2004). Missing data in educational research: A review of reporting practices and suggestions for improvement. *Review of Educational Research*, 74(4), 525 – 556.
- Raykov, T. ve Marcoulides, G. A. (2008). *An Introduction to Applied Multivariate Analysis* (First Edition). NY: Taylor & Francis Group.
- Razali, N. M. ve Wah, Y. B. (2011). Power comparisons of shapiro-wilk, kolmogorov-smirnov, lilliefors and Anderson-darling tests. *Journal of Statistical Modeling And Analytics*, 2(1), 21-33.
- Roth, P. L. (1994). Missing data: A conceptual review for applied psychologists. *Personnel Psychology*, 47, 537 – 560.
- Rubin, D. B. (1976). Inference and missing data. *Biometrika*, 63(3), 581 – 592.
- Schafer, J. L. ve Graham, J. W. (2002). Missing data: our view of the state of the art. *Psychological Methods*, 7(2), 147 – 177.
- Schafer, J. L., ve Olsen, M. K. (1998). Multiple imputation for multivariate missing-data problems: A data analyst's perspective. *Multivariate Behavioral Research*, 33, 545 – 571.
- Scheuren, F. (2005). Multiple imputation. *The American Statistician*, 59(4), 315- 319.
- Schouten, R.M. ve Vink, G. (2018). The dance of the mechanisms: How observed information influences the validity of missingness assumptions. *Sociological Methods & Research*. DOI: 10.1177/0049124118799376
- Shrive, F. M., Stuart, H., Quan, H. ve Ghali, W. A. (2006). Dealing with missing data in a multi-question depression scale: a comparison of imputation methods. *BMC Medical Research Methodology*, 6(57), 1-10.
- Tabachnick, B. G. ve Fidell, L. S. (2014). *Using multivariate statistics* (6. Ed.). New Jersey: Pearson Education, Inc.
- Twala, B. E. T. H., Jones, M. C. & Hand, D. J. (2008). Good methods for coping with missing data in decision trees. *Pattern Recognition Letters*, 29(2008), 950-956.
- Villasenor, J.A. and Gonzalez-Estrada, E. (2009). A generalization of Shapiro-Wilk's test for multivariate normality. *Communications in Statistics: Theory and Methods*, 38(11), 1870-1883. <http://dx.doi.org/10.1080/03610920802474465>
- Wood, A. M., White, I. R. ve Thompson, S. G. (2004). Are missing outcome data adequately handled? A review of published randomized controlled trials in major medical journals. *Clinical Trials*, 1, 368 – 376.
- Wu, W., Gu, F., Fukui, S. (2022). Combining proration and full information maximum likelihood in handling missing data in Likert scale items: A hybrid approach. *Behavior Research Methods*, 54, 922-940.
- Yap, B. W. ve Sim, C. H. (2011). Comparisons of various types of normality tests. *Journal of Statistical Computation and Simulation*, 81(12), 2141-2155.
- Yuan, K. ve Bentler, P. M. (2000). Three likelihood-based methods for mean and covariance structure analysis with nonnormal missing data. *Sociological Methodology*, 30(2000), 165 – 200.
- Zumbo, B. D. ve Jennings, J. (2002). The Robustness of validity and efficiency of the related samples t-test in the presence of outliers. *Psicologica*, 23, 415-450.

3. BÖLÜM

VARYANS ANALİZ(LER)İ: ANOVA, ANCOVA, MANOVA, MANCOVA

Tuncer Akbay

Bu bölümde varyans analizine kısaca değinildikten sonra araştırma sorusuna uygun varyans analizi seçimi için bir akış diyagramı sunulmuştur. Daha sonra ise sırasıyla tek faktörlü varyans analizi (ANOVA), tek faktörlü tekrarlı ölçümler varyans analizi (repeated measure ANOVA), faktöriyel varyans analizi (factorial ANOVA), çok değişkenli varyans analizi (MANOVA), tek faktörlü çok değişkenli varyans analizi (One-Way MANOVA) ve tek faktörlü çok değişkenli kovaryans analizi (One-Way MANCOVA) üzerinde durulmuştur. Anlatılan konuların birçoğunda SPSS paket programında ilgili analizin nasıl yapılacağı ve analiz sonucunda üretilen SPSS çıktısının nasıl okunacağı ve değerlendirileceği örnekler üzerinden gösterilmiş olup ilgili kısımlar ekran görüntüleriyle desteklenmiştir. Aynı varsayımların geçerli olduğu varyans analizleri anlatılırken ilgili varsayımların nasıl test edileceği her bir analiz için tekrar edilmemiştir. Benzer şekilde 'etki büyüklüğü' gibi kavramlar ve ne anlam taşıdıkları her bir analiz anlatılırken tekrar tekrar anlatılmamıştır. O nedenle bu bölümde bir varyans analizi hakkında (örneğin faktöriyel ANOVA) doğru bilgilenebilmek için bölüm başından itibaren okunması tavsiye edilir. Ayrıca bölüm içerisinde bazı konularda (örneğin sabit ve rastgele etki modelleri, ikili karşılaştırma testleri) ayrıntılı bilgi edinilebilecek kaynaklar tavsiye edilmiştir.

3.1. VARYANS ANALİZİ NEDİR?

Varyans analizi (analysis of variance, kısa formu ANOVA) bağımlı değişkenin iki veya daha fazla popülasyon arasındaki ortalama farklarını karşılaştırmak için kullanılan bir hipotez test etme prosedürüdür (Gravetter & Wallnau, 2013). Varyans analizlerinde iki tür değişkenden söz etmek gerekir ki bu değişkenlerden birisi bağımsız değişken diğeri ise bağımlı değişken adını almaktadır (Hinkle, Wiersma & Jurs, 2003). Varyans analizinde bağımsız değişken genellikle örnekleme gruplandırılmamıza yarayan kategorik bir değerdir. Varyans analizinde karşılaştırılan grupları belirleyen değişkene faktör de denir (Gravetter & Wallnau, 2013). Bağımsız değişkene cinsiyet, okul türü, fakülte, sınıf vb. birçok örnek verilebilir. Bir faktörü oluşturan bireysel koşullar veya değerler, faktörün seviyeleri olarak adlandırılır (Gravetter & Wallnau, 2013). Bağımsız değişkenin iki veya daha fazla seviyesi bulunabilir. Örneğin cinsiyet değişkeninin seviyeleri kadın ve erkek olarak iki seviyede ele alınabilirken, fakülte değişkeni Veteriner, Mühendislik ve Eğitim olmak üzere üç seviyeli olarak karşımıza çıkabilmektedir. t-testi iki grubun (örneğin kadınlar ve erkekler) ortalamaları arasındaki farkı karşılaştırmak için uygun bir test iken, ANOVA çoklu grup (iki veya daha fazla grup) karşılaştırmaları yapabilmeyi sağlayan bir hipotez testidir (Gay, Mills & Airasian, 2009).

yürütülmeden önce ilgili analizin varsayımlarını test etmek ve raporlamak doğru bir yaklaşım olacaktır. Burada uygulamalarına da yer verilen analizlerin varsayımlarına da yine bu bölümde yer verilmiştir. Varyans analizinde elde edilen sonuç grupların bağımlı değişken puan ortalamalarının istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gösterdiği durumlarda raporlanması gereken ve sonuca anlam yükleyen etki büyüklüğü kavramına da yine bu bölümde yer verilmiştir.

KAYNAKÇA

- Akbay, L., Akbay, T., Osman, E., & Kılınc, M. (2019). Inadvertent Use of ANOVA in Educational Research: ANOVA is not A Surrogate for MANOVA. *Journal of Measurement and Evaluation in Education and Psychology*, 10(3), 302-314.
- Box, G.E.P (1954). Some theorems on quadratic forms applied in the study of analysis of variance problems. II. Effects of inequality of variance and of correlation between errors in the two-way classification. *Annals of Mathematical Statistics*, 25, 484-498.
- Cronk, B. C. (2020). *How to use SPSS: A step-by-step guide to analysis and interpretation*. Routledge: New York, NY, U.S.A.
- Denis, D. J. (2021). *Applied univariate, bivariate, and multivariate statistics: Understanding statistics for social and natural scientists, With Applications in SPSS and R*. John Wiley & Sons.
- Field, A. (2013). *Discovering statistics using IBM SPSS statistics*. Sage.
- Fish, L. J. (1988). Why multivariate methods are usually vital. *Measurement and Evaluation in Counseling and Development*, 21, 130-137.
- Garson, G. D. (2013). *GLM Univariate, Anova, and Ancova*. Statistical Associates Publishers: New York, NY
- Gay, L. R., Mills, G. E., & Airasian, P. (2009). *Educational research: Competencies for analysis*. Pearson. One Lake Street, Upper Saddle River, New Jersey
- Gravetter, F. J., & Wallnau, L. B. (2013). *Statistics for the behavioral sciences* (9th edition). Wadsworth Cengage Learning, Belmont, California
- Green, S. B., & Salkind, N. J. (2013). *Using SPSS for Windows and Macintosh: Analyzing and understanding data*. Pearson: Upper Saddle River, NJ
- Hinkle, D. E., Wiersma, W., & Jurs, S. G. (2003). *Applied statistics for the behavioral sciences*. (5th edition) Houghton Mifflin Company. Boston
- IBM Corp. (2021). IBM SPSS Statistics for Windows, Version 28.0. Armonk, NY: IBM Corp
- Keller, B., & Marchev, D. (2022). Analysis of Covariance: Univariate and Multivariate Approaches Forthcoming in the International Encyclopedia of Education. 16 Şubat 2023 tarihinde http://www.columbia.edu/~bsk2131/Keller_Marchev_ANCOVA_R1.pdf adresinden erişilmiştir.
- Kieffer, K. M., Reese, R. J., & Thompson, B. (2001). Statistical techniques employed in *AERJ* and *JCP* articles from 1988 to 1997: A methodological review. *Journal of Experimental Education*, 69, 280-309.
- Lund, A., & Lund, M. (2018). One-way MANCOVA in SPSS statistics. Leard Statistics. 16 Şubat 2023 tarihinde <https://statistics.laerd.com/spss-tutorials/one-way-mancova-using-spss-statistics.php> adresinden erişilmiştir.
- Pituch, K. A., & Stevens, J. P. (2015). *Applied multivariate statistics for the social sciences: Analyses with SAS and IBM's SPSS*. Routledge.
- Rutherford, A. (2011). *ANOVA and ANCOVA: a GLM approach*. John Wiley & Sons.
- Stevens, J. P. (2012). *Applied multivariate statistics for the social sciences*. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Strunk, K. K., & Mwavita, M. (2021). *Design and Analysis in Educational Research Using Jamovi: ANOVA Designs*. Routledge.
- Tabachnick, B.G. & Fidell, L.S., (2012). *Using Multivariate Statistics*. 6h Edition, Person Education, Boston.
- Warne, R. T. (2014). A primer on multivariate analysis of variance (MANOVA) for behavioral scientists. *Practical Assessment, Research & Evaluation*, 19(17), 1-10.
- Zientek, L. R., & Thompson, B. (2009). Matrix summaries improve research reports: Secondary analyses using published literature. *Educational Researcher*, 38, 343-352.

4. BÖLÜM

PARAMETRİK OLMAYAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Cahit Polat, Metin Buluş

Bu bölümde, temel düzeyde parametrik olmayan istatistiksel analiz yöntemlerine odaklanılmış, bu yöntemler parametrik yöntemlerle karşılaştırılmış ve kullanılacakları durumlar detaylı bir şekilde incelenmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki için Ki-kare bağımsızlık testi, tek örneklem için Wilcoxon İşaretli Sıra Sayılar testi, bağımsız örneklem için Mann Whitney U (iki grup) ve Kruskal-Wallis H testleri (ikiden fazla grup), bağımlı örneklem için Wilcoxon İşaretli Sıra Sayıları (iki eşleştirilmiş grup) ve Friedman S testleri (ikiden fazla eşleştirilmiş grup), iki değişken arasındaki ilişki için Spearman ve Kendall Tau-b testleri, ve yordama için Kendall Theil, Kantil, Çekirdek regresyonları ve Genelleştirilmiş Eklemler Modelleri ele alınmıştır. Yöntemlere ilişkin uygulama ve raporlama örnekleri de detaylı bir şekilde sunulmuştur.

4.1. PARAMETRİK OLMAYAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLERE GİRİŞ

İnsanların bilgilere ulaşma ve bilgi üretme çabası var oldukları günden beridir devam etmektedir. Bilginin ne olduğu ve bilgiye nasıl ulaşılacağı gibi sorular felsefi temelde tartışılırken, insanlığın tarih boyunca özellikle bilimsel bilginin üretilmesi yönünden büyük mesafeler kat ettiği de ortadadır. Zaman içerisinde insanların kendileri ve doğa ile ilgili verileri toplaması, bu verileri analiz edip, bilimsel sonuçlara ulaşma gayreti istatistiksel perspektifler, kavramlar ve ayırmalar oluşturmuştur. Toplanan verinin türü ve araştırma perspektifi ile ilgili olarak nicel, nitel ya da karma yöntemler gibi araştırma metodolojisi bakımından gruplandırmalar yapılırken, istatistiksel yöntemler de veri analizi çerçevesinde zamanla genişleyip, farklı amaç ve kriterlere göre birbirlerinden ayrılmışlardır. Bunlar içerisindeki en temel ayırmalardan biri de parametrik ve parametrik olmayan istatistiksel yöntemler arasındaki sınıflamadır.

Parametrik olmayan terimi kullanım özelliklerinden kaynaklı olarak bazı dönemlerde dağılımdan bağımsız (distribution-free) ya da varsayımsız (assumption-free) gibi isimlerle de anılmış ve kavram olarak ilk kez 1940'larda kullanılmaya başlanmıştır (Dudewicz, 1987; Noether, 1984). Bu isimler parametrik olmayan tekniklerin herhangi bir dağılıma tabii olmadan ve olabildiğince az varsayımla uygulanmalarından dolayı tercih edilmişlerdir. Parametrik olmayan teknikler tarihsel olarak, ilk defa ortancanın kullanılması ile 13. yüzyıla kadar dayandırılabilirken, daha sonraları 1710'da John Arbuthnot tarafından işaret testi kullanılarak Londra'daki erkeklerin doğum oranlarının araştırıldığı çalışma parametrik olmayan tekniklerin ilk kullanımlarından biri olarak kabul edilmektedir. 1900'lerin başında önemli parametrik olmayan uygulamalardan Pearson ki-kare uyum iyiliği testi ve Spearman'ın sıra bazlı korelasyon katsayısı alan yazına sunulmuştur (Pearson, 1900; Spearman, 1904). Parametrik olmayan yöntemlere yönelik ilk araştırmalar Fisher, Pitman ve Welch tarafından yapılan çeşitli varsayımlara yönelik çalışmalardır (Pitman, 1937; Sprent, 2012; Welch, 1938). Bunlara ek olarak, istatistik alanında iyi bilinen Wilcoxon, Mann ve Whitney'in önemli katkıları 1940'larda sunduğu parametrik olmayan istatistik alan yazını büyük hacme sahip olup genişlemeye devam etmektedir (Mann ve Whitney, 1947; Wilcoxon,

KAYNAKÇA

- Adcock, C. J. (1997). sample size determination: A review. *Journal of the Royal Statistical Society: Series D (The Statistician)*, 46(2), 261-283.
- Allison, P. D. (1999). *Multiple Regression: A Primer* (2nd ed.). Pine Forge Press.
- Boneau, C. A. (1960). The effects of violations of assumptions underlying the t test. *Psychological Bulletin*, 57(1), 49.
- Bonett, D. G., ve Wright, T. A. (2000). Sample size requirements for estimating Pearson, Kendall and Spearman correlations. *Psychometrika*, 65, 23-28.
- Bowerman, B. L., & O'connell, R. T. (1990). *Linear Statistical Models: An Applied Approach*. Brooks/Cole.
- Buluş, M., & Polat, C. (2023). pwrss R paketi ile istatistiksel güç analizi. *Ahi Evran Üniversitesi Kırşehir Eğitim Fakültesi Dergisi*, 24(3), 2207-2328. <https://doi.org/10.29299/kefad.1209913>
- Büyüköztürk, Ş., Çokluk, Ö., & Köklü, N. (2020). *Sosyal bilimler için istatistik* (24. baskı). Ankara: Pegem Akademi.
- Cebeci, Z. (2019). R ile Parametrik Olmayan İstatistik Analiz. *Abaküs Kitap Yayın, İstanbul*.
- Cochran, W.G. (1954), "Some Methods for Strengthening χ^2 Tests" *Biometrics* 10(4), 417-451.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Erlbaum.
- Das, K. R., & Imon, A. H. M. R. (2016). A Brief Review of Tests for Normality. *American Journal of Theoretical and Applied Statistics*, 5(1), 5-12.
- Doğan, İ., & Doğan, N. (2014). Adım adım çözümlü parametrik olmayan istatistiksel yöntemler. *Detay Yayıncılık, Ankara*.
- Dudewicz, E. J. (1987). Nonparametric methods: The history, the reality, and the future (with special reference to statistical selection problems). In *Contributions to Stochastics* (pp. 63-83). Physica-Verlag HD.
- Dwivedi, A. K., Mallawaarachchi, I., & Alvarado, L. A. (2017). Analysis of small sample size studies using nonparametric bootstrap test with pooled resampling method. *Statistics in medicine*, 36(14), 2187-2205.
- Field, A. (2009). *Discovering statistics using SPSS statistics*. Sage.
- Friedman, M. 1937. The use of ranks to avoid the assumption of normality implicit in the analysis of variance. *Journal of American Statistical Association*. 32, 675-701.
- Gamgam, H., & Altunkaynak, B. (2017). Parametrik olmayan yöntemler: SPSS uygulamalı. Ankara: Seçkin Yayıncılık.
- Geraci, M. (2016). Qtools: A Collection of Models and Tools for Quantile Inference. Retrieved from <https://cran.r-project.org/web/packages/Qtools/vignettes/Qtools.html>.
- Glass, G. V. (1966). Testing homogeneity of variances. *American Educational Research Journal*, 3(3), 187-190.
- Hair, J. F., Black, W. C., Babin, B. J., & Anderson, R. E. (2019). *Multivariate Data Analysis* (8th ed.). Cengage Learning.
- He X. (1997). Quantile curves without crossing. *The American Statistician*, 51(2), 186-192.
- Kendall, M. G. (1938). A new measure of rank correlation. *Biometrika*, 30(1/2), 81-93.
- Kendall, M. G. (1970). *Rank correlation methods*. Charles Griffin.
- Kim, H. Y. (2013). Statistical notes for clinical researchers: assessing normal distribution (2) using skewness and kurtosis. *Restorative Dentistry & Endodontics*, 38(1), 52-54.
- Koenker, R. (2013). quantreg: Quantile Regression. Retrieved from <https://cran.r-project.org/web/packages/quantreg/quantreg.pdf>
- Komsta, L. (2013). mblm: Median-Based Linear Models. Retrieved from <https://cran.r-project.org/web/packages/mblm/mblm.pdf>
- Kruskal, W. H., & Wallis, W. A. (1952). Use of ranks in one-criterion variance analysis. *Journal of the American Statistical Association*, 47(260), 583-621.
- Kvam, P., Vidakovic, B., & Kim, S. J. (2022). *Nonparametric Statistics with Applications to Science and Engineering with R*. John Wiley & Sons.
- Lavery, M. R., Acharya, P., Sivo, S. A., ve Xu, L. (2019). Number of predictors and multicollinearity: What are their effects on error and bias in regression?. *Communications in Statistics-Simulation and Computation*, 48(1), 27-38.
- Lenhard, W. ve Lenhard, A. (2016). Computation of effect sizes. Retrieved from: https://www.psychometrica.de/effect_size.html. Psychometrica. DOI: 10.13140/RG.2.2.17823.92329
- Mann, H. B., ve Whitney, D. R. (1947). On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other. *The Annals of Mathematical Statistics*, 18, 50-60.
- McNemar, Q. (1947). Note on the sampling error of the difference between correlated proportions or percentages. *Psychometrika*, 12(2), 153-157.

- Meuleman, B., Loosveldt, G., ve Emonds, V. (2015). Regression analysis: Assumptions and diagnostics. *The SAGE Handbook of Regression Analysis and Causal Inference*, 83-110.
- Mood, A. M. (1954). On the asymptotic efficiency of certain nonparametric two-sample tests. *The annals of mathematical statistics*, 514-522.
- Noether, G. E. (1984). Nonparametrics: The early years-impressions and recollections. *The American Statistician*, 38(3), 173-178.
- O'Brien, R. M. (2007). A Caution Regarding Rules of Thumb for Variance Inflation Factors. *Quality & Quantity*, 41(5), 673-690.
- Pearson, K. (1900) On a criterion that a given system of deviations from the probable in the case of a correlated system of variables is such that it can reasonably be supposed to have arisen in random sampling. *Phil. Mag.* (5), 50, 157-175.
- Pitman, E. J. (1937). Significance tests which may be applied to samples from any populations. *Supplement to the Journal of the Royal Statistical Society*, 4(1), 119-130.
- Razali, N. M., ve Wah, Y. B. (2011). Power comparisons of shapiro-wilk, kolmogorov-smirnov, lilliefors and anderson-darling tests. *Journal of statistical modeling and analytics*, 2(1), 21-33.
- Rhiel, G. S., ve Wilkie, W. C. (1996). An investigation of the large-sample/small-sample approach to the one-sample test for a mean (sigma unknown). *Journal of Statistics Education*, 4(3).
- Salmerón, R., García, C., ve García, J. (2020). Overcoming the inconsistencies of the variance inflation factor: A redefined VIF and a test to detect statistical troubling multicollinearity. *arXiv preprint arXiv:2005.02245*.
- Shapiro, S. S., ve Wilk, M. B. (1965). An analysis of variance test for normality (complete samples). *Biometrika*, 52(3/4), 591-611.
- Sheskin, D. J. (2020). *Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures*. Chapman & Hall.
- Siegel, S. (1956). *Nonparametric statistics for the behavioral sciences*. Mac-Graw Hill Book Company. New York.
- Smirnov, N. (1948). Table for estimating the goodness of fit of empirical distributions. *The annals of mathematical statistics*, 19(2), 279-281.
- Spearman, C. (1904) The proof and measurement of association between two things. *Amer. J. Psychol.*, 15, 72-101.
- Sprent, P. (2012). *Applied nonparametric statistical methods*. Springer Science & Business Media.
- Tomczak, M., ve Tomczak, E. (2014). The need to report effect size estimates revisited. An overview of some recommended measures of effect size.
- Welch, B. L. (1938). The significance of the difference between two means when the population variances are unequal. *Biometrika*, 29(3/4), 350-362.
- Wilcoxon, F. (1945). Individual comparisons by ranking methods. *Biometrics Bulletin*. 1(6): 80-83.
- Wilcoxon, F. (1947). Probability tables for individual comparisons by methods. *Biometrics*, 3(3), 119-122
- Yates, F. (1934). Contingency tables involving small numbers and the χ^2 test. *Supplement to the Journal of the Royal Statistical Society*, 1(2), 217-235.
- Young, D. S. (2018). *Handbook of regression methods*. Chapman and Hall/CRC.

5. BÖLÜM

KATEGORİK VERİ ANALİZİ

Ahmet Serhat Gözütok

Bu bölümde kategorik veri analizinde kullanılan temel istatistiksel yöntemler ele alınmıştır. Kategorik veri analizinin tarihçesinden ve temel kavramlarından özetle bahsedilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkileri ve değişkenlerin birbirinden bağımsızlık durumlarını sınamak amacıyla kullanılan Pearson ki-kare testi, testin uygulama durumları ve varsayımları açıklanmıştır. Ayrıca, Fisher kesinlik testi, olabilirlik oranı istatistiği testi ve oranlar için Z testleri tanıtılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin gücünü belirten bazı etki büyüklüğü ölçüleri örneklerle açıklanmıştır. Gözlemlerin bağımlı olduğu durumlarda kullanılan hipotez testlerinden McNemar testinin, McNemar-Bowker testinin, Stuart-Maxwell testinin ve Bhapkar testinin basit uygulamaları gösterilmiştir. Sıralama ölçeği düzeyinde olan değişkenlerin analizinde kullanılan Mantel-Haenszel ki-kare istatistiği ve Cochran-Armitage testi kısaca tanıtılmıştır. Bölümde bahsedilen istatistiksel yöntemlerin uygulamaları hipotetik veri setleri üzerinde R programlama dili kullanılarak RStudio ortamında gösterilmiştir.

5.1. KATEGORİK VERİ ANALİZİNE GİRİŞ

Kategorik veri analizi, yanıt değişkeninin sıralı veya sıralı olmayan kategorilere ayrıldığı verilerin analizi olarak tanımlanabilir. Daha geniş bir ifade ile “iki ya da daha fazla kategorik değişken arasındaki istatistiksel ilişkiyi ölçen, ilişkinin önem düzeyini veren, etken-sonuç araştırmalarında etkenin sonuç üzerinde ne kadar risk oluşturduğunu inceleyen, kategorik değişkenler ile model kurmaya, tahmin yapmaya, değişkenlerin düzeyleri arasındaki ilişkileri de ortaya çıkarmaya olanak veren yöntemler topluluğu” olarak tanımlanır (Aktaş vd., 2021, s. 14).

Kategorik veri analizi birçok alanda sıklıkla kullanılmaktadır. Sağlık bilimlerinde sigara kullanımı ile kanser olma arasındaki ilişkinin incelenmesinde, bir hastalığın tanılanmasında (depresyon, kaygı bozukluğu, şizofreni, vb.), eğitim bilimlerinde öğrencilerin eğitim gördükleri lise türü ile üniversitede okudukları bölümler arasındaki ilişkinin incelenmesinde, başarılı ve başarısız öğrencilerin sınıflandırılmasında, siyaset bilimlerinde bireylerin yaşadıkları coğrafi bölge ile siyasi parti tercihleri arasındaki ilişkinin incelenmesinde kategorik veri analizinden yararlanılır.

5.1.1. Kategorik Veri Analizinin Tarihçesi

Kategorik veri analizi uygulamaları 20. yüzyılın başlarında İngiliz matematikçi ve biyoistatistikçi Karl Pearson ve İngiliz istatistikçi Udny Yule tarafından kategorik değişkenler arasındaki ilişkileri özetleme amacıyla yapılan araştırmalarla başlamıştır. 1900 yılında Pearson’ın ki-kare istatistiğini ortaya atması ve Yule’un değişkenler arası ilişkinin ölçüsü olarak odds oranını tanımlaması kategorik veri analizinin önemli adımları olarak değerlendirilir (Agresti, 2013). Pearson’ın ve Yule’un kategorik veri analizine yaklaşımları birbirlerinden farklılık göstermiştir. Pearson kategorik değişkenlerin sürekli değişkenlerin temsilcileri olduğunu, ikili çapraz tablolarda değişkenler arasında ilişkinin ikili normal

Sosyal bilimlerde kategorik veri analizi hakkında detaylı bilgi sahibi olmak isteyen okuyucular için tavsiye edilebilecek bazı kaynaklar Agresti (2019), Agresti (2013) ve Azen ve Walker (2011) olarak sıralanabilir. Bu kaynaklarda kategorik veri analizi özelinde teknik bilgiler, farklı modeller ve uygulamalar sunulmuştur.

KAYNAKÇA

- Agresti, F. (2007). *Introduction to categorical data analysis* (2nd. Ed.). John Wiley & Sons Inc.
- Agresti, F. (2013). *Categorical data analysis* (3rd. Ed.). John Wiley & Sons, Inc.
- Agresti, F. (2018). *Statistical methods for the social sciences* (5th. Ed.). Pearson Education, Inc.
- Agresti, F. (2019). *Introduction to categorical data analysis* (3rd. Ed.). John Wiley & Sons Inc.
- Aktaş Altunay, S., Yılmaz, A. E., Bahçecitapar, M., & Bakacak Karabenli, L., (2021). SPSS ve R uygulamalı kategorik veri çözümlemesi. Seçkin Yayıncılık.
- Armitage P. (1955). Tests for linear trends in proportions and frequencies. *Biometrics*, 11(3), 375–386.
- Azen, R., & Walker, C. M. (2011). *Categorical data analysis for the behavioral and social sciences* (2nd. Ed.). Routledge.
- Bhappkar, V. P. (1966). A note on the equivalence of two test criteria for hypotheses in categorical data. *Journal of the American Statistical Association*, 61(313), 228-235.
- Bowker, A. H. (1948). A test for symmetry in contingency tables. *Journal of the American Statistical Association*, 43(244), 572-574.
- Cochran, W.G. (1954). Some methods for strengthening the common chi-square tests. *Biometrics*, 10(4), 417–451.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd. Ed.). Lawrence Erlbaum Associates, Publishers.
- Coladarci, T., Cobb, C. D., Minium, E. W. & Clarke, R. C. (2010). *Fundamentals of statistical reasoning in education* (3rd. Ed.). John Wiley & Sons, Inc.
- Cramér, H. (1946). *Mathematical methods of statistics*. Princeton University Press.
- Field, A. (2018). *Discovering statistics using IBM SPSS statistics* (5th. Ed.). Sage.
- Franke, T. M., Ho, T., & Christie, C. A. (2012). The chi-square test: Often used and more often misinterpreted. *American Journal of Evaluation*, 33(3), 448–458. <https://doi.org/10.1177/1098214011426594>
- Freund, R.J., Wilson, W.J. & Mohr, D. L. (2010). *Statistical methods* (3rd. Ed.). Elsevier, Inc.
- Grissom, R. J., & Kim, J. J. (2012). *Effect sizes for research: Univariate and multivariate applications* (2nd ed.). Routledge/Taylor & Francis Group.
- Maxwell A. E. (1970). Comparing the classification of subjects by two independent judges. *The British journal of psychiatry*, 116(535), 651–655. <https://doi.org/10.1192/bjp.116.535.651>
- McNemar, Q. (1947). Note on the sampling error of the difference between correlated proportions or percentages. *Psychometrika*, 12(2), 153–157. <https://doi.org/10.1007/BF02295996>
- Navarro, D.J. & Foxcroft, D.R. (2019). Learning statistics with jamovi: A tutorial for psychology students and other beginners. (Version 0.70). DOI: 10.24384/hgc3-7p15.
- Pearson, K. (1904) *On the theory of contingency and its relation to association and normal correlation*. Biometric Series, Drapers' Co. Memoirs.
- R Core Team (2023). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.
- Ravid, R. (2020). *Practical statistics for educators* (6th. Ed.). Rowman & Littlefield.
- RStudio Team (2023). RStudio: Integrated Development for R. RStudio, Inc., Boston, MA URL <http://www.rstudio.com/>.
- Mangiafico, S. (2023) rcompanion: Functions to support extension education program evaluation. R package version 2.4.34. <https://cran.r-project.org/web/packages/rcompanion/rcompanion.pdf>
- Signorell, A., Aho, K., Alfons, A., Anderegg, N., Aragon, T., Arppe, A., ... & Borchers, H. W. (2023). DescTools: Tools for descriptive statistics. R package version 0.99.49. <https://cran.r-project.org/web/packages/DescTools/DescTools.pdf>
- Stuart, A. (1955). A test for homogeneity of the marginal distributions in a two-way classification. *Biometrika*, 42, 412-416.
- Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK). (Ocak, 2022). Motorlu kara taşıtları, aralık 2021. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Motorlu-Kara-Tasitlari-Aralik-2021-45703>
- Upton, G. J. (2017). *Categorical data analysis by example*. John Wiley & Sons, Inc.
- Warnes, G. R., Bolker, B., Lumley, T., & Johnson, R. C. (2022). gmodels: Various R programming tools for model fitting. R package version 2.18.1.1. <https://cran.r-project.org/web/packages/gmodels/gmodels.pdf>

6. BÖLÜM

ÇOKLU DOĞRUSAL REGRESYON ANALİZİ

Mehmet Taha Eser, Türker Toker

Bu bölüm; çoklu doğrusal regresyonun amacını, teorik temelini ve analiz öncesi sağlanması beklenen varsayımları açıklamak amacıyla yazılmıştır. Bölüm, çoklu doğrusal regresyonun temel amacını açıklayarak başlamaktadır. Genel çerçevede, bu amacın yordayıcı değişkenlerin, yordanan (kriter) değişkeni tahmin edebilme derecesi olduğu vurgulanmıştır. Bununla birlikte, çoklu doğrusal regresyon analizini gerçekleştirmeden önce dikkate alınması gereken önemli varsayımlar bulunmaktadır. Bu varsayımların ne oldukları ve neden önemli oldukları açıklanmıştır. Bölüm ayrıca; teorik bilgiyi pratik uygulamalarla birleştirerek ve SPSS paket programını kullanarak çoklu regresyon analizini gerçekleştirmeyi örneklendirmektedir. Hemen ardından bölüm kapsamında bahsedilen varsayımları test etmek için kullanılan yöntemler sunulmuştur. Bu uygulamalı adımlar; araştırmacıların teorik bilgiyi somut bir şekilde kullanmalarına, analiz bulgularını yorumlamalarına ve raporlamalarına yardımcı olacaktır. Bölüm, çoklu regresyon analizini hem teorik hem de pratik açıdan anlamak isteyen araştırmacılara; yardımcı olmayı hedeflemektedir.

Bölüm kapsamında; çoklu doğrusal regresyon analizinin kavranması adına sırasıyla, korelasyon ve basit doğrusal regresyon analizinden, kısaca bahsetmekte fayda vardır.

6.1. KORELASYON NEDİR?

Korelasyon, iki değişken arasındaki ilişkinin yönünü ve gücünü gösteren bir istatistiktir. Korelasyon katsayısı, -1 ile 1 arasında değişen bir değerdir. -1, iki değişken arasında, negatif yönde mükemmel bir ilişkinin olduğunu gösterir. 0, iki değişken arasında hiçbir ilişkinin olmadığını gösterir. 1 ise iki değişken arasında, pozitif yönde mükemmel bir ilişkinin olduğunu gösterir. İlişkinin gücü, 1'e yaklaştıkça artarken; 0'a yaklaştıkça azalmaktadır.

Korelasyon analizi, iki değişken arasındaki ilişkiyi, doğrusal olarak varsayar. Bu nedenle, iki değişken arasındaki ilişki doğrusal değilse; korelasyon analizinin sonuçları yanıltıcı olabilir.

Korelasyon analizinin temelini oluşturan iki kavram vardır:

Ölçümler: Korelasyon analizi, iki değişken arasındaki ilişkinin yönünü ve gücünü belirlemek için iki değişkenin ölçümlerini kullanır. Bu ölçümler; sayısal, kategorik veya sıralı olabilir.

Korelasyon katsayısı: Korelasyon katsayısı, iki değişken arasındaki ilişkinin yönünü ve gücünü gösteren sayısal değerdir. Pozitif korelasyon; bir değişkendeki artışla beraber, diğer değişkende de artışa işaret eder. Örneğin; bir öğrencinin ders çalışma süresi arttıkça, buna bağlı olarak aldığı not da artar. Negatif korelasyonda ise bir değişkendeki artış, diğer değişkende azalışa işaret eder. Örneğin; bir kişinin yaşı arttıkça, uyku ihtiyacı azalır. Korelasyon katsayısının mutlak değeri ne kadar büyükse, ilişkinin gücü de o kadar fazladır.

sunulur. Normallik testleri, çoklu doğrusallık testleri gibi teknikler, analizin doğruluğunu değerlendirmek için kullanılabilir. Bölüm ayrıca; teorik bilgiyi pratik uygulamalarla birleştirerek ve SPSS gibi istatistiksel yazılımları kullanarak, çoklu regresyon analizini nasıl gerçekleştireceğimizi örneklendirmektedir. Bu bölüm kapsamında, okuyucuların kuramsal bilgiyi gerçek verilerle ilişkilendirerek, daha iyi anlamalarını sağlar ve analiz becerilerini geliştirmelerine yardımcı olur.

KAYNAKÇA

- Chatterjee, S., Hadi, A.S. and Price, B. (2000). *Regression analysis by examples*. 3rd Edition, Wiley VCH, New York.
- Field, A. (2013). *Discovering statistics using IBM SPSS statistics* (4th ed.). SAGE Publications.
- Johnson, D. H. (1999). *The insignificance of statistical significance testing*. The journal of wildlife management, 763-772.
- Mayers, A. (2013). *Introduction to statistics and SPSS in psychology*. Harlow: Pearson Education.
- Maxwell, S. E. (2000). *Sample size and multiple regression analysis*. *Psychological Methods*, 5(4), 434-458.
- Montgomery, D.C. & Peck, E.A. (1982) *Introduction to linear regression analysis*. John Wiley and Sons, Inc., New York.
- Osborne, J. (2017). *Regression & linear modeling*. SAGE Publications, Inc.
- Pallant, J. (2016) *SPSS Survival manual: A step by step guide to data analysis using SPSS program*. 6th Edition, McGraw-Hill Education, London, UK.
- Tabachnick, B. G., & Fidell, L. S. (2007). *Using multivariate statistics* (5th ed.). Allyn & Bacon/Pearson Education.
- Weisberg, S. (2005) *Applied linear regression*. 3rd Edition, Wiley, New York.

7. BÖLÜM

LOJİSTİK REGRESYON

Erkan Hasan Atalmış

Lojistik regresyon çoklu regresyon gibi bağımlı (yordanan) ve bağımsız değişken(ler)den (yordayıcılar) oluşan ve matematiksel ifadelerle oluşturulan bir modelleme yöntemidir. Ancak çoklu regresyondan farklı olarak lojistik regresyon modelinde yordanan değişken sürekli değil kategoriktir. Bu sebeple lojistik regresyonda yordayıcılar kullanılarak yordanan değişkenin iki veya daha fazla kategorili gruptan hangisine ait olacağı tahmin edilebilir (Agresti, 1996; Field, 2013). Burada iki kategorili gruba eğitim bilimleri alanında “başarılı-başarısız” öğrenci, sağlık bilimlerinde “iyi huylu-kötü huylu” tümör, psikoloji bilimlerinde “mutlu-mutsuz” ergen, siyaset biliminde “sağcı-solcu” vatandaş gibi örnekler verilebilir. Bu bölümde lojistik regresyonun teorik yapısına, oluşturma, değerlendirme ve uygulama basamak ve süreçlerine yönelik bilgiler sunulacaktır. Bölümde akış sırasıyla lojistik regresyonun teorik yapısı, lojistik regresyon modelleri, lojistik regresyon varsayımları, lojistik regresyon modellerin değerlendirilmesi, lojistik regresyon modelini oluşturma ve son olarak SPSS ile lojistik regresyon uygulaması şeklinde olmaktadır.

7.1. LOJİSTİK REGRESYONUN TEORİK YAPISI

Lojistik regresyonun kullanımı 1840’lı yıllara dayanmaktadır (Çokluk, 2010). Lojistik fonksiyon toplumdaki nüfus artışı sonucunda oluşturulan bir model olarak geliştirilmiş ve ilk kez “lojistik” terimi Pierre François Verhulst tarafından 1830’larda ve 1840’larda kullanılmıştır (Cramer, 2002). Farklı modellerden oluşan lojistik regresyon farklı zamanlarda geliştirilmiştir (bu modeller için bir sonraki başlığa bakınız). Örneğin iki kategorili değişkenler için modellerden probit modeli/“probit” terimi 1930’larda Chester Ittner Bliss ve John Henry Gaddum; Lojit modeli/“lojit” terimi ise 1940’lı ve 1950’li yıllarda Berkson; iki kategoriden fazla değişkenler için modeller 1960’larda Cox ve Theil tarafından geliştirilmiştir (Cramer, 2002). Lojistik regresyon modeli biyoistatistik, ekonomi, siyaset bilimi, sağlık bilimleri, kimya ve eğitim bilimlerinde olmak üzere yapay zekâ ve makine öğrenimi sürecinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Davis ve Offord, 2013; Sevli, 2019).

7.1.1. Lojistik Regresyonun Prensipleri

Lojistik regresyon yukarıda bahsedildiği gibi çoklu regresyon gibi yordanan değişken ve yordayıcılardan oluşmasına rağmen, ikisinde farklı matematiksel ifadeler kullanılır. Birkaç yordayıcının yer aldığı çoklu regresyon modelinde, her yordayıcı kendi katsayısının olduğu bir doğrusal denklem oluşturulur. Bu nedenle çoklu regresyon modelinde aşağıda gösterildiği gibi yordanan değişkendeki veri değeri tahmin edilirken her bir yordayıcının veri değeri kendi katsayısı ile çarpılır ardından elde edilen bu değerler toplanır.

$$Y = a + b_1X_1 + b_2X_2$$

KAYNAKÇA

- Agresti, A. (1996). An introduction to categorical data analysis. USA: John Wiley and Sons, Inc.
- Cramer, J. (2002). The origins of logistic regression. Tinbergen Institute Discussion Paper.
- Çokluk, Ö. (2010). Lojistik regresyon analizi: Kavram ve uygulama. *Kuram ve uygulamada eğitim bilimleri*, 10(3), 1357-1407.
- Davis, L. J., & Offord, K. P. (2013). Logistic regression. In *Emerging issues and methods in personality assessment* (pp. 273-283). Routledge.
- Field, A. (2013). *Discovering statistics using IBM SPSS statistics*. Sage.
- Howell, D. C. (2012). *Statistical methods for psychology*. Cengage Learning.
- IBM SPSS statistics (2016). Version 24. Armonk, NY: IBM Analytics.
- Klieštík, T., Kočišová, K., & Mišanková, M. (2015). Logit and probit model used for prediction of financial health of company. *Procedia economics and finance*, 23, 850-855.
- Leppink, J. (2019). *Statistical methods for experimental research in education and psychology*. Cham: Springer.
- Menard, S. (2002). *Applied logistic regression analysis* (No. 106). Sage.
- Mifflin, M. D., St Jeor, S. T., Hill, L. A., Scott, B. J., Daugherty, S. A., & Koh, Y. O. (1990). A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. *The American journal of clinical nutrition*, 51(2), 241-247.
- Sevli, O. (2019). Göğüs kanseri teşhisinde farklı makine öğrenmesi tekniklerinin performans karşılaştırması. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, (16), 176-185.
- Tabachnick, B. G., & Fidell, L. S. (2007). *Using multivariate statistics*. Pearson.
- Ünlü, S., Kirazcı, F. ve Büyükgöze-Kavas, A. (2022). Kadınların Lisansüstü Eğitim Niyetinde Aile-Kariyer Yönelimi ve Toplumsal Cinsiyetin Rolü. *Türk Eğitim Bilimleri Dergisi*, 20(1), 124-142.

8. BÖLÜM

ÇOK DÜZEYLİ MODELLEME

Burak Aydın

Sosyal bilimlerde toplanan veriler çoğu zaman kümeli bir yapıya sahiptir; insanlar şehirlerin, çalışanlar şirketlerin, hastalar doktorların, öğrenciler okulların, puanlar puanlayıcıların içerisinde kümelenebilir. Kümelenmenin değişkenler üzerindeki etkisi göz ardı edildiğinde istatistiksel çıkarımlar hatalı olabilir. Cornfield (1978) veriler kümeli yapıya sahip olduğunda araştırmacıların bu durumu dikkate almamasını araştırmacının kendini kandırması olarak tanımlamıştır. Bu bölümde kümeli veri yapılarının analizinde yaygın olarak kullanılan çok düzeyli modelleme tanıtılacaktır. İki düzeyli modele odaklanacak olan bölümde birinci düzey sürekli değişkeni açıklamada sadece bir birinci düzey sürekli değişken ve bir ikinci düzey sürekli değişken kullanılmak istendiğinde kurulabilecek modeller basitten karmaşığa doğru sunulacaktır.

8.1. GİRİŞ

Sosyal bilimler alanında öğrenmelerine devam eden bireyler için hazırlanmış istatistik sözlüğünde Cramer ve Howitt (2004, s. 178) değişkeni şu şekilde tanımlar; “Değişken iki veya daha fazla kategoriden veya değerlerden oluşur. Değişkenin tersi sabittir ve sabit tek bir değerden oluşur”. Araştırmalarında insanı ve toplumu merkeze alan bilim insanlarının kategorilerden veya değerlerden oluşan değişkenler oluşturmada cömert davrandığı söylenebilir. Örneğin ilgi, tutum, aidiyet, başarı, liderlik, depresyon, zorbalık, hafıza ve özgüven gibi bireylere ait duyuşsal ve bilişsel özellikleri sürekli veya kategorik değişkenler olarak kaydetmeye çalışan ölçme araçlarının sayısı her geçen gün artmaktadır. Fakat bu psikolojik yapıların tanımlanabilmesi ve savunulabilir değişkenler olarak araştırmacılara sunulabilmesi en az iki koşulun sağlanmasıyla mümkündür; (1) yapı gözlenebilen ve ölçülebilen davranışlar olarak tanımlanmalıdır ve (2) yapı teoriye dayalı bir sistemde yer alan diğer yapılarla mantıksal veya matematiksel olarak ilişkili olmalıdır (Crocker ve Algina, 2006; Lord ve Novick, 1968). Dolayısıyla insanı ve toplumu merkeze alan bilim insanları ilgilendikleri değişkenleri tanımlama ve sonrasında da daha iyi anlama çalışmalarında bu değişkenlerin diğer değişkenlerle olan ilişkilerini incelemiştir. Bilim insanlarının bu amaçla yoğun mesai harcadıkları 19. yüzyılda Galton tarafından temeli atılan ve Pearson tarafından matematiksel olarak formüle edilen korelasyonun ve regresyonun (Stanton, 2001) kullanım sıklığı incelediğinde görülebilir. Bu yoğun çabaya rağmen araştırmacılar çoğu zaman açıklanamayan varyansın açıklanabilen varyanstaki daha fazla olduğu durumlarla karşılaşır.

İnsanı ve toplumu merkeze alan ve şüphesizinden vazgeçmeyen bilim insanlarının ilgilendikleri değişkenlerin diğer değişkenlerle olan ilişkilerini belirlemeye çalıştıkça, inceledikleri ilişkilerin oldukça karmaşık olduğunu tecrübe ettikleri ve etmeye devam ettikleri söylenebilir. Bu durumun oluşmasına sebep olan çeşitli faktörler vardır örneğin geçerli bir ölçme yapmak ve güçlü bir tasarıyla veri toplamak çoğu zaman kolay değildir. Bu bölümle doğrudan ilgisi olan faktör ise doğası gereği karmaşık olan insan davranışlarının, insanın

Tek düzeyli regresyon, ANOVA, çok değişkenli modeller ve yapısal eşitlik modelleri hakkındaki bilgilerini ÇDM ile karşılaştırmak isteyen okuyucular Heck ve Thomas (2015) tarafından kaleme alınan kitabı incelemek isteyebilirler. Bahsi geçen modeller kümeli veri yapılarına uygulandıklarında gözlemlerin bağımsızlığı varsayımının ihlal edilme olasılığı oldukça yüksektir. Sosyal bilimlerde çoğu veri doğası gereği kümelidir ve küme etkisi çoğu zaman mevcuttur. Araştırmacılar KİK değeri veya tasarı etkisi küçük olsa dahi kümeli veri yapısını dikkate alan çözümlerinin sonuçlarını incelemeyi düşünmelidirler. ÇDM'ler kümeli veri yapılarında savunulabilir istatistiksel çıkarımlara ulaşmayı sağlamanın yanında yordayıcı değişkenlerin etkilerini derinlemesine incelemeyi mümkün kılmaktadır. Bununla birlikte yordayıcı sayısının artması ÇDM'leri hızlı bir şekilde karmaşıklaştırabilir. Bu durum düzey sayısının ikiden daha fazla olması durumunda ivme kazanır. Örneğin eğitim alanında öğrencilerin sınıflar, sınıfların ise okullar içerisinde kümelendiği veriler daha sık karşımıza çıkmaktadır. Eğitim alanında üç veya daha fazla düzeyli modeller üzerine okumalar Harring, Stapleton ve Beretvas (2015), Raudenbush ve Bryk (2002), West vd. (2015) ile başlayabilir. Eğitim alanında önemli veri kaynaklarından olan PISA ve TIMSS kümeli yapıdadırlar, çok sayıda değişken içeren bu veri setlerini ÇDM ile çözmek isteyen okuyucular makul değerlerin ve ağırlıklandırmaların doğru kullanımı konusunda dikkatli olmalıdırlar (ör. Arıkan vd., 2020; Laukaityte ve Wiberg 2018; Mang vd., 2021; OECD, 2009).

Model inşası, hipotez testi yaklaşımları, model varsayımları, kestirim süreçleri, gerekli örneklem büyüklüğü, küçük örneklem düzeltmeleri, etki büyüklüğü hesaplamaları, kayıp veriler, ağırlıklandırma, kategorik değişkenler gibi temel ÇDM konularına değinilmemiştir. Bu önemli alt başlıklar için başvurulabilecek ilk kaynaklar arasında Şen (2022) yer alır. ÇDM'de daha fazlasını öğrenmek isteyen okuyucuların öncelikle kullanacağı yazılıma karar vermesi öğrenme sürecini hızlandırabilir. Kullanıcı dostu HLM (Raudenbush & Congdon, 2021) veya betik yazmayı gerektiren *Mplus* (Muthén & Muthén, 2022) ilk düşünülecek yazılımlardan ikisi olabilir. Günümüzde alana özgü örneklerle ÇDM'leri elen alan kitaplar yaygınlaşmaktadır, örneğin eğitim araştırmalarında çalışmalarına devam edecek okuyucular Raudenbush ve Bryk (2002), Snijders ve Bosker (2012), O'Connell ve McCoach (2008), Harring, Stapleton ve Beretvas (2015) kaynaklarına öncelik vermeyi düşünebilirler. Temel düzeyde ÇDM öğrenen okuyucular uygulama ile ilgileniyorlarsa geniş ölçekli verilerin analizi ile önemli araştırma sorularına yanıt arayabilir, metodoloji ile ilgileniyorlarsa ÇDM'nin diğer çerçevelerle eş zamanlı kullanan araştırma konularına yönelebilirler. Örneğin ÇDM ve yapısal eşitlik modelleri, ÇDM ve meta-analiz, ÇDM ve madde tepki kuramı araştırma hareketliliğinin arttığı konulardır.

KAYNAKÇA

- Arıkan, S., Özer, F., Şeker, V., & Ertaş, G. (2020) The importance of sample weights and plausible values in large-scale assessments. *Journal of Measurement and Evaluation in Education and Psychology*, 11(1), 43-60.
- Aydın, B. (2016). Çok düzeyli modeller: Sürekli değişken ile iki düzeyli model örneği. *Ege Eğitim Dergisi*, 17(2), 567-596.
- Aydın, B., Algina, J., & L Leite, W. (2019). Comparison of model-and design-based approaches to detect the treatment effect and covariate by treatment interactions in three-level models for multisite cluster-randomized trials. *Behavior Research Methods*, 51(1), 243-257.
- Berman, S. DalleMule, L. Greene, M., Lucker, J. (2012), Simpson's Paradox: A cautionary tale in advanced analytics, *Significance*.
- Cornfield, J. (1978). Randomization by group: a formal analysis. *American Journal of Epidemiology*, 108(2), 100-102.
- Cramer, D., & Howitt, D. L. (2004). *The Sage dictionary of statistics: a practical resource for students in the social sciences*. Sage.
- Crocker, L., & Algina, J. (1986). *Introduction to classical and modern test theory*. Holt, Rinehart and Winston, 6277 Sea Harbor Drive, Orlando, FL 32887.

- Curran, P. J., Obeidat, K., & Losardo, D. (2010). Twelve frequently asked questions about growth curve modeling. *Journal of Cognition and Development, 11*(2), 121–136. <https://doi.org/10.1080/15248371003699969>
- Garson, G. D. (2019). *Multilevel Modeling: Applications in STATA®, IBM® SPSS®, SAS®, R, & HLM™*. Sage Publications.
- Gelman, A., & Hill, J. (2006). *Data analysis using regression and multilevel/hierarchical models*. Cambridge University Press.
- Grimm, L. G., & Yarnold, P. R. (1995). *Reading and understanding multivariate statistics*. American Psychological Association.
- Hambleton, R. K., Merenda, P. F., & Spielberger, C. D. (Eds.). (2004). *Adapting educational and psychological tests for cross-cultural assessment*. Psychology Press.
- Harring, J. R., Stapleton, L. M., & Beretvas, S. N. (Eds.). (2015). *Advances in multilevel modeling for educational research: Addressing practical issues found in real world applications*. IAP.
- Heck, R. H., & Thomas, S. L. (2015). *An introduction to multilevel modeling techniques: MLM and SEM approaches using Mplus*. Routledge.
- Hedges, L. V., Hedberg, E. C., & Kuyper, A. M. (2012). The variance of intraclass correlations in three- and four-level models. *Educational and Psychological Measurement, 72*(6), 893–909. <https://doi.org/10.1177/0013164412445193>
- Hox, J. J. (1995). *Applied multilevel analysis*. TT-publikaties.
- Hox, J. J., & Stoel, R. D. (2005). Multilevel and SEM approaches to growth curve modeling.
- Laukaityte, I., & Wiberg, M. (2018). Importance of sampling weights in multilevel modeling of international large-scale assessment data. *Communications in Statistics-Theory and Methods, 47*(20), 4991-5012.
- Lord, F. M., & Novick, M. R. (1968). *Statistical theories of mental test scores 1968*. Reading, MA Addison-Wesley.
- Mang, J., Küchenhoff, H., Meinck, S., & Prenzel, M. (2021). Sampling weights in multilevel modelling: an investigation using PISA sampling structures. *Large-Scale Assessments in Education, 9*, 1-39.
- Mark H. C. Lai & Oi-man Kwok (2015) Examining the rule of thumb of not using multilevel modeling: The “design effect smaller than two” rule, *The Journal of Experimental Education, 83*:3, 423-438, DOI: 10.1080/00220973.2014.907229
- McNeish, D., Stapleton, L. M., & Silverman, R. D. (2017). On the unnecessary ubiquity of hierarchical linear modeling. *Psychological methods, 22*(1), 114.
- Muthén, L. K., & Muthén, B. (2022). *Mplus User's Guide*. Eighth Edition. Los Angeles, CA: Muthén & Muthén
- O'Connell, A. A., & McCoach, D. B. (Eds.). (2008). *Multilevel modeling of educational data*. IAP.
- OECD (2009). *PISA 2006 Technical Report*. OECD
- Raudenbush, S. W., & Bryk, A. S. (2002). *Hierarchical linear models: Applications and data analysis methods* (Vol. 1). Sage.
- Raudenbush, S.W., & Congdon, R.T. (2021). *HLM 8: Hierarchical linear and nonlinear modeling*. Chapel Hill, NC: Scientific Software International, Inc.
- Richards, I. A. (1953). Toward a theory of translating. *Wright, AF (Ed.): Studies in Chinese thought, New York (The American Anthropological Association) 1953, pp. 247-262*.
- Simpson, Edward H. (1951). "The interpretation of interaction in contingency tables". *Journal of the Royal Statistical Society, Series B. 13*: 238–241.
- Singer, J. D., Willett, J. B., & Willett, J. B. (2003). *Applied longitudinal data analysis: Modeling change and event occurrence*. Oxford University Press.
- Snijders, T. A., & Bosker, R. J. (2012). *Multilevel analysis: An introduction to basic and advanced multilevel modeling*. Sage.
- Stanton, J. M. (2001). Galton, Pearson, and the peas: A brief history of linear regression for statistics instructors. *Journal of Statistics Education, 9*(3).
- Şen, S. (2022). *Mplus ile Çok Düzeyli Modelleme Uygulamaları*. Nobel Akademik Yayıncılık.
- West, B. T., Welch, K. B., & Galecki, A. T. (2015). *Linear mixed models: a practical guide using statistical software*. 2nd Edition Chapman and Hall/CRC.

9. BÖLÜM

KÜMELEME ANALİZİ

Hakan Koğar

Kümeleme analizi, bir nedene dayalı olarak birbirine benzeyen veya farklılaşan durum veya bireyleri gruplandırmayı amaçlayan bir yöntemdir. Bir benzerlik ölçüsü kullanan kümeleme analizi, vakaları birbirini dışlayan kümeler hâlinde gruplandırır. Bu yöntem nesnelere bir dizi değişken üzerindeki değerlerine göre gruplara ayırmaya yönelik bir dizi sayısal tekniği tanımlamak için de kullanılır. Amaç, aynı gruptaki nesnelere değişkenler kümesi üzerinde benzer değerlere sahip olacağı ve farklı gruplardaki nesnelere benzer olmayan değerlere sahip olacağı şekilde nesnelere gruplamaktır. Vakaların kümelere bölünmesi tamamlandıktan sonra, bu kümeleri tanımlamak veya adlandırmak gerekecektir. Bu analiz, benzer gözlemleri, genellikle gruplama ve aykırı değer modellerini tespit etmek için kullanılabilen grafik gösterime dayalı parametrik olmayan bir yöntemdir. Yaklaşım genellikle parametrik olmayan olarak kabul edilir, çünkü varsayılan belirli bir temel dağılım veya model yoktur. R, bu yöntemleri mümkün kılan grafiksel yetenekte büyük esneklikle sunar. Bu esneklik sayesinde kümeleme analizinin temel amacı grup sayısını tahmin etmektir (Denis, 2021; Zelterman, 2015). Bu bölümde K-ortalamalar, hiyerarşik ve modele dayalı kümeleme analizi örneğine R yazılımı kullanılarak yer verilmiştir.

9.1. KÜMELEME ANALİZİNİN TEMELLERİ

Kitabın bu bölümünde kümeleme analizinin teorik özellikleri ve bazı teknik unsurlarından bahsedilmiştir. Ayrıca kümeleme analizi uygulanabilecek bazı örnek durumları ve kümeleme analizinin uygulanabildiği farklı türlere ait teorik çerçeve sunulmuştur.

9.1.1. Kümeleme Analizinin Varsayımları ve Dikkat Edilmesi Gereken Noktalar

Genel olarak kümeleme analizi, kümeleri belirlemek için seçilen değişkenlerin, benzer gözlemleri gruplayan temel ilgi yapısının kapsamlı bir temsili olduğu varsayımını gerektirir. Mümkün olduğunca çok değişken üzerinden kümelemenin yapılması önerilmektedir. Kümeleme algoritmasının sağlamlığını belirlemek için farklı küme çözümleri ve kümeleme değişkenleri kümeleri kullanılarak duyarlılık analizleri yapılması da önerilmektedir (Sinwar ve Kaushik, 2014). Gözlemlerin gruplar hâlinde sınıflandırılması, bir uzaklık/farklılık/matris oluşturan her bir gözlem çifti arasındaki mesafenin veya benzerliğin (benzersizliğin) hesaplanması için bazı yöntemler gerektirir. Bu mesafeleri hesaplamak için birçok yaklaşım vardır; mesafe ölçüsü seçimi, kümelemede kritik bir adımdır. İki gözlemin benzerliğinin nasıl hesaplandığını tanımlar ve kümelerin şeklini ve boyutunu etkiler.

Öklid mesafesi (kuş uçuşu mesafesi) uç değerlere karşı çok hassastır; uç değerlerin varlığı küme bulgularını önemli oranda etkiler. Yaklaşık bir Gauss dağılımını takip eden

ÖZET

K-ortalamalar kümeleme tekniği, muhtemelen en popüler kümeleme algoritmasıdır ve genellikle kümeleme görevlerini çözerken uygulanan ilk algoritmadır. Bu teknik büyük ölçüde öznal girdilere ve araştırmacının algoritmanın denetimsiz yapısını göz önünde bulundurarak verdiği kararlara dayanmaktadır.

Hiyerarşik kümeleme ise küme sayısını önceden belirtmek zorunda olmamak ve kümelerin güzel bir hiyerarşik gösterimini (dendrogram) üretebilmesi gibi k-ortalamalar tekniğine göre bazı avantajlara sahiptir. Bununla birlikte hiyerarşik kümeleme analizi, sonuçların yorumlanması üzerinde büyük etkileri olabilecek bir dizi öznal kararı içerebildiğini söylemek de mümkündür. Küme sayısına karar vermede yardımcı olan yöntemler olsa da son karar araştırmacıdır. Aynı zamanda bu yöntem ile bağlantı yöntemi hakkında da bir karar vermeniz gerekir. Her bağlantı yöntemi, gözlemleri gruplama biçiminde farklı sistematik eğilimlere (veya yanlılıklara) sahiptir ve önemli ölçüde farklı bulgulara yol açabilir. Örneğin, merkezileştirme yöntemi, düzensiz şekilli kümeler üretmeye yönelik bir yanlılığa sahiptir. Ward'ın yöntemi ise kabaca aynı sayıda gözleme sahip kümeler üretme eğilimindedir ve sağladığı çözümler, aykırı değerler tarafından büyük ölçüde çarpıtılma eğilimindedir.

Modele dayalı kümeleme tekniklerinin de bazı sınırlılıklarından bahsetmek mümkündür. Örneğin veri setinin mutlaka var olan 14 modelden birine uygun olması beklenir. Uygulamada ise en uygun model seçilir. Bu kısıtlamayı sınırlamak için birçok gelişme olmasına rağmen işin uygulama ayağı hâlen eksiktir.

KAYNAKÇA

- Auguie, B., Antonov, A. & Auguie, M. B. (2017). *Package 'gridExtra'*. Miscellaneous Functions for "Grid" Graphics.
- Battaglia, O. R., Di Paola, B., & Fazio, C. (2015). Cluster analysis of educational data: an example of quantitative study on the answers to an open-ended questionnaire. *arXiv preprint arXiv:1512.08998*.
- Boehmke, B. & Greenwell, B. (2019). *Hands-on Machine Learning with R*. Chapman and Hall/CRC.
- Celeux, G., & Govaert, G. (1995). Gaussian parsimonious clustering models. *Pattern Recognition*, 28(5), 781-793.
- Denis, D. J. (2021). *Applied univariate, bivariate, and multivariate statistics: Understanding statistics for social and natural scientists, with applications in SPSS and R*. John Wiley & Sons.
- Edwards, A. W. F. ve Cavalli-Sforza L. L. (1965). A method for cluster analysis. *Biometrics* 21(2), 362-375.
- Everitt, B. S., Landau, S., & Leese, M. (2001). *Cluster analysis*. New York: Oxford Univ. Press.
- Fraley, C., & Raftery, A. E. (2002). Model-based clustering, discriminant analysis, and density estimation. *Journal of the American Statistical Association*, 611-631.
- Fraley, C., Raftery, A. E., Scrucca, L., Murphy, T. B., Fop, M. & Scrucca, M. L. (2012). Package 'mclust'.
- Henry, L. ve Wickham, H. (2020). *purrr: Functional Programming Tools*. R package version 0.3. 4.
- Hofstetter, H., Dusseldorp, E., Van Empelen, P., & Paulussen, T. W. (2014). A primer on the use of cluster analysis or factor analysis to assess co-occurrence of risk behaviors. *Preventive Medicine*, 67, 141-146.
- Kassambara, A. ve Mundt, F. (2017). *Package 'factoextra'*. Extract and visualize the results of multivariate data analyses, 76.
- Maechler, M., Rousseeuw, P., Struyf, A., Hubert, M., Hornik, K., & Studer, M. (2013). Package 'cluster'. Dosegljivo na.
- Mailund, T. (2019). Manipulating data frames: dplyr. In *R Data Science Quick Reference* (pp. 109-160). Apress, Berkeley, CA.
- Sinwar, D., & Kaushik, R. (2014). Study of Euclidean and Manhattan distance metrics using simple k-means clustering. *Int. J. Res. Appl. Sci. Eng. Technol*, 2(5), 270-274.
- Timm, N. H. (Ed.). (2002). *Applied multivariate analysis*. New York, NY: Springer New York.
- Wickham, H. (2011). ggplot2. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Statistics*, 3(2), 180-185.
- Wickham, H., & Wickham, M. H. (2019). Package 'stringr'.
- Zelterman, D. (2015). *Applied Multivariate Statistics with R* (pp. 393-393). Basel, Switzerland: Springer International Publishing.

10. BÖLÜM

DİSKRİMİNANT ANALİZİ

Abdullah Faruk Kılıç

Bu bölümde diskriminant analizinin amacı, varsayımları, bu varsayımların kontrol aşamaları ve analiz aşamalarına yer verilmiştir. Analizler gerçekleştirilirken sosyal bilimler alanında sıklıkla kullanılan SPSS yazılımından yararlanılmıştır. Yazılımda analiz aşamaları ekran görüntüsü alınarak sunulmuştur. Ayrıca analiz sonrasında elde edilen sonuçların nasıl raporlanacağı da bölüm sonunda sunulmuştur.

Diskriminant analizi, 1930'lu yıllarda Fisher tarafından bitkilerin çiçek ölçümleri yordayıcı değişken olarak ele alınarak bitkileri türlere ayırmaya çalışması sonucu ortaya çıkmıştır (Huberty, 2010). Bu analiz, bağımsız değişkenlerin bir fonksiyonunu kullanarak grup üyeliklerini açıklamaya yarayan çok değişkenli bir analiz yöntemidir. Özellikle bağımlı değişkenin kategorik (nominal ya da sıralı), bağımsız değişkenlerin ise sürekli ya da eşit aralık düzeyinde ölçmeler olduğunda kullanılmasının uygun olduğu söylenebilir (Babin, 2011). Örneğin bir sepetin içinde kiraz, erik, incir ve çilek bulunduğunu düşünelim. Bu sepetin içindeki meyveleri görmeden sadece özelliklerine göre gruplara ayırabilir miyiz? Örneğin renk, koku, hacim ve doku özelliklerinin bulunduğu değişkenlerimiz olsun. Bu değişkenleri kullanarak sepetteki meyveleri gruplara ayırdığımızı düşünelim (kiraz, erik, incir ve çilek şeklinde). Dahası yeni gelecek bir meyveyi de bu ayırma işlemi sonrasında hangi gruba dâhil edebileceğimizi hemen anlayabiliriz. Bu şekilde objeleri, bireyleri ya da ilgilenilen herhangi bir niteliği elimizde bulunan bazı özelliklerine göre gruplara ayırmak ve bunlara bir bütün gibi davranmak, bu grup üyeliklerinde hangi özelliklerin daha etkili olduğunu bilmek ve yeni gelecek gözlemlerin de bu gruplardan hangisine dahil olacağını tahmin edebilme yeteneğinin olması istenilen bir durum olacaktır. Eğitim alanından bir örnek verecek olursak, öğrencilerin bazı demografik değişkenleri elimizde olsun. Hatta bu değişkenlerin yanında ders başarıları bilgisine de sahip olalım bu durumda bireyleri okula devamsızlığı (hiç devam etmiyor, sınıfta devamsızlık yapan ve hiç devamsızlık yapmayan gibi) değişkeni açısından sınıflandıralım. Bu sınıflamada hangi değişkenlerin daha etkili olduğunu bilirsek buna yönelik bir önlem almamız da kolaylaşabilir. Dahası okula yeni gelen bireyler için de bu değişkenler bir risk faktörü oluşturacağı için doğrudan müdahale edilerek bireyin okula devamı konusunda bir önlem alınabilir. Ekonometri alanında ise şirketlerin finansal olarak başarılı ve başarısız şeklinde sınıflanmasında hangi mali değişkenlerin daha etkili olduğunun belirlenmesine ihtiyaç duyulabilir (Taşpınar Cengiz vd., 2015). Sağlık bilimleri alanında ise pediatri kliniğinde çalışan hemşirelerin yöneticilerinden aldıkları destek düzeylerinin tükenmişlik düzeylerini nasıl ayırt ettiği incelenebilir (Khatatbeh vd., 2021). Bu ilişkilerin incelenmesi için ise diskriminant analizi kullanılabilir tekniklerin başında gelmektedir.

Bu bölümde diskriminant (ayırma) analizinin gelişim sürecine, amacına ve varsayımlarına yer verilmiştir. Bu varsayımların nasıl test edileceğine, diskriminant analizinin nasıl gerçekleştirileceğine ve sonuçların nasıl yorumlanacağına ilişkin bilgiler de bu bölümde yer almaktadır. Örnek bir veri setinde gerçekleştirilen diskriminant analizi sonuçlarının nasıl raporlanacağına ve nasıl yorumlanacağına da bu bölümden ulaşabilirsiniz. Uygulamaları bu bölümde anlatılan sıra ile ilerlemeden kendi bilgisayarınızda yapmanız bilgilerinizin kalıcılığını da artıracaktır. Bölüm sonunda kısa bir özet yer almaktadır.

diskriminant analizi sonucunda mutsuz olarak tahmin edilmiştir. Evlilik durumu mutsuz olan 352 kişiden 242'si (%68.8) diskriminant analizi sonucunda da mutsuz olarak tahmin edilmiştir. Evlilik durumu sorunlu olan 66 kişiden 57'si (%86.4) analiz sonucunda sorunlu olarak tahmin edilmiştir. Buna göre diskriminant analizinin mutlu ve sorunlu evlilikleri sınıflandırmada mutsuz evlilikleri sınıflandırmaya göre daha başarılı olduğu söylenebilir. Genel olarak sınıflama doğruluğu ise %74.2'dir (araştırma problemi-2). Diskriminant fonksiyonu tarafından tahmin edilen sınıf üyeliği ile gözlenen sınıf üyeliği arasındaki uyum Kappa istatistiği ile incelendiğinde Kappa katsayısının 0.54 olduğu gözlenmiştir. Buna göre gözlenen ve tahmin edilenler arasındaki uyumun orta düzeyde olduğu söylenebilir.

ÖZET

Diskriminant analizi, 1930'lu yıllarda Fisher'in çalışmalarıyla ortaya çıkan, bağımsız değişkenlerin bir fonksiyonunu kullanarak grup üyeliklerini açıklamaya yarayan çok değişkenli bir analiz yöntemidir. Özellikle bağımlı değişkenin kategorik (nominal ya da sıralı), bağımsız değişkenlerin ise sürekli ya da eşit aralık düzeyinde ölçmeler olduğunda kullanılmasının uygun olduğu söylenebilir. Özünde bir sınıflandırma problemine yanıt arayan diskriminant analizi güncel literatürde sınıflandırma amacıyla kullanılan makine öğrenmesi algoritmalarıyla ya da diğer sınıflandırma yöntemleriyle sınıflandırma performansı olarak karşılaştırılabilir. Örneğin; diskriminant analizi ve lojistik regresyonun normallik varsayımı aşırı ihlal edilmediğinde ve geniş örneklem büyüklüklerinde benzer sonuçlar verdiği bulunmuştur (Pohar vd., 2004). Normallik varsayımının sağlandığı koşullarda diskriminant analizin her zaman daha iyi sonuç verdiği bulunan bu çalışmada örneklem büyüklüğünün 50 ve üzerinde olan koşullarda yöntemler arası performans farklarının ihmal edilebilir olduğu belirtilmiştir. Liang ve Foo (2013) tarafından gerçekleştirilen çalışmada ise lojistik regresyonun normal veya normal dağılım göstermeyen veride her zaman daha iyi sonuçlar verdiği raporlanmıştır. Özet olarak sınıflama problemiyle karşılaşıldığında diskriminant analizinin kullanılabilirliği, varsayımlarının incelenerek ve bu bölümde belirtilen işlem adımları takip edilerek analizin gerçekleştirilebileceği söylenebilir. Bölüm sonunda sunulan raporlama başlığında belirtilen şekilde de analiz sonuçları raporlanabilir.

KAYNAKÇA

- Babin, B. J. (2011). Discriminant analysis: An overview. In M. Lovric (Ed.), *International Encyclopedia of Statistical Science*. Springer-Verlag.
- Büyüköztürk, Ş., & Çokluk-Bökeoğlu, Ö. (2008). Discriminant function analysis: Concept and application. *Eğitim Araştırmaları - Eurasian Journal of Educational Research*, 33.
- Çokluk, Ö., Şekercioğlu, G., & Büyüköztürk, Ş. (2021). *Sosyal bilimler için çok değişkenli istatistik SPSS ve LISREL uygulamaları* (6. Baskı). Pegem.
- George, D., & Mallery, P. (2012). *IBM SPSS statistics 19 step by step: A simple guide and reference* (12. Ed.). Pearson.
- Green, S. B., & Salkind, N. J. (2005). *Using SPSS for windows and macintosh* (4th ed.). Pearson.
- Hair, J. F., Black, W. C., Babin, B. J., & Anderson, R. E. (2009). *Multivariate data analysis* (7th ed.). Pearson.
- Huberty, C. J. (2010). Discriminant analysis. In G. R. Hancock & R. O. Mueller (Eds.), *The reviewer's guide to quantitative methods in the social sciences*. Routledge.
- IBM. (2022, September 13). *SPSS Statistics 29.0.0*. <https://prod.ibmdocs-production-dal-6099123ce774e592a519d7c33db8265e-0000.us-south.containers.appdomain.cloud/docs/en/spss-statistics/29.0.0?topic=predictors-standardized-canonical-discriminant-function-coefficients>
- Khatatbeh, H., Pakai, A., Pusztai, D., Szunomár, S., Fullér, N., Kovács Szebeni, G., Siket, A., Zrínyi, M., & Oláh, A. (2021). Burnout and patient safety: A discriminant analysis of paediatric nurses by low to high managerial support. *Nursing Open*, 8(2), 982–989. <https://doi.org/10.1002/nop2.708>
- Kline, R. B. (2011). *Principles and practise of structural equating modeling* (3. Baskı). The Guilford Press.

- Landis, J. R., & Koch, G. G. (1977). The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*, 33(1), 159. <https://doi.org/10.2307/2529310>
- Liong, C.-Y., & Foo, S.-F. (2013). *Comparison of linear discriminant analysis and logistic regression for data classification*. 1159–1165. <https://doi.org/10.1063/1.4801262>
- Mardia, K. V. (1970). Measures of multivariate skewness and kurtosis with applications. *Biometrika*, 57(3), 519–530.
- Morrison, D. G. (1969). On the interpretation of discriminant analysis. *Journal of Marketing Research*, 6(2), 156–163. <https://doi.org/10.1177/002224376900600203>
- Nikita, E., & Nikitas, P. (2020). Sex estimation: A comparison of techniques based on binary logistic, probit and cumulative probit regression, linear and quadratic discriminant analysis, neural networks, and naïve Bayes classification using ordinal variables. *International Journal of Legal Medicine*, 134(3), 1213–1225. <https://doi.org/10.1007/s00414-019-02148-4>
- Nunnally, J. C., & Bernstein, I. H. (1994). *Psychometric theory* (3rd. ed.). McGraw-Hill.
- Pohar, M., Blas, M., & Turk, S. (2004). Comparison of logistic regression and linear discriminant analysis: A simulation study. *Advances in Methodology and Statistics*, 1(1), 143–161. <https://doi.org/10.51936/ayrt6204>
- Samuelsen, K. M., & Dayton, M. (2010). Latent class analysis. In G. R. Hancock & R. O. Mueller (Eds.), *The reviewer's guide to quantitative methods in the social sciences*. Routledge.
- Savić, M., Brčanov, D., & Dakić, S. (2008). Discriminant analysis-applications and software support. *Management Information Systems*, 3(1), 29–33.
- Tabachnick, B. G., & Fidell, L. S. (2019). *Using multivariate statistics* (7th ed.). Pearson.
- Taşpınar Cengiz, D., Turanlı, M., Bağdatlı Kalkan, S., & Köse, İ. (2015). Türkiye'deki işletmelerin finansal başarısızlığının faktör analizi ve diskriminant analizi ile incelenmesi. *Ekonometri ve İstatistik*, 23, 62–79.
- Uysal, İ., & Kılıç, A. F. (2022). Çok değişkenli normallik: Testler ne kadar doğru ne kadar güçlü? In F. Nayır & Ş. Poyrazlı (Eds.), *Eğitim Bilimlerinde Güncel Araştırmalar*. Anı.
- Venables, W. N., & Ripley, B. D. (2002). *Modern Applied Statistics with S* (4th ed.). Springer. <https://www.stats.ox.ac.uk/pub/MASS4/>
- Zhao, H., Wang, Z., & Nie, F. (2019). A new formulation of linear discriminant analysis for robust dimensionality reduction. *IEEE Transactions on Knowledge and Data Engineering*, 31(4), 629–640. <https://doi.org/10.1109/TKDE.2018.2842023>

11. BÖLÜM

ÇOK BOYUTLU ÖLÇEKLEME

Esin Yılmaz Koğar

Bu bölüm, çok boyutlu ölçeklemenin (Multidimensional Scaling-ÇBÖ) temel önemli terimlerine ve uygulamasına yönelik bilgiler içermektedir. ÇBÖ, ölçek değerlerini değişken (nesne/uyaran/birim) üzerinde tanımlanan uzaklık ölçülerini hesaba katan bir veya daha fazla sürekli boyut boyunca tahmin etmek için kullanılan çok değişkenli bir istatistiksel tekniktir (Ding ve Kim, 2019). Bu teknik, bir dizi nesne ya da birimin benzerlik veya farklılıkları yardımıyla gizil yapıların ortaya çıkarılmasını sağlar (Steyvers, 2006). ÇBÖ, geometrik bir uzayda nesnelerin konumlarını noktalar kümesi hâlinde göstererek bu noktalar arasındaki uzaklıklar yardımıyla verileri modellemeye çalışır. Bu teknik, genel olarak nesnelere gruplandırmak ve boyut indirmek amacıyla kullanılır.

Çok boyutlu ölçeklemeye (ÇBÖ) yönelik temeller Young ve Householder (1938) ile Richardson (1938) tarafından atılmış olsa da analizin uygulanmasına ilişkin ilk çalışmalar 1950'li yıllarda psikometri alanında gerçekleştirilmiştir (Messick ve Abelson, 1956; Torgerson, 1952). Günümüzde ise ÇBÖ; eğitim, sağlık, pazarlama, politika, psikoloji, antropoloji ve sosyoloji gibi birçok disiplinde başvurulan ve kullanım alanı oldukça geniş olan bir analiz tekniği hâline gelmiştir. Örneğin farklı testlerden elde edilen puanların korelasyonları, siyasi adaylara ilişkin yapılan benzerlik derecelendirmeleri, bir dizi ülkenin ticaret endeksleri veya şehirlerin harita koordinatları gibi farklı türden verilerin analizi için bu teknik kullanılabilir. Bir veri haritalama tekniği olarak ÇBÖ, temelde bir görselleştirme yöntemidir. Böylece ÇBÖ, bir sayı dizisinden çok daha kolay anlaşılabilen ve veri kümesindeki temel bilgilerin görüntülenmesine olanak veren sade bir çıktıya ulaşılmasını sağlar (Borg ve Groenen, 2005). ÇBÖ analiziyle veri setindeki temel bilgileri koruyarak veri setinin karmaşıklığını azaltmak ve nesnelerin temel ilişkisel yapılarını görsel olarak değerlendirmek mümkündür.

Bu bölümün sonunda araştırmacıların; ÇBÖ'deki farklı terimleri anlamaları, ÇBÖ'nün kullanılabilirliği araştırma durumlarını belirleyebilmeleri, ÇBÖ analizini gerçekleştirmek için SPSS'teki uygulama adımlarını takip edebilmeleri ve SPSS tarafından üretilen çeşitli çıktıları açıklayabilmeleri hedeflenmektedir.

11.1. ÇOK BOYUTLU ÖLÇEKLEMEDE KULLANILAN TERİMLER

ÇBÖ analizinde; n tane nesne (birim) arasındaki p değişkene göre belirlenen uzaklıklar yardımıyla bu nesnelerin k boyutlu ($k < p$) bir uzayda konumları ve nesnelere arasındaki ilişkiler belirlenmeye çalışılır. Bu amaçla nesnelere, uzamsal bir haritada noktalarla temsil edilerek orijinal konumlarına benzer yakınlıkta olacak şekilde daha az boyutlu kavramsal bir uzayda konumlandırılır. İki nesne arasındaki farklılık ne kadar büyükse bu nesnelere uzamsal haritada o kadar uzakta olurlar. Böylece gizil yapılar keşfedilir ve genellikle verilerin anlaşılması çok daha kolay hâle gelir (Kruskal ve Wish, 1978).

ÇBÖ amacı bakımından; temel bileşenler analizi, kümeleme analizi, faktör analizi ve uygunluk analizi gibi farklı analizlerle benzerlikler gösterse de temelde farklı bir yöntemdir. Örneğin, faktör analizi verilerin çok değişkenli normal dağılımını ve ilişkilerin doğrusal olmasını gerektirirken ÇBÖ'de böyle bir kısıtlama bulunmaz. Faktör analizinde varyans-

Şekil 11.24'teki grafik incelendiğinde iki boyutlu algısal haritada özellikle 1. boyut için beş maddenin (M6, M7, M8, M9, M10) bir tarafta, kalan maddelerin ise (M1, M2, M3, M4, M5) diğer tarafta konumlandırıldığı görülmektedir. Daha yakında konumlanan maddelerin daha benzer oldukları ve bir küme oluşturdukları söylenebilir. 1. boyutun solunda yer alan maddeler, sağında yer alan maddelere göre daha ayrıışık yerleşmiştir. Ancak yine de bu maddelerin haritada aşırı gelişigüzel dağılmaması nedeniyle bu maddelerde de algısal bir benzerlik olduğu söylenebilir. Ardından bu 10 madde incelenmeli ve iki ayrı kümede toplaşan maddelerin aynı kümede yer almaları durumunun literatür ile desteklenip desteklenmediği incelenebilir. Ayrıca ÇBÖ analizlerinin çoğunlukla keşif amaçlı uygulandığı, yani yakınlık verilerini açıklayan boyutlar hakkında önsel hipotezleri test etmek yerine yakınlık verilerini açıklayan boyutları ortaya çıkarmak için tasarlandığı göz önüne alınmalıdır (Davison vd., 2010). Bu nedenle bu keşfedici analizden elde edilen sonuçlar, kümeleme analizi veya açımlayıcı faktör analizi sonuçlarıyla birlikte kullanılarak desteklenebilir ya da doğrulayıcı modellerle test edilebilir.

ÖZET

ÇBÖ analizi, nesne veya birimler arasında gözlenen benzerlik veya farklılıklardan oluşan uzaklık değerleri yardımıyla nesnelere çok boyutlu bir uzayda görsel olarak haritalanmasını sağlayan çok değişkenli istatistiksel bir tekniktir. Böylece ÇBÖ, nesnelere/birimler arasındaki ilişkilerin belirlenmesini ve gizli yapıların ortaya çıkarılmasını sağlar. Bu analizin en önemli avantajı, karmaşık bir dizi içindeki farklılıkların kolay bir şekilde görselleştirilmesine olanak tanımasıdır. ÇBÖ'de temel olarak metrik ve metrik olmayan modeller kullanılır. Metrik modellerin en az aralık ölçeği ile ölçülmüş niteliklere sahip olduğunu varsayarken metrik olmayan modeller yalnızca sıralama düzeyinde ölçülmüş nitelikleri gerektirir. Her iki modelde de temel amaç orijinal (gerçek) uzaklıklar ile bu uzaklıklara bağlı olarak daha az boyutta, gerçek uzaklıklara yakın elde edilen uzaklıklar (konfigürasyon/gösterim uzaklıkları) arasındaki uyumsuzluğun bir göstergesi olan stres değerini en küçükmeye çalışmaktır. Bu değer boyut sayısının belirlenmesinde de kullanılır. Ancak boyut sayısının artması, bu değeri sürekli düşürme eğiliminde olduğu için yorumlanabilir bir boyut sayısı seçilmesine dikkat edilmelidir. ÇBÖ analizinde çıktının kolay yorumlanabilmesi için boyut sayısı olarak genelde iki veya üç boyut tercih edilir. Keşfedici bir algısal haritalama tekniği olan ÇBÖ, günümüzde birçok farklı disiplinde uygulama alanı bulabilen ve birçok araştırmada kullanılan bir analizdir. Bu bölümde ÇBÖ'de kullanılan terimler, ÇBÖ analizinde izlenen adımlardan bahsedilmiş; SPSS'te ALSCAL ve PROXSCAL üzerinden örnek uygulamalara yer verilmiştir. Konuya ilgi duyan araştırmacıların ilave okuma kaynaklarından faydalanmaları önerilir.

KAYNAKÇA

- Alpar, R. (2013). *Uygulamalı çok değişkenli istatistiksel yöntemler*. Detay Yayıncılık.
- Arce, C., de Francisco, C., & Arce, I. (2010). Multidimensional scaling: Concept and applications. *Papeles del Psicólogo, 31*(1), 46-56.
- Bajpai, N. (2011). *Business research methods*. Pearson Education.
- Borg, I., & Groenen, P. J. (2005). *Modern multidimensional scaling: Theory and applications* (2nd ed.). Springer Science & Business Media.
- Borg, I., Groenen, P. J., & Mair, P. (2018). *Applied multidimensional scaling and unfolding*. (2nd ed.) Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-73471-2>
- Busing, F. M. T. A., Commandeur, J. J., Heiser, W. J., Bandilla, W., & Faulbaum, F. (1997). PROXSCAL: A multidimensional scaling program for individual differences scaling with constraints. *Softstat, 97*, 67-74.
- Commandeur, J. J. F., & Heiser, W. J. (1993). *Mathematical derivations in the proximity scaling (PROXSCAL) of symmetric data*. (Tech. Rep. No. RR-93-03). Leiden, The Netherlands: Department of Data Theory, Leiden University.
- Davison, M. L. (1994). Multidimensional scaling models of personality responding. In S. Strack & M. Lorr (Eds.), *Differentiating normal and abnormal personality* (pp. 196-215). Springer Publishing Company.
- Davison, M. L., Ding, C. S., & Kim, S.-K. (2010). Multidimensional scaling. In G. R. Hancock, & R. O. Mueller (Eds.), *The reviewer's guide to quantitative methods in the social sciences* (pp.265-280). Routledge.

- Davison, M. L., & Sireci, S. G. (2000). Multidimensional scaling. In H. E. A. Tinsley, & Brown, S. D. (Eds.). *Handbook of applied multivariate statistics and mathematical modeling* (pp.323-352). Elsevier Science & Technology Books. <https://doi.org/10.1016/B978-012691360-6/50013-6>
- De Leeuw, J., & Mair, P. (2009). Multidimensional scaling using majorization: SMACOF in R. *Journal of Statistical Software*, 31, 1-30. <https://doi.org/10.18637/jss.v031.i03>
- Ding, C. S. (2001). Profile analysis: Multidimensional scaling approach. *Practical Assessment, Research, and Evaluation*, 7, Article 16. <https://doi.org/10.7275/kp41-6458>
- Ding, C. S. (2006). Multidimensional scaling modelling approach to latent profile analysis in psychological research. *International Journal of Psychology*, 41(3), 226-238. <https://doi.org/10.1080/00207590500412219>
- Ding, C. S., & Kim, S.-K. (2019). Multidimensional scaling. In G. R. Hancock, L. M. Stapleton, & R. O. Mueller (Eds.), *The reviewer's guide to quantitative methods in the social sciences* (2nd ed.) (pp.277-291). Routledge. <https://doi.org/10.4324/9781315755649-21>
- George, D., & Mallery, P. (2019). *IBM SPSS statistics 25 step by step: A simple guide and reference* (15th ed.). Rotledge. <https://doi.org/10.4324/9780429056765>
- Giguère, G. (2006). Collecting and analyzing data in multidimensional scaling experiments: A guide for psychologists using SPSS. *Tutorials in Quantitative Methods for Psychology*, 2(1), 26-37. <https://doi.org/10.20982/tqmp.02.1.p026>
- Green, P. E., Carmone, F. J., & Smith, S. M. (1989). *Multidimensional scaling: Concept and applications*. Allyn & Bacon.
- Hair, J. F., Black, W. C., Babin, B. J., & Anderson, R. E. (2014). *Multivariate data analysis* (7th ed.), Pearson Education.
- Kim, S.-K., & Kim, D. (2020). *A tutorial on conducting profile analysis via multidimensional scaling (PAMS) in R*. [Manuscript submitted for publication]. Department of Psychology, Fordham University.
- Kruskal, J. B. (1964). Multidimensional scaling by optimizing goodness of fit to a nonmetric hypothesis. *Psychometrika*, 29(1), 1-27. <https://doi.org/10.1007/BF02289565>
- Kruskal, J. B., & Wish, M. (1978). *Multidimensional scaling*. Sage Publications. <https://doi.org/10.4135/9781412985130>
- Mackay, D. B. & Zinnes, J. L. (1986). A probabilistic model for the multidimensional scaling of proximity and preference data. *Marketing Science*, 5(4), 325-344. <https://doi.org/10.1287/mksc.5.4.325>
- Malhotra, N. K., & Dash, S. (2016). *Marketing research an applied orientation* (7th ed.). Pearson.
- McCormick, K., Salcedo, J., Peck, J., & Wheeler, A. (2017). *SPSS statistics for data analysis and visualization*. John Wiley & Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/9781119183426>
- Messick, S., & Abelson, R. P. (1956). The additive constant problem in multidimensional scaling. *Psychometrika*, 21, 1-15. <https://doi.org/10.1007/BF02289083>
- Meulman, J. J., & Heiser, W. J. (2012). *IBM SPSS categories 21*. IBM Corporation. https://www.sussex.ac.uk/its/pdfs/SPSS_Categories_21.pdf
- Meyers, L. S., Gamst, G. C., & Guarino, A. J. (2013). *Performing data analysis using IBM SPSS*. John Wiley & Sons, Inc.
- Meyers, L. S., Gamst, G., & Guarino, A. J. (2017). *Applied multivariate research: Design and interpretation* (3rd ed.). Sage Publications, Inc.
- Leydesdorff, L., & Vaughan, L. (2006). Co-occurrence matrices and their applications in information science: Extending ACA to the web environment. *Journal of the American Society for Information Science and Technology (JASIST)*, 57(12), 1616-1628. <https://doi.org/10.1002/asi.20335>
- Richardson, M. W. (1938). Multidimensional psychophysics. *Psychological Bulletin*, 35, 659-660.
- Socha, A., & Sigler, E. A. (2011). *Profile analysis via multidimensional scaling for the revised two-factor learning process questionnaire*. Online Submission. <https://files.eric.ed.gov/fulltext/ED527450.pdf>
- Steyvers, M. (2006). Multidimensional scaling. In *Encyclopedia of cognitive science*. Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1002/0470018860.s00585>
- Takane, Y., Young, F. W., & de Leeuw, J. (1977). Nonmetric individual differences multidimensional scaling: An alternating least squares method with optimal scaling features. *Psychometrika*, 42(1), 7-67. <https://doi.org/10.1007/BF02293745>
- Tatlıdil, H. (2002). *Uygulamalı çok değişkenli istatistiksel analiz*. Ziraat Matbacılık.
- Torgerson, W. S. (1952). Multidimensional scaling: I. Theory and method. *Psychometrika*, 17, 401-419. <https://doi.org/10.1007/BF02288916>
- Verma, J. P. (2013). *Data analysis in management with SPSS software*. Springer Science & Business Media. <https://doi.org/10.1007/978-81-322-0786-3>
- Young, G., & Householder, A. S. (1938). Discussion of a set of points in terms of their mutual distances. *Psychometrika*, 3(1), 19-22. <https://doi.org/10.1007/BF02287916>

12. BÖLÜM

FAKTÖR ANALİZİ

Sami Pektaş

Bu bölümde, faktör analizinin temel prensipleri, önemi, uygulanış süreçleri, faktör belirleme yöntemleri ve farklı faktör çıkarım yöntemleri detaylı bir şekilde ele alınmaktadır. Psikoloji ve sosyal bilimlerde yaygın olarak kullanılan faktör analizi, veri setlerindeki karmaşıklığı azaltma, yapı geçerliğini test etme, ölçme araçlarının geçerlik ve güvenilirliğini inceleme ve altta yatan örtük yapıları keşfetme gibi amaçlarla geniş bir uygulama alanına sahiptir. Ayrıca, faktör analizi sürecinde uygulanan çeşitli teknikler, uygunluk testleri, faktör sayısını belirleme ve faktör döndürme teknikleri gibi önemli aşamalar detaylandırılmıştır. Aynı zamanda örnek bir veri üzerinden SPSS programı kullanılarak, kullanım adımlarına, ortaya çıkan tablolara ve nasıl yorumlanacağına ilişkin bilgiler verilmiştir. Bir uygulama ise APA formatında rapor şeklinde sunulmuştur.

12.1. FAKTÖR ANALİZİ

Yaşam sürecinde incelenen kavramların büyük bir çoğunluğu değişkenlerin etkisi altında ortaya çıkabilmektedir. Çok sayıda değişkenin bir araya gelerek oluşturduğu karmaşık yapılar faktör analizi ile daha basite indirgenip ilişkili olan değişkenler ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Faktör analizi, gözlemlenen değişkenlere ilişkin oluşturdukları yapıyı anlamayı ve bu yapıyı istatistiksel olarak açıklamayı amaçlayan bir yöntemdir. Faktör analizi, Charles Spearman tarafından geliştirilen “Spearman Korelasyon Katsayısı” ile ilişkili olarak 1904 yılında ele alınan değişkenler arasındaki ilişkileri sıralamalarla ölçerek pozitif yönlü “Spearman Rank Korelasyon Katsayısı” ile ilişkilendirmiştir (Thorndike, 1997). Daha sonra faktör analizi yöntemi Kaiser ve Guttman tarafından geliştirilmiş ve Thurstone tarafından ise faktörlerin birbirleri arasındaki ilişkiler daha derinlemesine incelenerek tanımlanan faktör yapısı anlamaya çalışılmıştır (Thurstone, 1931).

Faktör analizi, gözlenen değişken olan araçları oluşturan maddelerden yola çıkarak bunları en basite indirgeyip aralarındaki ilişkiyi tespit etmeye yönelik yapılan birçok değişkenli analiz yöntemi olup aslında gizil değişken olan faktör olarak isimlendirilen yapıları tanımlama amacı gütmektedir. Araçları oluşturan maddelerin aralarında ilişkilere göre alt kümlere ayıran bir istatistiksel yöntem olarak da ifade edilebilir. Faktör analizi, ele alınan değişkenlerin kovaryans yapılarını inceleyerek değişkenler arasındaki ilişkileri gözlenemeyen gizil değişkenler (faktör) olarak tanımlamayı sağlayan istatistiksel bir teknik olarak ifade edilebilir (Field, 2013).

Faktör analizi aynı zamanda bir kavramın yapı geçerliğinin test edilmesinde kullanılan istatistiksel bir yaklaşım olarak ele alınmaktadır. Psikolojide geniş bir uygulama alanı bulsa da sosyal bilimlerde ve diğer alanlarla da zaman içerisinde yapı geçerliğinin ispatında kullanılmaya başlanmıştır. Faktör analizi, değişkenler arasındaki ilişkileri anlamak, karmaşık veri setlerini daha anlamlı hâle getirmek, değişkenlerin yapısını ortaya çıkarmak ve özellikleri ölçmede kullanılan araçların geçerlik ve güvenilirliğini anlamada yardımcı olan istatistiksel bir yaklaşımdır (Kaiser, 1960). Faktör analizinde amaç, faktörü oluşturan değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemek, gizil değişkenler dediğimiz alt gruplar oluşturmak, belirlenen alt gruplar

oluşturan 10, 11 ve 12 maddelerin 0.52 ile 0.79 aralığında değiştiği görülmektedir. Comrey ve Lee'ye (2013) göre faktör yük değerinin 0.71 ve üstü olması hâlinde mükemmel olduğunu, 0.63-0.71 aralığında olmasının çok iyi madde olduğunu, 0.55-0.63 aralığında olmasının iyi madde olduğunu, 0.45-0.55 aralığında olması hâlinde vasat bir madde olduğunu ifade etmiştir. Bu ölçütler ışığında sadece 10. maddenin vasat faktör yük değerine sahip olduğu, 4. maddenin çok iyi bir madde olduğu ve diğer 10 maddenin mükemmel faktör yük değerine sahip olduğu görülmektedir. Maddelerin ortak faktör varyanslarına bakıldığında ise değerlerin 0.20 kritik değerinden yüksek oldukları görülmektedir.

ÖZET

Bu bölüm kapsamında faktör analizinin amacının ne olduğuna, faktör analizi yapmadan önce toplanan örneklem verisinin koşulları sağlama durumlarını kontrol etmek için varsayımlarının neler olduğuna değinilmiştir. Faktör analizinin aşamalarında ise uygunluk testlerinin neler olduğu, nasıl yapıldığı ve yorumlandığı kısımları ise uygulamalı olarak gösterilmiştir. Faktör sayısının belirlenmesinde nelere dikkat edilmesi gerektiğine ve uygulama sırasında hangi tabloların nasıl yorumlanacağından bahsedilmiştir. Faktör belirleme yöntemlerinden bahsedilmiştir. Faktör belirleme yöntemlerinden temel bileşenler analizi ve temel eksenler faktör analizi yaklaşımları arasında nasıl bir farklılık olduğundan bahsedilmiş ve hangi durumları da kullanılması gerektiğine değinilmiştir. Aynı zamanda uygulama örneklerine bakıldığında tek faktörlü yapıyı ortaya çıkarırken temel bileşenler analizi yönteminden, çok faktörlü yapıyı ortaya çıkarırken temel eksenler faktör analizinden yararlanılmıştır. Faktör analizi sürecinde sıklıkla kullanılan SPSS programının ara yüzünde bulunan uygulama adımlarından bahsedilerek görsel olarak verildikten sonra her bir adımda yer alan kutucukların açıklamaları yapılmıştır. Faktör analizi sürecinde faktör belirleme, madde çıkarma, koşulların sağlanması ve uygunluk testlerinin yorumlanması aşamalarında ölçüt olarak alınan minimum istatistik değerlerinden bahsedilmiştir. Çok faktörlü yapıya ait faktör sayısının belirlenmesi aşamasında faktör analizi döndürme yöntemleri tanımlanarak hangi durumlarda seçilmesi gerektiğine değinilmiştir. Dik döndürme yöntemlerinden varimax döndürme yöntemi örnek uygulamada kullanılmıştır. Örnek uygulamalara ilişkin uygulama adımları, SPSS çıktılarının neler olduğu ve nasıl yorumlanması gerektiğine vurgu yapılmıştır. Son olarak uygulama örneklerine ait çıktılar APA 7 tablo gösterimi ile raporlanmıştır. Faktör analizinin aşamaları ve uygulamalarını daha ayrıntılı incelemek için Gorsuch (2014) veya Tabachnick ve Fidell (2013) gibi yazarların kaynaklarına bakılabilir.

KAYNAKÇA

- Arbuckle, J. L. (2017). *AMOS (Version 25)* [Software]. SPSS.
- Büyüköztürk, Ş. (2002). Faktör analizi: Temel kavramlar ve ölçek geliştirmede kullanımı. *Kuram ve Uygulamada Eğitim Yönetimi*, 32(32), 470-483.
- Büyüköztürk, Ş. (2017). *Sosyal bilimler için veri analizi el kitabı* (23. Baskı). Ankara: Pegem
- Can, A. (2014). *SPSS ile bilimsel araştırma sürecinde nicel veri analizi*. Ankara: Pegem
- Comrey, A. L., & Lee, H. B. (2013). *A first course in factor analysis*. New York: Psychology press.
- Cudeck, R., & O'Dell, L. L. (1994). Application of standard error estimates in unrestricted factor analysis: Significance tests for factor loadings and correlations. *Psychological Bulletin*, 115(3), 475-487
- Çokluk, Ö., Şekerciöglü, G., & Büyüköztürk, Ş. (2010). *Sosyal bilimler için çok değişkenli istatistik*. Ankara: Pegem
- Emin, S. (1984). *Çok boyutlu verilerin bazı istatistiksel analiz yöntemleri ve uygulamaları* (Yayınlanmamış doktor tezi). Ankara: Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Fabrigar, L. R., & Wegener, D. T. (2011). *Exploratory factor analysis*. Oxford University Press
- Fabrigar, L. R., & Wegener, D. T. (2012). *Exploratory factor analysis*. Oxford University Press.
- Field, A. (2005). *Factor analysis using SPSS*. Sage Publisher, London
- Field, A. (2013). *Discovering statistics using IBM SPSS statistics*. London: Sage.

- Gorsuch, R. L. (2014). *Factor analysis*. Psychology Press.
- Guttman, L. (1953). Image theory for the structure of quantitative variates. *Psychometrika*, 18(4), 277-296.
- Hair Jr., J. F., Black, W. C., Babin, B. J., & Anderson, R. E. (2018). *Multivariate Data Analysis*. Yayınevi.
- Hair, J. F., Black, W. C., Babin, B. J., & Anderson, R. E. (2010). *Multivariate data analysis* (7th ed.). Prentice Hall.
- Hair, J. F., Black, W. C., Babin, B. J., & Anderson, R. E. (2014). *Multivariate data analysis*. Pearson.
- Hayton, J. C., Allen, D. G., & Scarpello, V. (2004). Factor retention decisions in exploratory factor analysis: A tutorial on parallel analysis. *Organizational Research Methods*, 7(2), 191-205.
- Hori, K. (2005). Determining the number of factors in exploratory factor analysis. *The Kagawa University Economic Review*, 77(4), 35-70.
- IBM Corp. (2023). *IBM SPSS statistics for windows, Version 29* [Software].
- JASP Team. (2024). *JASP (Version 0.18.3)* [Software]. <https://www.jasp-stats.org/>
- Johnson, R. A., & Wichern, D. W. (2007). *Applied multivariate statistical analysis* (6th ed.). Pearson Prentice Hall.
- Kaiser, H. F. (1960). The application of electronic computers to factor analysis. *Educational and psychological measurement*, 20(1), 141-151.
- Kline, P. (2014). *An easy guide to factor analysis*. London: Routledge.
- Kline, R. B. (2023). *Principles and practice of structural equation modeling*. Guilford publications.
- Koğar, H. (2020). *R ile geçerlik ve güvenilirlik analizleri*. Ankara: Pegem
- Leech, N., Barrett, K., & Morgan, G. A. (2013). *SPSS for intermediate statistics: Use and interpretation*. New York: Routledge.
- Lorenzo-Seva, U., & Ferrando, P. J. (2023). *FACTOR 12.04* [Software].
- Muthén, L.K., & Muthén, B.O. (1998-2023). *Mplus User's Guide. Eighth Edition*. Los Angeles, CA: Muthén & Muthén.
- Özdamar, K. (2013). *Paket programları ile istatistiksel veri analizi* (Dokuzuncu Baskı). Ankara: Nisan
- Python Software Foundation. (2024). *Python (Version 3.12.2)* [Software]. <https://www.python.org/>
- R Core Team. (2024). *R: A Language and environment for statistical computing* [Software]. R Foundation for Statistical Computing. <https://www.R-project.org/>
- Smith, J. D., & Johnson, R. M. (2020). Maximum likelihood factor analysis: Iteration and convergence. *Journal of Applied Statistics*, 45(2), 210-225. <https://doi.org/10.1080/02664763.2020.1765891>
- StataCorp. (2024). *Stata statistical software: Release x* [Software]. StataCorp LLC. <https://www.stata.com/>
- Stevens, J. P. (2012). *Applied multivariate statistics for the social sciences*. New York: Routledge.
- Şencan, H. (2005). *Sosyal ve davranışsal ölçümlerde güvenilirlik ve geçerlilik* (1. Baskı). Ankara: Seçkin
- Tabachnick, B. G., & Fidel, L. S. (2013). *Using multivariate statistics* (Sixth Edition). Boston: Pearson
- Tatlıdil, H. (1992). *Uygulamalı çok değişkenli istatistiksel analiz*. Ankara: Engin Yayınları.
- Tavşancıl, E. (2010). *Tutumların ölçülmesi ve SPSS ile veri analizi* (Dördüncü Baskı). Ankara: Nobel
- The jamovi project (2024). *Jamovi (Version 2.4.14)* [Software]. <https://www.jamovi.org/>
- Thorndike, R. M. (1997). *Measurement and evaluation in psychology and education* (6th ed). Upper Saddle River, NJ: Merrill/Prentice Hall.
- Thurstone, L. L. (1931). Multiple factor analysis. *Psychological review*, 38(5), 406.
- Thurstone, L. L. (1947). *Factor analysis: Classic edition*. University of Chicago Press.
- Watkins, M. W. (2006). Determining parallel analysis criteria. *Journal of Modern Applied Statistical Methods*, 5(2), 344-346.

13. BÖLÜM

UYGUNLUK ANALİZİ

Gökhan Aksu

Bu bölümde uygunluk analizinden ve analiz kapsamında neler yapılabileceğinden bahsedilmektedir. Bölümde ilk olarak uygunluk analizi hakkında temel bilgiler verilecek ve analiz kapsamında kullanılan terimler açıklanacaktır. Bölümün ilerleyen kısımlarında uygunluk analizinin anlaşılması ve araştırmacılar tarafından uygulanabilmesi amacıyla bir örnek veri seti üzerinden analiz gerçekleştirilecek ve elde edilen sonuçlar yorumlanacaktır. Özellikle kategorik değişkenler arasındaki ilişki ya da bir başka ifadeyle uyumun incelenmesinde istatistiksel hesaplamalar ve formüllerin yanında analiz kapsamında elde edilen grafiklerin de nasıl yorumlanacağından bahsedilecektir. Alanyazında kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde farklı istatistikçiler tarafından geliştirilen katsayıların yanında iki boyutlu grafikler yardımıyla bu ilişkinin görselleştirilmesi de elde edilen sonuçların kolay bir şekilde yorumlanabilmesi açısından önemli görülmektedir. Bu bölümde araştırmacılara kategorik değişkenler arasındaki ilişki hem istatistiksel hem de grafiksel yöntemlerle aynı anda test edebilmelerine imkân sağlayan uygunluk analizinden ve analiz kapsamında örnek bir uygulama üzerinden elde edilen sonuçların nasıl yorumlanacağından bahsedilecektir.

13.1. TARİHÇE

Uygunluk analizinin tarihçesi incelendiğinde, analizin ilk olarak Jean-Paul Benzécri ve meslektaşları tarafından 1960'lı yıllarda kullanıldığı görülmektedir (Greenacre, 1984). Uygunluk analizinin kökeni Hirschfeld'in 1935 yılında yayınladığı, çapraz tabloların cebirsel formülünü veren matematik ağırlıklı bir makaleye kadar indirgenebilir. Veri analizine ilk defa 1933'te Richardson ve Kuder tarafından yapılan bir çalışmayla başlandığı düşünülmektedir. Bunu birkaç önemli çalışma izlemiştir: 1935'te Hirschfeld, 1940'ta Fisher, 1941'de Guttman bu ölçekleme yöntemi adına birlikte sağlam bir temel oluşturmuşlardır. Uygunluk analizinin modern versiyonu ve geometrik yorumu Fransız istatistikçi Adolphe Quetelet'in 1960'lı yıllarda yaptığı çalışmalara dayanmaktadır (Greenacre, 1984). Rennes Üniversitesi'nde Jean-Paul Benzécri ve arkadaşları tarafından öncülük edilen ve "veri analizi" okulu olarak bilinen bir akademik akım bulunmaktadır. Bu akım, veri analizi ve istatistiksel yöntemlerin geliştirilmesi ve uygulanması üzerine odaklanmıştır. Benzécri'nin liderliğindeki bu okul, çok değişkenli istatistiksel analizlerin ve çoklu değişkenli veri analizi tekniklerinin geliştirilmesine önemli katkılarda bulunmuştur. Fransa'da kuvvetli bir analiz yöntemi pozisyonuna gelen uygunluk analizi büyük ölçüde veri analiziyle benzer anlamda kullanılmaya başlanmıştır. Fransız istatistikçilerinin kullandığı sembollerin karışıklığı ve Fransızcanın anlaşılması güç yapısından dolayı uygunluk analizi İngilizce konuşulan

programında çoklu uygunluk analizi sonuçlarını daha kolay yorumlayabilmek amacıyla komut geliştirmek amaçlanmıştır. Çalışmada elde edilen grafiklerin daha kolay anlaşılması amacıyla 15 farklı komut geliştirilerek elde edilen sonuçların anlamlılığına ilişkin bir dizi testler geliştirilmiştir. Dönmez, Kutluk ve Terzioğlu (2015) tarafından yapılan çalışmada lisansüstü eğitim alan öğrencilerin Türk Ticaret Kanunu ve Türkiye Finansal Raporlama Standartları hakkındaki yenilikler konusundaki görüşleri yaş, cinsiyet, mezun olunan okul türü ve deneyi durumu gibi bazı demografik değişkenler ile alınan dersler ve bilgi edinme kaynaklarına göre uyum gösterip göstermediği belirlenmeye çalışılmıştır. Çoklu uygunluk analizinin kullanıldığı çalışmada ilgili kanun ve rapor hakkında bilgi sahibi olmanın ders türü ve bilgi edinme şekline göre uyum içerisinde olduğu belirlenmiştir. D'Esposito, Stefano ve Ragozini (2014) tarafından yapılan çalışmada iki modlu yapıya sahip veri dosyalarını analiz etmek ve elde edilen grafikleri yorumlamak amacıyla Çoklu Uygunluk Analizinin kullanılıp kullanılmayacağı belirlenmeye çalışılmıştır. Aktörler ve olaylardan oluşan iki modlu veri ile yapılan deneysel çalışma sonrasında Alt küme Uygunluk Analizi (Greenacre ve Pardo, 2006) gibi farklı yöntemlerin özel bir olay ya da duruma ilişkin araştırmalarda daha ayrıntılı bilgi vererek daha faydalı olacağı belirtilmektedir. Blazun, Kokol ve Vosner (2015) tarafından yapılan çalışmada hemşirelik öğrencilerinin yeterlilikleri hakkındaki görüşlerinin altı farklı yeterlik alanına göre uyum gösterip göstermediği belirlenmeye çalışılmıştır. Çoklu uygunluk analizi ile gerçekleştirilen çalışmada 5'li likert ölçeği üzerinde puanlanan yeterlilik alanlarının benzer ve farklı yanları iki boyutlu grafikler yardımıyla yorumlanmıştır. Alan yazında yapılan çalışmalar incelendiğinde öncelikle göze çarpan özellik çoklu uygunluk analizi ile ilgili çalışmaların oldukça az olmasıdır. Bunun yanında yapılan çalışmaların yarısında analize ilişkin teorik araştırmalar ile farklı analiz programlarının geliştirilmesine yönelik çalışmalar olduğu görülmektedir. Çoklu uygunluk analizi ile ilgili uygulamalı araştırmaların sayısı ise oldukça düşük olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

- Abdi, H. ve Valentin, D. (2007). Multiple factor analysis (MFA). In N. Salkind (Ed.), *Encyclopedia of Measurement and Statistics*, CA: Sage Publications.
- Aksu, G. ve Çoşkun, S. N. (2020). *Farklı bölgelerdeki üniversite öğrencilerinin kitap okuma, yemek yeme ve müzik dinleme alışkanlıklarının incelenmesi*, Atilla Atik (Ed.), Eğitim Alanında Yenilikçi Yaklaşımlar (s.201-214), Ankara: Gece Kitaplığı.
- Alpar, R. (2013). *Uygulamalı çok değişkenli istatistiksel yöntemler* (4. Baskı). Ankara: Detay Yayıncılık.
- Beh, E. J. ve Lombardo, R. (2014) *Correspondence analysis: Theory, practice and new strategies*. Chichester: Wiley.
- Blazun, H., Kokol, P. ve Vosner, J. (2015) Survey on specific nursing competences: Students' perceptions, *Nurse Education in Practice*, 15, 359-365
- Camiz, S. ve Gomes, G. C. (2016). Alternative methods to multiple correspondence analysis in reconstructing the relevant information in a burt's table, *Pesquisa Operacional*, 36 (1), 23-44
- Clausen, S. E. (1998) *Applied correspondence analysis: an introduction*, Oslo: Norwegian Institute for Urban and Regional Research.
- Das, S. ve Sun, X. (2016) Association knowledge for fatal run-off-road crashes by Multiple Correspondence Analysis, *International Association of Traffic and Safety Sciences*, 39, 146-155.
- D'Esposito, M. R., Stefano, D. D. ve Ragozini, G. (2014) On the use of Multiple Correspondence Analysis to visually explore affiliation networks. *Social Networks*, 38, 28-40.
- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A.-G., & Buchner, A. (2007). GPower 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*, 39 (2), 175-191. <https://doi.org/10.3758/BF03193146>
- Glynn, D. (2014) *Correspondence analysis: Exploring data and identifying patterns. Corpus Methods for Semantics: Quantitative studies in polysemy and synonymy*, John Benjamins, pp. 443-485, *Corpus Methods for Semantics: Quantitative studies in polysemy and synonymy*.
- Greencare, M. (1984). *Theory and Applications of Correspondence Analysis*. London: Academic Press
- Greencare, M. (2007). *Correspondence Analysis in Practice*. New York: Chapman & Hall/CRC

- Greenacre, M. (2015). Correspondence Analysis, *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences*, 2 (5), 1-5.
- Greenacre, M. J. ve Hastie T. (1987). The Geometric Interpretation of Correspondence Analysis, *Jasa*, 82(398), 437-447.
- Greenacre, M. ve Pardo, R. (2006). Subset correspondence analysis: visualizing relationships among a selected set of response categories from a questionnaire survey. *Sociological Methods and Research*, 35, 193–218.
- IBM Corp. (2022). *IBM SPSS Statistics for Windows*, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.
- Kabacoff, R. (2015). *R in Action: Data Analysis and Graphics with R*, USA: Manning Publications Company.
- Kemppainen, V. (2017). *Correspondence analysis as a service*, Helsinki Metropolia University of Applied Sciences, Media engineering Thesis, Doi: <https://core.ac.uk/download/pdf/93083632.pdf>
- Nenadic, O. ve Greenacre, M. (2007) Correspondence analysis in R, with two and three-dimensional graphics: The ca package. *Journal of Statistical Software*, 20, 1-13.
- Özdamar, K. (2004). *Paket programlama ile istatistiksel veri analizi-2*. Eskişehir: Kaan Kitabevi.
- Pagano, M. ve Gauvreau, K. (1993). *Contingency Tables: Principles of Biostatistics*, CA: Duxbury Press Wadsworth Inc.
- Pallant, J. (2005). *SPSS Survival Manual: A Step by Step Guide to Data Analysis Using SPSS for Windows*. Australia: Australian Copyright.
- Reynolds, H. T. (1977) *Analysis of nominal data*. Iowa: SAGE University Press.
- Roux, B.L. ve Rouanet, H. (2010) *Multiple correspondence analysis*, Washington: Sage Publications,
- Tatlıdil, H. (1996). *Uygulamalı çok değişkenli istatistiksel analiz*. Ankara: Akademi Matbaası

14. BÖLÜM

Q METODOLOJİ

İbrahim Yıldırım, Sevilay Çırak Kurt

Bilimsel araştırmalarda ölçüm almak ve bu ölçümleri değerlendirmek önem arz etmektedir. Bu süreçte boy uzunluğu gibi gözlenen ve tutum gibi gizil niteliklerin ölçülüp değerlendirilmesi süreçleri birbirinden önemli derecede ayrılmaktadır. Gizil özellikleri ölçmeyi kapsayan birçok yöntem bulunmaktadır. Q araştırmalarında da kişilerin bakış açıları, karakteristik özellikleri, algıları, görüşleri, inançları ve tutumları gibi gizil özelliklerin ölçülmesi amaçlanır. Q yönteminde ölçüm alma ve değerlendirme süreçleri Likert tipi vb. ölçekler ile ölçüm almaktan farklı şekilde işlemektedir. Bu bölümde doğası gereği nitel ve nicel bakış açılarını birlikte ele alıp, farklı prosedürleri olan Q araştırmalarının teorik çerçevesi kısaca açıklanacak olup PQMethod yazılımı aracılığı ile örnek bir analiz süreci sunulacaktır.

14.1. GİRİŞ

Bilimsel araştırma sürecinde farklı araştırma yaklaşımları yer almaktadır. Pozitivist paradigma etkisinde ortaya çıkan nicel yaklaşımlar nesnelliği ve genellenilebilirliği ön plana alırken, post-pozitivism etkisinde olan nitel araştırmalar derinlemesine araştırmayı ve bağlamsallığı önelemektedir. Nicel yaklaşımlara zıt fikirleri ve bilimde öznelliğin de yeri olduğunu savunan nitel yaklaşımlar özellikle sosyal bilimlerde çokça uygulama alanı bulmuştur. Özünde farklılıklar içeren bu iki yaklaşım karma araştırmalarda birlikte kullanılmaya başlamıştır. Karma araştırma fikri araştırma sürecinde farklılıklara başvurmak ve bu yolla geçerliğin desteklenmesi amacıyla Campbell ve Fiske (1959) tarafından ortaya atılmıştır. Karma araştırma yaklaşımı Creswell (2009) tarafından, post-pozitivist paradigmaya dayanan nitel ve pozitivist paradigmaya dayanan nicel süreçlerin güçlü yanlarının uyumlu bir kombinasyonu olarak ifade edilmektedir. Bilinen karma araştırmalarda farklı araştırma süreçleri sıralı veya eşzamanlı olarak kullanılmaktadır. Sözelimi sıralı açıklayıcı karma araştırma tasarımında nicel veri toplama araçları ile nicel veriler toplanır ve değerlendirilir. Sonrasında elde edilen bulgulardan yola çıkarak nitel veri toplama araçları geliştirilerek nicel bulgularda açıklanamayan kısımlara açıklık getirilmeye çalışılır. Fakat Q araştırmalarında nitel veya nicel yaklaşımlar sıralı veya eşzamanlı kullanılmanın ötesinde tek veri toplama süreci aracılığı ile nitel-nicel yaklaşımlar birlikte işletilir. Bu durumda, kendi doğasında karma yaklaşımı benimseyen Q metodoloji özgün bir araştırma yaklaşımı olarak karşımıza çıkmaktadır.

14.2. Q METODOLOJİNİN KURAMSAL TEMELLERİ

Q metodoloji 1930'lu yıllarda psikoloji alanında ortaya çıkmıştır. Stephenson'ın (1935) test puanları değil de kişilerin cevap örüntülerinin korelasyonu üzerinden istatistik yapılabileceği temalı yazısının *Nature* dergisinde yayımlanması Q metodolojinin başlangıcı olarak kabul edilebilir (Brown, 1993). Benzer makaleler (Burt & Stephenson, 1939; Stephenson, 1935; Stephenson, 1936) sonrasında da yayımlanmaya devam etmiştir. Psikoloji alanında ortaya çıkmasına rağmen sosyal bilimler ve eğitim bilimleri gibi farklı alanlarda da kullanılmaya başlanan Q metodoloji, nitel ve nicel yaklaşımların güçlü yanlarının birlikte uyum içerisinde kullanıldığı ve kendine has analiz yaklaşımları olan bir tekniktir (Brown, 1996; Demir ve Kul, 2011). Q metodoloji aracılığıyla çoğunlukla tutum, algı, karakteristik vb. alanlara ilişkin araştırmalar yapılmaktadır. Bu yaklaşım bilimsel araştırma sürecinde, kişilerin

- ✓ Descending Array of Differences Between Factors (maddelerin ayrırcılığına göre sıralandığı bölüm-bu bölüm araştırmanın özelliğine göre kullanılabilir (örneğin ölçek çalışmalarında),
- ✓ Factor Q-Sort Values for Each Statement (ortaya çıkan faktörlerde maddelerin her birinin Q dizgi değeridir).

Raporlama

Kişilerin toplandığı faktörlerin ne anlama geldiği ancak ilgili kategorilerin ortalama z (Zort) puanı hesabına ve ilgili faktördeki cümlelerin önem sırasına göre anlaşılabilir. Bir başka deyişle kişilerin hangi kategoriye ait cümlelerdeki Zort puanı daha yüksekse o kategoriye daha olumlu yaklaşıyorlar şeklinde açıklanır. Zort değeri büyükten küçüğe sıralandığı hâlindeki durum katılımcıların, sırası ile en çok hangi kategoriye önem verdiklerini gösterir ve bu şekilde raporlanır. Örnek raporlama için daha önce de belirtildiği üzere Yıldırım (2017) ile Çırak Kurt ve Yıldırım (2018) incelenebilir.

ÖZET

Bu bölümde kendi doğasında tek bir veri toplama süreci aracılığı ile nitel-nicel yaklaşımların birlikte işletildiği karma yaklaşımı benimseyen Q metodoloji tanıtılmıştır. Bu minvalde araştırma doğasının okuyucu zihninde anlamlı bir temelde yer etmesi amacıyla sağlam bir teorik temel sunulmuş, araştırma doğasının kendi özelinde karma olmasının gerekçeleri detaylandırılmış ve Q metodolojinin faktör analizi ve kümeleme analizi süreçlerinden farkı açıklanmıştır. Ardından genel bir araştırma sürecine benzemekle birlikte kendine özgü süreçler de barındıran *problem durumunun ve araştırma sorusunun belirlenmesi, çalışma grubunun belirlenmesi, tasarımın belirlenmesi, Q cümle havuzunun oluşturulması ve Q cümlelerinin belirlenmesi, Q dizgisinin belirlenmesi, verilerin toplanması, verilerin analizi ve raporlamadan oluşan Q araştırma süreci adımlarına yer verilmiştir. Her bir alt başlıkta dikkat edilmesi gereken temel hususlara değinilmiş, ilgili alt başlıklarda yürütülen işlemlerin gerekçesi sunulmuş, veri toplamak ve analizi yapabilmek amacıyla kullanılacak ortam ve yazılımlardan bahsedilmiş ve bu başlıklar örneklerle zenginleştirilmiştir. Son olarak PQMethod yazılımı aracılığı ile gerçekleştirilebilecek bir veri analiz süreci örneği ilgili arayüzlerin her birindeki komutların anlamları ve kullanıldıkları yerler sunularak adım adım açıklanmış ve bölüm sonlandırılmıştır.*

KAYNAKÇA

- Brown, S. R. (1980). *Political subjectivity: Applications of Q methodology in political science*. Yale University Press.
- Brown, S. R. (1985). Comments on "The Search for Structure". *Political Methodology*, 11(1/2), 109-117.
- Brown, S. R. (1993). A primer on Q methodology. *Operant Subjectivity*, 16(3/4), 91-138.
- Brown, S. R. (1996). Q methodology and qualitative research. *Qualitative Health Research*, 6(4), 561-567.
- Brown, S. R. (2019). Subjectivity in the human sciences. *The Psychological Record*, 69(4), 565-579.
- Burt, C. & Stephenson, W. (1939) Alternative views on correlations between persons. *Psychometrika*, 4, 269-281.
- Campbell, D. T., & Fiske, D. W. (1959). Convergent and discriminant validation by the multitrait-multimethod matrix. *Psychological Bulletin*, 56(2), 81-105.
- Coogan, J., & Herrington N. (2011). Q methodology: An overview. *Research in Secondary Teacher Education*, 1(2), 24-28.
- Creswell, J. W. (2009). *Research design: Qualitative, quantitative, and mixed methods approaches* (3rd ed.). Los Angeles: Sage Publications.
- Çırak Kurt, S. & Yıldırım, İ. (2018). The students' perceptions on blended learning: A Q method analysis. *Educational Sciences: Theory & Practice*, 18(2), 427-446.
- Demir, F., & Kul, M. (2011). *Algı, tutum, karakteristik özellikler, tipoloji, içerik analiz ve araştırmaları için modern bir araştırma yöntemi Q metodu*. Adalet yayınları.
- Karasu, M., & Peker, M. (2019). Q yöntemi: Tarihi, kuramı ve uygulaması. *Türk Psikoloji Yazıları*, 22(43), 28-39.
- McKeown, B., & Thomas, D. B. (2013). *Q methodology* (2. baskı). Sage publications.

- Sabini, J. B., & Silver, M. (1982). Some senses of subjective. In P. F. Secord (Ed.), *Explaining human behavior: Consciousness, human action and social structure* (pp. 71–91). Sage publications.
- Shinebourne, P. (2009). Using Q method in qualitative research. *International Journal of Qualitative Methods*, 8(1), 93-97.
- Stephenson, W. (1935) Technique of factor analysis. *Nature*, 136, 297.
- Stephenson, W. (1936) The foundations of psychometry: Four factor systems. *Psychometrika*, 1, 195-209.
- Van Exel, J., & De Graaf, G. (2005). *Q methodology: A sneak preview*. <http://www.qmethod.org>
- Watts, S., & Stenner, P. (2005). Doing Q methodology: Theory, method and interpretation. *Qualitative Research in Psychology*, 2(1), 67-91.
- Yıldırım, İ. (2017). Students' perceptions about gamification of education: A Q method analysis. *Eğitim ve Bilim*, 42(191), 234-246.
- Zabala, A., Held, M., & Hermans, F. (2023). *qmethod: Analysis of Subjective Perspectives Using Q Methodology*. <https://cran.r-project.org/web/packages/qmethod/index.html>

15. BÖLÜM

ÖRTÜK SINIF ANALİZİ

Gökhan Aksu, Türker Toker

Örtük sınıf analizi Sosyal bilimler ile Eğitim Bilimlerinde kullanılan sonlu karışım modellerinden biridir ve benzer örüntü tepkilerine dayalı olarak bireyleri örtük bir yapıya dayalı örtük sınıflar hâlinde gruplandırmaktadır (Collins ve Lanza, 2010). Örtük sınıf analizi, gizli sınıfları belirlemek ve kategorik değişkenler üzerindeki desenleri ortaya çıkarmak amacıyla kullanılırken, kümeleme analizi benzer özelliklere sahip veri noktalarını gruplamak için kullanılır ve genellikle sürekli verilerle çalışır. Her iki yöntem de veri madenciliği ve desen tanıma süreçlerinde önemli rol oynamaktadır, ancak örtük sınıf analizi daha çok gizli yapıları keşfetmeye odaklanırken, kümeleme analizi daha genel olarak benzerliklere dayalı veri gruplamasını gerçekleştirir. Bu bölümde örtük sınıf analizinden (latent class analysis; LCA) ve analiz kapsamında neler yapılabileceğinden bahsedilmektedir. İlk olarak LCA ile ilgili temel bilgiler verilecek ve analiz kapsamında kullanılacak olan terimler açıklanacaktır. Bölümün ilerleyen kısımlarında örtük sınıf analizinin anlaşılması ve araştırmacılar tarafından uygulanabilmesi amacıyla bir örnek veri seti üzerinden Mplus programında analiz gerçekleştirilecek ve elde edilen sonuçlar yorumlanacaktır.

15.1. KURAMSAL ÇERÇEVE

Örtük sınıf analizi sosyal bilimler ile eğitim bilimlerinde kullanılan sonlu karışım (finite mixture) modellerinden biridir ve benzer örüntü tepkilerine dayalı olarak bireyleri örtük bir yapıya dayalı örtük sınıflar hâlinde gruplandırmaktadır (Collins ve Lanza, 2010). Bu süreçte sınıf üyeliği kategorik değişkenler kullanılarak belirlenir. Başka bir ifadeyle örtük sınıf analizi (latent class analysis; LCA) bireylerin grup üyeliklerini belirlemede kategorik değişkenlerin kullanılması durumunda parametrik bir modele dayalı hesaplama yöntemi olarak kabul edilmektedir. Özellikle son yıllarda farklı arama motorlarında yapılan incelemelerde LCA yöntemi yapısal eşitlik modellerinin yarısı kadar arama sayısına ulaşmıştır. Özellikle R, Mplus, STATA ve SAS gibi birçok istatistiksel yazılım programı ile kullanılabilir olması analizi daha da popüler hâle getirmiştir. Birçok farklı analiz yönteminde olduğu gibi maksimum olabilirlik (maximum likelihood) yöntemi ile kestirim yapılmasının yanı sıra Mplus paket programında veri setinde kayıp veriler olması durumunda tam bilgi maksimum olabilirlik yöntemi (FIML) gibi kestirim yöntemleri sayesinde kayıp verilerin üstesinden gelinmektedir.

Sosyal bilimler ve davranış bilimleri alanlarında çalışan araştırmacılar genellikle doğrudan gözlenemeyen yapılar üzerinde çalışırlar. Psikolojik yapılar, zekâ, ilgi, tutum gibi özelliklerimizdir ve ölçümler doğrudan gözlemlenemeyen soyut olgulardır. Bu soyut olgular **örtük**, **gizli** değişken ya da **faktör** olarak da adlandırılırlar. **Örtük sınıf analizi** (LCA) ilk olarak 1950-1959'da Lazarsfeld tarafından kullanılmaya başlanmıştır. Teknik esas olarak kategorik değişkenlere dayalı örtük sınıfların kümelere ayrılması için kullanılmıştır. 1950'den sonra ise teknik diğer istatistikçilerin de ilgi alanına girip geniş çapta incelenmeye ve kullanılmaya başlamıştır. 1974'te Goodman, modelin pratikte uygulanabilmesi için model parametrelerinin maksimum olabilirlik tahminlerini (maximum likelihood estimates) elde etmek için bir algoritma geliştirmiştir. Ayrıca çok kategorili gösterge (manifest) değişkenleri ve çoklu örtük değişkenleri de incelemiştir. Bununla birlikte Goodman (1974) model tanımlama konusunda da önemli bir çalışmayı tamamlamıştır. Aynı zaman diliminde

yer alma olasılığı %0.00 ve üçüncü sınıfta yer alma olasılığı %50.30 olarak belirlenmiştir. İlgili bireyin üçüncü örtük sınıfta yer alma olasılığı birinci örtük sınıfta yer alma olasılığından daha yüksek olduğu için 8.sütunda 3.00 yazdığı görülmektedir. Bu değer dördüncü satırda yer alan bireyin üçüncü örtük sınıfta yer aldığını göstermektedir.

ÖZET

Örtük sınıf analizi (LCA), sosyal ve eğitim bilimlerinde kullanılan bir sonlu karışım (finite mixture) modelidir. Bireyleri benzer örüntü tepkilerine göre örtük sınıflara gruplandırarak, sınıf üyeliğini kategorik değişkenlerle belirler. LCA, özellikle son yıllarda popülerlik kazanmış ve çeşitli istatistiksel yazılımlarla kullanılabilir hâle gelmiştir. Psikoloji ve sosyal bilimlerdeki araştırmacılar genellikle doğrudan gözlenemeyen özellikler üzerinde çalışır ve LCA, bu örtük yapıları analiz etmek için kullanılır. LCA'nın temel amacı, bireyleri örtük sınıflara ayırarak alt grupları belirlemek ve kategorik verilerle çalışmaktır. Örtük değişken modelleri, gösterge değişken türüne göre faktör analizi, örtük profil analizi, örtük özellik analizi ve örtük sınıf analizi olarak sınıflandırılır. Faktör analizi, gözlemlenebilen özelliklerin arkasındaki gizli boyutları ortaya çıkarmayı amaçlar. LCA ise kategorik gözlenen değişkenleri kullanarak bireylerin sınıf üyeliğini belirler. LCA'nın kişi odaklı ve madde odaklı yaklaşımları vardır. Kişi odaklı yaklaşım, bireyleri benzer özelliklere sahip olan gruplara ayırırken, madde odaklı yaklaşım belirli bir ölçüm aracındaki öğelerin benzerliklerini değerlendirir. Her iki yaklaşım da farklı perspektifleri temsil eder ve tercih edilen yaklaşım, araştırma sorularına bağlı olarak belirlenir. Örtük sınıf analizi, veri setindeki yanıt örüntülerini temsil eden örtük sınıfları belirlemeyi amaçlar. Bu analiz, örtük sınıfların yaygınlığı ve değişkenlerle ilişkili hata miktarı hakkında bilgi sağlar. LCA, örtük yapı analizi alanında önemli bir araçtır ve özellikle psikoloji, sosyal bilimler ve eğitim bilimleri gibi alanlarda kullanılan soyut olguların anlaşılmasına katkı sağlar. Çalışma kapsamında ele alınan örnekte ebeveynlerin görsel medya araçlarını genel olarak hangi amaçla kullandıklarına ilişkin toplam 8 kategorisi olan ve evet-hayır şeklinde yanıtlanan bir soruya verilen cevaplar yer almaktadır. Katılımcılar ilgili maddeye birden fazla işaretleme yapabilmektedirler. Analiz sonucunda üç sınıflı modelin hem istatistiksel olarak hem de teorik olarak beklentilere en uygun sınıf olduğuna karar verilmiştir. Collins ve Lanza'nın (2010) "Latent Class and Latent Transition Analysis: With Applications in the Social, Behavioral, and Health Sciences" adlı kitabı, örtük sınıf analizi ve örtük geçiş analizi konularında kapsamlı bir kaynaktır. Bu kitap, temel prensipleri anlamak isteyen araştırmacılara pratik uygulamalar ve gerçek dünya örnekleri sunar. Bunun yanı sıra Lazarsfeld'in (1950-1959) örtük sınıf analizi konusundaki erken çalışmaları, bu analizin tarihçesine ve temel prensiplerine dair önemli bir bakış sunar. Ayrıca, Hagenaa'sın (1990) örtük değişkenlerle kategorik veri analizi için genel bir çerçeve önerdiği "Categorical Longitudinal Data: Log-Linear Panel, Trend, and Cohort Analysis" adlı çalışma da örtük sınıf analizi konusunda geniş bir perspektif sunmaktadır. Bu kaynaklar, örtük sınıf analiziyle ilgili temel kavramları, yöntemleri ve uygulamaları kapsayarak araştırmacılara kapsamlı bir bilgi sunmaktadır.

KAYNAKÇA

- Bartholomew, D., Knott, M., & Moustaki, I. (2011). *Latent variable models and factor analysis: A unified approach*. 3th edition. West Sussex: John Wiley&Sons. Ltd.
- Celeux, G., & Soromenho, G. (1996). An entropy criterion for assessing the number of clusters in a mixture model. *Journal of Classification*, 13(2), 195-212.
- Clark, S. L. (2010). *Mixture modeling with behavioral data* (Doctoral dissertation). Retrieved from <http://0-search.proquest.com/bianca.penlib.du.edu/pqdtft/docview/>
- Collins, L. M., & Lanza, S. T. (2010). *Latent class and latent transition analysis*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons. Inc.
- Goodman, L. A. (1974). Exploratory latent structure analysis using both identifiable and unidentifiable models. *Biometrika*, 61(2), 215-231.
- Haberman, S. J. (1979). *Analysis of qualitative data. vol. 2. new developments*. London: Academic Press. 122

- Hagenaars, J. A. (1990). *Categorical longitudinal data: Log-linear panel, trend, and cohort analysis*. Thousand Oaks, CA: Sage Publications, Inc.
- Kamakura, W. A., & Wedel, M. (2000). Factor analysis and missing data. *Journal of Marketing Research*, 37(4), 490-498.
- Lin, T. H., & Dayton, C. M. (1997). Model selection information criteria for non-nested latent class models. *Journal of Educational and Behavioral Statistics*, 22(3), 249-264.
- McCutcheon AL. *Latent Class Analysis*. Newbury Park, Calif: Sage Publications; 1987.
- McLachlan, G., & Peel, D. (2004). *Finite mixture models*. New York: John Wiley & Sons.
- Mendell, N. R., Thode, H. C. & Finch, S. J. (1991). The likelihood ratio test for the two- component normal mixture problem: power and sample size analysis. *Biometrics*, 47, 1143-1148
- Muthén, B. O. (2001). Latent variable mixture modeling. In G. Marcoulides & R. Schumacker (Eds.), *New developments and techniques in structural equation modeling* (pp. 1-33). Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Muthén, B. O. (2004). *Mplus technical appendices* (3rd ver.). Los Angeles, CA: Muthén & Muthén.
- Muthén, L. K., & Muthén, B. O. (1998). 2014. *Mplus User's Guide, 7th edition*. Muthén & Muthén. Los Angeles.
- Samuelsen, K. M., & Dayton, C. M. (2010). Latent class analysis. In G. Hancock & R. Mueller (Eds.), *The reviewer's guide to quantitative methods in the social sciences* (pp. 173-184). New York: Routledge.
- Vermunt, J. K. (1997b). *EM: A general program for the analysis of categorical data*. WORC Research Paper, Tilburg University
- Vermunt, J. K., & Magidson, J. (2004). Latent class analysis. *The Sage encyclopedia of social sciences research methods*, 549-553.
- Wang, J., & Wang, X. (2012). *Structural equation modeling: Applications using Mplus*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc.

16. BÖLÜM

ÖRTÜK PROFİL ANALİZİ

Eren Halil Özberk

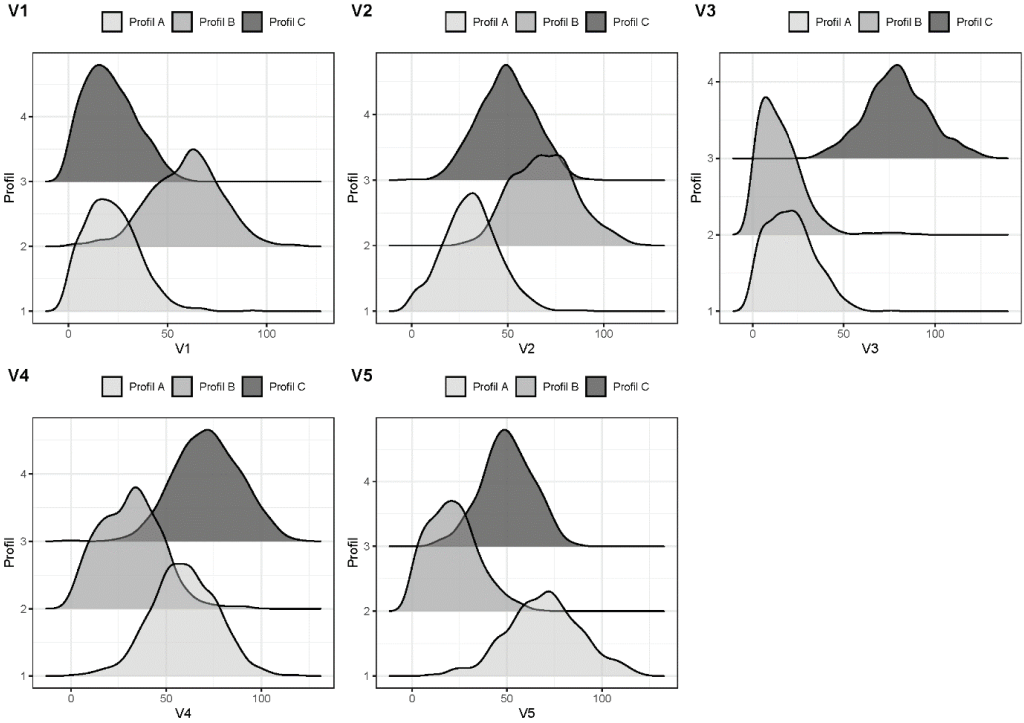
Bu bölümde sürekli değişkenler üzerinde örtük yapıları ortaya çıkarmaya yarayan, sonlu karma modellerin özel bir hâli olan örtük profil analizinden bahsedilecektir. Örtük profil analizinin varsayımları, avantajları ve dezavantajları belirtilerek yöntemin teorik yapısı tanıtılacaktır. Örtük profil analizi uygulamalarında kullanılan modeller ve modellerin istatistiksel temelleri tartışılacaktır. Örtük profil analizi bireylerin olasılık değerlerini hesaplayarak hangi örtük profile ait olduğunu belirlenmeye çalışır. Örnek veri yardımıyla profil analizinin adımları anlatılacak, elde edilen çıktılar nasıl yorumlanacağı üzerinde durulacaktır. Ayrıca hâlihazırda var olan farklı yazılımların analiz adımları ve kodları verilerek modele ait parametreler karşılaştırılacaktır.

Örtük profil analizi (ÖPA), son yıllarda eğitim psikolojisi, ekonomi ve sağlık bilimlerinde ilgi gören bir yöntem olarak karşımıza çıkar; bireylerin farklı gruplara ait olma olasılıklarını hesaplayarak gizil örtük özelliklerin belirlenmesini sağlayan bir tekniktir (Howard vd., 2018; Morgan vd., 2016; Muthen, 2002). Bir dizi gözlenen değişkene dayalı olarak farklı alt gruplar veya birey profilleri tanımlamaya odaklandığından "kişi merkezli" (person-centered) olarak kabul edilir. ÖPA'da grupların veri içerisindeki dağılımı ve bu dağılımların anlamlarının test edilmesi amaçlanmaktadır. Burada bahsedilen gruplar gözlenemeyen örtük bileşenler olarak adlandırılır ve yapılandırılmış gizil değişken modelleme (structured latent variable modeling) yaklaşımının bir parçasıdır. Bu yaklaşımın diğer bir yöntemi olan örtük sınıf analizinden (Bkz. 15.Bölüm) en büyük farkı ise gözlenen değişkenin Gauss modeline benzer sürekli değişken yapısında olmasıdır (Oberski, 2016).

16.1. ÖPA TEMELLERİ

ÖPA sonlu karma modellerin (finite mixture model; McLachlan ve Peel, 2000) bir alt dalıdır ve bütün karma modellerde olduğu gibi bir bireyin istatistiksel model yardımıyla elde edilmiş örtük profillere olasılıksal olarak sınıflandırılmasını amaçlamaktadır (Ferguson vd., 2020). Burada bahsedilen sınıflar k ($k=1,2,3,\dots,n-1,n$) kategoriye ayrılmış kesikli örtük değişkenler olarak adlandırılır. Tüm karma modeller sınıf-içi ve sınıflar-arası modellerin birleşimidir (Williams ve Kibowski, 2016). ÖPA'ya dayalı modellerde sınıf-içi modeller göreceli olarak homojen dağılan alt sınıflara ait bireylerin evren parametrelerini tanımlar, sınıflar arası model ise her bir kişinin alt sınıflardaki örnekleme olasılığını tanımlamaktadır. Bu sayede sınıf içi parametreleri benzer olan kişiler bir araya getirilip profiller oluşturulur ve her sınıf için bireylere bir sınıflandırma olasılığı hesaplanır. "Profil", bir alt grup veya birey sınıfı içindeki gözlenen değişkenler kümesinde belirli bir yanıt örüntüsünü tanımlar. Bir başka ifadeyle, her bir gizil sınıf, gözlenen değişkenler üzerinde belirli bir yanıt deseni ile ilişkilidir. Bu yanıt deseni, belirtilen sınıfın "profili" olarak adlandırılır ve o sınıftaki bireylerin gözlenen değişkenlerin her birinde nasıl puanlanacaklarını gösterir. ÖPA'da her bir örtük profilin normal dağıldığı varsayılır. Ancak, örtük profiller normal dağılırken, genel dağılımın normal dağılım göstermesi varsayımının mümkün olmadığı durumlar da vardır (Bauer, 2022).

ÖPA profil üyeliğini gözlemlenmeyen kategorik değişken olarak tanımladığından bireylerin olasılık değerlerini hesaplayarak hangi profile ait olduğunu belirlemeye çalışır. Burada dikkat edilmesi gereken nokta atamanın aksine, bir gruba aitliğin olasılığının tahmin edilmesidir (Bergman ve Magnusson, 1997; Bergman vd., 2003). Bu noktada geleneksel yöntemlerden (k-ortalama kümeleme, hiyerarşik kümeleme vb) farklılaşmaktadır. Geleneksel



Şekil 16.6. Beş faktör kişilik ölçeği 3 profilli yoğunluk grafiği

ÖZET

Örtük profil analizi, sonlu karma modellerin özel bir hâlidir ve örtük sınıf analizi ile benzer adımlar taşır. Bölümde ilk olarak ÖPA'nın tanımı, özellikleri, varsayımları ve metodolojisi ayrıntılı olarak verilmeye çalışılmıştır. Yönteme ait modellerin ortalama, varyans ve kovaryans yapıları hakkında bilgiler verildikten sonra profil sayısının belirlenmesinde kullanılan uyum indeksleri tanıtılmış ve yorumlanmıştır. ÖPA sonucu raporlanacak parametreler belirtilerek üç farklı program yardımıyla kestirim adımları detaylı bir biçimde anlatılmıştır. Özellikle R paketleri kullanarak yapılan analizlere ait kodlar ve çıktıları raporlanarak, profillerin grafiğe dayalı işevuruk tanımlarının yapılmasına ilişkin bir örnek verilmiştir.

KAYNAKÇA

- Agresti, A. (2012). *Statistics for the social sciences* (4th ed.). Pearson Education.
- Akogul, S., & Erisoglu, M. (2017). An approach for determining the number of clusters in a model-based cluster analysis. *Entropy*, 19(9), 452. <https://doi.org/10.3390/e19090452>
- Asparouhov, T., & Muthén, B. (2014). Auxiliary variables in mixture modeling: Three-step approaches using M plus. *Structural Equation Modeling: A Multidisciplinary Journal*, 21(3), 329-341. <https://doi.org/10.1080/10705511.2014.915181>
- Bauer, D. J., ve Curran, P. J. (2004). The integration of continuous and discrete latent variable models: Potential problems and promising opportunities. *Psychological Methods*, 9, 3-29.
- Bauer, J. (2022). A primer to latent profile and latent class analysis. In *Methods for Researching Professional Learning and Development* (pp. 243-268). Springer, Cham.
- Bergman, L. R., Magnusson, D., ve El Khouri, B. M. (2003). *Studying individual development in an interindividual context: A person-oriented approach*. Mahwah, NJ: Psychology Press.

- Bergman, L. R., ve Magnusson, D. (1997). A person-oriented approach in research on developmental psychopathology. *Development and Psychopathology*, 9, 291-319.
- Celeux, G., & Soromenho, G. (1996). An entropy criterion for assessing the number of clusters in a mixture model. *Journal of Classification*, 13, 195-212.
- Collins, L. M., ve Lanza, S. T. (2013). *Latent class and latent transition analysis: With applications in the social, behavioral, and health sciences*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons.
- Ferguson, S. L., G. Moore, E. W., ve Hull, D. M. (2020). Finding latent groups in observed data: A primer on latent profile analysis in Mplus for applied researchers. *International Journal of Behavioral Development*, 44(5), 458-468.
- Grunschel, C., Patrzek, J., ve Fries, S. (2013). Exploring different types of academic delayers: A latent profile analysis. *Learning and Individual Differences*, 23, 225-233. <https://doi.org/10.1016/j.lindif.2012.09.014>
- Hagenaars, J. A., & McCutcheon, A. L. (Eds.). (2002). *Applied latent class analysis*. Cambridge University Press.
- Hair, J. F., Black, W. C., Babin, B. J., & Anderson, R. E. (2014). *Multivariate Data Analysis (7th ed.)*. Pearson.
- Horzum, M. B., Ayas, T., & Pağır, M. A. (2017). Beş faktör kişilik ölçeğinin Türk kültürüne uyarlanması adaptation of big five personality traits scale to Turkish culture. *Sakarya University Journal of Education*, 7(2), 398-408. <https://doi.org/10.19126/suje.298430>
- Howard, G. S., & Hoffman, B. J. (2018). *Latent profile analysis: A guide to best practice*. Sage Open, 8(4), 215824401881773.
- Li, M., Ahmed, M. Z., Hiramoni, F. A., Zhou, A., Ahmed, O., ve Griffiths, M. D. (2021). Mental health and personality traits during COVID-19 in China: a latent profile analysis. *International journal of environmental research and public health*, 18(16), 8693. <https://doi.org/10.3390/ijerph18168693>
- Lo, Y., Mendell, N. R., & Rubin, D. B. (2001). Testing the number of components in a normal mixture. *Biometrika*, 88, 767-778. <https://doi.org/10.1093/biomet/88.3.767>
- Lubke, G. H., & Muthén, B. (2005). Investigating population heterogeneity with factor mixture models. *Psychological Methods*, 10(1), 21-39. <https://doi.org/10.1037/1082-989X.10.1.21>
- Lubke, G. H., & Muthén, B. (2007). Performance of factor mixture models as a function of model size, covariate effects, and class-specific parameters. *Structural Equation Modeling*, 14(1), 26-47.
- Mair, P. (2018). *Modern psychometrics with R*. Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-93177-7>
- Marsh, H. W., Lüdtke, O., Trautwein, U., & Morin, A. J. (2009). Classical latent profile analysis of academic self-concept dimensions: Synergy of person-and variable-centered approaches to theoretical models of self-concept. *Structural Equation Modeling*, 16, 191-225. <https://doi.org/10.1080/10705510902751010>
- Masyn, K. E. (2013). Latent class analysis and finite mixture modeling. In T. Little (Eds), *The Oxford Handbook of Quantitative Methods* (551-611). New York, NY: Oxford University Press.
- McLachlan, G. J., & Peel, D. (2000). *Finite Mixture Models*. John Wiley & Sons.
- Morgan, G. B. (2015). Mixed mode latent class analysis: An examination of fit index performance for classification. *Structural Equation Modeling*, 22(1), 76-86. <https://doi.org/10.1080/10705511.2014.935751>
- Morgan, G. B., Hodge, K. J., & Baggett, A. R. (2016). Latent profile analysis with nonnormal mixtures: A Monte Carlo examination of model selection using fit indices. *Computational Statistics & Data Analysis*, 93, 146-161.
- Muthén, B. (2002). Beyond SEM: General latent variable modeling. *Behaviormetrika*, 29(1), 81-117.
- Muthén, L. K., & Muthén, B. O. (2017). *Mplus user's guide (8th ed.)*. Muthén & Muthén.
- Nylund, K. L., Asparouhov, T., & Muthén, B. O. (2007). Deciding on the number of classes in latent class analysis and growth mixture modeling: A Monte Carlo simulation study. *Structural Equation Modeling*, 14(4), 535-569. <https://doi.org/10.1080/10705510701575396>
- Oberski, D. (2016). *Mixture models: Latent profile and latent class analysis*. In J. Robertson ve M. Kaptein (Eds.), *Modern statistical methods for HCI*. Cham, Switzerland: Springer International Publishing.
- Olivera-Aguilar, M., & Rikoon, S. H. (2018). Assessing measurement invariance in multiple-group latent profile analysis. *Structural Equation Modeling: A Multidisciplinary Journal*, 25(3), 439-452. <https://doi.org/10.1080/10705511.2017.1408015>
- Pastor, D.A., Barron, K.E., Miller, B.J., ve Davis, S.L. (2007). A latent profile analysis of college students' achievement goal orientation. *Contemporary Educational Psychology* 32(1): 8-47. <https://doi.org/10.1016/j.cedpsych.2006.10.003>
- Rosenberg, J. M., van Lissa, C. J., Beymer, P. N., Anderson, D. J., Schell, M. J. & Schmidt, J. A. (2019). *tidyLPA: Easily carry out Latent Profile Analysis (LPA) using open-source or commercial software [R package]*. <https://data-edu.github.io/tidyLPA/>
- Scrucca, L., Fop, M., Murphy, T. B., & Raftery, A. E. (2016). mclust 5: clustering, classification and density estimation using Gaussian finite mixture models. *The R journal*, 8(1), 289.

- Sterba, S. K. (2013). Understanding linkages among mixture models. *Multivariate Behavioral Research*, 48, 775-815. <http://dx.doi.org/10.1080/00273171.2013.827564>
- Tein, J. Y., Coxe, S., & Cham, H. (2013). Statistical power to detect the correct number of classes in latent profile analysis. *Structural Equation Modeling*, 20, 640-657. <https://doi.org/10.1080/10705511.2013.824781>
- Uebersax, J. (2012). LCA software. <http://john-uebersax.com/stat/soft.htm>
- Vermunt, J. K., ve Magidson, J. (2002). Latent class cluster analysis. In J. A. Hagenaars & A. L. McCutcheon (Eds.), *Applied latent class analysis* (pp. 89–106). Cambridge University Press.
- Williams, G. A., ve Kibowski, F. (2016). Latent class analysis and latent profile analysis. Handbook of methodological approaches to community-based research: *Qualitative, quantitative, and mixed methods*, 143-151.

EK 16.1.

```
## Mplus Kodu
TITLE: 3 Profil Ortuk Profil Analizi Ornegi
DATA:
FILE IS dataLPA.dat;

VARIABLE:
NAMES ARE V1 V2 V3 V4 V5;

USEVARIABLES V1 V2 V3 V4 V5;
CLASSES = c(3);

DEFINE:
STANDARDIZE V1 V2 V3 V4 V5;

ANALYSIS:
TYPE = MIXTURE;
STARTS = 1000 250;

MODEL:
%overall%
%C#1%
[V1-V5](Var1-Var5);
%C#2%
[V1-V5](Var1-Var5);
%C#3%
[V1-V5](Var1-Var5);

OUTPUT:
TECH1 TECH8 TECH11 TECH14;
```

17. BÖLÜM

YAPISAL EŞİTLİK MODELLEMESİ

Sungur Gürel, Murat Doğan Şahin

Bu bölümde değişkenler arasındaki yapısal yordayıcı ilişkileri doğrulayıcı bir yaklaşımla ele alan istatistiksel bir metot olarak yapısal eşitlik modellemesi ele alınacaktır. Bölümün ilk yarısında yapısal eşitlik modellemesinin tarihsel gelişimi, dayandığı temel anlayış, temel kavramları, adımları ve model-veri uyumunun değerlendirilmesi sunulacaktır. Bölümün ikinci yarısında ise R’de tanımlı “lavaan” paketiyle doğrulayıcı faktör analizi ve yapısal regresyon uygulama adımları ve sonuçların raporlanması üzerinde durulacaktır.

17.1. YAPISAL EŞİTLİK MODELLEMESİ’NİN DÜNÜ VE BUGÜNÜ

Yapısal eşitlik modellemesinin (YEM) temellerinin, 20. yüzyılın başlarında Spearman’ın zekâ ile ilgili çalışmaları ile atıldığı söylenebilir (Karimi & Meyer, 2014; Tarka, 2018). Spearman’ın çalışmalarından birkaç yıl sonra da bir biyogenetik uzmanı olan S. Wright, yol analizinin temel prensiplerini ortaya koymuştur. Gözlenen değişkenlere dayalı olan yol analizi uygulamaları, regresyonda mümkün olmayan dolaylı ilişkileri de elde etmeyi sağlamıştır. Wright’ın çalışmalarının, davranış bilimleri üzerine çalışan birçok araştırmacıyı da etkilediği söylenebilir (Kline, 2016). 1970’lerde ise Jöreskog’un başını çektiği araştırmacılar, faktör analizindeki gizil yapılarla yol analizindeki yordayıcı etkileri eş zamanlı olarak kullanarak YEM’in teorik çerçevesini ortaya koymuşlardır. Alanyazında gizil yapılar, gizil değişkenler, örtük değişkenler, boyutlar ya da faktörler ismini alabilmektedir. Ayrıca gizil yapıların tanımlanmasını mümkün kılan gözlemlenen değişkenlere aynı zamanda gösterge değişkenler ismi de verilmektedir. Bu bölümde terim karmaşasının önüne geçmek için gizil değişken ve gösterge değişken isimlendirmeleri tercih edilmiştir. 80’li ve 90’lı yıllarda, özel bilgisayar programlarının geliştirilmesi ile birlikte YEM, bilimsel çalışmalarda artan bir ivme ile kendine yer bulmuştur. Genel bir konsepti olmakla birlikte (modelin tanımlanması, model-veri uyumunun test edilmesi vb.), YEM bir modeller ailesidir ve yol analizi, doğrulayıcı faktör analizi, yapısal regresyon, örtük büyüme modelleri, çoklu grup modellemeleri, çok düzeyli modelleme gibi uygulamaları içerir. YEM analizleri için AMOS, EQS, LISREL, Mplus, Onyx, SAS ve Stata gibi programlar ile R programı içerisinde sunulan sem, OpenMx, lavaan, semPLS, plsPM kütüphaneleri kullanılabilir. Ayrıca daha sofistike modellerin geliştirilmesine yönelik çalışmalar devam etmekte, ileri düzey bu uygulamalar araştırmacılar tarafından yoğun ilgi görmektedir. İleri düzey uygulamalardan bölümümüzün son kısmında kısaca bahsedilecektir. Şimdi YEM’in altında yatan temel anlayışı, mümkün olduğunca anlaşılır bir örnekle açıklayalım.

17.2. YAPISAL EŞİTLİK MODELLEMESİ’NİN ALTINDA YATAN TEMEL ANLAYIŞ

Altı gösterge değişkene sahip tek bir gizil değişkenin bulunduğu hayali bir yapıya uyan hayali bir veri setini göz önüne alalım. Bu altı gösterge değişken arasındaki ikili ilişkileri temsil eden gözlenen Pearson korelasyon matrisi Tablo 17.1’de verilmiştir.

örneklem büyüklüğüne göre uyum kesme puanlarının değiştiği dinamik uyum değerlerinin kullanılması önerilmektedir (McNeish & Wolf, 2021).

Bu bölümde son olarak ele alacağımız YEM uygulaması ise gizil büyüme modelleridir. Aynı kişilerin benzer özellikleri boylamsal olarak ölçüldüğünde zamana karşı gelişimin modellenmesi için YEM kullanılabilir. Ortalama yapılar anlayışına dayalı olarak oluşturulan bir yapısal regresyon modeli ile gizil gelişim için ortalama bir başlangıç noktası, gelişim eğrisinin eğimi ve hatta bireylerin başlangıç noktaları ile gelişim eğrileri arasındaki ilişki kestirilebilir (Duncan ve ark. 1999).

ÖZET

Bu bölümde ana hatlarıyla altında yatan prensip tanıttıktan sonra YEM'in temel kavramları ve adımları sunulmuştur. Bölümde ayrıca çeşitli uygulama ve raporlama örnekleri verilerek YEM'in daha fazla araştırmacı tarafından ulaşılabilir hâle getirilmesi amaçlanmıştır. En basit hâliyle YEM, ölçme modeliyle, gösterge değişkenlerle gizil değişkenler arasında ilişki kurma ve farklı gösterge değişkenlere dayalı olarak ortaya çıkan gizil özellikler arasında pek çok yordayıcı etkiyi eş zamanlı olarak test etme ayrıcalığına sahiptir. Bunu yaparken araştırmacılar eldeki veri setiyle test edilen modelin uyumunu da çeşitli indeksler yardımıyla sınarlar. Eş zamanlı yordayıcılık etkileri incelenirken, araştırmacılar bazı değişkenlerin doğrudan etkileri yanında dolaylı etkilerini, dolayısıyla bazı değişkenlerin bu ilişkiye aracılık etme durumunu da görme şansına sahip olabilmektedirler. Bu bölümde bahsi geçen kavramlar ve sunulan uygulama örnekleri, daha çok YEM'in ilkelerinin en anlaşılır biçimde sunulması ve temel düzeyde kurgulanmış modellerin uygulanmasına yöneliktir. YEM, bir modeller ailesidir denilebilir; yukarıda kısaca bahsedilen aracılık modellerinin yanında değişkenler arasındaki ilişkinin, bir başka değişken tarafından düzenleme rolünün incelenmesi de son yılların sıkça kullanılan modelleri arasındadır. Bunların yanında, bölümün son kısmında kısaca üzerinde durulan çok düzeyli modeller, Bayesci yaklaşım, MIMIC model, çok gruplu modeller, meta-analitik uygulamalar ve örtük büyüme modelleri farklı alanlarda kendilerine daha çok yer bulan ileri düzey YEM uygulamaları arasında yer alır. Bu ileri düzey uygulamalardan örtük sınıf/profil analizi, kendisine bu kitapta ayrı bir bölüm olarak yer bulmuştur. Bölümde anlatılan içeriğin araştırmacılar tarafından özümsemesinin, bahsi geçen ileri düzey uygulamaları öğrenmek ve uygulamak isteyen araştırmacılar için oldukça güçlü bir alt yapı ve öngörü sunması umulmaktadır.

KAYNAKÇA

- Anderson, J. C., & Gerbing, D. W. (1988). Structural equation modeling in practice: A review and recommended two-step approach. *Psychological Bulletin*, 103(3), 411–423.
- Barrett, P. (2007). Structural equation modelling: Adjudging model fit, *Personality and Individual Differences*, 42 (5), 815-24.
- Bollen, K. A. (1989). *Structural Equations with Latent Variables*. Wiley Series in Probability and Mathematical Statistics. New York: Wiley.
- Brown, T. (2006). *Confirmatory factor analysis for applied research*. New York: Guildford.
- Byrne, B. M. (2012). *Structural Equation Modeling with Mplus: Basic Concepts, Applications, and Programming*. New York: Routledge.
- Duncan, T. E., Duncan, S. C., Strycker, L. A., Li, F., & Alpert, A. (1999). *An introduction to latent variable growth curve modeling: Concepts, issues, and applications*. Mahwah: Erlbaum.
- Epskamp, S. (2022). semPlot: Path Diagrams and Visual Analysis of Various SEM Packages' Output. R package version 1.1.6. <https://CRAN.R-project.org/package=semPlot>
- Harman, H.H. and Fukuda, Y. (1966). Resolution of the Heywood case in the Minres solution, *Psychometrika*, Vol. 31, No. 4, pp.563–571.
- Harman, H.H. and Fukuda, Y. (1966) Resolution of the Heywood case in the Minres solution, *Psychometrika*, 31 (4), 563–571.

- Holzinger, K. & Swineford, F. (1939). *A study in factor analysis: The stability of a bifactor solution*. Supplementary Educational Monograph, no. 48. Chicago: University of Chicago Press.
- Hooper, D., Coughlan, J. & Mullen, M. (2008) Structural equation modelling: Guidelines for determining model fit. *Electronic Journal of Business Research Methods*, 6 (1), 53-60.
- Jöreskog, K.G. (1969). A general approach to confirmatory maximum likelihood factor analysis. *Psychometrika* 34, 183–202. <https://doi.org/10.1007/BF02289343>
- Karimi, L. & Meyer, D. (2014). Structural equation modeling in psychology: The history, development and current challenges, *International Journal of Psychological Studies*, 6 (4), 123-133.
- Kenny, D.A. (1979). *Correlation and causality*. New York: Willey.
- Kline, R. B. (2016). *Principles and Practice of Structural Equation Modeling* (4th ed.). New York, NY: The Guilford Press.
- MacCallum, R.C., Browne, M.W., & Sugawara, H., M. (1996). Power analysis and determination of sample size for covariance structure modeling. *Psychological Methods*, 1 (2), 130-49
- Matsueda, R.L. (2012). *Key advances in the history of structural equation modeling*. Hoyle, R.H. (ed.). Handbook of Structural Equation Modeling kitabında, 17–42. New York: Guilford Press.
- McNeish, D., & Wolf, M. G. (2021). Dynamic fit index cutoffs for confirmatory factor analysis models. *Psychological Methods*, 28 (1). doi.org/10.1037/met0000425
- Muthén, B. & Asparouhov, T. (2002). *Latent variable analysis with categorical outcomes: Multiple group and growth modeling in Mplus*. Mplus Web Notes: No. 4 Version 5. <http://www.statmodel.com/download/webnotes/CatMGLong.pdf> adresinden ulaşılmıştır.
- Rossee, Y. (2012). lavaan: An R package for structural equation modeling. *Journal of Statistical Software*, 48(2), 1-36. <https://doi.org/10.18637/jss.v048.i02>
- Tabachnick, B.G. & Fidell, L.S. (2007). *Using Multivariate Statistics*. New York: Allyn and Bacon.
- Tarka, P. (2018). An overview of structural equation modeling: its beginnings, historical development, usefulness and controversies in the social sciences. *Qual-Quant*, 52, 313–354. <https://doi.org/10.1007/s11135-017-0469-8>
- Viswesvaran, C. & Ones, D.S.(1995). Theory testing: combining psychometric meta-analysis and structural equations modeling. *Pers. Psychol.* 48, 865–885.
- Wickham, H. & Miller, E. (2021). haven: Import and Export 'SPSS', 'Stata' and 'SAS' Files. R package version 2.4.3. <https://CRAN.R-project.org/package=haven>
- Wickham, H. & Bryan, J. (2019). readxl: Read Excel Files. R package version 1.3.1. <https://CRAN.R-project.org/package=readxl>

18. BÖLÜM

KISMİ EN KÜÇÜK KARELER YAPISAL EŞİTLİK MODELLEMESİ (PLS-SEM)

Hamza Yalçın

Bu bölümde, gözlemlenen ve doğrudan gözlemlenemeyen (gizil) değişkenler arasındaki ilişkileri açıklamak için kullanılan PLS-SEM yöntemini ele alacağız. PLS-SEM'in nasıl çalıştığına dair bilgilerin yanı sıra kovaryans tabanlı SEM'den (CB-SEM) farkları, avantajları ve dezavantajları ile ilgili konulara da değineceğiz. Ayrıca, modelin nasıl oluşturulacağına ve hangi noktalara dikkat edilmesi gerektiğine odaklanacağız. Modelin parametreleri raporlanırken nelere dikkat edilmesi gerektiği de açıklığa kavuşturulacak. Bu süreçte, PLS-SEM modelini çalıştırırken kullanılan yazılım kodlarının adımları ve açıklamaları da sunulacaktır.

18.1. YAPISAL EŞİTLİK MODELLEMESİ (SEM)

Birinci nesil çok değişkenli istatistik analiz teknikleri (çok değişkenli regresyon, MANOVA vs.) sadece gözlemlenen değişkenler arasındaki ilişkileri, belirli varsayımlar sağlandığında, ampirik veya sezgisel (doğrusal olmayan regresyon analizleri) olarak test edilebilen temel istatistiksel yöntemlerdir. Bir önceki bölümde de anlatılan yapısal eşitlik modellemesi (structural equation modeling-SEM), faktör ve regresyon analizlerinin karışımından meydana gelen çok değişkenli istatistiksel bir tekniktir (Kline, 2016). SEM, gözlemlenen ve doğrudan gözlemlenemeyen (gizil) değişkenler arasında, aynı zamanda gizil değişkenler arasındaki ilişkileri eşzamanlı (simültane) bir şekilde açıklamaya çalışan bir yöntemdir (Şen, 2020).

İki tür SEM modeli vardır: varyans tabanlı (partial least squares) SEM (PLS-SEM) ve kovaryans tabanlı (covariance based) SEM (CB-SEM). CB-SEM ile PLS-SEM arasında birtakım farklılıklar bulunmaktadır. CB-SEM öncelikli olarak kurgulanan teorileri doğrulamak ya da reddetmek için kullanılır. Bunun aksine PLS-SEM, öncelikli olarak ilgili araştırmada teori geliştirmek için kullanılır. Başka bir deyişle, CB-SEM hipotezleri test etme, PLS-SEM ise tahmin için kullanılır. Ek olarak, CB-SEM ortak varyansı, PLS-SEM ise bağımlı değişkenlerdeki toplam varyansı açıklar. Son olarak, CB-SEM yerine PLS-SEM tercih edilmesinin sebepleri arasında tanımlama probleminin olmaması, küçük örneklemle çalışabilmesi, fazla göstergeler ile daha kompleks modeller oluşturulabilmesi, daha az gösterge ile çalışabilmesi, çok fazla gizil değişken arasında kompleks ilişkileri tahmin edebilmesi, biçimlendirici ölçme modeli ile esnek bir şekilde çalışabilmesi sayılabilir (Mehmetoglu ve Venturini, 2021).

18.2. KISMİ EN KÜÇÜK KARELER YAPISAL EŞİTLİK MODELLEMESİ (PLS-SEM)

Wold, CB-SEM'i metodun normal dağılım ve büyük örneklem gibi çok kısıtlayıcı varsayımları sebebiyle "katı model" olarak tanımlamıştır. Bunun yerine "yumuşak model" olarak tarif ettiği PLS-SEM metodunu geliştirmiştir (Wold, 1982). Lohmöler, (1984, s64) "yumuşak" tabirinin model veya kestirim yöntemi hakkında olmadığını, sadece dağılımsal varsayımlar için geçerli olduğunu belirtmiştir.

ÖZET

Bu bölümde, PLS-SEM yöntemi hakkında temel bilgiler verilmiştir. SEM, gözlemlenen ve doğrudan gözlemlenemeyen (gizil) değişkenler arasındaki ilişkileri eş zamanlı olarak açıklamaya çalışan bir istatistiksel yöntemdir. PLS yöntemi, SEM'in iki ana yaklaşımından biridir ve genellikle daha küçük örneklemelerde ve daha az kısıtlayıcı varsayımlar altında çalışabilmesi nedeniyle tercih edilir. PLS-SEM'in temel bileşenleri, ölçme modeli ve yapısal modeldir. Ölçme modeli, gizil değişkenlerin göstergeler aracılığıyla nasıl ölçüldüğünü açıklar. Yapısal model ise gizil değişkenler arasındaki ilişkileri açıklar. PLS-SEM modellerinin değerlendirilmesinde, ölçme modelinin değerlendirilmesi ve yapısal modelin değerlendirilmesi olmak üzere iki ana aşama vardır. Ölçme modelinin değerlendirilmesinde, yansıtıcı ve biçimlendirici ölçme modelleri için farklı değerlendirme kriterleri kullanılır. Yapısal modelin değerlendirilmesinde ise belirleme katsayısı (R^2), Q^2 , yol katsayılarının istatistiksel anlamlılığı ($p < .05$), ilişki düzeyi ve PLSpredict prosedürünün kullanılarak modelin örneklem dışı tahmin gücünün değerlendirilmesi gibi kriterler dikkate alınır. PLS-SEM, çeşitli alanlarda araştırmacılar tarafından kullanılan güçlü bir istatistiksel yöntemdir. Ancak yöntemin sınırlamaları da vardır. Örneğin, PLS-SEM, CB-SEM'e göre daha az kısıtlayıcı varsayımlar altında çalışmasına rağmen, bazı durumlarda CB-SEM'den daha az güçlü sonuçlar üretebilir. Ek olarak, PLS-SEM, örneklem büyüklüğünün az olması durumunda sorunlara yol açabilir. PLS-SEM ile ilgili daha ayrıntılı bilgi için Hair vd. (2021) ve Mehmetoglu ve Venturini (2021) kitapları incelenebilir.

KAYNAKÇA

- Aguirre-Urreta, M. I., & Rönkkö, M. (2018). Statistical inference with PLS using bootstrap confidence intervals. *MIS Quarterly: Management Information Systems*.
- Avkiran, N. K., & Ringle, C. M. (2018). *Partial least squares structural equation modeling: Recent advances in banking and finance*. Springer.
- Cenfetelli, R. T., & Bassellier, G. (2009). Interpretation of formative measurement in information systems research. *MIS Quarterly: Management Information Systems*.
- Cheah, J. H., Sarstedt, M., Ringle, C. M., Ramayah, T., & Ting, H. (2018). Convergent validity assessment of formatively measured constructs in PLS-SEM: On using single-item versus multi-item measures in redundancy analyses. *International Journal of Contemporary Hospitality Management*, 30(11), 3192–3210.
- Cohen, J. (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioural Science* (2nd Edition). İçinde *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Mahwah: Lawrence Erlbaum Associates.
- Danks, N. P., & Ray, S. (2018). Predictions from Partial Least Squares Models. İçinde F. Ali, S. M. Rasoolimanesh, & C. Cobanoglu (Ed.), *Applying Partial Least Squares in Tourism and Hospitality Research* (ss. 35–52). Emerald Publishing Limited.
- Diamantopoulos, A. (2006). The error term in formative measurement models: Interpretation and modeling implications. *Journal of Modelling in Management*.
- Diamantopoulos, A., Sarstedt, M., Fuchs, C., Wilczynski, P., & Kaiser, S. (2012). Guidelines for choosing between multi-item and single-item scales for construct measurement: A predictive validity perspective. *Journal of the Academy of Marketing Science*.
- Diamantopoulos, A., & Winklhofer, H. M. (2001). Index Construction with Formative Indicators: An Alternative to Scale Development. *Journal of Marketing Research*, 38(2), 269–277.
- Dijkstra, T. K., & Henseler, J. (2015a). Consistent and asymptotically normal PLS estimators for linear structural equations. *Computational Statistics & Data Analysis*, 81(1), 10–23.
- Dijkstra, T. K., & Henseler, J. (2015b). Consistent Partial Least Squares Path Modeling. *MIS Quarterly*, 39(2), 297–316.
- Doğan, D. (2019). *SmartPLS ile veri analizi* (2. baskı). Zet Yayınları.
- Doğan, Z. Yalçın, H., Yenigün, İ., & Bilgili, A. V. (2021). Kısmi En Küçük Kareler Yapısal Eşitlik Modelinin Yeraltı Suyu Kalitesinin Değerlendirilmesinde Kullanımı. *Dicle Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Mühendislik Dergisi*, 12(1), 165–174.
- Fornell, C., & Bookstein, F. L. (1982). Two Structural Equation Models: LISREL and PLS Applied to Consumer Exit-Voice Theory. *Journal of Marketing Research*, 19(4), 440.

- Hair, Black, W. C., Babin, B. J., Anderson, R. E., Black, W. C., & Anderson, R. E. (2018). *Multivariate Data Analysis*. Prentice hall.
- Hair, J., Hult, G., Ringle, C., & Sarstedt, M. (2021a). *A Primer on Partial Least Squares Structural Equation Modeling (PLS-SEM)*. SAGE.
- Hair, J., Hult, G., Ringle, C., & Sarstedt, M. (2021b). *Partial Least Squares Structural Equation Modeling (PLS-SEM) Using R: A Workbook* (s. 197). Springer Nature.
- Hair, Risher, J. J., Sarstedt, M., & Ringle, C. M. (2019). When to use and how to report the results of PLS-SEM. *European Business Review*, 31(1), 2–24.
- Henseler, J. (2021). *Composite-based structural equation modeling: Analyzing latent and emergent variables*. Guilford Publications.
- Henseler, J., Ringle, C. M., & Sarstedt, M. (2015). A new criterion for assessing discriminant validity in variance-based structural equation modeling. *Journal of the Academy of Marketing Science*, 43(1), 115–135.
- Henseler, J., Ringle, C. M., & Sinkovics, R. R. (2009). The use of partial least squares path modeling in international marketing. İçinde *New challenges to international marketing* (ss. 277–319). Emerald Group Publishing Limited.
- Jöreskog, K. G. (1971). Simultaneous factor analysis in several populations. *Psychometrika*.
- Kline, R. B. (2016). *Yapısal Eşitlik Modellemesinin İlkeleri ve Uygulaması* (S. Şen (çev.); s. 515). The Guilford Press.
- Landis, R. S., Beal, D. J., & Tesluk, P. E. (2000). A Comparison of Approaches to Forming Composite Measures in Structural Equation Models. *Organizational Research Methods*, 3(2), 186–207.
- Lohmöller, J.-B. (1989). *Latent Variable Path Modeling with Partial Least Squares*. Physica-Verlag HD.
- Lohmöller, J. B. (1984). *LVPLS Program Manual- Version 1.6*. University of Köln.
- McDonald, R. P. (1996). Path Analysis with Composite Variables. *Multivariate Behavioral Research*, 31(2), 239–270.
- Mehmetoglu, M., & Venturini, S. (2021). *Structural equation modelling with partial least squares using Stata and R*. Chapman and Hall/CRC.
- Rademaker, M. E., & Schuberth, F. (2020). *cSEM: Composite-Based Structural Equation Modeling*. <https://m-e-rademaker.github.io/cSEM/>
- Ray, S., Danks, N. P., & Calero Valdez, A. (2022). *semnr: Building and Estimating Structural Equation Models*. <https://cran.r-project.org/package=semnr>
- Rigdon, E. E. (2012). Rethinking Partial Least Squares Path Modeling: In Praise of Simple Methods. *Long Range Planning*, 45(5–6), 341–358.
- Rigdon, E. E. (2014). Comment on “Improper use of endogenous formative variables”. *Journal of Business Research*, 67(1), 2800–2802.
- Sarstedt, M., Diamantopoulos, A., Salzberger, T., & Baumgartner, P. (2016). Selecting single items to measure doubly concrete constructs: A cautionary tale. *Journal of Business Research*.
- Shmueli, G. (2010). To Explain or to Predict? *Statistical Science*, 25(3), 289–310.
- Shmueli, G., & Koppius, O. R. (2011). Predictive analytics in information systems research. İçinde *MIS Quarterly: Management Information Systems*.
- Shmueli, G., Ray, S., Velasquez Estrada, J. M., & Chatla, S. B. (2016). The elephant in the room: Predictive performance of PLS models. *Journal of Business Research*, 69(10), 4552–4564.
- Shmueli, G., Sarstedt, M., Hair, J. F., Cheah, J.-H., Ting, H., Vaithilingam, S., & Ringle, C. M. (2019). Predictive model assessment in PLS-SEM: guidelines for using PLSpredict. *European Journal of Marketing*, 53(11), 2322–2347.
- Şen, S. (2020). *Mplus ile Yapısal Eşitlik Modellemesi Uygulamaları*. Nobel Akademik Yayıncılık.
- Wold, H. (1982). Soft modelling: the basic design and some extensions. İçinde K. G. Joreskog & H. O. A. Wold (Ed.), *Systems under indirect observation: Causality-structure-prediction: C. part II* (ss. 1–54). Amsterdam, North-Holland.
- Yalçın, H. (2021). *Hayvan Refahının Kısmi En Küçük Kareler Yapısal Eşitlik Modellemesi (PLS-SEM) ile Analizi*. Harran Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.

19. BÖLÜM

RASCH MODELİ

Beyza Aksu Dünya

Eğitim ve psikolojide ölçmeye konu olan çoğu özellik yetenek, ilgi veya tutum gibi doğrudan gözlenemeyen, geliştirilen ölçme araçlarına verilen tepkiler yoluyla dolaylı ölçülmektedir. Bu nedenle, bireyden bireye ya da durumdan duruma değişen bu özelliklere örtük ya da gizil özellik (latent trait) adı verilir. Okuduğunu anlama becerisi, eleştirel düşünme becerisi, hayat boyu öğrenmeye karşı tutum gibi özellikler bu tip özelliklere örnek verilebilir. Bu bölüm, bir gizil (örtük) özellik modeli olan Rasch ölçme kuramını (Rasch modeli olarak da bilinir) anlamak ve uygulamak isteyen araştırmacı, öğrenci ve pratisyenler için hazırlanmıştır. İlk kısımda, Rasch ölçme kuramının temelleri üzerine perspektif kazanmak isteyen okuyucular için teorik bilgiler, ikinci kısımda ise sık kullanılan bir Rasch modeli ile yapılan uygulama yer almaktadır. Teorik bilgiler, başlıca modellerin matematiksel gösterimi ve anlamları üzerine odaklanırken, uygulama kısmında verinin analize hazır hâle getirilmesi, analizin Winsteps programı ile gerçekleştirilmesi ve çıktıların yorumlanması üzerinde durulmuştur.

19.1. HAM PUANLARIN KARŞILAŞTIRILABİLİRLİĞİ

Gizil özellikler ölçülürken, ele alınan özelliği ölçtüğü kuramsal olarak kabul edilen bir ölçme aracı (ör. test, ölçek) geliştirilir. Ölçme aracının birimi olan her bir madde, bireye dair ölçülen özelliğe ilişkin bilgi sağlar. Elde edilen bilgilerin ya da puanların yorumlanmasında üç farklı yaklaşım bulunur. Bu üç farklı yaklaşım, klasik test kuramı (KTK; Crocker & Algina, 1986), Rasch ölçme kuramı (Bond & Fox, 2001; Masters, 1982) ve madde tepki kuramı (MTK; Hambleton & Jones, 1993; Hambleton, Swaminathan & Rogers, 1991) şeklindedir. Hâlâ yaygın olarak kullanılan KTK kapsamında elde edilen sonuçlar, maddelerden alınan puanların toplanmasıyla elde edilir. Dolayısıyla bireyin aldığı puan, testin uygulandığı gruba bağlıdır.

Eğitimde, psikolojide ve diğer davranış bilimlerinde KTK benimsenerek puanlanan testler veya ölçekler üzerinden elde edilen veriler çoğunlukla sıralama ya da eşit aralıklı ölçek düzeyindedir. Dolayısıyla, bu ölçümlerden elde edilen ham puanlar ile doğrudan azlık çokluk veya fark toplam ilişkisi kurulamaz. Örneğin, 20 maddeden oluşan bir başarı testi düşünelim. Ayşe, Yeliz ve Mehmet bu testten sırasıyla 10, 14 ve 18 puan almış olsunlar. Eğer basitçe toplam puanları hesaplayıp Ayşe ve Yeliz arasındaki başarı farkını (4 puan), Yeliz ve Mehmet arasındaki başarı farkına (4 puan) eşit kabul edersek ki KTK'ya göre böyle kabul edilir, testte yer alan maddelerin eşit güçlükte olduğunu varsaymak gibi bir hata yapmış oluruz. Oysaki testte yer alan maddelerin eşit güçlük düzeyinde olması olası değildir. Mehmet testte yer alan zor maddeleri de doğru cevaplamış ve 18 puan almıştır. Bunun yanında Ayşe ve Yeliz testteki en zor maddelerden puan alamamışlardır. O hâlde, Ayşe ile Yeliz arasındaki başarı farkının, Mehmet ve Yeliz arasındaki başarı farkına eşit olduğunu varsayabilir miyiz? Hayır.

Ham puanlar üzerinden yapılan yorumlamalarda benzer yanılsamalar Likert tipi ölçek verileri için de geçerlidir. Derecelendirme ölçeği üzerinden toplanan ve sayısal olarak kodlanan ham veriler ile direkt işlem yaparsak, ölçek kategorileri arasındaki mesafeyi eşit

Rasch modeli, özellikle ölçme kuramı perspektifinden bakıldığında, diğer istatistiksel modellerden önemli felsefi farklar taşımaktadır. Matematiksel açıdan bazı araştırmacılar Rasch modelini bir parametrelili MTK modeli olarak değerlendirirse de ölçme süreçlerine dair temel farklılıklar dikkat çekmektedir. Rasch ölçme kuramı, bireylerin özelliklerini bağımsız olarak kestirmek amacıyla kullanılan bir örtük özellik modelidir. Bu bağlamda, bireylerin maddeye yanıt verme olasılıklarını temel alarak özellik düzeyleri tahmin edilir ve böylece ölçümler-ölçekler (*measurement scale*) elde edilir. Rasch modelinin güçlü yönleri arasında uyum istatistikleri önemli bir rol oynar. Uyum istatistikleri, birey ve madde düzeyinde testin amacına uygun olarak beklenen puanları üretip üretmediğini değerlendirmemizi sağlar. Rasch modeli altında elde edilen toplam puanlar, tüm bireyler için yeterli bir anlam taşır (*sufficient statistics*) ve böylece madde ve bireyden bağımsız ölçümler elde edilmiş olur. Bu nedenle, Rasch modeli, özellikle örtük özellik modellerini anlamak ve uygulamak isteyen araştırmacılar, öğrenciler ve pratisyenler için değerli bir araçtır. Rasch ölçme kuramı, eğitim, psikoloji, sağlık ve biyoistatistik gibi çeşitli alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Araştırmacılar, Rasch modeli hakkında kapsamlı ve güncel kaynaklara erişmek için, <https://www.rasch.org> sitesini takip edebilirler. Bu web sitesi, Rasch ölçme kuramına dair geniş bir içeriği barındırmakta ve alanın önde gelen uzmanları tarafından düzenlenmektedir. Sitede, Rasch modeli hakkında temel kavramlar, teorik açıklamalar ve uygulamalara dair çeşitli makaleler, kitap bölümleri ve etkinlik haberleri bulunmaktadır.

KAYNAKÇA

- Adams, R. J., Wilson, M., & Wang, W. C. (1997). The multidimensional random coefficients multinomial logit model. *Applied Psychological Measurement*, 21(1), 1-23.
- Andrich, D. (1978). Application of a psychometric rating model to ordered categories which are scored with successive integers. *Applied Psychological Measurement*, 2(4), 581-594.
- Baker, F. B., & Kim, S. H. (2004). *Item response theory: Parameter estimation techniques*. CRC press.
- Boone, W. J. (2016). Rasch analysis for instrument development: Why, when, and how?. *CBE—Life Sciences Education*, 15(4), rm4.
- Cohen, L. (1979). Approximate expressions for parameter estimates in the Rasch model. *British Journal of Mathematical and Statistical Psychology*, 32(1), 113-120.
- Embretson, S. E., and Reise, S.P. (2000). *Item response theory for psychologists*. Mahwah, NJ, US: Lawrence Erlbaum.
- Fisher, R. A. (1922). The goodness of fit of regression formula, and the distribution of regression coefficients. *Journal of the Royal Statistical Society*, 85(4), 597-612.
- Gelman, A., Carlin, J. B., Stern, H. S., Dunson, D. B., Vehtari, A., & Rubin, D. B. (2021). *Bayesian Data Analysis* (3rd ed.). Retrieved from <http://www.stat.columbia.edu/~gelman/book/BDA3.pdf>
- Hambleton, R. K., Swaminathan, H., & Rogers, H. J. (1991). *Fundamentals of Item Response Theory*. Sage.
- Linacre, J. M. (2002). Optimizing rating scale category effectiveness. *Journal of Applied Measurement*, 3, 85-106.
- Linacre, J. M. (2004). Optimizing rating scale category effectiveness. E. V. Smith ve R. M. Smith (Eds.) içinde, *Introduction to Rasch Measurement* (s. 258-278). Maple Grove, MN: JAM Press.
- Linacre, J. M. (2006). Rasch analysis of rank-ordered data. *Journal of Applied Measurement*, 7(1), 129-139.
- Linacre, J. M. (2022). A user's guide to WINSTEPS/MINISTEP Rasch-model computer programs. <https://www.winsteps.com/index.html>
- Marais, I. (2013). Local Dependence. In: Christensen KB, Kreiner S, Mesbah M (Eds). *Rasch models in health*. ISTE Ltd., London, UK.
- Rasch G (1960). *Probabilistic Models for Some Intelligence and Attainment Tests*, Copenhagen: Danmarks Paedagogiske Institut.
- Stevens, J. P. (2002). *Applied multivariate statistics for the social sciences* (4th ed.). Hillsdale NJ: Erlbaum.
- Wright, B. D., Linacre, J. M., Gustafson, J. E., & Martin-Löf, P. (1994). Reasonable mean-square fit values. *Rasch Measurement Transactions*, 8(3), 370.
- Wright, B., & Panchapakesan, N. (1969). A procedure for sample-free item analysis. *Educational and Psychological Measurement*, 29(1), 23-48.
- Wright, B.D., & Masters, G. N. (1982). *Rating Scale Analysis*, Chicago: MESA Press.

20. BÖLÜM MADDE TEPKİ KURAMI

Derya Evran

Eğitimde ölçme-değerlendirme alanındaki gelişmeler, madde tepki kuramının önemini giderek arttırmaktadır. Bu bölümde, madde tepki kuramının temel prensipleri ve eğitimdeki etkilerinden bahsedilecektir. Daha sonra, madde tepki kuramı (MTK) özelinde modeller ve bu modellerin bir veri seti üzerinde gösterilmesi amacıyla analiz örneği olarak R programı için paketler, kodlar ve sonuçlara odaklanılacaktır. Madde tepki kuramına ait modeller özellikle bireylerin yetenek düzeylerini belirleme ve testlerin daha duyarlı bir şekilde tasarlanması konularında kullanılabilir. Bölümde, öncelikle MTK'nın temel kavramları, varsayımları ve sınırlılıkları ile kavramsal çerçevesinden bahsedilecek, daha sonra MTK modelleri anlatılacak ve R programı üzerinden uygulamalarına değinilecektir.

20.1. MADDE TEPKİ KURAMI KAVRAMSAL GİRİŞ

Test kuramları, “testleri oluşturmak ve uygulamakla ilgili belirli soruları resmileştiren ve bu soruları yanıtlamak için yöntemler sağlayan matematiksel kavramların toplamıdır” (McDonald, 1999, s.9). Test kuramlarını oluşturan teorilerdeki iki temel bileşen, test maddeleri ve teste cevap veren kişilerdir. Test; gözlemlenemeyen bazı bilişsel özellikleri ölçmesi amaçlanan maddelerden (sorulardan) oluşan bir ögedir. Test, çeşitli bağlamlarda anket, ölçek veya envanter olarak da adlandırılabilir ve başarı, bilgi, yetenek, psikolojik özellikler veya tutum ölçmek için kullanılabilir. Ölçülmek istenen özellikler doğrudan olabileceği gibi dolaylı olarak da ölçülebilir. Pek çok eğitsel ve psikolojik ölçme durumlarında, alta yatan örtük (latent) bir değişken ölçülmeye çalışılmaktadır. Bu örtük değişken genellikle “zekâ”, “başarı” gibi sezgisel olarak anlamlandırılan bir özelliktir. Eğitsel ve psikolojik alanlardaki ölçmelerde temel amaç tanımlanan örtük bir özelliğin bir kişide ne kadar var olduğunun belirlenmesidir. Örtük özellikler araştırmalarda adlandırılırken “yetenek” kelimesi kullanılmaktadır. Kişilerin algılama hızı, iyi notlar alabilmesi, yeni konuları kolayca öğrenebilmesi veya çeşitli konuları ilişkilendirmesi gibi özellikleri taşımasını sezgisel olarak “başarılı” diye tanımlayabiliriz. Bu özellikler, okuma yeteneği veya aritmetik yeteneği olarak gözlemlenemeyen, gizil ya da örtük bir özellik olarak adlandırılmaktadır (Embretson ve Reise, 2000; Hambleton ve Swaminathan, 1984). Örtük bir özellik, yetenek veya yapı, bir kişinin gözlemlenemeyen psikolojik bir özelliğidir. Bir kişinin istatistik bilgisini, mutluluk düzeyini veya üniversiteye hazır olup olmadığını ölçmenin doğrudan bir yolu yoktur. O nedenle, bu özellikler çoğunlukla kişinin bir dizi test maddesine verdiği yanıtlara dayanarak ölçülür. Madde yanıtlarına bakarak, alta yatan örtük özelliği veya yeteneği temsil etmek için bir puan hesaplanır. Oluşturulan test puanı, kişinin bir grup test maddesine verdiği yanıtların bir fonksiyonu olarak gösterilir (Lord, 1952; Lord 1980).

Test üzerine geliştirilen kuramları klasik ve modern test kuramları olarak ikiye ayırabiliriz. Klasik test kuramında (KTK) birim; kişinin bir dizi maddeye verdiği yanıtların toplam puanıdır. Madde tepki kuramı (MTK) ise birkaç modern test kuramı (Örtük modeller, Rasch modeli, Faktör analizi) yönteminden biri olarak kabul edilir ve analizinde birim; her

koymaya çalışmaktadır (Hartig ve Höhler, 2009). Çok boyutlu MTK modelleri ile ilgili ileri düzeyde bilgi ve uygulamalar için Reckase (2009)'dan yararlanılabilir.

ÖZET

Madde tepki kuramı (MTK), test sonuçlarının doğru puanlanması ve test maddelerinin geliştirilmesi konularına odaklanan bir kuramdır. Klasik test kuramı ve varsayımlarının ardından her bir test maddesinin hedef yapıyı değerlendirmede ne kadar iyi olduğuna dair yorum yapmamızı sağlamaktadır. MTK'nın temel varsayımı; gözlemlenebilir özellikler (sınavdaki test performansı) ile gözlemlenemeyen özellikler veya yetenekler (kişiye ait gerçek durum, örtük yapı) arasındaki ilişkiyi belirtmektir. MTK ile yetenek türlerini (matematik başarısı), kişilik özelliklerini (içe dönüklük) veya davranışsal özellikleri (matematik tutumu) ölçmek için gereken test maddelerini tasarlayabilir ve test sonuçlarını yorumlayabiliriz. MTK modelleri ile genellikle eğitimde başarı testlerinde kullanılan ve doğru-yanlış olarak kodlanan iki kategorili (dikotom) madde türleri analiz edilebileceği gibi psikolojik özellikleri ölçen ölçeklerde kullanılan çok kategorili sıralı, dereceli (Likert tipi) madde türleri de analiz edilebilmektedir. Bu bölümde tek boyutlu ve iki kategorili MTK modelleri (bir parametrelili model [1PLM], iki parametrelili model [2PLM], üç parametrelili model [3PLM], dört parametrelili model [4PLM]) açıklanmış ve analiz örnekleri sunulmuştur. Ardından, tek boyutlu çoklu kategorili MTK modellerine (kısmi puan modeli, genelleştirilmiş kısmi puan modeli, dereceli ölçek modeli, aşamalı tepki modeli ve sınıflamalı tepki modeli) değinilmiş ve analiz örnekleri verilmiştir. MTK modelleri teorik bilgiler ve ardından uygulamalı örnek ve gerçek veri örnekleri kullanılarak R programı üzerinden kodlar, paketler ve sonuçlar ile açıklanmıştır. MTK modelleri ile ilgili teorik ve uygulama düzeyinde ileri düzeyde bilgi edinebilmek için ek kaynaklar incelenebilir (Baker (2001); De Ayala (2009); De Mars (2010); Embretson ve Reise (2000); Hambleton, Swaminathan ve Rogers (1991)).

KAYNAKÇA

- Allen, N. L., Donoghue, J. R., & Schoeps, T. L. (2001). The NAEP 1998 Technical Report, NCES 2001-509. Washington, DC: Office of Educational Research and Improvement, National Center for Education Statistics.
- Baker, F.B. & Ho-Kim, S.H. (2017). The basics of Item response theory using R. Springer International Publishing.
- Barton, M. A., & Lord, F. M. (1981). *An upper asymptote for the three-parameter logistic Itemresponse model* (Research Report No. 81-20). Princeton, NJ: Educational Testing Services.
- Birnbaum A. (1957). *Efficient design and use of tests of a mental ability for various decision making problems*, Series Rep., no. 58-16, project no. 7755-23, Randolph Air Force Base, Tx: USAF School of Aviation Medicine.
- Birnbaum A. (1958). *On the estimation of mental ability*, Series Rep., no. 15, project no. 7755-23, Randolph Air Force Base, Tx: USAF School of Aviation Medicine.
- Birnbaum A. (1968). *Some Latent Trait Models*, [in:] Lord F.M., Novick M.R. (eds.), *Statistical Theories of Mental Test Scores*, Reading, MA: Addison-Wesley.
- Bock, R. D. (1972). Estimating item parameters and latent ability when responses are scored in two or more nominal categories. *Psychometrika*, 37, 29-51.
- Bock, R. D., & Aitkin, M. (1981). Marginal maximum likelihood estimation of item parameters: An application of an EM algorithm. *Psychometrika*, 46, 443-459.
- Chalmers, R. P. (2012). mirt: A multidimensional item response theory package for the R environment. *Journal of Statistical Software*, 48(6), 1-29.
- Chen W.H. & Thissen D. (1997). *Local independence indexes for item pairs using item response theory*, Journal of Education and Behavioral Statistics, 22, 114-142.
- Crocker, L.M., & Algina J. (1986). Introduction to classical and modern test theory. New York: Holt, Rinehart and Winston.
- Crocker L. M., & Algina J. (2008). *Introduction to classical and modern test theory*. Cengage Learning.

- De Ayala, R. J. (2009). *The theory and practice of item response theory*. New York, NY: Guilford.
- De Mars, C. (2010). *Item response theory: understanding statistics measurement*. Oxford University Press, Oxford.
- Embretson, S., E. (1996). The new rules of measurement. *Psychol Assess*, 8(4):341–9. doi:10.1037/1040-3590.8.4.341.
- Embretson, S. E., & Reise, S. P. (2000). *Item response theory for psychologists*. Mahwah, NJ: Erlbaum.
- ETS. (2018). ETS Research Report Series. <https://doi.org/10.1002/ets2.12237>.
- Goldstein, H. and Wood, R. (1989). Five decades of item response modelling. *British Journal of Mathematical and Statistical Psychology*, 42: 139-167. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8317.1989.tb00905.x>.
- Hambleton R., K., Jodoin M. (2003). Item response theory: models and features. In: Fernández- Ballesteros R, editor. *Encyclopedia of Psychological Assessment*. London: Sage.
- Hambleton, R. K., & Swaminathan, H. (1984). *Item response theory: Principles and applications*. Hingham, MA: Kluwer Nijhoff.
- Hambleton R.K., Swaminathan H., ve H. J. Rogers (1991). *Fundamentals of item response theory*. Newbury Park, CA: SAGE Publications, Inc.
- Han, K. T., and Hambleton, R. K. (2014). *User's Manual for WinGen 3: Windows Software that Generates IRT Model Parameters and Item Responses* (Center for Educational Assessment Report No. 642). Amherst, MA: University of Massachusetts.
- Harvey, R. J., & Hammer, A. L. (1999). Item response theory. *The Counseling Psychologist*, 27(3), 353–383. <https://doi.org/10.1177/0011000099273004>.
- Hattie J. (1984). *An empirical study of various indices for detecting unidimensionality*, *Multivariate Behavioral Research*, 19, 49-78.
- Loken, E., & Rulison, K. L. (2010). Estimation of a 4-parameter item response theory model. *British Journal of Mathematical and Statistical Psychology*, 63, 509–525.
- Lord, F. (1952). *A theory of test scores* (Psychometric Monograph No. 7). Richmond, VA: Psychometric Corporation. Retrieved from www.psychometrika.org/journal/onlie/MN07.pdf
- Lord, F. M. (1980). *Applications of item response theory to practical testing problems*. Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Lord, F. M. (1968). An analysis of the Verbal Scholastic Aptitude Test using Birnbaum's three-parameter logistic model. *Educational and Psychological Measurement*, 28, 989–1020.
- Magis, D. (2013). A note on the item information function of the four-parameter logistic model. *Applied Psychological Measurement*, 37(4), 304-315. doi: 10.1177/0146621613475471.
- Martin, M. O., Gregory, K. D., & Stemler, S. E. (Eds.) (2000). *TIMSS 1999 technical report*. Boston, MA: International Study Center.
- Martin, M. O., Mullis, I., & Hooper, M. (Eds.) (2016). *Methods and procedures in PIRLS 2016*. Boston, MA: International Study Center.
- Masters, G. N. (1982). A Rasch model for partial credit scoring. *Psychometrika*, 47, 149–174.
- McDonald, R. (1999). *Test theory: A unified treatment*. New York, NY: Routledge Taylor & Francis Group.
- Muraki, E. (1992). A generalized partial credit model: Application of an EM algorithm. *Applied Psychological Measurement*, 16, 159–176.
- OECD (2017). *PISA for Development Assessment and Analytical Framework: Reading, Mathematics and Science*. OECD Publishing, Paris.
- Rasch G. (1960). *Probabilistic Models for Some Intelligence and Attainment Tests*, Danish Institute for Educational Research, Copenhagen, The University of Chicago Press, Chicago
- Reckase, M. D. (1990). Unidimensional data from multidimensional tests and multidimensional data from unidimensional tests. Paper presented at the Annual Meeting of the American Educational Research Association, Boston, MA.
- Reckase, M. D. (2009). *Multidimensional item response theory* (Statistics for social and behavioral sciences). New York: Springer.
- Reise, S. P., & Waller, N. G. (2003). How many IRT parameters does it take to model psychopathology items? *Psychological Methods*, 8(2), 164-184. <https://doi.org/10.1037/1082-989X.8.2.164>.
- Rizopoulos, D. (2006). ltm: An R Package for Latent Variable Modeling and Item Response Analysis. *Journal of Statistical Software*, 17(5), 1–25. <https://doi.org/10.18637/jss.v017.i05>
- Roberts, J. S., Donoghue, J. R., & Laughlin, J. E. (2000). A general item response theory model for unfolding unidimensional polytomous responses. *Applied Psychological Measurement*, 24, 3–32.
- Roberts, J. S., & Laughlin, J. E. (1996). A unidimensional item response model for unfolding responses from a graded disagree-agree response scale. *Applied Psychological Measurement*, 20, 231–255.

- Robitzsch, A. (2022). sirt:Supplementary Item Response Theory Models. Version R package version 3.12-66. <https://cran.r-project.org/package=sirt>.
- Rulison, K. L., & Loken, E. (2009). I've fallen and i can't get up: Can high-ability students recover from early mistakes in CAT? *Applied Psychological Measurement*, 33(2), 83-101. doi: 10.1177/0146621608324023.
- Rupp, A. A., & Zumbo, B. D. (2006). Understanding parameter invariance in unidimensional IRT models. *Educational and Psychological Measurement*, 66, 63–84.
- Samejima, F. (1969). Estimation of latent ability using a response pattern of graded scores. *Psychometrika Monograph Supplement*, No. 17.
- Tate R. (2003). *A comparison of selected empirical methods for assessing the structure of responses to test items*, *Applied Psychological Measurement*, 27, 159-203.
- Yao, L., & Schwarz, R. D. (2006). A multidimensional partial credit model with associated item and test statistics: An application to mixed-format tests. *Applied Psychological Measurement*, 30, 469–492.
- Yen, W. M. (1984). Effects of local item dependence on the fit and equating performance of the Threeparameter logistic model. *Applied Psychological Measurement*, 8, 125–145.

21. BÖLÜM

BİLİŞSEL TANI MODELLEMESİ

Lokman Akbay

Bu bölümde biçimlendirici değerlendirme amacıyla kullanılabilen bilişsel tanılamaya yönelik değerlendirme (cognitive diagnostic assessment) ve bu değerlendirme sürecinde hazırlanan testlerden elde edilen verilerin analizinde kullanılabilen istatistiksel yöntemler arasında yer alan bilişsel tanı modellemesi (cognitive diagnosis modeling) üzerinde durulacaktır. Bilişsel tanıya yönelik olarak yapılacak testler bu testlerle ölçülmek istenilen bilişsel niteliklerin test maddelerini cevaplamadaki etkisi dikkate alınarak hazırlanır. Bu süreçte bilişsel nitelikler ile test maddeleri arasındaki ilişki net bir biçimde tanımlanır. Bu tanımlamalara bağlı olarak, test verilerinin bilişsel tanı modelleri ile analizinde testi alanların bilişsel niteliklere sahip olma durumlarını gösteren bilişsel nitelik profilleri kestirilerek öğrencilere bireysel ve detaylı geri dönütler sağlanabilmenin yanı sıra öğretmenlere, idarecilere ve politika yapıcılara yönelik eğitim-öğretim sürecine dair geri bildirimler verilebilir. Bu bölümde bilişsel tanıya yönelik hazırlanmış testlerin verilerinin analizi örneklendirilerek açıklanacaktır. Veri analizleri bazı genel ve temel bilişsel tanı modelleri (BTM) kullanılarak GDINA R paketi ile yapılacaktır.

Eğitim alanında yapılan değerlendirmeler amacına ve değerlendirme ölçütlerine bağlı olarak farklı şekillerde sınıflandırılırlar. Amaca bağlı olarak değerlendirmeler tanıma ve yerleştirmeye yönelik, summatif (değer biçmeye yönelik ya da özetleyici) ve formatif (biçimlendirici) değerlendirmeler olarak ayrılarak eğitim öğretimde farklı roller sergilerler. Değerlendirmenin summatif ve formatif rolleri arasındaki ayrım ilk olarak Scriven (1967) tarafından yapılmıştır (Black ve Wiliam 2003; Wiliam ve Thompson 2008). Scriven'in program değerlendirme bağlamında ortaya koyduğu değerlendirme rolleri dikkate alındığında: Bir eğitim programının genel değerini belirlemek amacıyla yapılan değerlendirmelerin summatif, sonuçları ile programın iyileştirilmesine katkı sunmayı hedefleyen değerlendirme ise formatif rolü öne çıkan değerlendirme türleridir. Değerlendirmeler için benzer rol ayrımı Bloom (1969) tarafından öğrencilerin değerlendirilmesi açısından ele alınmış ve aynı terminoloji kullanılmıştır (Black ve Wiliam 2003; Wiliam ve Thompson 2008). Bloom'un tanımlamasına göre bir dersin veya programın sonunda öğrencinin ne (kadar) kazandığına karar vermek için yapılan değerlendirmeler summatif; öğretme-öğrenme sürecinin her aşamasında geribildirim sağlayarak düzeltmeler yapmaya imkân tanıyan değerlendirmeler ise biçimlendirici rol üstlenmektedir.

Biçimlendirici değerlendirmeyi nasıl anladığı ya da anlamlandırıldığına bağlı olarak eğitim camiasında iki gruptan bahsedilir. Bunlardan ilki biçimlendirici değerlendirmeyi bir ara değerlendirme aracına indirgeyen, tanılama değerine sahip puanlar üreten ölçme araçları olarak gören ve araç odaklı yaklaşan kesim iken; diğeri, biçimlendirici değerlendirmeyi test puanı üretmekten ziyade öğrenci anlayışını nitel bir şekilde ortaya koyma süreci olarak gören süreç odaklı kesimdir (Bennett, 2011). Süreç odaklı kesim test puanlarından ziyade, elde

Birden fazla sınırlandırılmış modelin veriye uyumunun G-DINA modelin veri uyumundan anlamlı farklılık göstermediği durumda ise sınırlandırılmış modeller arasında daha az parametreye sahip olanı seçilir. Örneğin bu çalışmada üçüncü madde için DINA, LLM ve RRUM modellerinin veriye uyumu G-DINA'dan anlamlı farklılık göstermezken, en az parametreye sahip olan DINA model tercih edilmiştir. Veriye uyumu G-DINA'dan anlamlı farklılık göstermeyen sınırlandırılmış modellerin parametre sayısı da eşit ise sınırlandırılmış modellerden en yüksek p-değeri ortaya çıkaran model tercih edilir. Örneğin bu çalışmada 14. madde için parametre sayıları eşit olan LLM ve RRUM modellerinin veriye uyumu G-DINA'dan istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken, RRUM için ortaya çıkan p-değeri daha yüksek olduğundan bu model seçilmiştir. Birinci maddede olduğu gibi eğer G-DINA kıyaslanan bütün sınırlandırılmış modellere göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde veriye daha yüksek uyum gösteriyorsa o durumda sınırlandırılmış modellere ait p-değerlerinin tamamı 0.05 anlamlılık düzeyinin altında kalacak ve bu durumda seçilen model G-DINA olacaktır.

ÖZET

Kimi eğitimcilerce biçimlendirici değerlendirmeyi bir ara değerlendirme aracına indirgeyen, tanılama değerine sahip puanlar üreten ölçme araçları olarak görülürken; kimilerince biçimlendirici değerlendirme testi üretmekten ziyade öğrenci anlayışını nitel bir şekilde ortaya koyma süreci olarak görülür (Bennett, 2011). Biçimlendirici değerlendirmeyi süreç odaklı öğrenenler testi puanlarından ziyade, elde edilen değerlendirme sonuçlarının öğretimi uyarılma için nasıl ve ne zaman kullanılacağına önemine vurgu yaparlar. Bununla birlikte biçimlendirici değerlendirme, orijinal amaçlarından bağımsız olarak, herhangi bir ölçme aracının sonuçlarının öğretimi değiştirmek için kullanılması şeklinde basitleştirilmemelidir. Yani biçimlendirici değerlendirme bir araca ya da sadece sürece indirgenmemeli Bennett'in (2011)'de vurguladığı gibi sürecin ve amaca uygun olarak tasarlanmış ölçme araçlarının mantıksal bir çerçevede bir araya getirilmesiyle etkili biçimlendirici değerlendirme mümkün olabileceği unutulmamalıdır.

Biçimlendirici değerlendirme yoluyla öğretmene öğrencilerin neler bildiği ve neler yapabilecekleri ile ilgili izlenimsel geri dönüşler sunmanın yolu amaca uygun olan ölçme araçlarının hazırlanmasından ve bu araçlarla elde edilen verilerin uygun yöntemler ile analizinden geçecektir. Bu çerçevede, bu bölümde biçimlendirici değerlendirme amacıyla kullanılacak bilişsel tanılamaya yönelik değerlendirme ve bu değerlendirme sürecinde test cevaplarının analizinde kullanılacak BTM'ler kısaca tanımlanarak veri analizine yönelik bazı uygulamalar yapılmıştır. Örnek veri analizleri için GDINA R paket programı kullanılmıştır. R paketinin yüklenme ve aktive etme adımlarını takiben analizde kullanılacak veriler ile birlikte Q-matrisin R paketi ile okunması için atılacak adımlar bir örnek üzerinden anlatılmıştır. Daha sonra sırasıyla BTM'nin madde ve kişi parametre kestirimi için program ara yüzünde yapılması gereken seçimler, model-veri uyumu analizi ve bulguları, madde ve kişi parametrelerinin kestirimi ve bulguları, Q-matris doğrulama yöntemleri ve madde düzeyinde model seçimine yönelik uygulamalar temel düzeyde ele alınmıştır.

KAYNAKÇA

- Akaike, H. (1973). *Information theory and an extension of the maximum likelihood principle*. In B. N. Petrov ve F. Csaki (Eds.), *Proceedings of the Second International Symposium on Information Theory* (pp. 267-281). Budapest, Hungary: Akad. Kiado.
- Bennett, R. E. (2011). Formative assessment: A critical review. *Assessment in education: principles, policy & practice*, 18(1), 5-25.
- Bozdoğan H. (1987). Model selection and Akaike's information criterion (AIC): The general theory and its analytical extensions. *Psychometrika*, 52, 345-370.

- Chen, J. ve de la Torre, J. (2013). A general cognitive diagnosis model for expert-defined polytomous attributes. *Applied Psychological Measurement*, 37, 419-437.
- Chen, J., de la Torre, J. ve Zhang, Z. (2013). Relative and absolute fit evaluation in cognitive diagnosis modeling. *Journal of Educational Measurement*, 50, 123-140.
- Chiu, C. Y. (2013). Statistical Refinement of the Q-matrix in Cognitive Diagnosis. *Applied Psychological Measurement*, 37, 598-618.
- de la Torre, J. (2008). An empirically based method of Q-matrix validation for the DINA model: Development and applications. *Journal of Educational Measurement*, 45, 343-362.
- de la Torre, J. (2009). DINA model and parameter estimation: A didactic. *Journal of educational and behavioral statistics*, 34(1), 115-130.
- de la Torre, J. (2011). The generalized DINA model framework. *Psychometrika*, 76, 179-199.
- de la Torre, J. ve Chiu, C. Y. (2016). General method of empirical Q-matrix validation. *Psychometrika*, 81, 253-273.
- de la Torre, J. ve Douglas, J. A. (2008). Model evaluation and multiple strategies in cognitive diagnosis: An analysis of fraction subtraction data. *Psychometrika*, 73, 595.
- de la Torre, J., & Lee, Y. S. (2010). A note on the invariance of the DINA model parameters. *Journal of Educational Measurement*, 47(1), 115-127.
- de la Torre, J. ve Lee, Y. S. (2013). Evaluating the Wald test for item-level comparison of saturated and reduced models in cognitive diagnosis. *Journal of Educational Measurement*, 50, 355-373.
- DiBello, L. V. ve Stout, W. (2007). Guest editors' introduction and overview: IRT-based cognitive diagnostic models and related methods. *Journal of Educational Measurement*, 44, 285-291.
- Hartz, S. M. (2002). *A Bayesian framework for the unified model for assessing cognitive abilities: Blending theory with practicality*. Unpublished doctoral dissertation.
- Junker, B. W. ve Sijtsma, K. (2001). Cognitive assessment models with few assumptions, and connections with nonparametric item response theory. *Applied Psychological Measurement*, 25, 258-272.
- Leighton, J. P., Gierl, M. J. ve Hunka, S. M. (2004). The attribute hierarchy method for cognitive assessment: A variation on Tatsuoaka's rule-space approach. *Journal of Educational Measurement*, 41, 205-237.
- Ma, W. (2019). A diagnostic tree model for polytomous responses with multiple strategies. *British Journal of Mathematical and Statistical Psychology*, 72(1), 61-82.
- Ma, W. ve de la Torre, J. (2016). A sequential cognitive diagnosis model for polytomous responses. *British Journal of Mathematical and Statistical Psychology*, 69, 253-275.
- Ma, W. ve de la Torre, J. (2018). GDINA: The generalized DINA model framework, R package version 2.1.15. Retrieved from <https://CRAN.R-project.org/package=GDINA>
- Ma, W., Iaconangelo, C. ve de la Torre, J. (2016). Model similarity, model selection, and attribute classification. *Applied Psychological Measurement*, 40, 200-217.
- Ma, W., Terzi, R., Lee, S. Y. ve de la Torre, J. (2017, April). Multiple group cognitive diagnosis models and their applications in detecting differential item functioning. The annual meeting of American Educational Research Association, San Antonio, TX.
- Maris, E. (1999). Estimating multiple classification latent class models. *Psychometrika*, 64, 187-212.
- Rupp, A. A., ve Templin, J. L. (2008). Unique characteristics of diagnostic classification models: A comprehensive review of the current state-of-the-art. *Measurement*, 6(4), 219-262.
- Schwarz, G. (1978). Estimating the dimension of a model. *The Annals of Statistics*, 6, 461-464.
- Sclove S.L. (1987). Application of model-selection criteria to some problems in multivariate analysis. *Psychometrika*, 52, 333-343.
- Scriven M. (1967). The methodology of evaluation. R. W. Tyler, R. M. Gagné, ve M. Scriven (Eds.), *Perspectives of curriculum evaluation* içinde (s. 39-83). Chicago, IL: Rand McNally.
- Tatsuoka, K. K. (1983). Rule space: An approach for dealing with misconceptions based on item response theory. *Journal of Educational Measurement*, 20, 345-354.
- Tatsuoka, K. K. (1990). Toward an integration of item-response theory and cognitive error diagnosis. N. Frederiksen, R. Glaser, A. Lesgold ve M. Shafto (Eds.), *Diagnostic monitoring of skill and knowledge acquisition* içinde (s. 453-488). Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Templin, J. L. ve Henson, R. A. (2006). Measurement of psychological disorders using cognitive diagnosis models. *Psychological Methods*, 11, 287.

22. BÖLÜM

ÖLÇEK GELİŞTİRME

Ömer Şahin Aslan, Ragıp Terzi

Literatürde ölçmenin birçok tanımı yapılmıştır. En genel tanımlardan biri, bireylerde veya nesnelere ölçülmek istenen bir özelliğin olup olmadığı, şayet sahip ise gözlem yoluyla test edilebilir kurallar çerçevesinde sahip oldukları özelliklerin sayılar veya semboller ile tanımlanmasıdır (Magnusson, 1967; Turgut, 1987). Doğrudan, dolaylı ve türetilmiş olmak üzere üç çeşit ölçme türü mevcuttur. Sosyal bilimler ve özellikle eğitim alanında en çok kullanılan ölçme türü dolaylı ölçmedir. Bu tür ölçme işlemlerinde en çok tercih edilen ölçek, özellikle sosyal bilimciler başta olma üzere birçok alanda kullanımı yaygın olan ölçme araçlarındandır. Bu bölümde ölçek geliştirme süreçleri adım adım anlatılacak olup, uygulamalı örnekler ile ölçek geliştirme aşamalarında dikkat edilmesi gereken hususlara değinilecektir. Bu bağlamda, bu bölüm ölçek tanımı, ölçek geliştirme basamakları ve geliştirilen ölçeğin test edilmesi şeklinde alt başlıklardan oluşmaktadır.

22.1. ÖLÇEK NEDİR?

Ölçek ve anket terimleri sık sık benzer manaları ifade ediyor gibi kullanılsa da aslında yapısı ve taşıdığı özellikler açısından tamamen birbirinden farklı ölçme araçlarıdır. Kısaca ölçek, var olduğuna inandığımız fakat doğrudan gözlemleyemediğimiz bir olguyu veya niteliği sayı veya semboleştirip ortaya çıkarmak amacıyla geliştirilen, geçerliği ve güvenilirliği sağlanmış ölçme aracıdır. Anketler ise bireylerden aynı anda birden çok özellik hakkında bilgi toplama aracı olarak tanımlanan geçerlik ve güvenilirlik gibi özellikleri bulunmayan araçlardır (Erkuş, 2010). Bir diğer ifade ile örtük (latent) değişkenleri ölçmek için tasarlanmış ölçekler, direkt gözlemleyemediğimiz yapıları tanımlamak için kullanılır. Ölçek kullanılarak ölçülebilecek bir örtük yapıya örnek olarak, eğitim fakültesi öğrencisi öğretmen adaylarının tekno-pedagojik yeterlilikleri verilebilir. Örtük yapılar tek boyutlu olabileceği gibi çok boyutlu da olabilir. Bu yapıyı ölçtüğü varsayılan ölçekte her bir boyutu ölçmek için hazırlanmış maddeler bir bütün olarak değerlendirilerek boyut bazında analizler yapılabileceği gibi, ölçek bir bütün olarak da ele alınabilir. Ölçekler, tek boyutlu veya birden çok boyutlu ölçeği oluşturan maddelerin toplamı veya ortalaması alınarak hesaplanabilir. Farklı boyutlardan oluşan ölçeğin bir bütün olarak ele alınıp hesaplanacağı durumlarda, tüm boyutların birbiri ile ilişkisi olan yapıları ölçüyor olmasına dikkat edilmesi gerekir. Bu durum boyutlar arası korelasyon incelenerek karara bağlanabilir. Diğer taraftan, aralarındaki ilişkisi düşük olan boyutları beraber ele alarak hesaplamak kuramsal açıdan doğru olmayabilir. Çünkü çok düşük ilişkisi olan alt boyutlar farklı bir yapıyı ölçen maddelerin varlığını işaret edebilir.

Anket ise örtük yapılardan oluşmayıp doğrudan gözlemleyebildiğimiz maddeler aracılığıyla ölçebildiğimiz için her madde ayrı ayrı analize tabii tutulur. Anket maddelerine örnek olarak, kişinin yaşı, cinsiyeti, geliri ve eğitim seviyesi gibi değişkenleri düşünebiliriz. Bunların yanında bir olgu, durum veya konu hakkında görüş edinme amaçlı toplam puan ve iç tutarlık gözetmeksizin oluşturulan ölçme araçlarını da anket olarak düşünebiliriz. Bu tarz

4. Çeviri formunun içerisinde her iki dile de hâkim ve ölçülecek yapı hakkında bilgili araştırmacılarla oluşturulan uzmanlarca değerlendirilmesi
5. Çevri formunun yeniden orijinal dile çevrilerek orijinal dildeki ölçme aracıyla karşılaştırılması
6. Hedef kitle ile pilot çalışmasının gerçekleştirilmesi
7. Geniş ölçekli saha uygulanması yapılarak geçerlik ve güvenirlik kanıtlarının sunulması
8. Nihai forma karar verilerek raporlanması.

ÖZET

Ölçülmesi istenen örtük değişkeni sıfır hata ile ölçebilecek bir ölçme aracı geliştirmek neredeyse imkânsızdır. Ölçme aracı geliştirmek zor ve zahmetli bir süreçtir. Bu nedenle araştırmacılar öncelikle geliştirmeyi düşündükleri ölçme aracının bulunup bulunmadığını belirlemelidirler. Alanyazında ölçülmek istenen yapıyı ölçecek bir araç bulamayanlar veya bulunan ölçme araçlarının psikometrik kanıtlarının yetersiz olduğunu savunan araştırmacılar bu bölümde bahsettiğimiz adımları uygulayarak bir ölçme aracı geliştirebilirler. Ölçme aracı geliştirilirken başta amacın ve ölçülecek yapının iyi bir şekilde ifade edilmesi gerekir. Araca ait madde ve yanıt formatları belirlendikten sonra madde yazımı yapılmalıdır. Unutulmaması gerekir ki, yazılan maddelerin bir kısmı amaçladığımız yapıyı ölçecek nitelikte olmayacaktır. Dolayısıyla madde havuzunun daima geniş tutulması önemlidir. Yazılan maddelerin tekrar tekrar incelenmesi, farklı alan uzmanları (dil bilgisi, yapı uzmanları, ölçme ve değerlendirme uzmanları) tarafından değerlendirilmesi maddelerin kalitesini artıracaktır. Bu durum uzman görüşleri ve ön deneme uygulamasının önemini ortaya koymaktadır. Daha sonra ölçme aracının psikometrik özelliklerini belirlemek amacıyla yeterli sayıda örneklem ile büyük saha uygulamaları yapılmalıdır. Açımlayıcı faktör analiziyle ortaya konulan ölçme aracının yapısı farklı bir veri seti kullanılarak doğrulayıcı faktör analiziyle doğrulanmalıdır.

KAYNAKÇA

- Aslan, Ö. Ş., & Göçen, A. (2022). Öğretmen mutluluğu: Bir ölçek geliştirme çalışması. *Harran Maarif Dergisi*, 7(2), 179-202.
- Ayre, C., & Scally A. J. (2014). Critical values for Lawshe's content validity ratio: revisiting the original methods of calculation. *Measurement and Evaluation in Counseling and Development*, 47(1), 79-86.
- Bandalos, D. L. (2018). *Measurement theory and applications for the social sciences*. New York, NY: Guilford Publications.
- Barlett, M. S. (1950). Tests of significance in factor analysis. *British Journal of Statistical Psychology*, 3(2), 7785.
- Bayat, B. (2014). Uygulamalı sosyal bilim araştırmalarında ölçme, ölçekler ve "likert" ölçek kurma tekniği. *Gazi Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*, 16(3), 1-24.
- Borsa, J. C., Damásio, B. F., & Bandeira, D. R. (2012). Cross-cultural adaptation and validation of psychological instruments: Some considerations. *Paidéia (Ribeirão Preto)*, 22(53), 423-432.
- Can, A. (2018). *SPSS ile bilimsel araştırma sürecinde nicel veri analizi*. Ankara: Pegem Akademi.
- Carpenter, S. (2018). Ten steps in scale development and reporting: A guide for researchers. *Communication Methods and Measures*, 12(1), 25-44.
- Cattell, R. B. (1966). The scree test for the number of factors. *Multivariate Behavioral Research*, 1(2), 245-276.
- Chen, X., Yu, H., & Yu, F. (2015). What is the optimal number of response alternatives for rating scales? From an information processing perspective. *Journal of Marketing Analytics*, 3(2), 69-78.
- Churchill Jr, G. A. (1979). A paradigm for developing better measures of marketing constructs. *Journal of Marketing Research*, 16(1), 64-73.
- Chyung, S.Y., Roberts, K., Swanson, I., & Hankinson, A. (2017). Evidence-based survey design: The use of a midpoint on the Likert scale. *Performance Improvement*, 56(10), 15-23.
- Clark, L. A., & Watson D. (1995) Constructing validity: basic issues in objective scale development. *Psychol Assess*, 7(3), 309-19.
- Cohen, R. J., & Swerdlik, M. E. (2009). *Intelligence and its measurement. Psychological testing and assessment: An introduction to tests and measurements*. USA: McGraw-Hill Companies.

- Cristobal, E., Flavian, C., & Guinaliu, M. (2007). Perceived e-service quality (PeSQ): Measurement validation and effects on consumer satisfaction and web site loyalty. *Managing Service Quality: An International Journal*, 17(3), 317-340.
- Crocker, L., & Algina, J. (1986). *Introduction to classical & modern test theory*. Orlando, FL: Holt, Rinehart and Winston.
- Cronbach, L. J. (1951). Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika*, 16(3), 297-334.
- Çapık, C., Gözüm, S., & Aksayan, S. (2018). Kültürlerarası ölçek uyarlama aşamaları, dil ve kültür uyarlaması: Güncellenmiş rehber. *Florence Nightingale Journal of Nursing*, 26(3), 199-210.
- Çokluk, Ö., Şekercioğlu, G., & Büyükoztürk, Ş. (2014). *Sosyal bilimler için çok değişkenli istatistik: SPSS ve LISREL uygulamaları*. Ankara: Pegem Akademi.
- Deci, E. L., & Ryan, R. M. (2008). Hedonia, eudaimonia, and well-being: An introduction. *Journal of Happiness Studies*, 9(1), 1-11.
- DeVellis, R. F. (2017). *Scale Development theory and applications*. Thousand Oaks, California: SAGE Publications.
- Erkuş, A. (2010). Psikometrik terimlerin Türkçe karşılıklarının anlamları ile yapılan işlemlerin uyumsuzluğu. *Journal of Measurement and Evaluation in Education and Psychology*, 1(2), 72-77.
- Fabrigar, L. R., Wegener, D. T., MacCallum, R. C., & Strahan, E. J. (1999). Evaluating the use of exploratory factor analysis in psychological research. *Psychological Methods*, 4(3), 272-299.
- Field, A. (2005). *Discovering statistics using SPSS*. London: SAGE.
- Fishman, J. A., & Galguera, T. (2003). *Introduction to test construction in the social and behavioral sciences: A practical guide*. Lanham, Maryland: Rowman & Littlefield.
- Furr, R. M. (2011). *Scale Construction and Psychometrics for Social and Personality Psychology*. London: SAGE.
- Gorsuch, R. L. (1983). *Factor analysis (2nd ed.)*. Hillsdale, N.J.: Erlbaum.
- Guttman, L. (1941). The quantification of a class of attributes: A theory and method for scale construction. P. Horst (Ed.), *The prediction of personal adjustment* (ss. 321-348). New York: Social Science Research Council.
- Hambleton, R. K. 2005. Issues, designs and technical guidelines for adapting tests into multiple languages and cultures. In R. K. Hambleton, P. F. Merenda, & C. D. Spielberger (Eds.), *Adapting educational and psychological tests for cross-cultural assessment* (pp. 3-38). Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Hertzog, M. A. (2008). Considerations in determining sample size for pilot studies. *Research in Nursing and Health*, 31(2), 180-191.
- Hinkin, T. R. (1995). A review of scale development practices in the study of organizations. *Journal of Management*, 21(5), 967-988.
- Ho, R. (2014). *Handbook of univariate and multivariate data analysis with IBM SPSS*. Boca Raton: CRC Press.
- Horn, J. L. (1965). A rationale and test for the number of factors in factor analysis. *Psychometrika*, 30(2), 179-185.
- Howard, M. C. (2015). A review of exploratory factor analysis decisions and overview of current practices: What we are doing and how can we improve?. *International Journal of Human-Computer Interaction*, 32(1), 51-62.
- Hu, L. T., & Bentler, P. M. (1999). Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis: Conventional criteria versus new alternatives. *Structural Equation Modeling: A Multidisciplinary Journal*, 6(1), 1-55.
- International Test Commission (2017). *The ITC guidelines for translating and adapting tests (second edition)*. https://www.intestcom.org/files/guideline_test_adaptation_2ed.pdf.
- Jennrich, R. I., & Sampson, P. F. (1966). Rotation for simple loadings. *Psychometrika*, 31(3), 313-323.
- Johanson, G. A., & Brooks, G. P. (2010). Initial scale development: sample size for pilot studies. *Educational and Psychological Measurement*, 70(3), 394-400.
- Joshi, A., Kale, S., Chandel, S., & Pal, D. K. (2015). Likert scale: Explored and explained. *British Journal of Applied Science & Technology*, 7(4), 396.
- IBM Corp. (2016). *IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0*. Armonk, NY: IBM Corp.
- Kaiser, H. F. (1958). The varimax criterion for analytic rotation in factor analysis. *Psychometrika*, 23(3), 187-200.
- Kaiser, H. F. (1960). The application of electronic computers to factor analysis. *Educational and Psychological Measurement*, 20(1), 141-151.
- Kaiser, H. F. (1970). A second generation little jiffy. *Psychometrika*, 35(4), 401-415.
- Kaiser, H. F. (1974). An index of factorial simplicity. *Psychometrika*, 39(1), 31-36.
- Kan, A. (2019). Ölçme araçlarında bulunması gereken nitelikler. H. Atılğan (Ed.), *Eğitimde ölçme ve değerlendirme* (ss. 43-102). Ankara: Anı Yayıncılık.
- Kaplan, R. M., & Saccuzzo, D. P. (2005). *Psychological testing: Principles, applications, and issues*. California: Thomson Wadsworth.

- Karagöz, Y., & Bardakçı, S. (2020). *Bilimsel araştırmalarda kullanılan ölçme araçları ve ölçek geliştirme*. Ankara: Nobel Akademik Yayıncılık.
- Karaman, H., Atar B., & Çobanoğlu Aktan, D. (2017). Açıklayıcı faktör analizinde kullanılan faktör çıkartma yöntemlerinin karşılaştırılması. *Gazi Üniversitesi Gazi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 37(3), 1173-1193.
- Kline, P. (2015). *A handbook of test construction: Introduction to psychometric design*. Newyork, NY: Routledge.
- Kline, R. B. (2011). *Principles and practice of structural equation modeling*. Newyork, NY: The Guilford Press.
- Kline, R. B. (2013). Exploratory and confirmatory factor analysis. In Y. Petscher, C. Schatschneider, & D. L. Compton (Eds.), *Applied quantitative analysis education and the social sciences* (pp. 171–207). New York, NY, USA: Routledge.
- Kuder, G. F., & Richardson, M. W. (1937). The theory of the estimation of test reliability. *Psychometrika*, 2(3), 151-160.
- Kyriazos, T. A., & Stalikas, A. (2018). Applied psychometrics: The steps of scale development and standardization process. *Psychology*, 9(11), 2531-60.
- Lawshe, C. H. (1975). A quantitative approach to content validity. *Personnel Psychology*, 28(4), 563-575.
- Likert, R. (1932). A technique for the measurement of attitudes. *Archives of Psychology*, 140(22), 44-53.
- Loewenthal, K. M. (2001). *An introduction to psychological tests and scales (2nd ed.)*. Sussex,UK: Psychology Press Ltd.
- Lorenzo-Seva, U. (1999). Promin: A method for oblique factor rotation. *Multivariate Behavioral Research*, 34(3), 347-365.
- Lorenzo-Seva, U., & Ferrando, P. J. (2013). FACTOR 9.2: A comprehensive program for fitting exploratory and semiconfirmatory factor analysis and IRT models. *Applied Psychological Measurement*, 37(6), 497–498.
- Lounsbury, J. W., Gibson, L. W., & Saudargas, R. A. (2006). In F. T. L. Leong, & J. T. Austin (Eds.). *The psychology research handbook: A guide for graduate students and research assistants* (2nd Ed. pp. 125–146). Thousand Oaks, California: Sage Publications.
- Magnusson, D. (1967). *Test theory*. Reading, MA: Addison-Wesley Pub. Co.
- Mardia, K. V. (1970). Measures of multivariate skewness and kurtosis with applications. *Biometrika*, 57(3), 519-530.
- Messick, S. (1989). Validity. In L. Linn (Ed.), *Educational Measurement* (3rd ed., pp. 13-103). New York, NY: Macmillan.
- Messick, S. (1995). Validity of psychological assessment: Validation of inferences from persons' responses and performances as scientific inquiry into score meaning. *American Psychologist*, 50(9), 741-749.
- Morey, L. C. (2003). Measuring personality and psychopathology. In Schinka, J. A., Velicer, W. F., & Weiner, I. B. (Eds.). *Handbook of psychology*, (Volume 2: Research methods in psychology). Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.
- Muthén L. K., & Muthén B. O. (2012). *Mplus Users Guide (19982012)*. (7th ed.) Los Angeles, CA.
- Nunnally, J. C., & Bernstein, I. H. (1994). *Psychometric theory (3rd ed.)*. New York, NY: McGraw-Hill.
- O'Connor, B. P. (2000). SPSS and SAS programs for determining the number of components using parallel analysis and Velicer's MAP test. *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers*, 32 (3), 396-402.
- Orçan, F. (2018). Açıklayıcı ve doğrulayıcı faktör analizi: İlk hangisi kullanılmalı. *Eğitimde ve Psikolojide Ölçme ve Değerlendirme Dergisi*, 9(4), 413-421.
- Price, L. R. (2016). *Psychometric methods: Theory into practice*. New York, NY: Guilford Publications.
- R Core Team (2021). R: A language and environment for statistical computing. *R Foundation for Statistical Computing*, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>
- Ruel, E., Wagner III, W. E., & Gillespie, B. J. (2015). *The practice of survey research: Theory and applications*. Thousand Oaks, California: Sage Publications.
- Saville, P., & MacIver, R. (2017). A very good question? In B. Cripps (Ed.), *Psychometric testing: Critical perspectives* (pp. 29-42). West Sussex, UK: John Wiley & Sons, Inc.
- Schmitt, T. A. (2011). Current methodological considerations in exploratory and confirmatory factor analysis. *Journal of Psychoeducational Assessment*, 29(4), 304-321.
- Streiner, D. L., Norman, G. R., & Cairney, J. (2015). *Health measurement scales: A practical guide to their development and use*. Oxford, UK: Oxford University Press.
- Şen, S. (2020). *Mplus ile yapısal eşitlik modellemesi uygulamaları*. Ankara: Nobel Akademik Yayıncılık.
- Tabachnick, B. G., & Fidell, L. S. (2013). *Using multivariate statistics*. Boston, MA: Pearson.
- Taherdoost, H. (2019). What is the best response scale for survey and questionnaire design; review of different lengths of rating scale / attitude scale / Likert scale. *International Journal of Academic Research in Management*, 8(1), 1-10.

- Tavşancıl, E. (2018). *Tutumların ölçülmesi ve SPSS ile veri analizi*. Ankara: Nobel Akademik Yayıncılık.
- Thurstone, L. L. (1927). Three psychophysical laws. *Psychological Review*, 34(6), 424-432
- Timmerman, M. E., & Lorenzo-Seva, U. (2011). Dimensionality assessment of ordered polytomous items with parallel analysis. *Psychological Methods*, 16(2), 209-220.
- Terzi, R. (2019). Nicel veri toplama teknikleri. S. Şen (Ed.), ve İ. Yıldırım (Ed.), *Eğitimde araştırma yöntemleri* (ss. 357-384). Ankara: Nobel Akademik Yayıncılık.
- Turgut, M. F. (1987). *Eğitimde ölçme ve değerlendirme metotları (5. Basım)*. Ankara: Saydam Matbaacılık.
- Türk Dil Kurumu (2011). *Türkçe sözlük*. Ankara: Türk Dil Kurumu Yayınları.
- Van Blerkom, M. (2009). *Measurement and statistics for teachers*. Newyork, NY: Routledge.
- Yaratan, H. (2020). *Sosyal bilimler için temel istatistik: SPSS uygulamalı*. Ankara: Anı Yayıncılık
- Yeşilyurt, S., ve Çapraz, C. (2018). Ölçek geliştirme çalışmalarında kullanılan kapsam geçerliği için bir yol haritası. *Erzincan Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 20(1), 251-264.

23. BÖLÜM

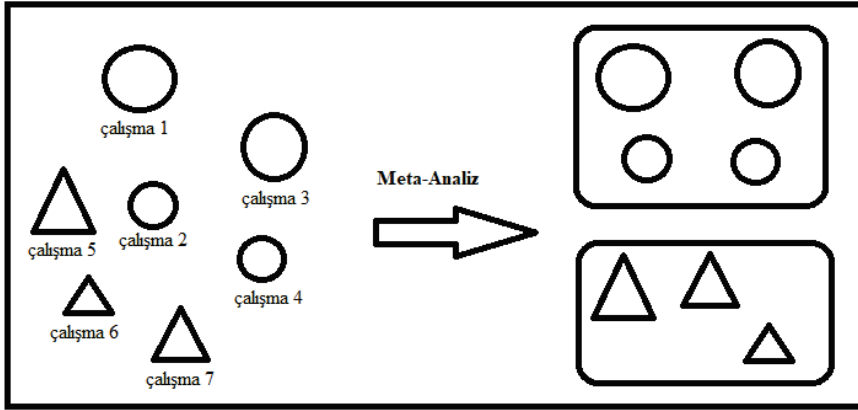
META-ANALİZ

İbrahim Yıldırım, Erkan Atalmış

Bu bölüm üç kısımdan oluşmaktadır. İlk kısımda öncelikle meta-analiz çalışmalarına neden gerek duyulduğu örneklerle açıklanacaktır. İkinci kısımda ise meta-analiz çalışmasının teorik çerçevesine ilişkin açıklamalar yapılacaktır. Diğer bir ifade ile meta-analiz çalışması yaparken uygulanacak adımlar detaylı bir şekilde örneklerle ve matematiksel formüllerle desteklenerek anlatılacaktır. Son bölümde ise ikinci kısımda anlatılan teorik bilgilerin açık kaynak kodlu bir istatistik yazılımı olan JASP ile nasıl yapılacağı gerçek veri setleri kullanılarak anlatılacaktır.

23.1. NEDEN META-ANALİZ?

Akademik alanyazında farklı çalışmalar yürütülebildiği gibi benzer temada da çalışmalar yürütülmektedir. Birincil çalışmaların sayısının artması çalışmalar arasındaki farklılıkları da ortaya çıkarmaktadır. Sonrasında bu çalışmaların geleneksel yöntemlerle özetlendiği derleme türü çalışmalar yürütülmeye başlamıştır. Sistematik derleme türlerinden olan ve ilk kez Glass (1976) tarafından ortaya atılan meta-analiz çalışmaları ise belirli bir alandaki nicel çalışmaların bulgularını bir araya getirerek analiz edilmesine olanak sağlayan bir yaklaşım olarak karşımıza çıkmıştır (Borenstein vd., 2009). Böylelikle geleneksel literatür taramasından farklı olarak bulguların istatistiksel olarak özetlenmesini ve ilgili konu ile ilgili büyük resmin ortaya çıkmasını sağlar. Şekil 23.1 bir meta-analiz çalışmasının farklı çalışmaların birleşimi olduğunu göstermektedir.



Şekil 23.1. Meta-analiz gösterimi

Şekil 23.1 incelendiğinde çalışmalarda “çember” ve “üçgen” şekilleri ayrı ayrı bir araya getirilerek gruplandırılmış, aynı gruba dâhil edilmemiştir. Bu durum meta-analiz sürecinde önceki çalışmaların bulgularını birleştirirken aynı birimlerin (araştırma soruları, analiz vb.) kullanılmasını göstermektedir. Örneğin “spor ile akademik başarı arasındaki ilişkiyi” araştıran

intercept (kesen) değeri dâhil tüm değişkenlerin p değerlerinin .05'ten büyük olması dolayısıyla modelde istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmektedir. Nitekim burada kukla değişken atanması dolayısıyla kesen değeri Anadolu Lisesi verisini temsil etmektedir. Burada kurulan modelin ve modele dâhil olan değişkenlerin istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar vermesi durumunda yorumlamalar geleneksel regresyon analizinde yapıldığı şekilde yapılabilecektir. Alt grup analiz raporlama örneği için Yıldırım ve Şen (2019), meta-regresyon için ise Yıldırım (2021) incelenebilir.

ÖZET

Birincil çalışmaların sonuçlarını istatistiksel yöntemlerle birleştirmeyi amaçlayan meta-analiz çalışmaları büyük resmin görülmesi bakımından önem arz etmektedir. Meta-analiz çalışmaları belirli bir odak noktasında yayımlanan tüm çalışmalara ulaşarak onların genel karakteristiklerini ve aralarındaki farklılığın kaynağını ortaya koyması bakımından da alanyazına önemli katkı sunma potansiyeline sahiptir. Temel anlamda üç farklı veri türü ile meta-analiz çalışmaları yürütülebilmektedir. İlk olarak nedensel karşılaştırma (kadın erkek karşılaştırması vb.) veya deneysel çalışma (deney kontrol grubu karşılaştırması) verileri aracılığı ile standartlaştırılmış ortalama farkı (ör. Cohen d) hesaplanarak meta-analizler yürütülebilir. İkinci olarak iki değişken arasındaki Pearson korelasyonuna dayalı (öğretmenlerin teknopedagojik yeterlikleri ile mesleki motivasyonları artasındaki ilişki) veriler sunan araştırmalar için Fisher z hesaplanarak meta-analizler yürütülebilir. Üçüncü olarak ise anksiyete görülen/görülmeyen ve obez olan/olmayan şeklinde iki adet iki kategori içeren veriler üzerinden de *olasılık oranı* hesaplanarak meta-analiz çalışmaları yürütülebilir. Bu çalışmalardan elde edilen ortalama etki büyüklüğü değerinin geçerliliği yayım yanlılığı analizleri ile sınanmalıdır. Ayrıca elde edilen ortalama etki büyüklüğü değerinin farklılaşmasına kaynaklık eden değişkenlerin etkileri ise alt grup karşılaştırması ve meta-regresyon analizleri ile tespit edilmeye çalışılabilir. Alt grup karşılaştırmasında sınıflama ve sıralama değişkenleri için analog ANOVA testi, sürekli değişkenler için ise meta-regresyon tercih edilmelidir. Burada bahsedilen istatistiklerin tamamı açık kaynak kodlu bir yazılım olan JASP ile yürütülmüş ve raporlamanın nasıl yapılacağı açıklanmıştır.

KAYNAKÇA

- Amiri, S., & Behzad, S. (2019). Obesity and anxiety symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatrie*, 33(2), 72-89.
- Atalmis, E. H., & Kose, A. (2018). Turkish prospective teachers' attitudes towards the teaching profession: a meta analysis study. *Journal of Measurement and Evaluation in Education and Psychology*, 9(4), 393-413.
- Ayaz, M. F. (2015). Probleme dayalı öğrenme yaklaşımının öğrencilerin fen derslerindeki akademik başarılarına etkisi: Bir meta-analiz çalışması. *Electronic Turkish Studies*, 10(3), 139-160.
- Borenstein, M., Hedges, L. V., Higgins, J. P. T., & Rothstein, H. R. (2009). *Introduction to meta-analysis*. West Sussex, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Bümen, N. T., & Özyayın, T. E. (2013). Changes on teacher self-efficacy and attitudes towards teaching profession from candidacy to induction. *Education and Science*, 38(169), 109-125.
- Çam, E. ve Üstün, A. (2016). Öğretmenlerin Mesleki Tutumları ile Yaşam Boyu Öğrenme Eğilimleri Arasındaki İlişki. *Hüit Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 9(1), 459-476.
- Çarkıt, E., ve Bacanlı, F. (2020) Kariyer olgunluğunda cinsiyet farklılıkları: Meta analiz çalışması. *Pamukkale Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 48, 84-104.
- Cohen J. (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. New York, NY: Routledge Academic
- Cüceoğlu-Önder, G. (2014). Attitudes of pre-service music teachers towards the teaching profession in Turkey. *Educational Research and Reviews*, 9(18), 703-710.
- Dalkıran, E., & Yıldız, G. (2016). Investigation of teaching profession attitudes of the music education department students. *Fine Arts*, 11(4), 153-160.
- Demeli, A., & Fındık, M. (2022). A meta-analysis of IBR and BVD diseases in Turkey. *Veteriner Hekimler Derneği Dergisi*, 93(2), 151-157.

- Dettori, J. R., Norvell, D. C., & Chapman, J. R. (2021). Seeing the forest by looking at the trees: how to interpret a meta-analysis forest plot. *Global Spine Journal, 11*(4), 614-616.
- Duval, S., & Tweedie, R. (2000). A nonparametric "trim and fill" method of accounting for publication bias in meta-analysis. *Journal of the American Statistical Association, 95*(449), 89-98.
- Egger, M., Smith, G. D., Schneider, M., & Minder, C. (1997). Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Bmj, 315*(7109), 629-634.
- Field, A. P., & Gillett, R. (2010). How to do a meta-analysis. *British Journal of Mathematical and Statistical Psychology, 63*(3), 665-694.
- Gedik, A., & Üstüner, M. (2017). Eğitim örgütlerinde örgütsel bağlılık ve iş doyumu ilişkisi: Bir meta analiz çalışması. *E-Uluslararası Eğitim Araştırmaları Dergisi, 8*(2), 41-57.
- Glass, G. V. (1976). Primary, secondary and meta-analysis of research. *Educational Researcher, 5*, 3-8.
- Hattie, J. (2009). *Visible learning: A synthesis of over 800 meta-analyses relating to achievement*. routledge.
- Hedges, L. V. (1981). Distribution theory for Glass's estimator of effect size and related estimators. *Journal of Educational Statistics, 6*, 107-128.
- Higgins, J. P., Thompson, S. G., Deeks, J. J., & Altman, D. G. (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. *British Medical Journal, 327*, 557-560.
- JASP Team (2023). *JASP (Version 0.17.1.0)*[Computer software]. <https://jasp-stats.org/>
- Karataş, S. ve Güleş, H. (2010). İlköğretim okulu öğretmenlerinin iş tatmini ile örgütsel bağlılığı arasındaki ilişki. *Uşak Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi, 3*(2), 74-89.
- Kaya, U. (2009). İlköğretim müfettişlerinin iş tatminleri ile örgütsel bağlılıkları arasındaki ilişki (İstanbul ili örneği). Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Maltepe Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul.
- Moher, D., Cook, D. J., Eastwood, S., Olkin, I., Rennie, D., Stroup, D. F., & Quorum Group. (1999). Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *The Lancet, 354*(9193), 1896-1900.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. G. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Annals of internal medicine, 151*(4), 264-269.
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., ... & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Systematic reviews, 10*(1), 1-11.
- Pehlivan, K. B. (2008). A study on the socio-cultural characteristics of classroom teacher candidates and their attitudes towards teaching profession. *Mersin University Education Faculty Journal, 4*(2), 151-168.
- Rosenthal, R. (1979). The file drawer problem and tolerance for null results. *Psychological Bulletin, 86*(3), 638-664.
- Rothstein, H. R., Sutton, A. J., & Borenstein, M. (Eds.). (2005). *Publication bias in metaanalysis: Prevention, assessment and adjustments*. West Sussex: John Wiley and Sons.
- Saçcan, A. (2013). Özel dershanelerde görev yapan öğretmenlerin iş tatminleri ve örgütsel bağlılıkları arasındaki etkileşim ile ilgili bir araştırma. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Uşak Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Uşak.
- Sağlam, A. Ç. (2008). Müzik öğretmenliği bölümü öğrencilerinin öğretmenlik mesleğine yönelik tutumları. *Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi, 5*(1), 59-69.
- Saracaloğlu, A. S., & Dursun, F. (2011). The relationship between classroom teacher candidates' attitudes towards teaching profession and learning strategies. *Education Sciences, 6*(3), 2328-2346.
- Sen S., & Yıldırım I. (2022). A Tutorial on How to Conduct Meta-Analysis with IBM SPSS Statistics. *Psych, 4*(4):640-667. <https://doi.org/10.3390/psych4040049>
- Şen, S. (2019). SPSS ile meta-analiz nasıl yapılır?, *Harran Maarif Dergisi, 4* (1), 21-49.
- Şen, S., & Yıldırım, İ. (2020). *CMA ile meta-analiz uygulamaları*. Ankara: Anı Yayıncılık.
- Stroup, D. F., Berlin, J. A., Morton, S. C., Olkin, I., Williamson, G. D., Rennie, D., . . . Thacker, S. B. (2000). Meta-analysis of observational studies in epidemiology: A proposal for reporting. *The Journal of the American Medical Association, 283*(15), 2008-2012.
- Tunca, A. (2022). Çocuk ve Ergenlerde Duygusal Zekanın Cinsiyete Göre İncelenmesi: Bir Meta-Analiz Çalışması. *Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi, 20*(2), 134-148.
- Ünal, K. ve Akay, C. (2017). Öğretmenlik mesleği ve yaşam boyu öğrenme: öğretmen adayları penceresinden. *Mersin Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi, 13*(3), 821-838.
- Yıldırım, A. B. (2021). The effect of exercise on the total number of BrdU+ cell counts in rats' hippocampal dentate gyrus: A meta-analysis study. *Brain Research, 1766*, 1-9.

- Yıldırım, İ., & Şen, S. (2019). The effects of gamification on students' academic achievement: A meta analysis study. *Interactive Learning Environments*, 29(8), 1301-1318.
- Yılmaz, K., Altinkurt, Y., & Yıldırım, H. (2015). The effects of gender, seniority and subject matter variables on teachers' organizational citizenship behaviors in Turkey: A meta-Analysis. *Eğitim ve Bilim*, 40(178), 285-304.

24. BÖLÜM

VERİ MADENCİLİĞİ

İlhan Koyuncu

Bu bölümde, günümüzde teknolojik gelişmelerle birlikte birçok alanda çok çeşitli amaçlarla kayıt altına alınan büyük veri yığınlarını incelemek amacıyla kullanılan veri madenciliği alanına yönelik temel düzeyde bilgilere ve çeşitli uygulamalara yer verilmiştir. Bölümde öncelikle, veri madenciliğinin ne olduğu ve hangi amaçlarla kullanıldığı üzerinde durulmuştur. Sonrasında, veri madenciliğinde veri analiz süreci, veri ve değişken tipleri, verilerin temizlenmesi, varsayımların incelenmesi, algoritma performansının test edilmesi, performans çıktılarının değerlendirilmesi ve uygun modelin seçilmesi alt başlıklarında ele alınmıştır. Üçüncü kısımda veri madenciliğinde sıklıkla kullanılan tahminleme yaklaşımları üzerinde durulmuştur. Bu alt başlıkta, tahminleme yaklaşımlarından sınıflandırma ve yordama (regresyon) tekniklerine ve örnek uygulamalarına WEKA (Hall vd., 2009) yazılımında yer verilmiştir. Dördüncü kısımda ise veri madenciliğinde sıklıkla kullanılan gözetimsiz öğrenme yaklaşımlarından olan kümeleme tekniklerine değinilmiş ve yine WEKA yazılımında örnek uygulamalar yapılmıştır. Bölüm sonunda ise araştırmacılara fikir vermesi açısından bu bölümde sözü edilen kavram ve tekniklere yönelik ayrıntılı okumaların yapılabileceği çalışmalara ve bölümün özetine yer verilmiştir.

24.1. GİRİŞ

Bilgi işlem teknolojilerindeki gelişmelerle birlikte günümüzde büyük veri yığınlarını incelemek, analiz etmek ve çıkarımlarda bulunmak önemli bir çalışma alanı hâline gelmiştir. Ekonomi, işletme, sağlık bilimleri, fen, mühendislik ve eğitim gibi birçok alanda büyük veri yapıları elde edilmektedir (Ranjan ve Malik, 2007). Örneğin, eğitim alanında ulusal ve uluslararası ölçekte birçok çalışma (TIMSS, PISA, PIRLS vb.) yapılmakta ve öğrencilerin bilişsel, duyuşsal ve psikomotor birçok özelliğinin yanında, aile, okul, öğretmen bağlamında çok çeşitli veri toplanmaktadır. Aynı zamanda, çevrimiçi öğrenme ortamları ile öğrencilere ait çok yönlü veri kayıt altına alınmaktadır. Benzer şekilde, öğretimin her düzeyinde öğrencilere ait her türlü bilgi kaydedilmektedir. Teknolojik gelişmelerle birlikte kayıt altına alınan verinin miktarı da katlanarak artmaktadır. Elde edilen bu verilerin doğru bir şekilde incelenmesi var olan durumun tespiti, sürecin planlanması ve alınacak kararların doğru ve yerinde olması açısından kritik öneme sahiptir. Bu nedenle, veri madenciliği, büyük ve karmaşık veri yapılarını incelemek amacıyla ortaya çıkmış, istatistik temelli bir alandır. Disiplinler arası bir alan olan veri madenciliği, çok farklı şekillerde tanımlanabileceği gibi genel anlamda, büyük miktardaki veriden bilgilerin ve işe yarar örüntülerin keşfedilmesi sürecidir (Han, Kamber ve Pei, 2011). Bilgisayar bilimleri, istatistik, yapay zekâ ve makine öğrenmesi veri madenciliğinin temelini oluşturur (Dunham, 2003). Makine öğrenmesi, bilgisayarların veriyi nasıl öğrendiği ve buna dayalı olarak nasıl karar verdiğiyle ilgilenir. Veri madenciliği ile makine öğrenmesi büyük benzerlikler taşır. Ancak, makine öğrenmesi modellerin doğruluğu ile ilgilenirken, veri madenciliğinde buna ek olarak büyük veride modellerin etkililiğine, karmaşık veri yapılarının nasıl ele alınacağına incelenmesine ve yeni metotların

Veri madenciliğinde kullanılan algoritmalar, **sınıflandırma**, **yordama (regresyon)**, **kümeleme** ve **birliktelik (association)** amacına yöneliktir. Sınıflandırma ve yordamada kullanılan veri, tahmin edilen değişkenin var olan değerleri üzerinden yeni değerler kestirdiğinden **gözetimli/danışmanlı öğrenme** yaklaşımları olarak ifade edilir. Kümeleme ve birliktelik analizi ise **gözetimsiz/danışmansız öğrenme** yaklaşımlarıdır. Bu öğrenme biçiminde tahmin edilen bir değişken bulunmazken verilen değişkenler arasındaki örüntüler keşfedilir.

Sınıflandırmada tahmin edilen değişken **nominal** ya da **iki kategorilidir (binary)**. En çok kullanılan başlıca sınıflandırma teknikleri, Bayes yöntemleri, en yakın komşuluk teknikleri (lazy), destek vektör makineleri, karar ağaçları, kural temelli (rule-based) sınıflandırma, yapay sinir ağları ve regresyon teknikleridir. Yordamada ise tahmin edilen değişken **sıralı (ordinal)** ya da **numeriktir**. Yordama işleminde kullanılan başlıca teknikler yapay sinir ağları, en yakın komşuluk, destek vektör makineleri, kural temelli öğrenme ve karar ağaçları teknikleridir. Kümeleme yaklaşımları ise hiyerarşik ve hiyerarşik olmayan şekilde sınıflandırılır. Başlıca hiyerarşik teknikler, **ayırıştırıcı (divisive)** ve **yığmacı (agglomerative)** iken hiyerarşik olmayan teknikler, **ayırma (partitioning)**, **yoğunluk tabanlı (density based)** ve **ızgara tabanlı (grid based)** yöntemlerdir.

Sınıflandırmada kullanılan model değerlendirme ölçüleri **doğruluk (accuracy)**, **hata oranı (error rate)**, **duyarlılık (sensitivity)**, **özelliklik (specificity)**, **kesinlik (precision)**, **çağırışım (recall)**, **F ölçüsü**, **Kappa uyumu**, **ROC (Receiver operating characteristic curve) eğrisinin** ve **kesinlik-çağırışım eğrisinin (Precision-recall curve [PRC])** altında kalan alandır. Yordamada kullanılan metrikler ise tahmin edilen değerler ile gerçek değerler arasındaki korelasyon katsayıları (**Pearson Momentler Çarpımı**, **Spearman'ın rho** ve **Kendall'ın tau**) ile bu değerler arasındaki farka dayalı olarak hesaplanan **ortalama mutlak hata (MAE)**, **kök ortalama kare hata (RMSE)**, **bağıl mutlak hata (RAE)** ve **kök bağıl kare hatadır (RRSE)**. Kümelemede ise sadece var olan veri yapısı üzerinden elde edilen **içsel ölçüler (kohezyon ve ayırma ölçüleri)** ve veri yapısının veride olmayan ve dışarıdan verilen sınıf üyeliklerine ne derece uyduğunun incelendiği **dışsal ölçüler (Rand indeksi)** model değerlendirmesinde kullanılmaktadır.

Model seçmede ise model değerlendirmede kullanılan metrikler için elde edilen değerler istatistiksel anlamlılık testleri ile karşılaştırılarak performansı en yüksek olan model seçilir. Burada kullanılan istatistikler, aynı veri setinde farklı yöntemlerin performansını karşılaştırmak için **bağımlı örneklem (paired sample) t testi** ve farklı veri setleri için **bağımsız örneklem (independent samples) t testi** tercih edilir. Algoritma sayısı ikiden fazla olduğunda bu test ile bu algoritmalar ikili olarak karşılaştırılabileceği gibi **varyans analizi** ile de karşılaştırma yapılabilmektedir. Karşılaştırılacak algoritmalara ait veri az ise veya normallik, varyansların homojenliği gibi temel varsayımlar karşılanmıyorsa, aynı veride iki algoritmayı karşılaştırmak için **Wilcoxon işaretli sıralar testi**, ikiden fazla algoritma için **Friedman testi** kullanılabilir. İki farklı veri seti için **Mann-Whitney U testi** ve ikiden fazla veri seti için **Kruskal-Wallis H testi** tercih edilebilir.

KAYNAKÇA

- Aha, D. & Kibler D. (1991). Instance-based learning algorithms. *Machine Learning*, 6:37-66.
- Akpınar, H. (2014). *Veri madenciliği veri analizi*. Papatya Yayınları.
- Alcalá-Fdez, J., Sanchez, L., Garcia, S., del Jesus, M. J., Ventura, S., Garrell, J. M., ... & Herrera, F. (2009). KEEL: a software tool to assess evolutionary algorithms for data mining problems. *Soft Computing*, 13, 307-318.
- Altunkaynak, B. (2022). *Veri madenciliği yöntemleri ve R uygulamaları*. Seçkin Yayıncılık.
- Berthold, M. R., Cebron, N., Dill, F., Gabriel, T. R., Kötter, T., Meinl, T., ... & Wiswedel, B. (2009). KNIME-the Konstanz information miner: version 2.0 and beyond. *ACM SIGKDD explorations Newsletter*, 11(1), 26-31.

- Bifet, A., Holmes, G., Kirkby, R., & Pfahringer, B. (2010). MOA: Massive online analysis. *The Journal of Machine Learning Research*, 99, 1601–1604.
- Blum, A. L. & Langley, P. (1997). Selection of relevant features and examples in machine learning. *Artificial Intelligence*, 97(1), 245–271.
- Bramer, M. (2020). *Principles of data mining* (4th edition). Springer-Verlag London Ltd.
- Branco, P., Torgo, L. & Ribeiro, R. (2015). A survey of predictive modelling under imbalanced distributions. arXiv preprint arXiv:1505.01658.
- Breiman, L. (2001). Random forests. *Machine Learning*, 45(1), 5-32.
- Chattamvelli, R. (2009). *Data mining methods*. Alpha Science International Ltd.
- Cleary, J. G. & Trigg, L. E. (1995). K*: An Instance-based learner using an entropic distance measure. In: *12th International Conference on Machine Learning*, 108-114.
- Cohen J. (1960). A coefficient of agreement for nominal scales. *Educational and Psychological Measurement* 20, 37-46.
- Coenen, F. (2011). Data mining: past, present and future. *The Knowledge Engineering Review*, 26(1), 25-29.
- Çokluk, Ö., Şekercioglu, G., & Büyükköztürk, Ş. (2014). *Sosyal bilimler için çok değişkenli istatistik: SPSS ve LISREL uygulamaları*. Pegem Akademi.
- Demsar, J., Curk, T., Erjavec, A., Gorup, C., Hocevar, T., Milutinovic, M., Mozina, M., Polajnar, M., Toplak, M., Staric, A., Stajdohar, M., Umek, L., Zagar, L., Zbontar, J., Zitnik, M., Zupan, B. (2013) Orange: Data Mining Toolbox in Python, *Journal of Machine Learning Research* 14(Aug): 2349–2353.
- Dunham, M. H. (2003). *Data mining introductory and advanced topics*. Pearson Education, Inc.
- Efron, B. (1983). Estimating the error rate of a prediction rule: Improvements on crossvalidation. *J. Amer. Stat. Ass.*, 78, 316–331.
- Egan, J. P. (1975). *Signal detection theory and ROC analysis*. Academic Press.
- Enders, C. K. (2010). *Applied missing data analysis*. Guilford press.
- Ersöz F. (2019). *Veri madenciliği teknikleri ve uygulamaları*. Seçkin Yayıncılık.
- Fayyad, U., Piatetsky-Shapiro, H. and Smyth, P. (1996). The KDD process for extracting useful knowledge from volumes of data. *Communications of the ACM*, 39(11), 27-34.
- Fleiss, J.L. (1971). Measuring nominal scale agreement among many raters. *Psychological Bulletin* 76(5), 378-382.
- Graham, J. W. (2012). *Missing data: Analysis and design*. Springer Science & Business Media.
- Hall, M., Frank, E., Holmes, G., Pfahringer, B., Peter, R., & Witten, I. H. (2009). The WEKA data mining software: An update. *SIGKDD Explorations* 11(1), 10-18.
- Hämäläinen, W. & Vinni, M. (2011). Classifiers for educational technology. In C. Romero, S. Ventura, M. Pechenizkiy, R.S.J.d. Baker (Eds.), *Handbook of educational data mining* (pp. 54-74). CRC Press.
- Han, J., Pei, J. & Kamber, M. (2011). *Data mining: Concepts and techniques*. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier.
- Hand, D., Mannila, H. & Smyth, P. (2001). *Principles of data mining*. Massachusetts Institute of Technology.
- Hofmann, M., & Klinkenberg, R. (Eds.). (2016). *RapidMiner: Data mining use cases and business analytics applications*. CRC Press.
- Ibarguren, I., Pérez, J. M., Muguerza, J., Gurrutxaga, I., & Arbelaitz, O. (2015). Coverage-based resampling: Building robust consolidated decision trees. *Knowledge Based Systems*, 79, 51-67. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.knosys.2014.12.023>.
- Kantardzic, M. (2011). *Data mining: concepts, models, methods, and algorithms*. John Wiley & Sons.
- Kaya, M., & Özel, S. A. (2014). Açık kaynak kodlu veri madenciliği yazılımlarının karşılaştırılması. *Akademik Bilişim*, 1-8.
- Kohavi, R. (1995) The Power of Decision Tables. In *8th European Conference on Machine Learning*, 174-189.
- Koyuncu, I. (2016). Verilerin çok değişkenli istatistiksel analizlere hazırlanması. In C. O. Guzeller (Ed.), *Herkes için çok değişkenli istatistik* (s. 1–56). Maya Akademi.
- Lachenbruch, P. A. & Mickey, M. R. (1968). Estimation of error rates in discriminant analysis. *Technometrics*, 10(1), 1-11.
- Landis, J. R. & Koch, G. G. (1977). The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 33, 159-174.
- Larose, D. T. (2004). K-nearest neighbor algorithm. In Larose, D.T. and Larose, C.D. (Eds.), *Discovering knowledge in data: An introduction to data mining* (pp. 90-106). John Wiley and Sons, Inc.. doi: 10.1002/0471687545.ch5.
- Larose, D. T. & Larose, C. D. (2014). *Discovering knowledge in data: An introduction to data mining* (Vol. 4). John Wiley & Sons.

- Little, R. J., & Rubin, D. B. (2019). *Statistical analysis with missing data* (Vol. 793). John Wiley & Sons.
- Liu, H. & Motoda, H. (2001). *Feature extraction, construction and selection: A data mining perspective*. Boston: Kluwer Academic Publishers.
- Liu, H., & Yu, L. (2005). Toward integrating feature selection algorithms for classification and clustering. *IEEE Transactions on Knowledge and Data Engineering*, 17(4), 491-502.
- Ma E. W. M. & Chow, T. W. S. (2004). A new shifting grid clustering algorithm. *Pattern Recognition*, 37(3), 503-514.
- Mertler, C. A. & Vannatta, R. A. (2005). *Advanced and multivariate statistical methods: Practical application and interpretation* (3rd ed.). Pyrczak Publishing.
- Michie, D., Spiegelhalter, D.J. & Taylor, C.C. (1994). *Machine learning, neural and statistical classification*. Ellis Horwood Limited.
- Nisbet, R., Elder IV, J. & Miner, G. (2009). *Handbook of statistical analysis and data mining applications*. Academic Press.
- Olson, D. L., & Wu, D. (2017). *Predictive data mining models*. Springer Singapore.
- Quinlan, R. J. (1992). Learning with continuous classes. In: *5th Australian Joint Conference on Artificial Intelligence*, Singapore, 343-348.
- Özkan, Y. (2020). *Veri madenciliği yöntemleri*. Papatya Yayıncılık Eğitim.
- Ranjan, J. & Malik, K. (2007). Effective educational process: A data mining approach. *VINE*, 37(4), 502-515.
- Rijsbergen C. V. (1979). *Information retrieval* (2nd edition). Butterworth: Boston.
- Silahtaroglu, G. (2013). *Veri madenciliği*. Papatya Yayınları.
- Sumathi, S. & Sivanandam, S. N. (2006). *Introduction to data mining and its applications* (Vol. 29). Springer.
- Tabachnick, B. G. & Fidell, L. S. (2013). *Using multivariate statistics* (6th edition). Pearson, Boston.
- Wang, Y. & Witten I. H. (1997). Induction of model trees for predicting continuous classes. In *Poster papers of the 9th European Conference on Machine Learning*.
- Williams, G. J. (2011). *Data mining with Rattle and R: The art of excavating data for knowledge discovery*. New York: Springer-Verlag.
- Ye, N. (2003). *The handbook of data mining*. CRC Press.
- Yıldız, M., & Şeker, Ş. E. (2016). Veri madenciliği araçları (Data mining tools). *YBS Ansiklopedi*, 3(4), 10-19.
- Zaki, M. J. & Meira Jr, W. (2020). *Data mining and machine learning: Fundamental concepts and algorithms*. Cambridge University Press.

25. BÖLÜM

SOSYAL AĞ ANALİZİ

Ali O. İlhan

Bu bölümün amacı sosyal bilimlerde birbirinden farklı pek çok araştırma sorusunun cevaplanmasında kullanılacak bir metot olan sosyal ağ analizine (SAA) bir giriş yapmaktır. Bölümün hedef kitlesi SAA hakkında çok fazla bir tecrübe ve bilgi sahibi olmayan ancak belki de nereden başlayacağını bilemeyen okurlardır. Bölüm yazılırken, R programlama dili kullanılarak görece basit uygulamalar üzerinden SAA'ya dair temel kavramların pekiştirilmesi amaçlanmıştır. Bu giriş yapılırken özellikle temel ağ kavramları ve betimsel ağ analizi konularının üzerinde durulacak, betimsel ağ analizinin önemli bir parçası olan ağ görselleştirme ise ayrıca vurgulanacaktır.

25.1. SOSYAL AĞ ANALİZİNE GİRİŞ

Sosyal ağ analizi ilişkisel kavram ve süreçleri öne çıkaran interdisipliner bir nicel araştırma yöntemi ve teoriler bütünüdür (Wasserman ve Faust, 1994). Sosyal ağ analizi, yapıların (structures) aktörlerin failliği (agency) üzerindeki etkileri ve oluşturduğu kısıt ve olanakları öne çıkaran, veri ve metot tartışmalarının ötesinde derin teorik tartışmalar içeren ve sosyal meselelere başka bir gözle bakmamızı sağlayan bir üst-çerçeve (meta-framework) (Light ve Moody, 2020). Bu açıdan bakıldığında sosyal ağ analizine sadece bir araştırma yöntemi demek büyük bir haksızlık olacaktır.

Sosyal yapıları oluşturan aktörlerin birbirlerinden koşullu bağımsızlıkları (conditional independence) ön kabulü üzerinde temellenen çoğu klasik istatistiksel yöntemin aksine, SAA için bu aktörlerin arasındaki etkileşimleri ve karşılıklı bağılıkları modellemek esastır (Scott ve Carrington, 2011). SAA'nın diğer bir avantajı da görece basit sorular kullanılarak elde edilen verilerle ve klasik istatistiksel yöntemlere göre çok daha küçük örneklerle ve her zaman rassal örnekleme gerektirmeyen yapısıyla oldukça detaylı matematiksel analizlerin yapılabilmesine olanak vermesidir.

SAA ve ağ bilimi (network science) kökenleri matematik, antropoloji, sosyoloji ve psikoloji gibi pek çok farklı alanda olan, oldukça interdisipliner bir alandır. Kolaylıkla “şu tarihte şu kişi tarafından bulundu, ilk kez kullanıldı” demek mümkün olmasa da Barnes (1969), Bavelas (1948), Cartwright ve Gleason (1966), Moreno ve Jennings (1938), Mitchell (1969) ve Newcomb (1961) gibi araştırmacıların çalışmalarına kadar izi sürülebilir.

SAA seçkinlerin karar verme mekanizmaları (Laumann vd., 1977), inanç sistemleri (Erickson, 1988), caz müzisyenleri (Heckatort ve Jeffri, 2001) ve ortak yazarlık pratikleri (İlhan ve Oğuz, 2019) gibi pek çok farklı konunun incelenmesi için sosyal bilimciler tarafından kullanılmıştır. Ancak özellikle son 20 yılda artan dijitalleşme ile dünya eskisinden çok daha bağlı hâle gelmiş, internet ve sosyal medyanın yaygınlaşması ile sosyal ağ kavramının önemi ve bu yöntem ve teoriler bütününe olan ihtiyaç gittikçe artmıştır (Light ve Moody, 2020). Bilgisayarların artan hesaplama gücü ve büyük veri setlerine ulaşımın da kolaylaşması bu trendleri desteklemektedir.

Daha önce de belirtildiği üzere, sosyal ağ analizinde vurgu ilişkisellik ve bağlantılardadır. Bu yüzden, sorulan araştırma soruları ve kullanılan teorik çerçeveler de buna göre şekillenmektedir. Bir örnek üzerinden gidecek olursak, homofili (homophily) kavramı ve

Tablo 25.3. Çeşitli ağ ölçütleri içeren tablo, İlhan ve Oğuz'dan (2019) uyarlanmıştır

	Tüm Ağ				Alt Ağ			
	Tüm Dğümler	İzole Dğümler Hariç	Ana Komponent	Ana Aktörler	Tüm Dğümler	İzole Dğümler Hariç	Ana Komponent	Ana Aktörler
Dğümler	16797	15794	3168	540	6929	6246	798	265
Yoğunluk	0.0002	0.0002	0.0017	0.0088	0.0004	0.0005	0.0062	0.0163
Komponent Sayısı	3590	2767	1	115	2038	1355	1	59
Ana Komponent Büyüklüğü	3168	3168	3168	177	798	798	798	95
Ana Komponent% İkinci koponent büyüklüğü	18.86	20.06	100.00	32.78	11.52	12.78	100.00	35.85
Derece Merkeziliği %	355	355	N/A	57	130.00	130	N/A	13
Ortalama Derece Merkeziliği	0.32	0.34	1.66	2.09	0.42	0.46	3.40	5.56
Arasındalık Merkeziliği %	3.63	3.81	5.43	4.73	2.80	3.11	4.93	4.32
Ortalama normalize arasındalık merkeziliği	1.36	1.51	38.14	4.37	0.59	0.73	43.97	6.27
	2.57E-05	2.99E-05	0.0038	0.0013	1.67E-05	2.28E-05	0.0106	0.0022

ÖZET

Bu bölümde betimsel SAA'nın temellerine çeşitli R uygulamaları üzerinden bir giriş yapılmıştır. Sırasıyla sosyal ağ analizinin kullanıldığı alanlar, temel ağ kavramları, sosyal ağ verisinin depolanma şekilleri (sosyomatris ve bağlantı listeleri), çizgeler, betimsel ağ analizine giriş, merkezilik ve önemli düğümler ve ağ uyumu (klikler, k-çekirdekler ve topluluk analizi algoritmaları) konuları ele alınmıştır.

Başlangıçta da bahsedildiği üzere, SAA istatistiki yöntemlerden oldukça farklı, çok geniş ve interdisipliner bir alandır. Bu mütevazı girişin en temel amacı okuyucuda bu konuda bir merak uyandırarak, ilgilenen araştırmacıların konuya R yazılımını kullanarak kolay bir başlangıç yapabilmesini sağlamaktır.

TEŞEKKÜR

Bu bölümün ilk versiyonunu okuyarak çok değerli ve yapıcı eleştiriler veren Prof. Dr. Hasan Güçlü'ye ve her aşamada sabırla ufuk açıcı yorum ve geribildirimde bulunan, pek çok bölümden oluşan akademik bir kitabı derlemek gibi hakkıyla yapılması zor bir işin inanılmaz bir özveri ve profesyonellekle yapan Doç. Dr. İbrahim Yıldırım ve Doç. Dr. Sedat Şen'e en içten teşekkürlerimi sunmak isterim.

KAYNAKÇA

- Barnes, J. A. (1969). Graph theory and social networks: A technical comment on connectedness and connectivity. *Sociology*, 3(2), 215–232.
- Bavelas, A. (1948). A mathematical model for group structures. *Applied Anthropology*, 7(3), 16–30.
- Burger, J., Isvoranu, A. M., Lunansky, G., Haslbeck, J., Epskamp, S., Hoekstra, R. H., ... & Blanken, T. F. (2022). Reporting standards for psychological network analyses in cross-sectional data. *Psychological Methods*.
- Cartwright, D., & Gleason, T. C. (1966). The number of paths and cycles in a digraph. *Psychometrika*, 31(2), 179–199.
- Erickson, B. (1988). The relational basis of attitudes. In B. Wellman & S. D. Berkowitz (Eds.), *Social structures: A network approach* (ss. 99–121). Cambridge University Press.
- Hanneman, R. A., & Riddle, M. (2011). Concepts and measures for basic network analysis. In J. Scott & P. J. Carrington (Eds.), *The SAGE handbook of social network analysis* (1st ed., ss. 340–369). SAGE Publications Ltd.

- Heckathorn, D. D., & Jeffri, J. (2001). Finding the beat: Using respondent-driven sampling to study jazz musicians. *Poetics*, 28(4), 307–329.
- Ilhan, A. O., & Oguz, M. C. (2019). Collaboration in Design Research: An Analysis of Co-Authorship in 13 Design Research Journals, 2000–2015. *The Design Journal*, 22(1), 5–27.
- Kolaczyk, E. D., & Csárdi, G. (2020). *Statistical analysis of network data with R* (2nd ed. 2020). Springer.
- Lancichinetti, A., & Fortunato, S. (2009). Community detection algorithms: A comparative analysis. *Physical Review E*, 80(5), 056117.
- Laumann, E. O., Marsden, P. V., & Galaskiewicz, J. (1977). Community-Elite influence structures: Extension of a network approach. *American Journal of Sociology*, 83(3), 594–631.
- Light, R., & Moody, J. (Eds.). (2020). *The Oxford handbook of social networks* (1st ed.). Oxford University Press.
- Luke, D. (2015). *A user's guide to network analysis in R* (1st ed.). Springer.
- McPherson, M., Smith-Lovin, L., & Cook, J. M. (2001). Birds of a feather: Homophily in social networks. *Annual Review of Sociology*, 27(1), 415–444.
- Mitchell, J. C. (1969). *The concept and use of social networks*. Bobbs-Merrill.
- Moody, J. (2001). Race, school integration, and friendship segregation in America. *American Journal of Sociology*, 107(3), 679–716.
- Moreno, J. L., & Jennings, H. H. (1938). Statistics of social configurations. *Sociometry*, 1(3/4), 342–374.
- Newcomb, T. M. (1961). *Acquaintance process*. Holt, Rinehart and Winston.
- Scott, J., & Carrington, P. J. (Eds.). (2011). *The SAGE handbook of social network analysis* (1st ed.). SAGE Publications Ltd.
- Wasserman, S., & Faust, K. (1994). *Social network analysis: Methods and applications*. Cambridge University Press.
- Zachary, W. W. (1977). An Information flow model for conflict and fission in small groups. *Journal of Anthropological Research*, 33(4), 452–473.

26. BÖLÜM

BAYESYEN VERİ ANALİZİNE GİRİŞ

Ergün Kara

‘Bayes istatistik sağduyunun rakamlarla ifade edilmesidir.’

Bu bölüm kitabın bu kısmına kadar okuduğunuz bütün analizlerin alternatifi olan bir istatistik ekolü ile ilgilidir. Bu bölümde Bayesyen istatistiğin temel felsefesi, klasik ve Bayesyen yöntemler arasındaki farklılıklar, Bayesyen yaklaşımın güçlü ve zayıf yanlarına değinilecektir. Bayesyen veri analizinin özünde ne olduğu ve genel olarak nasıl uygulandığı işlenecektir. Burada vurgulanması gereken ana nokta, Bayesyen veri analizinin, belli bir kesime hitap eden gelişmiş bir istatistik konusu olmaktan ziyade, klasik veya geleneksel yaklaşıma etkili alternatif istatistik okulu olduğudur.

26.1. GİRİŞ

Artan teknolojik ve metodolojik gelişmeler ile günümüzde istatistiksel problemlerin çözümü için daha karmaşık modeller oluşturulmakta ve verinin modeli en iyi yansıtan sonucuna ulaşılabilir. İstatistiksel bir karar verilirken klasik yaklaşımda, p -değeri temel karar verici olmaktadır. P değerinin yanlış kullanımı, yorumlamada getirdiği zorluklar ve yaşanan tekrarlanabilirlik krizinin de bir parçası olması sebebiyle son yıllarda analizlerde kullanımı sorgulanır olmuştur (Baker, 2015; Nosek ve Errington, 2017). İstatistiksel parametre tahmininde klasik (frekansçı) istatistiğe alternatif olarak Bayesyen istatistik, model seçimlerinde ve hipotez testlerinde alternatif olarak öne çıkmaya başlamıştır.

Bayesyen veri analizi şimdiye kadar neden yaygın olarak kullanılmadı sorusu sorulabilir. Öncelikle bilgisayar teknolojisi ve hesaplama tekniklerindeki gelişmeler Bayesyen yöntemlerin çok karmaşık analizler için kullanılmasına olanak sağlamıştır. Diğer yandan Bayesyen yöntemlerin, geleneksel olarak öğretilen klasik istatistikten farklı olduğu göz önüne alındığında, birçok araştırmacının Bayesyen yöntemlerin temellerini öğrenme fırsatı olmamakta, bu da Bayesyen veri analizini pratikte kullanmayı daha zor hâle getirmektedir.

Bölüm boyunca Bayesyen yaklaşımın temel felsefesi, tarihi arka planı ve sürecin oluşumunda katkıda bulunanlara yer verilmiştir. Temel kavramlara değinilerek, her bir kavramın Bayesyen yaklaşım için ne anlama geldiği açıklanmıştır. Ayrıca Bayesyen yaklaşım için önemli bir konu olan önsel dağılımlar (prior distributions), sonsal dağılımlar (posterior distributions) ve önsel dağılımın belirlenmesi sorununa değinilmiştir. Son olarak bir örnek uygulama sunulmuştur. Bölüm boyunca “**Bayesyen**”, “Bayes görüşüne ait” anlamında kullanılmıştır.

26.2. BAYESYEN İSTATİSTİĞİN TEMEL FELSEFESİ VE GELİŞİM SÜRECİ

Bayesyen yaklaşım, bilimsel karar verme sürecinde olasılık gibi oldukça önemli bir kavrama dayanmaktadır. 1783’te Thomas Bayes tarafından ortaya atılan öznel olasılık kavramından doğduğuna inanılan yaklaşım, Bayes teoremine dayandığı için Bayesyen yaklaşım ismini almıştır. Bayesyen yaklaşımın uygulamasında önsel dağılım kullanılarak elde edilen sonsal dağılımlar kullanıldığından uzun yıllar uygulama aşamasında zorluklar yaşanmıştır. Sonsal dağılımların elde edilmesi uzun zaman almaktadır. Yüksek boyutlu integrallerin kullanılması sebebiyle genel kullanımı yaygınlaşmamıştır. Ancak Markov Zinciri Monte Carlo yöntemleri (MCMC) Metropolis-Hasting algoritması, Gibbs örnekleme algoritması ve gelişen hesaplama teknolojileri sayesinde bu yaklaşım öncelikle fizik alanında

KAYNAKÇA

- Andrews, M., & Baguley, T. (2013). Prior approval: The growth of Bayesian methods in psychology. *British Journal of Mathematical and Statistical Psychology*, 66(1), 1-7.
- Arbuckle, J. L. (2019). Amos (Version 26.0) [Computer Program]. Chicago: IBM SPSS.
- Baker, M. (2015). Over half of psychology studies fail reproducibility test. *Nature*, 27, 1-3.
- Benjamin, D. J., Berger, J. O., Johannesson, M., Nosek, B. A., Wagenmakers, E. J., Berk, R., ...& Johnson, V. E. (2018). Redefine statistical significance. *Nature human behaviour*, 2(1), 6-10.
- Bürkner, P. C. (2017). brms: An R package for Bayesian multilevel models using Stan. *Journal of statistical software*, 80(1), 1-28.
- Chambers, C. D., Feredoes, E., Muthukumaraswamy, S. D., & Etchells, P. (2014). Instead of" playing the game" it is time to change the rules: Registered Reports at AIMS Neuroscience and beyond. *AIMS neuroscience*, 1(1), 4-17.
- Coleman, M., & Briggs, A. R. (Eds.). (2002). *Research methods in educational leadership and management*. Sage.
- De Freitas, N., & Gordon, N. J. (2001). *Sequential Monte Carlo methods in practice* (Vol. 1, No. 2, p. 2). A. Doucet (Ed.). Springer.
- Demirhan, H. (2004). *Bayesian estimation of parameters and expected cell frequencies in logarithmic linear models*. [Unpublished Master of Science Thesis] Hacettepe University.
- Depaoli, S. (2021). *Bayesian structural equation modeling*. Guilford Publications.
- Dienes, Z., & Mclatchie, N. (2018). Four reasons to prefer Bayesian analyses over significance testing. *Psychonomic bulletin & review*, 25, 207-218.
- Doğan, M. (2017). *Bayesyen yapısal eşitlik modellemesi: teknoloji kabul modeli uygulaması*. Doktora Tezi, (Yayımlanmamış), ESOGÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Ekici, O. (2005). *Bayesyen regresyon ve WinBUGS ile bir uygulama*. Yüksek Lisans Tezi (Yayımlanmamış), İstanbul Üniversitesi. Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Ekici, O. (2009). İstatistikte Bayesyen ve Klasik Yaklaşımın Kavramsal Farklılıkları. *Balıkesir Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 12(21), 89-101.
- Etz, A., & Vandekerckhove, J. (2016). A Bayesian perspective on the reproducibility project: Psychology. *PLoS one*, 11(2), e0149794.
- Gasım, N. (2013). *Bayesyen model ile doğrusal regresyon modellerinin karşılaştırılması üzerine bir uygulama*. Doktora Tezi, (Yayımlanmamış), DEÜ. Sosyal Bilimleri Enstitüsü.
- Gelfand, A. E., Hills, S. E., Racine-Poon, A., & Smith, A. F. (1990). Illustration of Bayesian inference in normal data models using Gibbs sampling. *Journal of the American Statistical Association*, 85(412), 972-985.
- Geman, S., & Geman, D. (1984). Stochastic relaxation, Gibbs distributions, and the Bayesian restoration of images. *IEEE Transactions on pattern analysis and machine intelligence*, (6), 721-741.
- Gigerenzer, G. (2004). Mindless statistics. *The Journal of Socio-Economics*, 33(5), 587-606.
- Gigerenzer, G., Krauss, S., & Vitouch, O. (2004). *The null ritual*. The Sage handbook of quantitative methodology for the social sciences, 391-408.
- Gilks, W. R., & Roberts, G. O. (1996). Strategies for improving MCMC. *Markov chain Monte Carlo in practice*, 6, 89-114.
- Gill, J. (2002). *Bayesian methods: A social and behavioral sciences approach*. Chapman and Hall/CRC.
- Güner, A. (2014). *Bayesyen yaklaşımda eşenik aileleri önseli ile jeffreys önselinin karşılaştırılması*. Yüksek lisans Tezi (Yayımlanmamış). ESOGÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü).
- Haller, H., & Krauss, S. (2002). Misinterpretations of significance: A problem students share with their teachers. *Methods of Psychological Research*, 7(1), 1-20.
- Hastings, W. K. (1970). Monte Carlo sampling methods using Markov chains and their applications. *Biometrika* 57 (1), 97 – 109.
- Jackman, S. (2009). *Bayesian analysis for the social sciences* (Vol. 846). John Wiley & Sons.
- Jeffreys H (1961). *Theory of probability*, Oxford Classic Texts In The Physical Sciences, 3 edition. Oxford University Press.
- Karadağ, Ö. (2011). *Bayesçi hiyerarşik modeller*. Yüksek Lisans Tezi. (Yayımlanmamış), Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Kass RE, Raftery AE (1995). "Bayes factors." *Journal of the American Statistical Association*, 90(430), 773--795.
- Kneib, T., Heinzl, F., Brezger, A., Bové, D. S., & Klein, N. (2011). *BayesX: R utilities accompanying the software package BayesX*. R package version 0.2-5, URL [http://CRAN.R-project.org/package= BayesX](http://CRAN.R-project.org/package=BayesX).
- Koptur, Murat (2020). *Bayesçi İstatistiğe Giriş*. Preprint. DOI: 10.13140/RG.2.2.30359.93608/
- König, C., & van de Schoot, R. (2018). Bayesian statistics in educational research: a look at the current state of affairs. *Educational Review*, 70(4), 486-509.

- Kruschke, J. K., Aguinis, H., & Joo, H. (2012). The time has come: Bayesian methods for data analysis in the organizational sciences. *Organizational Research Methods*, 15(4), 722-752.
- Kumru, O. (1999). *Markov Zinciri Monte Carlo Yöntemleri*. Bilim Uzmanlığı Tezi (Yayımlanmamış). Hacettepe Üniversitesi. Fen Bilimleri Enstitüsü.
- LeSage, J. P. (1999). Applied econometrics using MATLAB. *Manuscript, Dept. of Economics, University of Toronto*, 154-159.
- Lee, M. D., & Wagenmakers, E. J. (2014). *Bayesian cognitive modeling: A practical course*. Cambridge university press.
- Lee, S. Y., & Song, X. Y. (2004). Evaluation of the Bayesian and maximum likelihood approaches in analyzing structural equation models with small sample sizes. *Multivariate behavioral research*, 39(4), 653-686.
- Lindley, D. V. (1983). Theory and practice of Bayesian statistics. *Journal of the Royal Statistical Society. Series D (The Statistician)*, 32(1/2), 1-11.
- Martino, S., & Riebler, A. (2019). *Integrated nested laplace approximations (inla)*. arXiv preprint arXiv:1907.01248.
- McGrayne, S. B. (2011). *The Theory That Would Not Die: How Bayes' Rule Cracked the Enigma Code, Hunted Down Russian Submarines, & Emerged Triumphant from Two Centuries of C*. Yale University Press.
- Merkle, E. C., & Rosseel, Y. (2015). *blavaan: Bayesian structural equation models via parameter expansion*. arXiv preprint arXiv:1511.05604.
- Metropolis, N., Rosenbluth, A. W., Rosenbluth, M. N., Teller, A. H., & Teller, E. (1953). Equation of state calculations by fast computing machines. *The Journal of Chemical Physics*, 21(6), 1087-1092.
- Morey, R. D., Rouder, J. N., Jamil, T., & Morey, M. R. D. (2015). *Package 'bayesfactor'*. URL <http://cran.r-project.org/web/packages/BayesFactor/BayesFactor.pdf> (accessed 1006 15).
- Muthén, B., & Asparouhov, T. (2012). Bayesian structural equation modeling: a more flexible representation of substantive theory. *Psychological Methods*, 17(3), 313.
- Muthén, L. K., & Muthén, B. O. (1998-2020). *Mplus User's Guide*. Sixth Edition. Muthén & Muthén.
- Nosek, B. A., ve Errington, T. M. (2017). Reproducibility in cancer biology: Making sense of replications. *Elife*, 6, e23383.
- O'Hagan, A. (2004). Bayesian statistics: principles and benefits. *Frontis*, 31-45.
- Peskun, P. H. (1973). Optimum monte-carlo sampling using markov chains. *Biometrika*, 60(3), 607-612.
- Quintana, D. S., & Williams, D. R. (2018). Bayesian alternatives for common null-hypothesis significance tests in psychiatry: a non-technical guide using JASP. *BMC psychiatry*, 18(1), 1-8.
- Rietbergen, C., Debray, T. P., Klugkist, I., Janssen, K. J., & Moons, K. G. (2017). Reporting of Bayesian analysis in epidemiologic research should become more transparent. *Journal of Clinical Epidemiology*, 86, 51-58.
- Saçaklı Saçıldı, İ. (2011). *Gelişmiş ve gelişmekte olan piyasalarda hisse senedi getiri volatilitelerinin bayes yaklaşımı ile analizi*. Yüksek Lisans Tezi (Yayımlanmamış). Marmara Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü.
- Sisson, S. A., Fan, Y., & Beaumont, M. (Eds.). (2018). *Handbook of approximate Bayesian computation*. CRC Press.
- Stigler, S. M. (1983). Who discovered Bayes's theorem? *The American Statistician*, 37(4a), 290-296.
- Szucs, D., & Ioannidis, J. (2017). When null hypothesis significance testing is unsuitable for research: a reassessment. *Frontiers in human neuroscience*, 11, 390.
- Şehribanoğlu, S., 2012. *Yapısal Eşitlik Modellerinde Parametre Tahmininde Gibbs Örnekleme*. Doktora Tezi (Yayımlanmamış). Yüzüncü Yıl Üniversitesi. Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Taboga, Marco (2021). *"Markov Chain Monte Carlo (MCMC) diagnostics", Lectures on probability theory and mathematical statistics*. Kindle Direct Publishing. Online appendix. <https://www.statlect.com/fundamentals-of-statistics/Markov-Chain-Monte-Carlo-diagnostics>.
- Van De Schoot, R., Winter, S. D., Ryan, O., Zondervan-Zwijnenburg, M., & Depaoli, S. (2017). A systematic review of Bayesian articles in psychology: The last 25 years. *Psychological Methods*, 22(2), 217.
- van Doorn, J., van den Bergh, D., Böhm, U., Dablander, F., Derks, K., Draws, T., ... & Wagenmakers, E. J. (2021). The JASP guidelines for conducting and reporting a Bayesian analysis. *Psychonomic Bulletin & Review*, 28(3), 813-826.
- Veen, D., & Egberts, M. (2020). *The Importance of Collaboration in Bayesian Analyses with Small Samples*. In *Small Sample Size Solutions* (pp. 50-70). Routledge.
- Wagenmakers, E. J., Lee, M., Lodewyckx, T., & Iverson, G. J. (2008). *Bayesian versus frequentist inference*. In *Bayesian evaluation of informative hypotheses* (pp. 181-207). Springer.
- Wagenmakers, E. J., Love, J., Marsman, M., Jamil, T., Ly, A., Verhagen, J., ... & Morey, R. D. (2018). Bayesian inference for psychology. Part II: Example applications with JASP. *Psychonomic bulletin & review*, 25(1), 58-76.
- Wetzels, R., Matzke, D., Lee, M. D., Rouder, J. N., Iverson, G. J., & Wagenmakers, E. J. (2011). Statistical evidence in experimental psychology: An empirical comparison using 855 t tests. *Perspectives on Psychological Science*, 6(3), 291-298.

6. Basım

METALOGRAFİ BİLİMİ

Prof. Dr. Serdar Salman
Prof. Dr. H. Özkan Gülsoy



METALOGRAFI BİLİMİ

Prof. Dr. Serdar Salman - Prof. Dr. H. Özkan Gülsoy

Yayın No.: 1074
Mühendislik/Teknik No.: 91
ISBN: 978-605-133-978-8
E-ISBN: 978-625-402-113-8
Basım Sayısı: 6. Basım, Kasım 2024

© Copyright 2024, NOBEL AKADEMİK YAYINCILIK EĞİTİM DANIŞMANLIK TİC. LTD. ŞTİ. SERTİFİKA NO.: 40340
Bu baskının bütün hakları Nobel Akademik Yayıncılık Eğitim Danışmanlık Tic. Ltd. Şti.ne aittir.
Yayınevinin yazılı izni olmaksızın, kitabın tümünün veya bir kısmının elektronik, mekanik ya da fotokopi yoluyla basımı, yayımı, çoğaltımı ve dağıtımı yapılamaz.
Nobel Akademik Yayıncılık, 2011 yılından beri "tanınmış uluslararası yayınevi" statüsündedir.

Genel Yayın Yönetmeni: Nevzat Argun -nargun@nobelyayin.com-
Genel Yayın Koordinatörü: Gülfem Dursun -gulfem@nobelyayin.com-

Sayfa Tasarım: Hamide Yalçın -hamide@nobelyayin.com-
Redaksiyon: Kahraman Boğaz -kahraman@nobelyayin.com-
Kapak Tasarım: Sezai Özden -sezai@nobelyayin.com-
Görsel Tasarım Uzmanı: Mehtap Bayraktar Asiltürk -mehtap@nobelyayin.com-

Kütüphane Bilgi Kartı

Salman, Serdar., Gülsoy, Özkan.
Metalografi Bilimi / Serdar Salman, H. Özkan Gülsoy
4. Basım. IV + 148 s. 16x23,5 cm. Kaynakça var, dizin yok.
ISBN:978-605-133-978-8
E-ISBN: 978-625-402-113-8
1. Metalografi Bilimi 2. Dağlama 3. Seramagrofi

Genel Dağıtım

ATLAS AKADEMİK BASIM YAYIN DAĞITIM TİC. LTD. ŞTİ.
Adres: Bahçekapı Mh. 2465 Sk. Oto Sanayi Sitesi No:7 Bodrum Kat, Şaşmaz/ANKARA
Telefon: +90 312 278 50 77 - **Faks:** 0 312 278 21 65
Sipariş: siparis@nobelyayin.com- **E-Satış:** www.nobelkitap.com - esatis@nobelkitap.com
www.atlaskitap.com - info@atlaskitap.com

Dağıtım ve Satış Noktaları: Alfa, Kırmızı Kedi, Arkadaş, D&R, Dost, Kika, Kitapsan,
Nezih, Ödak, Pandora, Prefix, Remzi Kitabevleri, Yeryüzü Dağıtım

Baskı ve Cilt: Meteksan Matbaacılık ve Teknik Sanayi Tic. Anonim Şirketi / Sertifika No.: 46519
Beytepe Köy Yolu No.: 3 06800 Bilkent-Çankaya/ANKARA

İÇİNDEKİLER

1. METALOGRAFİ BİLİMİ.....	1
1.1. MİKROSKOP ÖNCESİ NUMUNE HAZIRLIKLARI	2
1.1.1. NUMUNE SEÇİMİ	2
1.1.2. NUMUNE ALMA	3
1.1.3. KALIPLAMA.....	6
1.1.4. NUMUNELERİN KODLANMASI VE MUHAFAZASI.....	12
1.1.5. ZİMPARALAMA VE PARLATMA	13
1.1.6. YIKAMA.....	23
1.1.7. DAĞLAMA.....	24
2. ZİMPARALAMA, PARLATMA VE DAĞLAMA PROBLEMLERİ.....	33
2.1. ZİMPARALAMA VE PARLATMA ÇİZİKLERİ	33
2.2. NUMUNE HAZIRLAMA SIRASINDA OLUŞAN DEFORMASYON	34
2.3. DEFORMASYON BANTLARI	34
2.4. NUMUNE KENARLARININ YUVARLAKLAŞMASI	35
2.5. FARKLI ORANLARDA AŞINMA	36
2.6. AYRILMA HATASI	36
2.7. YARIKLAR.....	37
2.8. ÇATLAKLAR	38
2.9. HATALI BOŞLUKLAR.....	38
2.10. KUYRUKLU YILDIZ ŞEKLİNDEKİ HATALAR	40
2.11. BULAŞMA HATASI	40
2.12. AŞINDIRICI PARTİKÜLLERİN GÖMÜLMESİ	41
2.13. RENK BOZUKLUĞU.....	41
2.14. DAĞLAMA PROBLEMLERİ	42
3. MİKROSKOBİK ÇALIŞMALAR	43
3.1. METALURJİ MİKROSKOBU	43
3.1.1. OBJEKTİFLER	46
3.1.2. OBJEKTİF ÖZELLİKLERİ	49
3.1.3. OKÜLER.....	52
3.1.4. AYDINLATMA SİSTEMLERİ	55
3.1.5. MERCEK KUSURLARI.....	56
3.2. MİKROSKOBİK İNCELEME YÖNTEMLERİ	57
3.2.1. KARANLIK SAHA AYDINLATMASI.....	57
3.2.2. FAZ KONTRAST	59

3.2.3. POLARİZE IŞIK	59
3.2.4. YÜKSEK SICAKLIK MİKROSKOBU.....	60
4. METALOGRAFİDE KULLANILAN ÖNEMLİ DAĞLAMA REAKTİFLERİ VE SOLÜSYONLAR	61
4.1. ALTIN, İRİDYUM, OSMİYUM, PALADYUM, PLATİN, RODİYUM, RUTENYUM VE ALAŞIMLARI (Au, Ir, Os, Pd, Pt, Rh, Ru):	61
4.2. ALÜMİNYUM VE ALAŞIMLARI (Al).....	64
4.3. BAKIR VE ALAŞIMLARI (Cu).....	68
4.4. BERİLYUM VE ALAŞIMLARI (Be).....	73
4.5. BİZMUT, ANTİMUAN VE ALAŞIMLARI (Bi, Sb).....	75
4.6. CİVA ALAŞIMLARI (AMALGAMLAR) (Hg).....	77
4.7. ÇİNKO VE ALAŞIMLARI (Zn).....	78
4.8. DEMİR, ÇELİK, DÖKME DEMİR (Fe).....	82
4.9. GERMANYUM, SELENYUM, SİLİSYUM, TELLÜR,	90
4.10. GÜMÜŞ VE ALAŞIMLARI (Ag).....	92
4.11. HAFNİYUM, ZİRKONYUM VE ALAŞIMLARI (Hf, Zr).....	95
4.12. KADMİYUM, İNDİYUM, TALYUM ve ALAŞIMLARI (Cd, In, Tl)	97
4.13. KALAY VE ALAŞIMLARI (Sn).....	99
4.14. KOBALT VE ALAŞIMLARI (Co).....	101
4.15. KROM, MOLİBDEN, NİYOBYUM, RENYUM, TANTAL, VANADYUM, TUNGSTEN VE ALAŞIMLARI (Cr, Mo, Nb, Re, Ta, V, W) ..	104
4.16. KURŞUN VE ALAŞIMLARI (Pb)	109
4.17. LANTAN VE NADİR TOPRAK METALLERİ (LANTİNİTLER) (Re, Ce, Dy, Er, Gd, Ho, La, Lu, Nd, Pm, Pr, Sm, Tb, Tm, Vb)	111
4.18. MANGANEZ VE ALAŞIMLARI (Mn)	112
4.19. MAGNEZYUM VE ALAŞIMLARI (Mg).....	113
4.20. NİKEL VE ALAŞIMLARI (Ni).....	116
4.21. PLUTONYUM, TORYUM, URANYUM VE ALAŞIMLARI (Pu, Th, U)	121
4.22. TİTANYUM VE ALAŞIMLARI (Ti).....	123
5. ÖZEL SERAMİKLERİN VE SERMETLERİN METALOGRAFİK HAZIRLANMASI (SERAMAGROFİ).....	127
5.1. OKSİTLER	128
5.2. KARBÜRLER	131
5.3. NİTRÜRLER	133
5.4. BORÜRLER	135
5.5. FOSFİTLER VE SÜLFÜRLER	135
5.6. SERMETLER	136
5.7. DEMİRDE DEMİR OKSİT TABAKALARI.....	137
EK A.....	139
EK B.....	142
KAYNAKLAR	147

KAYNAKLAR

- Metals Handbook, Vol 7, "Atlas of Microstructures", A.S.M., 1972
- Metals Handbook, Vol 8, "Metallography, Structures and Phase Diagrams", A.S.M., 1973
- R.E.SMALLMAN, K.H.G. ASHBEE, "Modern Metallography", 1966
- "Applications of Modern Metallographic Techniques", A.S.M., 1969
- G.F.VANDER, "Metallography Principles and Practice", 1984
- G.L.KELH, "The Principles of Metallographic Laboratory Practice", 1949
- Special Report 80, "Metallography", The Iron and Steel Institute, 1963
- R.H.GREAVES, H. WRINGHTON, "Practical Microscopical Metallography", 1971
- L.E.SAMUELS, "Metallographie Polishing by Mechanical Methods", A.S.M., 1982
- G.PETZOW, "Metallographic Etching", A.S.M., 1978
- E.BERAHA, B.SHPİGLER, "Color Metallography", A.S.M., 1977
- S.SALMAN, "Metalografi Ders Notları", M.Ü.T.E.F., 1997
- E. TEKİN, "Demir Alaşımlarının Uygulamalı Optik Metalografisi", S.E.G.E.M., 1982
- E.GEÇGİNLİ, "Metalografî", İ.T.Ü., 1982
- H.ÜÇİŞİK, "Metalografik Numune Hazırlama Tekniğinde Dağlama ve Dağlama Reaktifleri", İ.T.Ü., 1981
- M.TÜRKER, "Metalografi Ders Notları", G.Ü.T.E.F., 1999
- G.A.CHADWICK, "Metallography of Phase Transformation", 1972

S.BRADBURY, "An Introduction to the Optical Microscope", Oxford University Press, 1984

"Metalog Guide", Struers, 1992

W.J.HUPPMANN, K.DALAL, "Metallographic Atlas of Powder Metallurgy", 1986

COVID19
ve
AKILCI
BESLENME
ilaveli

EDİTÖR: PROF. DR. MUSTAFA ALTINDIŞ

mikrobiyota probiyotikler ve akılcı beslenme

Editör Yardımcıları
Prof. Dr. Murat Baş – Prof. Dr. Meltem Yalınay



GENİŞLETİLMİŞ
3. BASIM



MİKROBİYOTA, PROBİYOTİKLER VE AKILCI BESLENME

Editör: Prof. Dr. Mustafa Altındış

Yayın No.: 2696

Sağlık Bilimleri No.: 066

ISBN: 978-625-402-045-2

E-ISBN: 978-625-427-220-2

Basım Sayısı: Genişletilmiş 3. Basım, Ekim 2024

© Copyright 2024, NOBEL AKADEMİK YAYINCILIK EĞİTİM DANIŞMANLIK TİC. LTD. ŞTİ. SERTİFİKA NO.: 40340

Bu baskının bütün hakları Nobel Akademik Yayıncılık Eğitim Danışmanlık Tic. Ltd. Şti.ne aittir.

Yayınevinin yazılı izni olmaksızın, kitabın tümünün veya bir kısmının elektronik, mekanik ya da fotokopi yoluyla basımı, yayımı, çoğaltımı ve dağıtımı yapılamaz.

Nobel Akademik Yayıncılık, 2011 yılından beri "tanınmış uluslararası yayınevi" statüsündedir.

Genel Yayın Yönetmeni: Nevzat Argun -nargun@nobelyayin.com-

Genel Yayın Koordinatörü: Gülfem Dursun -gulferm@nobelyayin.com-

Sayfa Tasarım: Hamide Yalçın Karakaya -hamide@nobelyayin.com-

Redaksiyon: Sergen Öz -sergen@nobelyayin.com-

Dilek Gezgini -dilek@nobelyayin.com-

Kapak Tasarım: Sezai Özden -sezai@nobelyayin.com-

Görsel Tasarım Uzmanı: Mehtap Bayraktar Asiltürk -mehtap@nobelyayin.com-

Kütüphane Bilgi Kartı

Altındış, Mustafa.

Mikrobiyota, Probiyotikler ve Akılcı Beslenme / Mustafa Altındış

Genişletilmiş 3. Basım, XX + 1078 s., 19,5x27,5 cm. Kaynakça ve dizin var..

ISBN: 978-625-402-045-2

E-ISBN: 978-625-427-220-2

1. Mikrobiyota 2. Probiyotikler 3. Akılcı Beslenme

Genel Dağıtım

ATLAS AKADEMİK BASIM YAYIN DAĞITIM TİC. LTD. ŞTİ.

Adres: Bahçekapı Mh. 2465 Sk. Oto Sanayi Sitesi No:7 Bodrum Kat, Şaşmaz/ANKARA

Telefon: +90 312 278 50 77 - **Faks:** 0 312 278 21 65

Sipariş: siparis@nobelyayin.com- **E-Satış:** www.nobelkitap.com - esatis@nobelkitap.com

www.atlaskitap.com - info@atlaskitap.com

Dağıtım ve Satış Noktaları: Alfa, Kırmızı Kedi, Arkadaş, D&R, Dost, Kika, Kitapsan, Nezih, Odak, Pandora, Prefix, Remzi Kitabevleri, Yeryüzü Dağıtım

Baskı ve Cilt: Meteksan Matbaacılık ve Teknik Sanayi Tic. Anonim Şirketi / Sertifika No.: 46519

Beytepe Köy Yolu No.: 3 06800 Bilkent-Çankaya/ANKARA

YAZARLAR LİSTESİ

Editör Prof. Dr. Mustafa Altındış

Editör Yardımcıları Prof. Dr. Murat Baş
Prof. Dr. Meltem Yalınay

BÖLÜM A1 İNSAN MİKROBİYOM PROJESİ, MİKROBİYOTANIN GELECEĞİ VE KİŞİYE ÖZEL TIP UYGULAMALARI

Uzm. Dr. Ferhat G. Aslan

SB Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara

Prof. Dr. Mustafa Altındış

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Sakarya

BÖLÜM A2 BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ VE BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI

Prof. Dr. Şefik Şanal Alkan

Basel, İsviçre

BÖLÜM A3 MİKROBİYOTA, BESLENME VE İMMÜN SİSTEM

Doç. Dr. İshak Özel Tekin

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Ana Bilim Dalı

BÖLÜM A4 ALERJİK HASTALIKLAR VE HİSTAMİN İNTOLERANSINDA MİKROBİYOTA

Doç. Dr. Özlem Koyuncu Özyurt

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Antalya

BÖLÜM A5 MİKROBİYOTA VE EPİGENETİK

Prof. Dr. Emel Uzunoğlu

Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

BÖLÜM A6 MİKROBİYOTA/MİKROBİYOM ÇALIŞMALARINDA ETİK

Prof. Dr. Selma Altındış

Sakarya Üniversitesi İşletme Fakültesi Sağlık Yönetimi Bölümü Sakarya

Merve Gül Pilavci

Sakarya Üniversitesi Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi, Sakarya

BÖLÜM A7 MİKROBİYOTA ÇALIŞMALARINDA ÖRNEK ALIMI VE DNA İZOLASYONU

Prof. Dr. Mehmet Köroğlu

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Sakarya

BÖLÜM A8**MİKROBİYOTA ÇALIŞMALARINDA MOLEKÜLER TANI YÖNTEMLERİ****Prof. Dr. Barış Otlu***İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Malatya***Prof. Dr. Yusuf Yakupoğulları***İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Malatya***BÖLÜM A9****YENİ NESİL SEKANS SİSTEMLERİNDE GÜNCELLEME VE MİKROBİYOTA ANALİZİ****İbrahim Halil Miraloğlu***Massive Bioinformatics ArGe Teknolojileri, İstanbul***Gamze Gürsoy***Massive Bioinformatics ArGe Teknolojileri, İstanbul***Yağmur Yeşilyurt***Massive Bioinformatics ArGe Teknolojileri, İstanbul***BÖLÜM A10****MİKROBİYOM VERİSİNİN BİYOİNFORMATİK ANALİZİ****Prof. Dr. Aycan Gündoğdu***Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı**Erciyes Üniversitesi Genom ve Kök Hücre Merkezi***Doç. Dr. Özkan Ufuk Nalbantoğlu***Erciyes Üniversitesi Genom ve Kök Hücre Merkezi**Erciyes Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Bilgisayar Mühendisliği Bölümü***BÖLÜM A11****FUNGAL MİKROBİYOM; MİKOBİYOM****Prof. Dr. Sema Aşkın Keçeli***Koceli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Koceli***Prof. Dr. Mustafa Altındiş***Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Sakarya***BÖLÜM A12****PARAZİT ENFEKSİYONLARI VE İNSAN MİKROBİYOTA İLİŞKİSİ****Prof. Dr. İpek Mumcuoğlu***SBU Etlik Şehir Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara***Dr. Öğr. Üyesi Fatma Cevahir***SUBU Sağlık Hizmetleri MYO, İlk Acil Yardım Programı, Sakarya***BÖLÜM A13****DOĞUM ŞEKLİ VE MİKROBİYOTA İLİŞKİSİ****Dr. Öğr. Üyesi Adeviye Elçi Atılgan***İstanbul Medipol Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, İstanbul***BÖLÜM A14****HAYATIN ERKEN DÖNEMİNDE MİKROBİYOTA ŞEKİLLENMESİ****Uzm. Dr. Elif Özözen Şahin***Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı***Prof. Dr. Mustafa Altındiş***Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Sakarya***BÖLÜM A15****BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI VE BESLENME DÜZENİ ARASINDAKİ İLİŞKİ: FETAL YAŞAM, ERKEN ÇOCUKLUK ÇAĞI VE YAŞAMIN İLERLEYEN DÖNEMLERİ****Doç. Dr. Nergiz Ekmen***Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği, Ankara***Prof. Dr. Murat Kekilli***Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği, Ankara*

- BÖLÜM A16 ANNE SÜTÜ VE MİKROBİYOTA GELİŞİMİ**
Dr. Öğr. Üyesi Rabiye Güney
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Ana Bilim Dalı, İstanbul
Prof. Dr. Nursan Çınar
Sakarya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Ana Bilim Dalı, Sakarya
- BÖLÜM A17 KALITSAL METABOLİK HASTALIKLAR VE MİKROBİYOTA**
Prof. Dr. Leyla Tümer
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Metabolizma Ana Bilim Dalı, Ankara
Uzm. Dr. Sabire Gökçalp
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Metabolizma Ana Bilim Dalı, Ankara
- BÖLÜM A18 ÇEVRESEL FAKTÖRLER VE MİKROBİYOTA**
Prof. Dr. Gülfem Terek Ece
İzmir Şehir hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Eğitim Sorumlusu, İzmir
- BÖLÜM A19 ANTİBİYOTİK KULLANIMI VE MİKROBİYOTA**
Doç. Dr. Serap Süzük Yıldız
SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara
- BÖLÜM A20 SAĞLIK VE HASTALIKTA ORAL KAVİTE MİKROBİYOTASI**
Doç. Dr. Doğukan Yılmaz
Sakarya Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Ana Bilim Dalı
- BÖLÜM A21 KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR VE MİKROBİYOTA**
Uzm. Dr. Perihan Varım
Özel Kardiyoloji Kliniği, Sakarya
Prof. Dr. Mehmet Bülent Vatan
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Sakarya
Prof. Dr. Ceyhan Varım
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dâhiliye Ana Bilim Dalı, Sakarya
- BÖLÜM A22 SOLUNUM SİSTEMİ VE MİKROBİYOTA**
Prof. Dr. Yusuf Aydemir
Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı
- BÖLÜM A23 MİKROBİYOTA VE KANSER**
Uzm. Dr. Ahmet Cihat Genc
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Ana Bilim Dalı, Sakarya
Prof. Dr. İlhan Hacibekiroğlu
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Ana Bilim Dalı, Sakarya
- BÖLÜM A24 İNTRATÜMÖRAL MİKROBİYOTA, KANSER ETİYOLOJİSİ VE TEDAVİSİNDEKİ ROLÜ**
Doç. Dr. Hadiye Demirbakan
SANKO Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Gaziantep
- BÖLÜM A25 MİKROBİYOM VE DERMATOLOJİ**
Doç. Dr. Bahar Sevimli Dikicier
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Ana Bilim Dalı Sakarya

BÖLÜM A26 İNFLAMATUAR ROMATİZMAL HASTALIKLAR VE MİKROBİYOTA**Prof. Dr. İbrahim Tekeoğlu***Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı
Romatoloji Bilim Dalı***Uzm. Dr. Emre Uzun***Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sakarya***BÖLÜM A27 MİKROBİYOTANIN VİRAL HEPATİTLER VE DİĞER KARACİĞER HASTALIKLARI İLE İLİŞKİSİ****Prof. Dr. Tuba Dal***Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji, Ankara***Dr. Ahmet Murat Yavaş***Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji, Ankara***Ferzan Aslan***Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji
Laboratuvarı, Ankara***Özgenur Arıcasoy***Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji
Laboratuvarı, Ankara***BÖLÜM A28 NON ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI (NASH) VE MİKROBİYOTA****Uzm. Dr. Bilal Toka***Özel Hastane, Gastroenteroloji, Konya***Prof. Dr. Ahmet Tarık Eminler***Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji,
Sakarya***BÖLÜM A29 ALKOL, KARACİĞER HASTALIĞI VE BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI****Prof. Dr. Mustafa Altındış***Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Sakarya***Doç. Dr. Bilal Toka***Özel Hastane, Gastroenteroloji uzmanı, Konya***Uzm. Kerem Yılmaz***SB Soma Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji uzmanı, Manisa***BÖLÜM A30 ÇÖLYAK HASTALIĞI VE MİKROBİYOTA****Dr. Öğr. Üyesi Yasemin Ertaş Öztürk***19 Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü***Prof. Dr. Efsun Karabudak***Sanko Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü***Prof. Dr. Ödül Eğriş Gürkan***Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalı***BÖLÜM A31 İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIĞI VE BARSAK MİKROBİYOTASI****Prof. Dr. Alpaslan Tanoğlu***Bahçeşehir Üniversitesi Gastroenteroloji Servisi Medical Park Göztepe Hastane
Kompleksi, İstanbul***Uzm. Dr. Taner Akyol***Samsun Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Servisi, Samsun*

- BÖLÜM A32 İRRİTABL BAĞIRSAK SENDROMU VE MİKROBİYOTA**
Prof. Dr. Hakan Alagöz
Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara
- BÖLÜM A33 GIDA KATKI MADDELERİNİN MİKROBİYOTA VE METABOLİZMA ÜZERİNE ETKİLERİ**
Prof. Dr. Fatih Gültekin
Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Ankara
Dr. Öğr. Üyesi Manolya Eser Öner
Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü, Alanya, Antalya
Dr. Öğr. Üyesi Hasan Basri Savaş
Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Alanya, Antalya
Dr. Öğr. Üyesi Bora Doğan
Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Alanya, Antalya
Dyt. Sümeyye Akın
Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Ankara
- BÖLÜM A34 BAĞIRSAK MİKROBİYOTASININ OBEZİTE, İNSÜLİN DİRENCİ VE DİYETTEKİ ROLÜ**
Prof. Dr. Mendane Saka
Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara
- BÖLÜM A35 BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI VE DİYABETES MELLİTUS**
Dr. Gülsüm Kaya
Sağlık Bakanlığı Yalova Eğitim Araştırma Hastanesi, Yalova
Dr. Öğr. Üyesi Aysun Kaya
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul.
- BÖLÜM A36 SİRKADİYEN RİTİM VE MİKROBİYOTA**
Prof. Dr. Saniye Bilici
Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara
- BÖLÜM A37 MİKROBİYOTA VE NÖRODENERASYON**
Doç. Dr. Aybala Neslihan Alagöz
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı, Kocaeli
- BÖLÜM A38 NÖROMÜSKÜLER KAVŞAK HASTALIKLARI VE MİKROBİYOTA**
Uzm. Dr. Dilara Carı Güngör
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı Yoğun Bakım Bilim Dalı, Konya
- BÖLÜM A39 EPİLEPSİ VE MİKROBİYOTA**
Uzm. Dr. Arife Derda Yücel Şen
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Eskişehir
Prof. Dr. Kürşat Bora Çarman
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Eskişehir
- BÖLÜM A40 MİKROBİYOTA VE OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUKLARI (OSB)**
Prof. Dr. Muhammed Ayaz
Doğuş Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Psikoloji Bölümü, İstanbul.

- BÖLÜM A41 PSİKİYATRİK BOZUKLUKLAR VE MİKROBİYOTA**
Doç. Dr. Ayşe Erdoğan Kaya
Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Ana Bilim Dalı
Prof. Dr. Esra Yazıcı
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Ana Bilim Dalı, Sakarya
- BÖLÜM A42 CİNSEL FONKSİYON BOZUKLUKLARI VE MİKROBİYOTA**
Doç. Dr. Hacı İbrahim Çimen
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Ana Bilim Dalı, Sakarya
Prof. Dr. Hasan Salih Sağlam
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Ana Bilim Dalı, Sakarya
- BÖLÜM A43 ERKEK MİKROBİYOTASI VE İNFERTİLİTE**
Uzm. Dr. Anıl Erdik
Sakarya ToyotaSA Acil Yardım Hastanesi Üroloji Kliniği
Prof. Dr. Ahmet Gökçe
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Ana Bilim Dalı
- BÖLÜM A44 ÜRİNER MİKROBİYOTA (ÜROBİYOM)**
Dr. Zeynep Cansu Çalışkan
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Prof. Dr. Işkın Pınar Zarakolu
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Ana Bilim Dalı
- BÖLÜM A45 İNFERTİLİTE VE KADIN ÜREME SİSTEMİ MİKROBİYOTASI**
Doç. Dr. Hilal Uslu Yuvacı
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Sakarya
- BÖLÜM A46 MENOPOZ VE GENİTAL SİSTEM MİKROBİYOTASI**
Op. Dr. Yeksin Helvacıoğlu Karataş
Özel Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara
- BÖLÜM A47 ENDOMETRİYOZİS VE MİKROBİYOTA**
Prof. Dr. Özlem Uzunlar
*Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir SUAM
Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD Öğretim Üyesi
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kadın Doğum Hastanesi
Reproduktif Endokrinoloji Kliniği Öğretim Üyesi*
- BÖLÜM A48 HPV VE MİKROBİYOTA: VİRAL ENFEKSİYONUN VAJİNAL MİKROBİYOTADAKİ ROLÜ**
Dr. Öğr. Üyesi Aysu Yıldız Karaahmet
Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri fakültesi, İstanbul
- BÖLÜM A49 HASTALIKTA SAĞLIKTA; KBB VE MİKROBİYOTA**
Uzm. Dr. Sena Genç Elden
Özel KBB Kliniği, Sakarya
- BÖLÜM A50 GÖZ MİKROBİYOTASI**
Dr. Kübra Özata Gündoğdu
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi, Sakarya
Doç. Dr. İsa Yuvacı
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi, Sakarya

BÖLÜM A51**KRONİK ENFLAMASYON VE MİKROBİYOM****Prof. Dr. Ayşe Caner***Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Ana Bilim Dalı; Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Temel Ana Bilim Dalı, Bornova, İzmir***BÖLÜM A52****FARKLI EGZERSİZ TÜRLERİ VE MİKROBİYOTA****Arş. Gör. Dr. Menşure Nur Çelik***OMU Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Diyetetik Anabilim Dalı, Samsun***Doç. Dr. Feride Ayyıldız***Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara***BÖLÜM A53****FEKAL MİKROBİYOTA TRANSPLANTASYONU****Prof. Dr. Ahmet Uygun***SBÜ Gülhane Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara***BÖLÜM A54****BARİATRİK CERRAHİ VE MİKROBİYOTA****Op. Dr. Alp Ömer Cantürk***Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği***Doç. Dr. Barış Mantoğlu***Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı***BÖLÜM A55****MİKROBİYOM VE METABOLOM ARASINDAKİ ETKİLEŞİMİN İNSAN SAĞLIĞI İLE İLİŞKİSİ****Prof. Dr. Kurtuluş Buruk***KTU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Trabzon***BÖLÜM A56****MİKROBİYOM VE MAKİNA ÖĞRENME****Uğur Sezerman***Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Ana Bilim Dalı, İstanbul***Ali Arslan***Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Ana Bilim Dalı, İstanbul***Pınar Onat***Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Ana Bilim Dalı, İstanbul***Berkay Yekta Ekren***Epigenetiks Genetik Biyoinformatik Yazılım Anonim Şirketi, İstanbul***BÖLÜM A57****PET HAYVANLARINDA MİKROBİYOTA VE PROBİYOTİK KULLANIMI; İNSAN SAĞLIĞI İLE ETKİLEŞİMİ****Prof. Dr. Duygu Dalgın***19 Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dâhiliye, Samsun***Dr. Merve Gizem Sezener Kabar***OMÜ Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji, Samsun***BÖLÜM A58****POSA, ETKİ MEKANİZMALARI VE MİKROBİYOTA İLİŞKİSİ****Dr. Öğr. Üyesi Seda Çiftçi***İzmir Demokrasi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İzmir*

BÖLÜM A59	ADLI TIP VE MİKROBİYOM
	Doç. Dr. Duygu Öcal <i>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı</i>
BÖLÜM A60	KLİNİK NATUROPATİK YAKLAŞIMLA MİKROBİYOM TERAPİ: BESLENME, AKUPUNKTUR, OZON VE FİTOTERAPİK YAKLAŞIMLAR
	Doç. Dr. Erkan Yula <i>QMEL Medicine Clinic & Immunity Clinic, Fulya, Şişli, İstanbul</i>
	Uz. Dyt. Dilara Yıldız <i>QMEL Medicine Clinic & Immunity Clinic, Fulya, Şişli, İstanbul</i>
BÖLÜM A61	KAN MİKROBİYOMU VE SAĞLIK: TARTIŞMALI KONULAR VE GÜNCEL KANITLAR
	Doç. Dr. Mehmet Demirci <i>Kırklareli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı</i>
	PROBİYOTİKLER
BÖLÜM B1	PROBİYOTİKLER VE PREBİYOTİKLER
	Prof. Dr. Meltem Yalınay <i>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara</i>
BÖLÜM B2	METABOLİK SENDROM TEDAVİSİNDE PROBİYOTİKLER
	Doç. Dr. Gökhan Güngör <i>Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Ana Bilim Dalı</i>
BÖLÜM B3	NOROİNFLAMASYON VE PROBİYOTİKLER
	Prof. Dr. Meltem Yalınay <i>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara</i>
BÖLÜM B4	DERMATOLOJİDE PROBİYOTİKLER
	Doç. Dr. Pelin Eşme <i>Dr. Hakan Erbil Kliniği, Ankara</i> <i>Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Ana Bilim Dalı</i>
	Prof. Dr. Ahmet Hakan Erbil <i>Dr. Hakan Erbil Kliniği, Ankara</i> <i>Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Ana Bilim Dalı</i>
BÖLÜM B5	PROBİYOTİKLERİN BAKTERİYEL ENFEKSİYONLARDAKİ ÖNEMİ
	Uzm. Dr. Demet Teker Düztaş <i>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara</i>
	Doç. Dr. Ödül Eğritaş Gürkan <i>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara</i>
BÖLÜM B6	ÇOCUKLUK ÇAĞI VİRAL GASTROENTERİT VE SOLUNUM YOLU VİRAL ENFEKSİYONLARINDA PROBİYOTİK KULLANIMI
	Dr. Ayşegül Pala <i>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Sakarya Üniversitesi EAH, Sakarya</i>
	Prof. Dr. Öner Özdemir <i>Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Sakarya Üniversitesi EAH, Sakarya</i>

BÖLÜM B7 PERİNATAL VE YENİDOĞAN DÖNEMLERİNDE MİKROBİYOTA VE PROBİYOTİKLER**Prof. Dr. Fahri Ovalı***İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul***BÖLÜM B8 OBSTETRİK PRATİKTE MİKROBİYOTANIN ÖNEMİ, PERİNATAL SONUÇLARA ETKİSİ VE PROBİYOTİK KULLANIMI****Dr. Umit Yasemin Sert***Bilkent City Hospital, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Ankara***Prof. Dr. Nuray Bozkurt***Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Ankara***BÖLÜM B9 HASTANE ENFEKSİYONLARI VE ÇOK İLACA DİRENÇLİ ENFEKSİYONLARI ÖNLEMEDE PROBİYOTİKLERİN ROLÜ****Öğr. Gör. Dr. Elmas Pınar Kahraman Kılbaş***Fenerbahçe Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı***Prof. Dr. Mustafa Altındış***Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı***BÖLÜM B10 PROBİYOTİKLERDE GELECEK****Prof. Dr. Tarkan Karakan***Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara***BÖLÜM B11 PROBİYOTİKLER-PREBİYOTİKLER; ALERJİK HASTALIKLARIN ÖNLENME VE TEDAVİSİNDEKİ ROLLERİ****Prof. Dr. Öner Özdemir***Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, Sakarya***DİYET ÖRÜNTÜSÜ VE BESLENME****BÖLÜM C1 BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI VE MAKROBESİN ÖGELERİ****Prof. Dr. Murat Baş***Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul***BÖLÜM C2 BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI VE MİKROBESİN ÖGELERİ****Dr. Öğr. Üyesi Saniye Sözlü***GOP Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Tokat***Prof. Dr. Efsun Karabudak***SANKO Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Gaziantep***BÖLÜM C3 ORAL MİKROBİYOTA VE BESLENME İLİŞKİSİ****Dyt. Nuran Usta***Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Antalya***Doç. Dr. Merve Şeyda Karaçil Ermumcu***Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Antalya*

BÖLÜM C4**PREBİYOTİK OLARAK FRUKTOOLİGOSAKKARİTLER
METABOLİZMALARI VE SAĞLIĞA FAYDALARI****Arş. Gör. Dr. Hatice Bölükbaşı***SDÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İsparta***Prof. Dr. Gamze Akbulut***Kent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul***BÖLÜM C5****FARKLI BESLENME MODELLERİNİN BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI
ÜZERİNE ETKİSİ****Prof. Dr. Hilal Yıldırım***Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara***Doç. Dr. Feride Ayyıldız***Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara***BÖLÜM C6****FONKSİYONEL VE FERMENTE BESİNLERİN MİKROBİYOTA
ÜZERİNE ETKİSİ****Prof. Dr. Sevinç Yücecan***Lokman Hekim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü
Ankara***BÖLÜM C7****BAĞIRSAK SAĞLIĞINDA POST- VE PARAPROBİYOTİKLER****Dr. Öğr. Üyesi Yasemin Çakır-Gökkurt***İzmir Demokrasi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü,
İzmir***Prof. Dr. Efsun Karabudak***SANKO Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Gaziantep***BÖLÜM C8****GIDA KATKI MADDELERİ VE BAĞIRSAK MİKROBİYOTASINA
ETKİLERİ****Doç. Dr. Duygu Ağagündüz***Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü,
Beşevler/Ankara***BÖLÜM C9****BAĞIRSAK GEÇİRGENLİĞİNDE SEBEP VE TEDAVİ OLARAK
BESLENME****Dr. Rana Nagihan Akder***Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İzmir***Doç. Dr. Özge Küçükerdönmez***Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İzmir***BÖLÜM C10****SPORCU BESLENMESİNDE MİKROBİYOTA VE PROBİYOTİKLER****Dyt. Ece Öneş***Kadıköy Acıbadem Hastanesi Beslenme ve Diyet Uzmanı, İstanbul***Dr. Öğr. Üyesi Duygu Sağlam***Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul***BÖLÜM C11****COVID-19 VE AKILCI BESLENME****Doç Dr. K. Esen Karaca***Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul*

BÖLÜM C12**MİKROBİYOTA REMODELİZASYONU/RESTORASYONUNDA BESLENME VE GIDA TAKVİYELERİNİN ROLÜ**

Neslihan Yeşilyurt

*Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü,
Beşevler/Ankara*

Doç. Dr. Duygu Ağagündüz

*Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü,
Beşevler/Ankara*

BÖLÜM C13**VEJETARYEN BESLENME VE MİKROBİYOTA**

Doç. Dr. Feride Ayyıldız

Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara

Arş. Gör. Yasemin Açar

*OMÜ, Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Beslenme Bilimleri Ana
Bilim Dalı, Samsun*

BÖLÜM C14**SÜRDÜRÜLEBİLİR BESLENME YAKLAŞIMLARININ BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI REGÜLASYONUNDAKİ YERİ**

Doç. Dr. Hande Mortaş

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara

BÖLÜM C15**ARALIKLI AÇLIK VE BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI**

Prof. Dr. Alev Keser

Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

Arş. Gör. Dr. Emre Duman

Sıirt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

İÇİNDEKİLER

YAZARLAR LİSTESİ.....	III
BÖLÜM A1 İNSAN MİKROBİYOM PROJESİ, MİKROBİYOTANIN GELECEĞİ VE KİŞİYE ÖZEL TIP UYGULAMALARI	1
BÖLÜM A2 İMMÜN SİSTEM VE BARSAK MİKROBİYOTASI	19
BÖLÜM A3 MİKROBİYOTA, BESLENME VE İMMÜN SİSTEM	33
BÖLÜM A4 ALERJİK HASTALIKLAR VE HİSTAMİN İNTOLERANSINDA MİKROBİYOTA.....	51
BÖLÜM A5 MİKROBİYOTA VE EPİGENETİK	63
BÖLÜM A6 MİKROBİYOTA/MİKROBİYOM ÇALIŞMALARINDA ETİK	73
BÖLÜM A7 MİKROBİYOTA ÇALIŞMALARINDA ÖRNEK ALIMI VE DNA İZOLASYONU	83
BÖLÜM A8 MİKROBİYOTA ÇALIŞMALARINDA MOLEKÜLER TANI YÖNTEMLERİ	95
BÖLÜM A9 YENİ NESİL SEKANS SİSTEMLERİNDE GÜNCELLEME VE MİKROBİYOTA ANALİZİ.....	111
BÖLÜM A10 MİKROBİYOM VERİSİNİN BİYOİNFORMATİK ANALİZİ.....	119
BÖLÜM A11 FUNGAL MİKROBİYOM; MİKROBİYOM	133
BÖLÜM A12 PARAZİT ENFEKSİYONLARI VE İNSAN MİKROBİYOTA İLİŞKİSİ	143
BÖLÜM A13 DOĞUM ŞEKLİ VE MİKROBİYOTA İLİŞKİSİ	151
BÖLÜM A14 HAYATIN ERKEN DÖNEMİNDE MİKROBİYOTANIN ŞEKİLLENMESİ.....	155
BÖLÜM A15 BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI VE BESLENME DÜZENİ ARASINDAKİ İLİŞKİ: FETAL YAŞAM, ERKEN ÇOCUKLUK ÇAĞI VE YAŞAMIN İLERLEYEN DÖNEMLERİ.....	163
BÖLÜM A16 ANNE SÜTÜ VE MİKROBİYOTA GELİŞİMİ.....	177
BÖLÜM A17 KALITSAL METABOLİK HASTALIKLAR VE MİKROBİYOTA	189
BÖLÜM A18 ÇEVRESEL FAKTÖRLER VE MİKROBİYOTA	193
BÖLÜM A19 ANTİBİYOTİK KULLANIMI VE MİKROBİYOTA	205
BÖLÜM A20 SAĞLIK VE HASTALIKTA ORAL KAVİTE MİKROBİYOTASI.....	215
BÖLÜM A21 KARDİOVASKÜLER HASTALIKLAR VE MİKROBİYOTA	227
BÖLÜM A22 SOLUNUM SİSTEMİ VE MİKROBİYOTA	235
BÖLÜM A23 MİKROBİYOTA VE KANSER	245

BÖLÜM A24	İNTRATÜMÖRAL MİKROBİYOTA, KANSER ETİYOLOJİSİ VE TEDAVİSİNDEKİ ROLÜ	257
BÖLÜM A25	MİKROBİYOM VE DERMATOLOJİ	265
BÖLÜM A26	İNFLAMATUAR ROMATİZMAL HASTALIKLAR VE MİKROBİYOTA.....	275
BÖLÜM A27	MİKROBİYOTANIN VİRAL HEPATİTLER VE DİĞER KARACİĞER HASTALIKLARI İLE İLİŞKİSİ	289
BÖLÜM A28	NON ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI (NASH) VE MİKROBİYOTA.....	303
BÖLÜM A29	ALKOL, KARACİĞER HASTALIĞI VE BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI	315
BÖLÜM A30	ÇÖLYAK HASTALIĞI VE MİKROBİYOTA.....	323
BÖLÜM A31	İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI VE BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI.....	333
BÖLÜM A32	İRRİTABL BAĞIRSAK SENDROMU VE MİKROBİYOTA	345
BÖLÜM A33	GIDA KATKI MADDELERİNİN MİKROBİYOTA VE METABOLİZMA ÜZERİNE ETKİLERİ.....	349
BÖLÜM A34	BAĞIRSAK MİKROBİYOTASININ OBEZİTE, İNSÜLİN DİRENCİ VE DİYETTEKİ ROLÜ	363
BÖLÜM A35	BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI VE DİYABETES MELLİTUS	377
BÖLÜM A36	SİRKADİYEN RİTİM VE MİKROBİYOTA	399
BÖLÜM A37	MİKROBİYOTA VE NÖRODENERASYON	413
BÖLÜM A38	NÖROMÜSKÜLER KAVŞAK HASTALIKLARI VE MİKROBİYOTA.....	427
BÖLÜM A39	EPİLEPSİ VE MİKROBİYOTA.....	439
BÖLÜM A40	MİKROBİYOTA VE OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUKLARI (OSB)	445
BÖLÜM A41	PSİKİYATRİK BOZUKLUKLAR VE MİKROBİYOTA.....	459
BÖLÜM A42	CİNSEL FONKSİYON BOZUKLUKLARI VE MİKROBİYOTA	475
BÖLÜM A43	ERKEK MİKROBİYOTASI VE İNFERTİLİTE.....	483
BÖLÜM A44	ÜRİNER MİKROBİYOTA (ÜROBİYOM).....	499
BÖLÜM A45	İNFERTİLİTE VE KADIN ÜREME SİSTEMİ MİKROBİYOTASI.....	507
BÖLÜM A46	MENOPOZ VE GENİTAL SİSTEM MİKROBİYOTASI	517
BÖLÜM A47	MİKROBİYOTA VE ENDOMETRİOZİS	527
BÖLÜM A48	HPV VE MİKROBİYOTA: VİRAL ENFEKSİYONUN VAJİNAL MİKROBİYOTADAKİ ROLÜ	541
BÖLÜM A49	HASTALIKTA - SAĞLIKTA; KBB VE MİKROBİYOTA.....	555
BÖLÜM A50	OKÜLER MİKROBİYOTA.....	563
BÖLÜM A51	KRONİK İNFLAMASYON VE MİKROBİYOM.....	575
BÖLÜM A52	FARKLI EGZERSİZ TÜRLERİ VE MİKROBİYOTA.....	587

BÖLÜM A53	FEKAL MİKROBİYOTA TRANSPLANTASYONUNDA (FMT) GÜNCEL DURUM (DIŞKI NAKLİ & GAİTA NAKLİ).....	601
BÖLÜM A54	BARİATRİK CERRAHİ VE MİKROBİYOTA	621
BÖLÜM A55	MİKROBİYOM VE METABOLOM ARASINDAKİ ETKİLEŞİMİN İNSAN SAĞLIĞI İLE İLİŞKİSİ.....	627
BÖLÜM A56	MİKROBİYOM VE MAKİNA ÖĞRENME	637
BÖLÜM A57	PET HAYVANLARINDA MİKROBİYOTA VE PROBİYOTİK KULLANIMI; İNSAN SAĞLIĞI İLE ETKİLEŞİMİ.....	649
BÖLÜM A58	POSA ETKİ MEKANİZMALARI VE MİKROBİYOTA İLİŞKİSİ	665
BÖLÜM A59	ADLİ TIP VE MİKROBİYOM.....	677
BÖLÜM A60	KLİNİK NATUROPATİK YAKLAŞIMLA MİKROBİYOM TERAPİ: BESLENME, AKUPUNKTUR VE OZON TERAPİ	687
BÖLÜM A61	KAN MİKROBİYOMU VE SAĞLIK: TARTIŞMALI KONULAR VE GÜNCEL KANITLAR	703
BÖLÜM B1	PROBİYOTİKLER VE PREBİYOTİKLER.....	711
BÖLÜM B2	METABOLİK SENDROM TEDAVİSİNDE PROBİYOTİKLER	725
BÖLÜM B3	NÖROİNFLAMASYON VE MİKROBİYOTA	733
BÖLÜM B4	DERMATOLOJİDE PROBİYOTİKLER	747
BÖLÜM B5	PROBİYOTİKLERİN BAKTERİYEL ENFEKSİYONLARDAKİ ÖNEMİ.....	761
BÖLÜM B6	ÇOCUKLUK ÇAĞI VİRAL GASTROENTERİT, SOLUNUM YOLU VE DİĞER VİRAL ENFEKSİYONLARDA PROBİYOTİK KULLANIMI	773
BÖLÜM B7	PERİNATAL VE YENİDOĞAN DÖNEMLERİNDE MİKROBİYOTA VE PROBİYOTİKLER.....	785
BÖLÜM B8	OBSTETRİK PRATİKTE MİKROBİYOTANIN ÖNEMİ, PERİNATAL SONUÇLARA ETKİSİ VE PROBİYOTİK KULLANIMI	821
BÖLÜM B9	HASTANE ENFEKSİYONLARI VE ÇOKLU İLACA DİRENÇLİ ENFEKSİYONLARI ÖNLEMEDE PROBİYOTİKLERİN ROLÜ	829
BÖLÜM B10	PROBİYOTİKLERDE GELECEK	841
BÖLÜM B11	PROBİYOTİKLER-PREBİYOTİKLER VE ALERJİK HASTALIKLARIN ÖNLENME VE TEDAVİSİNDEKİ ROLLERİ.....	845
BÖLÜM C1	BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI VE MAKROBESİN ÖGELERİ	861
BÖLÜM C2	BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI VE MİKROBESİN ÖGELERİ.....	871
BÖLÜM C3	ORAL MİKROBİYOTA VE BESLENME.....	887
BÖLÜM C4	PREBİYOTİK OLARAK FRUKTOOLİGOSAKKARİTLER METABOLİZMALARI VE SAĞLIĞA FAYDALARI.....	899
BÖLÜM C5	FARKLI BESLENME MODELLERİNİN BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI ÜZERİNE ETKİSİ.....	907
BÖLÜM C6	FONKSİYONEL VE FERMENTE BESİNLERİN MİKROBİYOTA ÜZERİNE ETKİSİ	919

BÖLÜM C7	BAĞIRSAK SAĞLIĞINDA POST- VE PARAPROBİYOTİKLER.....	935
BÖLÜM C8	GIDA KATKI MADDELERİ VE BAĞIRSAK MİKROBİYOTASINA ETKİLERİ	955
BÖLÜM C9	BAĞIRSAK GEÇİRGENLİĞİNDE SEBEP VE TEDAVİ OLARAK BESLENME.....	967
BÖLÜM C10	SPORCU BESLENMESİNDE MİKROBİYOTA VE PROBİYOTİKLER.....	981
BÖLÜM C11	COVID-19 VE AKILCI BESLENME	993
BÖLÜM C12	MİKROBİYOTA RESTORASYONUNDA BESLENME VE GIDA TAKVİYELERİNİN ROLÜ.....	1009
BÖLÜM C13	VEJETARYEN BESLENME VE MİKROBİYOTA	1029
BÖLÜM C14	SÜRDÜRÜLEBİLİR BESLENME YAKLAŞIMLARININ BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI REGÜLASYONUNDAKİ YERİ	1041
BÖLÜM C15	ARALIKLI AÇLIK VE BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI.....	1057
DİZİN	1073

ÖN SÖZ (3. Baskı için)

Değerli okuyucu, bu kitap sizin elinize geçtiğine göre mikrobiyotayla ilgileniyor, geleceğin sağlıklı yaşam sırlarını ve ilgili araştırmalarını mikrobiyotada görüyorsunuz. Tam bu düşünceler ve gereksinimi karşılama amacıyla, kapsamlı ansiklopedik bir eser de oluşsun diye, neredeyse mikrobiyotanın klinikte ilgili olduğu tüm konulara temas edilmeye çalışılan bir kitap planlamıştır. Ayrıca probiyotiklerle alakalı bilgiler tazelenmiş klinik spektrumlarda kullanımla alakalı güncel bilgilere yer verilmiş ve “Diyet Örüntüsü ve Beslenme Başlığı” ile probiyotiklerin ve akılcı beslenmenin farklı uygulama alanları art arda sıralanmıştır.

Günümüzde, tıp alanındaki gelişmeler sağlıklı yaşamın doğumla birlikte oluşmaya başlayan ve bizim mikrobiyotamızı oluşturan flora elemanı mikroorganizmalarla çok yakından ilgili olduğuna işaret etmektedir. Güncel araştırmalar doğrultusunda yeni bir organ gibi değerlendirilmeye başlanan mikrobiyota pek çok hastalık üzerine olan etkileri bakımından araştırılmaya devam edilmekte, sorulara yanıtlar aranmaktadır. Bağırsak mikrobiyotası araştırmalarında ilk bulgular, konunun tıpta birçok hastalığın tanı ve tedavisinde yer alacağı şeklinde olmuştur. Yapılan çalışmalarda bazı kanserler, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, bazı nörolojik hastalıklar, diabetes mellitus, astım vb. birçok kronik hastalığın mikrobiyota ile ilgili olduğu görülmektedir. Doğumla birlikte oluşmaya başlayan bağırsak mikrobiyotasında doğum şeklimiz etkili olabilmektedir. Normal doğumda annenin doğum kanalındaki yararlı bakteriler bebeğin bağırsaklarına kolonize olurken, sezeryan doğumda doktorun, hemşirenin elindeki hatta hastane ortamındaki bakteriler bebeklerin bağırsaklarına yerleşebilmektedir. Anne sütü ve sonrasındaki beslenme tarzı da mikrobiyota üzerinde oldukça etkilidir. Anne sütü bağırsaklardaki yararlı bakterilerin (probiyotikler) artışı sağlayacak prebiyotik denilen maddeleri içermektedir. Ek gıdalara başlanması ile bağırsak bakteri yapısı olgunlaşım şekillenerek hayat boyu oluşacak şeklini tamamlar. Bu dönemde akılcı şekilde beslenerek alınan prebiyotikler ya da probiyotikler bazı hastalıkların tedavisinde yararlı olabileceğinin yanı sıra kullanılan antibiyotikler bağırsak mikrobiyotasında kalıcı hasar bırakarak, çocuklarda obezite, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, otizm, alerjik hastalıklar, öğrenme bozuklukları gibi birçok soruna neden olabilir. Erişkinlerdeki bağırsak mikrobiyotası bozuklukları da benzer şekilde birçok kronik rahatsızlığa neden olabilir.

Mikrobiyota ve probiyotiklerin sağlık ve hastalıklar üzerindeki etkisi artık bilinse de hâlen pek çok soruya cevap aranmaktadır. Geçmiş 20 yıl genetik çağı iken gelecek 20 yılın mikrobiyota çalışmaları dönemi olması muhtemeldir. Türkiye mikrobiyota çalışmaları konusunda start almış olsa da hâlen bir altyapı ve standardizasyon sorunu yaşandığı açıktır, birçok açıdan regülasyona gereksinim vardır. Bu alanın ülkemiz için stratejik bir önemi vardır. Hızla değişmekle birlikte, hâlen beslenme alışkanlığımız Batı ülkelerinden farklıdır. Bu nedenle kendimize özgü bir bağırsak bakteri yapımız olması muhtemeldir. Bu konu üzerinde yapılacak çalışmalarla, bize özel tanı ve tedavi

yöntemleri geliştirilebilir. Tıbbın en güncel alanlarından olan “mikrobiyota, probiyotikler ve akılcı beslenme” ile ilgili son bilgilerin, deneyimlerin ve gelinen noktanın farklı uzmanlık alanlarda görev yapan hocalarımız tarafından ele alındığı bu kitap; Türkiye’de neler yapılabilir, kimler ne şekilde rol alır, nasıl çalışılmalı konularında paylaşımlar ve planlamalar yapılmasına da vesile olacaktır. Bu önemli alanda geri kalınmaması ve gelişmelere ayak uydurulması için gelecekte ülkemizde daha fazla bilim insanının bir araya gelerek bu konuya eğilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Kitap, ikinci baskısında buna daha çok özen gösteren multidisiplinler yaklaşım ile ele alınmış, mikrobiyotanın ilgili tüm partnerlerine kitapta yer verilmeye çalışılmıştır.

Kitabın üçüncü baskısında ise gerçekten çok şaşırtıcı yeni konular gündeme gelmiş, mikrobiyotanın artık kaçınılmaz bir sağlık gündemi olduğunu daha net anlaşılmıştır. Bu yeni baskıda; *oral mikrobiyota ve beslenme ilişkisi, adli tıp ve mikrobiyom, posa etki mekanizmaları ve mikrobiyom, pet mikrobiyotası, bariatrik cerrahi ve mikrobiyota, farklı ekzersiz türleri ve mikrobiyota, HPV ve vaginal mikrobiyota, endometriosis ve mikrobiyota, menapoz ve genital sistem mikrobiyotası, intra-tümoral mikrobiyota, kalıtsal metabolik hastalıklar ve mikrobiyota* gibi çok ilginç ve güncel konular kitapta yer almaktadır.

Kitabın temel bölümlerinin oluşmasına katkı sağlayan Prof. Dr. Murat Baş ve Prof. Dr. Meltem Yalınay’a, tüm bölüm yazarı değerli meslektaşlarıma, dizgi ve matbaa özeninden dolayı yayınevime teşekkürü bir borç bilirim.

Kitabın okuyucusuna, dolayısıyla insan sağlığı ve topluma yararlı olması dileğiyle...

Saygılarımla...

Prof. Dr. Mustafa Altındış

Editör

BÖLÜM A1

İNSAN MİKROBİYOM PROJESİ, MİKROBİYOTANIN GELECEĞİ VE KİŞİYE ÖZEL TIP UYGULAMALARI

Ferhat Gürkan Aslan

Mustafa Altındış

Giriş

Mikroorganizmalar doğada her yerde bulunur, akla gelebilecek her ortamda yaşarlar ve insan yaşamında önemli bir rol oynarlar. Bitki büyümesi, toprak besin döngüsü ve deniz biyojeokimyasal döngüsü gibi temel ekosistem süreçlerini modüle ederek ekosistem işleyişinde önemli bir rol oynarlar. İnsan vücudunu kolonize eden sayısız mikroorganizma (simbiyotik, patojenik ve kommensal), topluca insan mikrobiyotasını oluşturur. Mikrobiyal topluluklar, farklı konakçılar ve fiziksel ortamlar içinde belirli bir yapı üstlenirler. İşleyen bir mikrobiyom, önemli fizyolojik süreçlere katkıda bulunduğundan, konakçı organizmalar için zorunludur. Sonuç olarak, bir konakta yaşayan mikroorganizmaların tanımlanması ve karakterizasyonu, onların farklı konak fenotipleri ve mikroorganizmaların konaklarını etkilediği biyokimyasal yollar, konak-mikrobiyom araştırmalarının ana odak noktasıdır.¹

“Omic” çağı, biyolojik araştırmaları tüm yönleriyle hızlandırmış olsa da etkileri özellikle mikrobiyal topluluklar ve insan mikrobiyomu çalışmalarında belirgin olmuştur. İlk insan genomunun yayınlanmasından bu yana geçen 18 yıl içinde, mikrobiyom çalışmaları, ağız boşluğu ve bağırsakların kültür temelli araştırmalarından, insan vücudundaki tüm ekolojik ortamlarda mikrobiyal biyokimyanın moleküler profillerine doğru büyümüştür. Epidemiyoloji ve model sistemler, mikrobiyomdaki değişiklikler ile otizmden kansere kadar değişen koşullar arasındaki ilişkileri belirlemek için kullanılmıştır. Örneğin, kalp hastalıklarını tedavi etmek için kullanılan ilaçların etkinliği veya greft-versus-host hastalığı sırasında hayatta kalmayı etkileyen mikrobiyal ve immünolojik mekanizmalar tanımlanmıştır. İnsan mikrobiyomu üzerine yapılan güncel çalışmalar, temel biyolojik ve beklenmeyen dönüşümlerin kaynağı olmanın yanında, bir dizi yeni bulgu ve açık soruları ortaya çıkarmıştır. Her insan, yaşamın erken dönemlerinde edinilen, ortam ve popülasyonlar arasında farklılık gösteren ve yıllarca devam edebilen veya nispeten hızlı değişimler geçirebilen, büyük ölçüde bireysel, kendi mikrobiyal suş takımını taşıyor gibi görünmektedir. Mikrobiyal çeşitlilik, vücudun farklı ekolojik boşluklarında farklı şekillerde kendini gösterir; örneğin, bağırsakta daha fazla çeşitlilik beklenir, ağız bunu takip eder ancak dişi üreme sisteminde disbiyotik durumlar ile mikrobiyal çeşitlilik ilişkilendirilebilir. Mikrobiyom, inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) ve diyabet gibi durumlar için uyarıcı olabilir ancak mikrobiyom bağlantılı çeşitli sağlık durumları ve bu bağlantıların temelleri henüz keşfedilmemiştir.²

İMP, hastalık ve sağlıkta yerleşik insan mikrobiyomundaki değişimlerin rolü hakkında tıp bilimini daha iyi bilgilendirmek için veri, araç ve kaynaklar sağlayarak insan mikrobiyolojisinin sınırlarını anlamak üzere tasarlanmıştır. Gelecekteki çalışmalar için referans görevi görecektir bir veri tabanı sağlayacaktır. İMP'nin başlatıldığı, teknolojik değişim döneminde; DNA dizileme maliyeti düşmekte ve üretim miktarı artmaktadır. Metagenomik çalışmalarda yeni nesil teknolojilerin kullanımını için standartlar belirlemek ve doğru, kalite kontrollü veri üretmek için İMP, gelecekteki insan mikrobiyomu araştırmalarında bir temel oluşturacaktır.

Son birkaç yılda Mikrobiyotanın insanlardaki rolünü açıklayan anlamlı çalışmalar olmakla birlikte bugün ihtiyaç duyduğumuz şey, bu rolü yürüten molekülleri ve mekanizmaları doğru şekilde anlayabilmek ve bu bilgileri sağlığı iyileştirmek ve hastalıkları azaltmakta kullanmaktır. Bu konuda bilimsel, sosyal, kültürel, etik, yasal ve eğitimsel zorlukların şimdiden ele alınması, özellikle hastalık yükünün büyük olduğu ve insan barsak mikrobiyomu ile ilişkili keşiflerin uygulanmasının büyük etkiye sahip olacağı düşük gelirli ülkeler göz önünde bulundurulduğunda kritik öneme sahiptir.

Kaynaklar

1. Malla MA, Dubey A, Kumar A, Yadav S, Hashem A, Abd Allah EF. Exploring the Human Microbiome: The Potential Future Role of Next-Generation Sequencing in Disease Diagnosis and Treatment. *Front Immunol.* 2019;9:2868. Published 2019 Jan 7. doi:10.3389/fimmu.2018.02868.
2. Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium. The Integrative Human Microbiome Project. *Nature.* 2019;569(7758):641-648. doi:10.1038/s41586-019-1238-8.
3. Berg G, Rybakova D, Fischer D, et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges [published correction appears in *Microbiome.* 2020 Aug 20;8(1):119]. *Microbiome.* 2020;8(1):103. Published 2020 Jun 30. doi:10.1186/s40168-020-00875-0.
4. Hiltner L. Die Keimungsverhältnisse der Leguminosensamen und ihre Beeinflussung durch Organismenwirkung. In: Parey P, Springer J, editors. *Arb Biol Abt Land u Forstw K Gsndhtsamt (3).* Berlin, Germany; 1902. p. 1-545.
5. Metchnikoff E. *The prolongation of life: optimistic studies.* GP Putnam's Sons; 1908.
6. Woese CR, Fox GE. Phylogenetic structure of the prokaryotic domain: the primary kingdoms. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1977;74:5088-5090
7. Bozok T, Şimşek T, Kömür S, Ulu A. Normal mikrobiyal floranın insan sağlığı üzerine etkisi ve insan mikrobiyom projesi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi.* 2014; 23(3): 420-426.
8. Evrensel A, Ceylan ME. Bağırsak beyin eksen: Psikiyatrik bozukluklarda bağırsak mikrobiyotasının rolü. *Psikiyatride güncel yaklaşımlar.* 2015; 7(4): 461-472.
9. Gündoğdu A. Bir "süper organizma" olarak insan; mikrobiyomun genetik kontrolü. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2016; 46(4): 147- 151.
10. Altuntaş Y, Batman A. Mikrobiyota ve metabolik sendrom. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2017; 45(3): 286-296.
11. The NIH Human Microbiome Project. The NIH HMP Working Group, Peterson J, Garges S, et al. *Genome Res.* 2009; 19: 2317- 2323.
12. Relman DA, Falkow S. The meaning and impact of the human genome sequence for microbiology. *Trends Microbiol.* 2001; 9: 206-208.
13. Relman DA. New technologies, human-microbe interactions, and the search for previously unrecognized pathogens. *J Infect Dis.* 2002; 186: 254-258.
14. Lederberg J, McCray AT. 2001. 'Ome Sweet 'Omics—a genealogical treasury of words. *Scientist* 15: 8.
15. Whipps J, Lewis K, Cooke R. Mycoparasitism and plant disease control. In: Burge M, editor. *Fungi Biol Control Syst.* Manchester University Press; 1988. p. 161-187.
16. Yılmaz K, Altunış M. Sindirim sistemi mikrobiyotası ve fekal transplantasyon. *Nobel Medicus.* 2017; 13(1): 9-15.
17. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, Gill SR, Nelson KE, Relman DA. 2005. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 308: 1635-1638.

18. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. 2006. Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity. *Nature* 444: 1022- 1023.
19. Palmer C, Bik EM, Digiulio DB, Relman DA, Brown PO. 2007. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol* 5: e177. doi: 10.1371/journal.pbio.0050177.
20. Faveri M, Mayer MP, Feres M, de Figueiredo LC, Dewhirst FE, Paster BJ. 2008. Microbiological diversity of generalized aggressive periodontitis by 16S rRNA clonal analysis. *Oral Microbiol Immunol* 23: 112-118.
21. Hyman RW, Fukushima M, Diamond L, Kumm J, Giudice LC, Davis RW. 2005. Microbes on the human vaginal epithelium. *Proc Natl Acad Sci* 102: 7952-7957.
22. Gao Z, Tseng CH, Pei Z, Blaser MJ. 2007. Molecular analysis of human forearm superficial skin bacterial biota. *Proc Natl Acad Sci* 104: 2927- 2932.
23. Waldor MK, Tyson G, Borenstein E, et al. Where next for microbiome research? *PLOS Biology*. 2015; DOI: 10.1371/journal.pbio.1002050
24. Davies J. In a map for human life, count the microbes, too. *Science*. 2001; 291: 2316.
25. Relman DA, Falkow S. The meaning and impact of the human genome sequence for microbiology. *Trends Microbiol*. 2001;9(5):206-208. doi:10.1016/s0966-842x(01)02041-8
26. David A. Relman, New Technologies, Human-Microbe Interactions, and the Search for Previously Unrecognized Pathogens, *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 186, Issue Supplement_2, December 2002, Pages S254-S258, <https://doi.org/10.1086/344935>
27. Paster BJ, Boches SK, Galvin JL, Ericson RE, Lau CN, Levanos A VA, et al. Bacterial diversity in human subgingival plaque. *J. Bacteriol*. 2001;183(12):3770-83. <https://doi.org/10.1128/JB.183.12.3770-3783.2001>
28. Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J. Clinical Microbiol*. 2005;43(11):5721-32. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.11.5721-5732.2005>
29. NIH Human Microbiome Portfolio Analysis Team. A review of 10 years of human microbiome research activities at the US National Institutes of Health, Fiscal Years 2007-2016. *Microbiome* 7, 31 (2019). <https://doi.org/10.1186/s40168-019-0620-y>
30. National Research Council, Division on Earth and Life Studies, Board on Life Sciences, and Committee on Metagenomics. Challenges and Functional Applications: The New Science of Metagenomics: Revealing the Secrets of Our Microbial Planet. National Academies Press.; 2007. <https://doi.org/10.17226/11902>
31. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486(7402):207-14. <https://doi.org/10.1038/nature11234>
32. Aagaard K, Petrosino J, Keitel W, Watson M, Katancik J, Garcia N, et al. The human microbiome project strategy for comprehensive sampling of the human microbiome and why it matters. *FASEB J*. 2013;27(3):1012-22. <https://doi.org/10.1096/fj.12-220806>
33. Frank DN, et al. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2007;104:13780-13785.
34. Morgan XC, et al. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol*. 2012;13:R79.
35. Willing BP, et al. A pyrosequencing study in twins shows that gastrointestinal microbial profiles vary with inflammatory bowel disease phenotypes. *Gastroenterology*. 2010;139:1844-1854.e1841.
36. Gevers D, et al. The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe*. 2014;15:382-392.
37. Chen R, et al. Personal omics profiling reveals dynamic molecular and medical phenotypes. *Cell*. 2012;148:1293-1307.
38. Zhou, W. et al. Longitudinal multi-omics of host-microbe dynamics in prediabetes. *Nature*10.1038/s41586-019-1236-x (2019).
39. Piening BD, et al. Integrative personal omics profiles during periods of weight gain and loss. *Cell Syst*. 2018;6:157-170 e158.
40. Hansen EE, Lozupone CA, Rey FE, Wu M, Guruge JL, Narra A, Goodfellow J, Zaneveld JR, McDonald DT, Goodrich JA, et al. Pan-genome of the dominant human gut-associated archaeon, *Methanobrevibacter smithii*, studied in twins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(Suppl 1):4599-606. doi: 10.1073/pnas.1000071108.
41. Goodrich JK, Davenport ER, Beaumont M, Jackson MA, Knight R, Ober C, Spector TD, Bell JT, Clark AG, Ley RE. Genetic determinants of the gut microbiome in UK twins. *Cell Host Microbe*. 2016;19:731-43. doi: 10.1016/j.chom.2016.04.017.

42. Turpin W, Espin-Garcia O, Xu W, Silverberg MS, Kevans D, Smith MI, Guttman DS, Griffiths A, Panaccione R, Otley A, et al. Association of host genome with intestinal microbial composition in a large healthy cohort. *Nat Genet.* 2016;**48**(11):1413-7. doi: 10.1038/ng.3693.
43. Kolde R, Franzosa EA, Rahnavard G, et al. Host genetic variation and its microbiome interactions within the Human Microbiome Project. *Genome Med.* 2018;**10**(1):6. Published 2018 Jan 29. doi:10.1186/s13073-018-0515-8.
44. Albertsen M, Hugenholtz P, Skarshewski A, Nielsen KL, Tyson GW, et al. (2013) Genome sequences of rare, uncultured bacteria obtained by differential coverage binning of multiple metagenomes. *Nat Biotechnol* 31: 533-538. doi: 10.1038/nbt.2579 PMID: 23707974
45. Imelfort M, Parks D, Woodcroft BJ, Dennis P, Hugenholtz P, et al. (2014) GroopM: An automated tool for the recovery of population genomes from related metagenomes. *PeerJ PrePrints* 2:e409v1. doi: 10.7717/peerj.603 PMID: 25289188.
46. Tessler M, Neumann JS, Afshinnkoo E, Pineda M, Hersch R, Velho LFM, et al. Large-scale differences in microbial biodiversity discovery between 16S amplicon and shotgun sequencing. *Sci Rep.* (2017) 7:1-14. 10.1038/s41598-017-06665-3.
47. Weinstock GM. Genomic approaches to studying the human microbiota. *Nature* (2012) 489:250-6 10.1038/nature11553.
48. Methé BA, Nelson KE, Pop M, Creasy HH, Giglio MG, Huttenhower C, et al. A framework for human microbiome research. *Nature* (2012) 486:215 10.1038/nature11209.
49. Kanehisa M, Goto S, Furumichi M, Tanabe M, Hirakawa M. KEGG for representation and analysis of molecular networks involving diseases and drugs. *Nucleic Acids Res.* (2009) 38:D355-60. 10.1093/nar/gkp896.
50. Rinke C, Schwientek P, Sczyrba A, Ivanova NN, Anderson IJ, et al. (2013) Insights into the phylogeny and coding potential of microbial dark matter. *Nature* 499: 431-437. doi: 10.1038/nature12352 PMID: 23851394.
51. Zitvogel L, Daillère R, Roberti MP, Routy B, Kroemer G. Anticancer effects of the microbiome and its products. *Nat Rev Microbiol.* 2017;**15**(8):465-78. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.44>.
52. Geller LT, Barzily-Rokni M, Danino T, Jonas OH, Shental N, Nejman D, et al. Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug Gemcitabine. *Science.* 2017;**357**(6356):1156-60. <https://doi.org/10.1126/science.aah5043>.
53. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CPM, Tidjani Alou M, Daillère R, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science.* 2018;**359**(6371):91-7. <https://doi.org/10.1126/science.aan3706>.
54. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, Reuben A, Andrews MC, Karpnits TV, et al. Gut microbiome modulates response to Anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science.* 2018;**359**(6371):97-103. <https://doi.org/10.1126/science.aan4236>.
55. Spanogiannopoulos P, Bess EN, Carmody RN, Turnbaugh PJ. The microbial pharmacists within us: a metagenomic view of xenobiotic metabolism. *Nat Rev Microbiol.* 2016;**14**(5):273-87. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.17>.
56. Maier L, Pruteanu M, Kuhn M, Zeller G, Telzerow A, Anderson E, et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature.* 2018;**555**(7698):623-8. <https://doi.org/10.1038/nature25979>
57. Haiser HJ, Gootenberg DB, Chatman K et al: Predicting and manipulating cardiac drug inactivation by the human gut bacterium *Eggerthella lenta*. *Science*, 2013; 341: 295-98 26.
58. Clayton TA, Baker D, Lindon JC et al: Pharmacometabonomic identification of a significant host-microbiome metabolic interaction affecting human drug metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009; 106: 14728-33.
59. Saad R, Rizkallah MR, Aziz RK: Gut Pharmacomicrobiomics: the tip of an ice-berg of complex interactions between drugs and gut-associated microbes. *Gut Pathog*, 2012; 4: 16
60. Li H, Jia W: Cometabolism of microbes and host: implications for drug metabolism and drug-induced toxicity. *Clin Pharmacol Ther*, 2013; 94: 574-81.
61. Haiser HJ, Turnbaugh PJ: Is it time for a metagenomic basis of therapeutics? *Science*, 2012; 336: 1253-55
62. Walker MC, Thuronyi BW, Charkoudian LK, Lowry B, Khosla C, Chang MC (2013) Expanding the fluorine chemistry of living systems using engineered polyketide synthase pathways. *Science* 341: 1089-1094. doi: 10.1126/science.1242345 PMID: 24009388
63. Citorik RJ, Mimee M, Lu TK (2014) Bacteriophage-based synthetic biology for the study of infectious diseases. *Curr Opin Microbiol* 19: 59-69. doi: 10.1016/j.mib.2014.05.022 PMID: 24997401

BÖLÜM A2

İMMÜN SİSTEM VE BARSAK MİKROBİYOTASI

Şefik Şanal Alkan

Çevremizdeki tüm kalıtsal nesnenin belirlenmesi demek olan **metagenomik** (*çevrekalı*) alanındaki yeni bulgular bizim dünya görüşümüzü değiştirmekle kalmadı. Artık kendi vücudumuzu, minicanlıları da içeren karışık hücresel bileşimi olarak görüyoruz. Ayrıca bağışıklık sisteminin hem sağlıkta hem de hastalık durumlarındaki rolünü yeniden düşünmek zorundayız. Şimdi iyice anladık ki, yaşamımız, vücudumuzun çeşitli bölgelerine konuşlanmış ve adına **mikrobiyota** (*minicanlı örtüsü*) denilen mikrop topluluklarıyla olan karşılıklı iş birliğine, ortak yaşama (*simbiyoz*) bağlı. Biz, konak (ev sahibi) olarak, doğumdan önce ve sonra vücudumuz katılan ortakçı minicanlıları tanır, onlara yerlerini gösterir, sınırlarını belirtiriz. Vücudumuzdaki bakteri, fungus ve diğer tek hücreli mikrobiyotanın içerdiği tüm kalıtsal (genetik) madde demek olan **mikrobiyom**, bizim işlevlerimizi etkiler. Tüm hayvanlarda ve bitkilerde mikrobiyomun içeriği ve işlevi çok önemlidir. Bu yüzden bir canlının kendi hücreleriyle birlikte taşıdığı mikrobiyom, o çevre için benzersiz/biricik bir öge sayılır ki biz buna **holobiyont** (*yaşarkitle*) diyoruz. Holobiyont (konak ve konakçıları), kendi içinde iletişimi ve herkese yarar sağlayan iş birliğini sürdürebilmek için, milyonlarca yıllık birlikte evrilmenin şekillendirdiği/ortaya çıkardığı araçları kullanır. Normal koşullarda, mikrobiyota, hastalık yapıcı (*patojen*) minicanlıların vücuda yerleşmesini engeller. Ancak her ilişkide olabileceği gibi, yanlışlıklar olabilir, işler ters gidebilir. Ya konağın bağışıklık sistemindeki bir aksaklık ya da minicanlının, kalıtımındaki sık görülen değişiklikler, konak-konakçılar (ortakçılar) arasındaki devingen/hareketli dengeyi bozabilir. Böyle bir dengesizlik (*dysbiosis*) durumunda mikrobiyotadaki birçok minicanlı hastalık yapıcı etkide bulunabilir ki bunun sonucunda, yangısal (*inflammatory*) hastalıklar, aşırı şişmanlık ya da şeker hastalığı ortaya çıkabilir. Bir konağın bağırsak dışındaki mikrobiyotası da önemlidir ama biz bu kısa derlemede, göreceli öneminden ötürü, sağlıkta-hastalıkta, bağırsak mikrobiyotası ile bağışıklık dizgesi arasındaki ilişkiye odaklanacağız.

Giriş

Son birkaç yıldır, minicanlı bilimi (mikrobiyoloji) ve bağışıklık bilimi (immünoloji) alanında kendimizi köklü bir düşünce değişikliği içinde buluyoruz. Bu yüzden, minicanlılarla ilişkilerimize ve bağışıklığın görevine ilişkin bilinenlere çok değişik bir açıdan bakamamız gerekiyor. Onun için yazıya bu değişikliği başlatan Amerikalı cesur, evrimci, devrimci bir bayan bilimciyle, **Lynn Margulis**'la (1938-2011) başlamak uygun olur.

Evrim deyince nasıl ki aklımıza Charles Darwin geliyorsa, minicanlılarla **ortak yaşam** (symbiosis) denince akla Lynn Margulis gelir. Evrim bilimci Ernst Mayr'in deyişiyle, çekirdekli hücrele-

lation) yoksa neden-sonuç ilişkisi mi var? Ayrıca bütün mikrobiyota çalışmaları 16SrRNA (nükleotid) dizini üzerindedir ve bu güvenilir fakat oldukça kaba bir karşılaştırmadır. Nükleotid dizinin ötesinde, işlevsel farklılıklara da bakmak gerekir. Ayrıca bazı fare deneylerinin insan için anlamı nedir bilmiyoruz^{53, 54}.

Öte yandan, birçok bilinmez varken, yapılmaya başlanan dışkı aktarım tedavisinin nerelere varacağını beklememiz gerekecek^{55, 56}.

Son yıllarda özellikle Amerikada sağlıkçılar, ilaç firmaları, doktorlar ve hastalar arasında büyük bir savaş patlak verdi: Ne üzerine dersiniz? İnsan dışkısı üzerine. Çünkü dışkıyla mikrobiyota aktarımı (DMA) özellikle *Clostridioides difficile*'in yol açtığı bağırsak hastalığını ortadan kaldırıyor. Aynı şey şeker hastalığında, kanserde olmayacak diye bir şey yok. Ancak doğru yapılmayan DMA den sonra birkaç hasta ölünce işler karıştı. Aktarılan insan dışkısı ilaç değil, kan değil, organ değil... Bunun denetimi nasıl yapılacak? FDA'nın işi zor. Kim derdi ki insan dışkısı hem sağlıkçılar hem de ilaç firmaları için "altın madeni" gibi kıymetlensin⁵⁷.

Kaynaklar

1. Margulis, L. Symbiotic Planet: A New Look at Evolution, Basic Books, 1999
2. Margulis L. Symbiotic theory of the origin of eukaryotic organelles; criteria for proof. Symp Soc Exp Biol. 1975;(29):21-38.
3. Carroll SB, Stephen Jay Gould (1941-2002): a wonderful life. Dev Cell. 2002 Jul;3(1):21-3.
4. Blaser M, Bork P, Fraser C, Knight R and Wang J. The microbiome explored: recent insights and future challenges. Nature Reviews Microbiology 2013;11:213-17.
5. Boetius, A. Global change microbiology big questions about small life for our future. Nature Reviews Microbiology 17, 331(2019)
6. Steven RG, Pop M, Robert, DeBoy T et al. Metagenomic Analysis of the Human Distal Gut Microbiome. Science, 2006;312:1355-59.
7. Sender R, Fuchs S, Milo R. Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. Cell. 164(3):337-40. 2016
8. Alkan ŞŞ, Bağışıklığı Anlamak, Nobeltip, 2019
9. Funkhouser LJ, Bordenstein SR. Mom knows best: the universality of maternal microbial transmission. PLoS Biol. 2013;11:e1001631
10. Vyas U, Ranganathan N. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: gut and beyond. Gastroenterol Res Pract. 2012;2012:872716
11. Belkaid Y, Naik S. Compartmentalized and systemic control of tissue immunity by commensals. Nat Immunol. 2013;14:646-53
12. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity. Cell. 2014;157:121-41).
13. Brown EM, Sadarangani M and Finlay BB. The role of the immune system in governing host-microbe interactions in the intestine. Nature Immunology 2013;14: 660-67.
14. Fung TC, Artis D, Sonnenberg GF. Anatomical localization of commensal bacteria in immune cell homeostasis and disease. Immunol Rev. 2014;260:35-49
15. Kuhn KA and Stappenbeck TS. Peripheral education of the immune system by the colonic microbiota. Semin Immunol. 2013;25:364-9
16. Khosravi A, Yáñez A, Price JG et al, Gut microbiota promote hematopoiesis to control bacterial infection. Cell Host Microbe. 2014;15:374-81
17. Kamada N, Chen GY, Inohara N, Núñez G. Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota. Nat Immunol. 2013;14:685-90
18. Bollrath J, Powrie FM. Controlling the frontier: regulatory T-cells and intestinal homeostasis. Semin Immunol. 2013;25:352-7

19. Schiering C, Krausgruber T, Chomka A. et al. The alarmin IL-33 promotes regulatory T-cell function in the intestine. *Nature*. 2014;513:564-8
20. Prescott D, Lee J, Philpott DJ. An epithelial armamentarium to sense the microbiota. *Semin Immunol*. 2013;25:323-33
21. Brestoff JR and Artis D. Commensal bacteria at the interface of host metabolism and the immune system. *Nat Immunol*. 2013;14:676-84
22. Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*. 2012;489:242-9
23. Karlsson F, Tremaroli V, Nielsen J, Bäckhed F. Assessing the human gut microbiota in metabolic diseases. *Diabetes*. 2013;62:3341-9
24. Nogueira AR, Shoenfeld Y. Microbiome and autoimmune diseases: cause and effect relationship. *Curr Opin Rheumatol*. 2019
25. Kamada N, S-K, Chen GY & Núñez, G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nature Reviews Immunology* 2013;13:321-35
26. Iweala OI, Nagler CR. The Microbiome and Food Allergy. *Annu Rev Immunol*. 37:377, 2019
27. Teng Y, Ren Y, Sayed M, et al. Plant-Derived Exosomal MicroRNAs Shape the Gut Microbiota. *Cell Host Microbe*. 14:637, 2018
28. 28. Pham TA, Lawley TD. Emerging insights on intestinal dysbiosis during bacterial infections. *Curr Opin Microbiol*. 2014;17:67-74
29. Salzman NH, Bevins CL. Dysbiosis--a consequence of Paneth cell dysfunction. *Semin Immunol*. 2013;25:334-41
30. Pham TA, Clare S, Goulding D, et al. Epithelial IL-22RA1-Mediated Fucosylation Promotes Intestinal Colonization Resistance to an Opportunistic Pathogen. *Cell Host Microbe*. 2014;16:504-16
31. Alkan ŞŞ. Minicanlı Dünyası, Ortakyaşamımız, Uyum ve Uyumsuzluklar. (Microbes, Mutualistic Partnerships, Symbiosis, Dysbiosis) *Turk J Immunol* 2014;2(3):41-51
32. 32. Vindigni SM, Broussard EK, Surawicz CM. Alteration of the intestinal microbiome: fecal microbiota transplant and probiotics for *Clostridium difficile* and beyond. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;7:615-28.
33. Ianiro G, Bibbò S, Scaldaferrri F, Gasbarrini A, Cammarota G. Fecal Microbiota Transplantation in Inflammatory Bowel Disease: Beyond the Excitement. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93:e97
34. Elinav E, Nowarski R, Thaiss CA, Hu B, Jin C, Flavell RA. Inflammation-induced cancer: crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms. *Nat Rev Cancer*. 2013;13:759-71
35. Viaud S, Saccheri F, Mignot G, Yamazaki T et al. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide. *Science*. 2013;342:971-76
36. Iida N, Dzutsev A, Stewart CA, Smith L et al. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment. *Science*. 2013 Nov 22;342(6161):967-70.
37. Dzutsev A, Goldszmid RS, Viaud S, Zitvogel L Trinchieri G. The role of the microbiota in inflammation, carcinogenesis and cancer therapy. *Eur J Immunol*. 2014
38. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13:701-12
39. Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci*. 2013;36:305-12
40. Burokas A, Moloney RD, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota regulation of the Mammalian gut-brain axis. *Adv Appl Microbiol*. 91:1-62, 2015
41. Schwartz M, Deczkowska A. Neurological Disease as a Failure of Brain-Immune Crosstalk: The Multiple Faces of Neuroinflammation. *Trends Immunol*. 37(10):668-679, 2016
42. Dinan TG, Cryan JF. Melancholic microbes: a link between gut microbiota and depression? *Neurogastroenterol Motil*. 2013;25:713-9
43. Zeissig S, Blumberg RS. Life at the beginning: perturbation of the microbiota by antibiotics in early life and its role in health and disease. *Nat Immunol*. 2014;15:307-10.
44. Brown EM, Kenny DJ and Xavier RJ. Gut Microbiota Regulation of T Cells During Inflammation and Autoimmunity. *Annu Rev Immunol*. 37:599. (2019)
45. Vieira SM, Pagovich OE, Kriegel MA. Diet, microbiota and autoimmune diseases. *Lupus*. 2014;23:518-26

46. Underhill DM, Iliev ID. The mycobiota: interactions between commensal fungi and the host immune system. *Nat Rev Immunol.* 2014;14:405-16
47. Markle JG, Frank DN, Mortin-Toth S. et al. Sex differences in the gut microbiome drive hormone-dependent regulation of autoimmunity. *Science.* 2013;339:1084-8
48. Dunne JL, Triplett EW, Gevers D et al. The intestinal microbiome in type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol.* 2014;177:30-7
49. Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature.* 2012;490:55-6
50. Luckey D, Gomez A, Murray J et al. Bugs & us: the role of the gut in autoimmunity. *Indian J Med Res.* 2013;138:732-43
51. Spasova DS, Surh CD. Blowing on embers: commensal microbiota and our immune system. *Front Immunol.* 2014;5:318
52. Goodrich JK et al., Human genetics shape the gut microbiome, *Cell*, doi:10.1016/j.cell.2014.09.053, 2014.
53. Hanage WP. Microbiology: Microbiome science needs a healthy dose of scepticism. *Nature* 2014; 512, 247-48
54. Buchen L. Microbiology: The new germ theory. *Nature.* 2010;468:492-5.
55. Bojanova DP, Bordenstein SR. Fecal Transplants: What Is Being Transferred? *PLoS Biol.* 2016 Jul 12;14(7):e1002503.
56. Khoruts A & Sadowsky MJ. Understanding the mechanisms of faecal microbiota transplantation. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 13, 508-516 (2016)
57. Jacobs A, Szymczak K. Drug Companies and Doctors Battle Over the Future of Fecal Transplants. *The new york Times*, March 3, 2019.

BÖLÜM A3

MİKROBİYOTA, BESLENME VE İMMÜN SİSTEM

İshak Özel Tekin

Bedenimizi paylaşan kommensal, simbiyotik ve patojenik mikroorganizmaların (bakteri, mantar, protozoa, virus vb.) oluşturduğu ekolojik topluluk “mikrobiyota”, bu çevrede yaşayan mikroorganizmaların toplam genomu ise “mikrobiyom” olarak adlandırılmaktadır. Mikrobiyota gelişiminde, doğum şekli ve yenidoğan beslenmesinden, çevresel ve kültürel faktörlere, antibiyotik kullanımından, fiziksel aktiviteye kadar çok sayıda faktör rol almaktadır. Vücudumuz sahip olduğu memeli hücrelerinin yaklaşık on katı kadar yararlı bakteriye ev sahipliği yapmaktadır¹.

Bu bölüm özellikle vücudun paydaşları olan yararlı mikroorganizmalar, bunların çeşitliliği ve davranışlarında etkili olan beslenme ve her iki sistemle de etkileşim hâlindeki immün sistemin ilişkilerine ayrılmıştır.

Beslenme tüm vücut hücrelerinin ve buna bağlı olarak organizmanın hayatta kalması, büyümesi, gelişmesi, üremesi için elzemdir. Sağlıklı bir yaşam için gereken enerji ve yapıtaşlarının elde edilmesi dengeli ve düzenli bir beslenmeyle mümkün olabilmektedir. Bağışıklık sistemi ile beslenme arasında çok yakın bir ilişki bulunmakta ve yetersiz beslenme yalnızca, enerji ve protein eksikliği olarak düşünülmemesi gereken, çok daha fazlası olan bir olgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Günümüzde bağışıklık sistemi penceresinden ele alındığında bireyin beslenmesindeki amaç enerji, protein, mineral ve benzeri gereksinimleri karşılamak yanında, kişinin hastalıklara karşı direncini arttırmak, bağışıklık yanıtlarını tam bir sağlık için düzenlemek olarak açıklanabilir².

Beslenme eyleminin girdisini oluşturan başlıca yapılar, su, karbonhidratlar, proteinler, yağlar, vitaminler ve mineraller olarak altı başlıkta toplanabilir. Bunlardan üçü (karbonhidratlar, proteinler ve yağlar) vücudun kullanacağı enerjinin başlıca kaynağını oluştururlar. Vitaminler bu üç yapı taşı gibi organik maddeler olup, onların enerji oluşturmalarına yardım ederler. Buna karşın mineraller ve su inorganik moleküllerdir³.

İnsanda yetersiz beslenme, özellikle protein-enerji malnütrisyonu tüm yaşamsal faaliyetleri etkilediği gibi başta enfeksiyon hastalıklarının morbidite ve mortalitesini artırmak üzere bağışıklık sisteminin gelişimi, işlevleri ve düzenlenmesini olumsuz yönde etkilemektedir. Bunun gibi aşırı beslenme ve eşlik eden metabolik bozukluklar da bağışıklık işlevlerini bozmakta, konak mikrobiyotasını olumsuz etkilemekte ve enfeksiyon hastalıklarına yatkınlığı artırmaktadır⁴. Ayrıca hem yetersiz beslenme hem de aşırı beslenme vücutta inflamasyonu artırmakta, edinsel (adaptif) immün yanıtları bozmaktadır⁵. Beslenmenin bağışıklık sistemindeki önemi tartışmasız olmasına rağmen bu ilişki oldukça karmaşıktır. Bu karmaşıklık üç ana tema üzerinden özetlenebilir:

dan etkileri dışında mikrobiyotaya üzerinde de etki eden çok yönlü bağışıklık düzenleyici özelliklerini desteklemektedir.

Barsak Mikrobiyotasının Barsaklar ve İmmün Sistemdeki Temel Etkileri

- Barsak homeostazisinin önemli bir parçasıdır
- Epitel hücreleri arası sıkı bağlantıların oluşmasında etkilidir
- Musin katmanının kalınlaşmasında ve mukus salgısı üzerinde etkilidir.
- Epitelin hasara yanıtını düzenler
- Barsaklarda lenfoid dokunun gelişimine katkıda bulunurlar
- Paneth hücrelerinden antimikrobiyal peptid üretimini artırır
- IgA salgılayan plazma hücreleri ve aktive T hücrelerinin mukozal alanlara gelmesine yardımcı olurlar
- GİS dışı sekonder lenfoid organ T ve B hücre bölgelerinin gelişimine katkı sunarlar
- Barsak epiteli ve immün hücrelerde TLR ve NOD ekspresyonunu değiştirirler

Tablo 3. Barsak mikrobiyotasının barsaklar ve immün sistemdeki temel etkileri

İmmün beslenmenin klinik uygulamadaki yeri ve uygulama şekilleri konusunda yanıtlanması gereken çok sayıda soru vardır ve bu soruların yanıtları bilinmeden tedaviye başlanmamalıdır:

- Hastalığın fizyopatolojisini ne kadar biliyoruz?
- Etkilenen bağışıklık sistemi elemanları hangileridir ve etkilenme düzeyi nasıldır?
- Hastanın beslenme durumunun tabloya etkisini biliyor muyuz?
- Hangi bileşenleri, nasıl bir kombinasyonla, hangi dozlarda ve ne süreyle uygulamalıyız?
- Bu bileşenlerin birbirleriyle olan etkileşimlerini biliyor muyuz?

Kaynaklar

1. Filyk HA, Osborne LC. The Multibiome: The Intestinal Ecosystem's Influence on Immune Homeostasis, Health, and Disease. *EBioMedicine*. 2016;13: 46-54.
2. Sardesai V. Introduction to clinical nutrition. 3. Baskı. CRC press, Taylor& Francis Group, New York, 2012.
3. LK, Pinna K Whitney E, Nutrition & Diet Therapy. 9. Baskı. Cengage Learning, Boston, 2016.
4. Krawinkel MB. Interaction of Nutrition and Infections Globally: An Overview *Ann Nutr Metab* 2012;61(suppl 1):39-45.
5. Thurnham DI, Northrop-Clewes, CA. Influence of Infection and Inflammation on Nutrient Status. Calder PC, and Anil D. Kulkarni A.D. Chapter 5. Nutrition, Immunity, and Infection. CRC press, Taylor& Francis Group. New York, 2012, sayfa:57-82.
6. Nieman DC, Mitmesser SH. Potential Impact of Nutrition on Immune System Recovery from Heavy Exertion: A Metabolomics Perspective. *Nutrients* 2017, 9, 513; doi:10.3390/nu9050513.
7. Pammi M, Vallejo JG, Abrams SA. Nutrition-Infection Interactions and Impacts on Human Health. CRC press, Taylor& Francis Group. New York, 2014
8. Zapatera B, Prados A, Gómez-Martínez S et al. Immunonutrition: methodology and applications. *Nutr Hosp*. 2015;31 (Supl. 3):145-154.

9. Mizock BA. Immunonutrition and critical illness: An update. *Nutrition*, 2010;26:701-707.
10. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2017; 14: 491-502.
11. McCarthy MS, Martindale RG. Immunonutrition in Critical Illness: What Is the Role? *Nutrition in Clinical Practice* 2018; 33 (3):348-358.
12. Kim H. Glutamine as an Immunonutrient. *Yonsei Med J*. 2011; 52(6):892-897.
13. Grimble RF. Basics in clinical nutrition: Immunonutrition - Nutrients which influence immunity: Effect and mechanism of action. *e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism* 2009;4: e10-e13
14. Albaugh VL, Pinzon-Guzman C, Barbul A. Arginine—Dual Roles as an Onconutrient and Immunonutrient. *Journal of Surgical Oncology* 2017;115:273-280.
15. Coşkun T. İmmünönutrisiyondan farmakonütrisiyona. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011; 54: 164-181.
16. Prieto I, Montemiuño S, Luna J. The role of immunonutritional support in cancer treatment: Current evidence. *Clinical Nutrition*, 2017; 36: 1457-1464.
17. Nelms MN, Sucher KP, Lacey K. *Nutrition Therapy and Pathophysiology*, Third Edition Cengage Learning, Boston, 2016.
18. Bindels LB, Thissen JP. Nutrition in cancer patients with cachexia: A role for the gut microbiota? *Clinical Nutrition Experimental*. 2016;6: 74e82.
19. Han Y, Zhang F, Wang J. Application of Glutamine-enriched nutrition therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nutrition Journal* 2016; 15: 65 DOI 10.1186/s12937-016-0187-4.
20. August DA, Huhmann MB. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Nutrition Support Therapy During Adult Anticancer Treatment and in Hematopoietic Cell Transplantation. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2009; 33 (5):472-500.
21. Chow O, Barbul A. Immunonutrition: Role in Wound Healing and Tissue Regeneration. *Advances in Wound Care*. 2014; 3 (1):46-53.
22. Tekin İÖ. Yara İyileşmesinde İmmünolojik Mekanizmalar. *Türkiye Klinikleri J Plast Surg-Special Topics*. 2015;4(1):20-6.
23. Hou TY, McMurray DN, Chapkin RS. Omega-3 fatty acids, lipid rafts, and T cell signaling. *European Journal of Pharmacology*. 2016; 785:2- 9.
24. Koekkoek WC, Panteleon V, van Zanten ARH. Current evidence on v-3 fatty acids in enteral nutrition in the critically ill: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. 2019; 59: 56-68
25. Berdanier CD, Berdanier LA. *Advanced Nutrition*. Second Edition. CRC press, Taylor& Francis Group. New York, 2015.
26. Prietl B, Treiber G, Pieber TR et al. Vitamin D and Immune Function. *Nutrients* 2013; 5: 2502-2521; doi:10.3390/nu5072502.
27. Ooi JH, Chen J, Cantorna MT. Vitamin D regulation of immune function in the gut: Why do T cells have vitamin D receptors? *Molecular Aspects of Medicine*. 2012; 33: 77-82.
28. Kurashima Y, Goto Y, Kiyono H. Mucosal innate immune cells regulate both gut homeostasis and intestinal inflammation.. *Eur J Immunol*. 2013; 43(12):3108-15.
29. Tekin İÖ, Mukozal bağışıklık.. *Enfeksiyon Patogenezi ve Bağışıklık*. Birinci cilt, 37. Bölüm, sayfa:509-530. Editörler: Badur S, Abacıoğlu H, Öngen B. Akademi Uluslararası Yayıncılık, İstanbul 2015.
30. Brandtzaeg P. Induction of secretory immunity and memory at mucosal surfaces. *Vaccine*. 2007; 25: 5467-5484.
31. Choi SW, Friso S. *Nutrients and Epigenetics*. CRC press, Taylor& Francis Group, New York, 2009.
32. Tekin İÖ, Marotta F. Polyphenols and immune system. *Polyphenols: Prevention and treatment of human disease*. Watson RR, Priedy VR, Zibadi S. Second edition volume 2. Academic Press London, 2018:263-276.
33. Giordano D, Locatelli M, Travaglia F et al Bioactive compound and antioxidant activity distribution in roller-milled and pearled fractions of conventional and pigmented wheat varieties. *Food Chem* 2017;15 (233):483-91.
34. Hussain T, Tan B, Yin Y et al. Oxidative stress and inflammation: what polyphenols can do for us? *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:7432797 [online].
35. Panche AN, Diwan AD, Chandra SR. Flavonoids: an overview. *J Nutr Sci* 2016;5:e47 p. 1 of 15 [online].
36. Mlcek J, Jurikova T, Skrovankova S et al.. Quercetin and its anti-allergic immune response. *Molecules* 2016;21:623. <https://doi.org/10.3390/molecules21050623>.
37. Nair MP, Kandaswami C, Mahajan S et al. The flavonoid, quercetin, differentially regulates Th-1 (IFN γ) and Th-2 (IL4) cytokine gene expression by normal peripheral blood mononuclear cells. *Biochim Biophys Acta* 2002;1593(1):29-36.

38. Georgiev V, Ananga A, Tsoleva V. Recent advances and uses of grape flavonoids as nutraceuticals. *Nutrients* 2014;6(1):391-415.
39. Khoo HE, Azlan A, Tang ST et al. Anthocyanidins and anthocyanins: colored pigments as food, pharmaceutical ingredients, and the potential health benefits. *Food Nutr Res* 2017;61 (1):1361779 [online].
40. Lee SY, Jung YO, Ryu JG et al. Epigallocatechin-3-gallate ameliorates autoimmune arthritis by reciprocal regulation of T helper-17 regulatory T cells and inhibition of osteoclastogenesis by inhibiting STAT3 signaling. *J Leukoc Biol* 2016; <https://doi.org/10.1189/jlb.3A0514-261RR>.
41. Feng X, Qin H, Shi Q et al. Chrysin attenuates inflammation by regulating M1/M2 status via activating PPAR γ . *Biochem Pharmacol* 2014;89:503-14.
42. Abdollahi E, Momtazi AA, Johnston TP et al. Therapeutic effects of curcumin in inflammatory and immune-mediated diseases: a nature-made jack-of-all-trades? *J Cell Physiol* 2018;233:830-48.
43. Nicolaou F, Teodoridis JM, Park H, et al. CD11c gene expression in hairy cell leukemias dependent upon activation of the proto-oncogenes ras and junD. *Blood* 2003;101(10):4033-41.
44. Cuevas A, Saavedra N, Salazar LA et al. Modulation of immune function by polyphenols: possible contribution of epigenetic factors. *Nutrients* 2013;5:2314-32.
45. Kurtaran B. Mikrobiyom ve mikrobiyota. *Ege Journal of Medicine* 2021; 60: Ek Sayı/Supplement 88-93.
46. Méndez CS, Bueno SM, Kalergis AM. Contribution of Gut Microbiota to Immune Tolerance in Infants. *Journal of Immunology Research* Volume 2021, Article ID 7823316, 11 pages <https://doi.org/10.1155/2021/7823316>.
47. Rojas C, Gálvez-Jirón F, Solminihaç J et al. Crosstalk between Body Microbiota and the Regulation of Immunity. *Journal of Immunology Research* Volume 2022, Article ID 6274265, 13 pages <https://doi.org/10.1155/2022/6274265>.
48. Tan J, Taitz J, Sun SM et al. Your Regulatory T Cells Are What You Eat: How Diet and Gut Microbiota Affect Regulatory T Cell Development. *Front. Nutr.* 9:878382. doi: 10.3389/fnut.2022.878382.
49. Blander JM, Sander LE, Beyond pattern recognition: five immune checkpoints for scaling the microbial threat. *Nature Reviews Immunology*. 2012; 12: 215-225.
50. Carvalho FA, Aitken JD, Kumar MV, Gewirtz AT. Toll-Like Receptor-Gut Microbiota Interactions: Perturb at Your Own Risk! *Annu. Rev. Physiol.* 2012; 74: 177-98.

BÖLÜM A4

ALERJİK HASTALIKLAR VE HİSTAMİN İNTOLERANSINDA MİKROBİYOTA

Özlem Koyuncu Özyurt

Alerjik Hastalıklar ve Mikrobiyota

Son yıllarda, dünya çapında birçok gelişmiş ve hızlı büyüyen ülke, astım, atopik dermatit ve gıda alerjileri gibi alerjik hastalıkların prevalansında çarpıcı bir artış kaydetmiştir^{1,2}. Yapılan çalışmalarla alerjik hastalıkların artan prevalansında, insan mikrobiyotasının bozulmasının merkezî bir rolü olduğunu göstermektedir. İnsan bağırsağında ve diğer organlarda yerleşik mikrobiyal toplulukların hem doğuştan gelen hem de edinilmiş bağışıklık tepkilerini modüle ettiği gösterilmiştir³. Disbiyotik bir mikrobiyota, alerjik hastalıklar da dâhil olmak üzere yaşamın ilerleyen dönemlerinde immün aracılı bozukluklara daha fazla duyarlılık ile ilişkilendirilmiştir.⁴

Daha ileri çalışmalar, yaşamlarının ilk yıllarını kırsal ortamlarda, hayvanlarla yakın temas hâlinde yaşamış ve pastörize edilmemiş süt tüketmiş çocukların alerji insidansının daha düşük olduğunu göstermiştir⁵. Bu çalışmalar, yaşamın ilk aylarında bağışıklık sisteminin gelişimini etkileyecek bazı yenidoğan ve maternal faktörleri tanımlamaya ve böylece alerjik hastalıkların gelişme potansiyelinde kilit bir rol belirlemeye izin veren bu hastalıklarda mikrobiyotanın bir rolünün varsayılmasına yol açmıştır⁶.

Mikrobiyota bileşiminin yaşamın ilk birkaç yılında dinamik olarak değiştiği ve doğum öncesi ve doğum sonrası çeşitli çevresel ve konakla ilgili faktörlerden etkilenebileceği iyi bilinmektedir⁷. Bu faktörler arasında, artan kanıtlar, doğum şekli, emzirme, erken antibiyotik kullanımı ve tamamlayıcı beslenmenin zamanlaması ve türü gibi bazı perinatal faktörlerin, farklı antijenlere karşı immün tolerans yanıtlarının geliştirilmesinde kilit bir belirleyici olarak ortaya çıkan bağırsak mikrobiyota bileşimini önemli ölçüde modüle edebileceğini göstermektedir⁸.

Günümüzde, alerjik hastalıklara karşı koruyucu bir mikrobiyotanın kurulmasına yol açtığı bilinen faktörler şunlardır: yaşamın ilk yıllarında antibiyotik tedavilerinin olmaması, ilk 4 ay boyunca emzirme, vajinal doğum, bebeklik döneminde veya hamilelik sırasında evde evcil hayvanların varlığı ve hamilelik sırasında maternal antibiyotik tedavilerinin yokluğu. Tüm bu faktörler, aslında, daha düşük çocukluk alerjisi oranlarıyla bağlantılıdır⁵.

endojen histamin düzeylerinin artmasına neden olabilir. Bu hastalarda sızdıran bağırsak gelişimine neden olabilir ve sonuç olarak kronik ve inflamatuvar hastalıklar gelişebilir.⁹⁵

Disbiyozisin görüldüğü, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve astım gibi birçok inflamatuvar hastalıkta, bu hastaların bağırsaklarında histamin salgılayan bakterilerin arttığını göstermiştir^{97,98}. Bu nedenle, bu veriler bakteri kaynaklı histaminin, histamin aracılı patolojilere katkıda bulunduğunu göstermektedir.⁸⁵ Çalışmalar ayrıca mikroorganizmalar tarafından salgılanan histaminin, konakçı histamin reseptörü 2 aracılığıyla bağırsaktaki bağırsıklık tepkilerini etkilediğini ve anti-inflamatuvar etkiler gösterebileceğini göstermiştir^{99,100}.

Çok çeşitli Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerin histamin sentezinde görevli olan Histidin dekarboksilaz enzimini kodlayan genlere sahip olduğu ve histamin sentezlediği bulunmuştur¹⁰¹. HDK içeren türler 6 filumda bulunmuştur: *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Bacteroidota*, *Firmicutes*, *Fusobacteriota*, *Verrucomicrobiota*¹⁰². *Proteobacteria* filumunda genişleme, inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi proinflamatuvar hastalıkların bir özelliği olan bağırsak disbiyozunun potansiyel bir göstergesi olarak kabul edilir¹⁰³. Bu altı bakteri filumundan en sık histaminin salınımının görüldüğü cinsler, Enterobacteraleslerden bazı *Morganella*, *Enterobacter*, *Hafnia*, *Proteus* ve *Photobacterium* gibi bakteri suşları ve yanı sıra laktik asit bakterilerinden *Lactobacillus*, *Enterococcus* ve farklı *Pseudomonas* suşlarıdır¹⁰⁴. Histamini sentezleme kapasitelerinin yanı sıra daha yeni araştırmalar bazı bakterilerin histamini metabolize edebildiğini göstermiştir. Özellikle *Pseudomonas* türleri, muazzam bir metabolik çok yönlülük ile karakterize edilir ve de la Torre ve arkadaşları *Pseudomonas putida* U suşunun tek karbon kaynağı olarak histamin içeren minimal bir ortamda aerobik olarak büyüebildiğini ortaya çıkardı¹⁰⁵. Yine bir başka çalışmada, *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 suşunun, tek bir karbon ve nitrojen kaynağı olarak histamin üzerinde büyüebildiği bulunmuştur, bu da fonksiyonel bir histamin katabolizma yolunu barındırdığını gösterir.¹⁰⁶

Histamin salgılayan *Lactobacillus rhamnosus*'un uygulanmasının, çeşitli interlökinlerin salgılanmasında ve tümör nekroz faktöründe bir azalma ile kanıtlandığı gibi bir anti-enflamatuvar etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Bu etki, histamin 2 reseptöründe eksik olan hayvanlarda kaybedilmiştir, bu da mikrobiyota kaynaklı histaminin immünomodülatör olabileceğini göstermiştir¹⁰⁷. Daha yeni çalışmalar, bağırsaktaki bakteriyel histamin salınımının sadece konakçı bağırsıklık sisteminin lokal modülasyonuna neden olmadığını, aynı zamanda akciğerdeki gibi uzak mukozal bölgelerde immünolojik sonuçlar doğurabileceğini öne sürmüştür.¹⁰⁸

Bağırsak mikrobiyotasında bakteriyel histamin salgılanmasının sindirim bozuklukları ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar vardır. Tipik olarak bağırsak mikrobiyotasında bulunan suşlar için histamin salınım kapasitesinin belirlenmesi ile, hastaların mikrobiyotasının bileşiminden histaminle ilgili bozuklukların teşhisini kolaylaştacaktır.

Kaynaklar

1. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *The New England journal of medicine*. 2002;347(12):911-920. doi: 10.1056/NEJMra020100
2. Huang K, Yang T, Xu J, et al. Prevalence, risk factors, and management of asthma in China: a national cross-sectional study. *Lancet*. 2019;394(10196):407-418. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31147-X
3. Gomez de Aguero M, Ganal-Vonarburg SC, Fuhrer T, et al. The maternal microbiota drives early postnatal innate immune development. *Science*. 2016;351(6279):1296-1302. doi: 10.1126/science.aad2571
4. Tamburini S, Shen N, Wu HC, et al. The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nature medicine*. 2016;22(7):713-722. doi: 10.1038/nm.4142

5. Huang YJ, Marsland BJ, Bunyavanich S, et al. The microbiome in allergic disease: Current understanding and future opportunities-2017 PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2017;139(4):1099-1110. doi: 10.1016/j.jaci.2017.02.007
6. Frei R, Akdis M, O'Mahony L. Prebiotics, probiotics, synbiotics, and the immune system: experimental data and clinical evidence. *Current opinion in gastroenterology*. 2015;31(2):153-158. doi: 10.1097/MOG.0000000000000151
7. Grier A, McDavid A, Wang B, et al. Neonatal gut and respiratory microbiota: coordinated development through time and space. *Microbiome*. 2018;6(1):193. doi: 10.1186/s40168-018-0566-5
8. Nagpal R, Tsuji H, Takahashi T, et al. Sensitive Quantitative Analysis of the Meconium Bacterial Microbiota in Healthy Term Infants Born Vaginally or by Cesarean Section. *Frontiers in microbiology*. 2016;7:1997. doi: 10.3389/fmicb.2016.01997
9. Pascal M, Perez-Gordo M, Caballero T, et al. Microbiome and Allergic Diseases. *Frontiers in immunology*. 2018;9:1584. doi: 10.3389/fimmu.2018.01584
10. Palm NW, de Zoete MR, Flavell RA. Immune-microbiota interactions in health and disease. *Clinical immunology*. 2015;159(2):122-127. doi: 10.1016/j.clim.2015.05.014
11. Musso P, Chiappini E, Bernardini R. Human Microbiome and Allergic Diseases in Children: Pathogenetic Role and Therapeutic Options. *Current pediatric reviews*. 2020;16(2):89-94. doi: 10.2174/1573396315666191025110849
12. O'Mahony C, Scully P, O'Mahony D, et al. Commensal-induced regulatory T cells mediate protection against pathogen-stimulated NF-kappaB activation. *PLoS pathogens*. 2008;4(8):e1000112. doi: 10.1371/journal.ppat.1000112
13. Ivanov, II, Atarashi K, Manel N, et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell*. 2009;139(3):485-498. doi: 10.1016/j.cell.2009.09.033
14. Kim KS, Hong SW, Han D, et al. Dietary antigens limit mucosal immunity by inducing regulatory T cells in the small intestine. *Science*. 2016;351(6275):858-863. doi: 10.1126/science.aac5560
15. Mowat AM, Agace WW. Regional specialization within the intestinal immune system. *Nature reviews. Immunology*. 2014;14(10):667-685. doi: 10.1038/nri3738
16. Aitoro R, Paparo L, Amoroso A, et al. Gut Microbiota as a Target for Preventive and Therapeutic Intervention against Food Allergy. *Nutrients*. 2017;9(7). doi: 10.3390/nu9070672
17. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, et al. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2014;44(6):842-850. doi: 10.1111/cea.12253
18. Bisgaard H, Li N, Bonnelykke K, et al. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;128(3):646-652 e641-645. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.060
19. Muir AB, Benitez AJ, Dods K, et al. Microbiome and its impact on gastrointestinal atopy. *Allergy*. 2016;71(9):1256-1263. doi: 10.1111/all.12943
20. Fiuzza BSD, Fonseca HF, Meirelles PM, et al. Understanding Asthma and Allergies by the Lens of Biodiversity and Epigenetic Changes. *Frontiers in immunology*. 2021;12:623737. doi: 10.3389/fimmu.2021.623737
21. Lunjani N, Satitsuksanoa P, Lukasik Z, et al. Recent developments and highlights in mechanisms of allergic diseases: Microbiome. *Allergy*. 2018;73(12):2314-2327. doi: 10.1111/all.13634
22. Haahtela T, Holgate S, Pawankar R, et al. The biodiversity hypothesis and allergic disease: world allergy organization position statement. *The World Allergy Organization journal*. 2013;6(1):3. doi: 10.1186/1939-4551-6-3
23. Altunbulakli C, Costa R, Lan F, et al. Staphylococcus aureus enhances the tight junction barrier integrity in healthy nasal tissue, but not in nasal polyps. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2018;142(2):665-668 e668. doi: 10.1016/j.jaci.2018.01.046
24. Earley ZM, Akhtar S, Green SJ, et al. Burn Injury Alters the Intestinal Microbiome and Increases Gut Permeability and Bacterial Translocation. *PloS one*. 2015;10(7):e0129996. doi: 10.1371/journal.pone.0129996
25. Mouries J, Brescia P, Silvestri A, et al. Microbiota-driven gut vascular barrier disruption is a prerequisite for non-alcoholic steatohepatitis development. *Journal of hepatology*. 2019;71(6):1216-1228. doi: 10.1016/j.jhep.2019.08.005
26. Akdis CA. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions? *Nature reviews. Immunology*. 2021;21(11):739-751. doi: 10.1038/s41577-021-00538-7
27. Suzuki K, Kawamoto S, Maruya M, et al. GALT: organization and dynamics leading to IgA synthesis. *Advances in immunology*. 2010;107:153-185. doi: 10.1016/B978-0-12-381300-8.00006-X
28. McKenzie C, Tan J, Macia L, et al. The nutrition-gut microbiome-physiology axis and allergic diseases. *Immunological reviews*. 2017;278(1):277-295. doi: 10.1111/imr.12556
29. Thorburn AN, McKenzie CI, Shen S, et al. Evidence that asthma is a developmental origin disease influenced by maternal diet and bacterial metabolites. *Nature communications*. 2015;6:7320. doi: 10.1038/ncomms8320
30. Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nature medicine*. 2014;20(2):159-166. doi: 10.1038/nm.3444
31. Thorburn AN, Macia L, Mackay CR. Diet, metabolites, and "western-lifestyle" inflammatory diseases. *Immunity*. 2014;40(6):833-842. doi: 10.1016/j.immuni.2014.05.014

32. Macia L, Mackay CR. Dysfunctional microbiota with reduced capacity to produce butyrate as a basis for allergic diseases. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2019;144(6):1513-1515. doi: 10.1016/j.jaci.2019.10.009
33. Tan J, McKenzie C, Vuillermin PJ, et al. Dietary Fiber and Bacterial SCFA Enhance Oral Tolerance and Protect against Food Allergy through Diverse Cellular Pathways. *Cell reports*. 2016;15(12):2809-2824. doi: 10.1016/j.celrep.2016.05.047
34. Akagawa S, Kaneko K. Gut microbiota and allergic diseases in children. *Allergology international: official journal of the Japanese Society of Allergology*. 2022;71(3):301-309. doi: 10.1016/j.alit.2022.02.004
35. Segal LN, Blaser MJ. A brave new world: the lung microbiota in an era of change. *Annals of the American Thoracic Society*. 2014;11 Suppl 1:S21-27. doi: 10.1513/AnnalsATS.201306-189MG
36. Teo SM, Mok D, Pham K, et al. The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development. *Cell host & microbe*. 2015;17(5):704-715. doi: 10.1016/j.chom.2015.03.008
37. Di Cicco M, Pistello M, Jacinto T, et al. Does lung microbiome play a causal or casual role in asthma? *Pediatric pulmonology*. 2018;53(10):1340-1345. doi: 10.1002/ppul.24086
38. Hill DA, Siracusa MC, Abt MC, et al. Commensal bacteria-derived signals regulate basophil hematopoiesis and allergic inflammation. *Nature medicine*. 2012;18(4):538-546. doi: 10.1038/nm.2657
39. Adami AJ, Bracken SJ. Breathing Better Through Bugs: Asthma and the Microbiome. *The Yale journal of biology and medicine*. 2016;89(3):309-324. doi:
40. Huang YJ, Nelson CE, Brodie EL, et al. Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with suboptimally controlled asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;127(2):372-381 e371-373. doi: 10.1016/j.jaci.2010.10.048
41. Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. *The New England journal of medicine*. 2007;357(15):1487-1495. doi: 10.1056/NEJMoa052632
42. Mansbach JM, Luna PN, Shaw CA, et al. Increased *Moraxella* and *Streptococcus* species abundance after severe bronchiolitis is associated with recurrent wheezing. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2020;145(2):518-527 e518. doi: 10.1016/j.jaci.2019.10.034
43. Tuniyazi M, Li S, Hu X, et al. The Role of Early Life Microbiota Composition in the Development of Allergic Diseases. *Microorganisms*. 2022;10(6). doi: 10.3390/microorganisms10061190
44. Fujimura KE, Sitarik AR, Havstad S, et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nature medicine*. 2016;22(10):1187-1191. doi: 10.1038/nm.4176
45. Roduit C, Frei R, Ferstl R, et al. High levels of butyrate and propionate in early life are associated with protection against atopy. *Allergy*. 2019;74(4):799-809. doi: 10.1111/all.13660
46. Allam JP, Duan Y, Winter J, et al. Tolerogenic T cells, Th1/Th17 cytokines and TLR2/TLR4 expressing dendritic cells predominate the microenvironment within distinct oral mucosal sites. *Allergy*. 2011;66(4):532-539. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02510.x
47. Xiao J, Fiscella KA, Gill SR. Oral microbiome: possible harbinger for children's health. *International journal of oral science*. 2020;12(1):12. doi: 10.1038/s41368-020-0082-x
48. Lathrop SK, Bloom SM, Rao SM, et al. Peripheral education of the immune system by colonic commensal microbiota. *Nature*. 2011;478(7368):250-254. doi: 10.1038/nature10434
49. Arpaia N, Campbell C, Fan X, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature*. 2013;504(7480):451-455. doi: 10.1038/nature12726
50. Geuking MB, Cahenzli J, Lawson MA, et al. Intestinal bacterial colonization induces mutualistic regulatory T cell responses. *Immunity*. 2011;34(5):794-806. doi: 10.1016/j.immuni.2011.03.021
51. Berin MC, Sampson HA. Mucosal immunology of food allergy. *Current biology: CB*. 2013;23(9):R389-400. doi: 10.1016/j.cub.2013.02.043
52. Hayen SM, den Hartog Jager CF, Knulst AC, et al. Non-Digestible Oligosaccharides Can Suppress Basophil Degranulation in Whole Blood of Peanut-Allergic Patients. *Frontiers in immunology*. 2018;9:1265. doi: 10.3389/fimmu.2018.01265
53. Vuillermin PJ, O'Hely M, Collier F, et al. Maternal carriage of *Prevotella* during pregnancy associates with protection against food allergy in the offspring. *Nature communications*. 2020;11(1):1452. doi: 10.1038/s41467-020-14552-1
54. Bunyavanich S, Shen N, Grishin A, et al. Early-life gut microbiome composition and milk allergy resolution. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2016;138(4):1122-1130. doi: 10.1016/j.jaci.2016.03.041
55. Berni Canani R, Di Costanzo M, Bedogni G, et al. Extensively hydrolyzed casein formula containing *Lactobacillus rhamnosus* GG reduces the occurrence of other allergic manifestations in children with cow's milk allergy: 3-year randomized controlled trial. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2017;139(6):1906-1913 e1904. doi: 10.1016/j.jaci.2016.10.050
56. Feehley T, Plunkett CH, Bao R, et al. Healthy infants harbor intestinal bacteria that protect against food allergy. *Nature medicine*. 2019;25(3):448-453. doi: 10.1038/s41591-018-0324-z
57. Lyons A, O'Mahony D, O'Brien F, et al. Bacterial strain-specific induction of Foxp3+ T regulatory cells is protective in murine allergy models. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2010;40(5):811-819. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03437.x

58. Stefka AT, Feehley T, Tripathi P, et al. Commensal bacteria protect against food allergen sensitization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2014;111(36):13145-13150. doi: 10.1073/pnas.1412008111
59. Berni Canani R, Sangwan N, Stefka AT, et al. Lactobacillus rhamnosus GG-supplemented formula expands butyrate-producing bacterial strains in food allergic infants. *The ISME journal*. 2016;10(3):742-750. doi: 10.1038/ismej.2015.151
60. Luu M, Monning H, Visekruna A. Exploring the Molecular Mechanisms Underlying the Protective Effects of Microbial SCFAs on Intestinal Tolerance and Food Allergy. *Frontiers in immunology*. 2020;11:1225. doi: 10.3389/fimmu.2020.01225
61. Paparo L, Nocerino R, Ciaglia E, et al. Butyrate as a bioactive human milk protective component against food allergy. *Allergy*. 2021;76(5):1398-1415. doi: 10.1111/all.14625
62. Udkoff J, Waldman A, Ahluwalia J, et al. Current and emerging topical therapies for atopic dermatitis. *Clinics in dermatology*. 2017;35(4):375-382. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.03.010
63. Brunner PM, Leung DYM, Guttman-Yassky E. Immunologic, microbial, and epithelial interactions in atopic dermatitis. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2018;120(1):34-41. doi: 10.1016/j.anai.2017.09.055
64. Wollina U. Microbiome in atopic dermatitis. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*. 2017;10:51-56. doi: 10.2147/CCID.S130013
65. Chu DM, Ma J, Prince AL, et al. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. *Nature medicine*. 2017;23(3):314-326. doi: 10.1038/nm.4272
66. Oh J, Byrd AL, Park M, et al. Temporal Stability of the Human Skin Microbiome. *Cell*. 2016;165(4):854-866. doi: 10.1016/j.cell.2016.04.008
67. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nature reviews. Microbiology*. 2018;16(3):143-155. doi: 10.1038/nrmicro.2017.157
68. Zhu TH, Zhu TR, Tran KA, et al. Epithelial barrier dysfunctions in atopic dermatitis: a skin-gut-lung model linking microbiome alteration and immune dysregulation. *The British journal of dermatology*. 2018;179(3):570-581. doi: 10.1111/bjd.16734
69. Malhotra N, Yoon J, Leyva-Castillo JM, et al. IL-22 derived from gammadelta T cells restricts Staphylococcus aureus infection of mechanically injured skin. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2016;138(4):1098-1107 e1093. doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.001
70. Baurecht H, Ruhlemann MC, Rodriguez E, et al. Epidermal lipid composition, barrier integrity, and eczematous inflammation are associated with skin microbiome configuration. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2018;141(5):1668-1676 e1616. doi: 10.1016/j.jaci.2018.01.019
71. Geoghegan JA, Irvine AD, Foster TJ. Staphylococcus aureus and Atopic Dermatitis: A Complex and Evolving Relationship. *Trends in microbiology*. 2018;26(6):484-497. doi: 10.1016/j.tim.2017.11.008
72. Iwamoto K, Numm TJ, Koch S, et al. Langerhans and inflammatory dendritic epidermal cells in atopic dermatitis are tolerized toward TLR2 activation. *Allergy*. 2018;73(11):2205-2213. doi: 10.1111/all.13460
73. Yuki T, Yoshida H, Akazawa Y, et al. Activation of TLR2 enhances tight junction barrier in epidermal keratinocytes. *Journal of immunology*. 2011;187(6):3230-3237. doi: 10.4049/jimmunol.1100058
74. Watanabe S, Narisawa Y, Arase S, et al. Differences in fecal microflora between patients with atopic dermatitis and healthy control subjects. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2003;111(3):587-591. doi: 10.1067/mai.2003.105
75. Craig JM. Atopic dermatitis and the intestinal microbiota in humans and dogs. *Veterinary medicine and science*. 2016;2(2):95-105. doi: 10.1002/vms3.24
76. Galazzo G, van Best N, Bervoets L, et al. Development of the Microbiota and Associations With Birth Mode, Diet, and Atopic Disorders in a Longitudinal Analysis of Stool Samples, Collected From Infancy Through Early Childhood. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1584-1596. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.024
77. Gensollen T, Blumberg RS. Correlation between early-life regulation of the immune system by microbiota and allergy development. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2017;139(4):1084-1091. doi: 10.1016/j.jaci.2017.02.011
78. Ma J, Li Z, Zhang W, et al. Comparison of gut microbiota in exclusively breast-fed and formula-fed babies: a study of 91 term infants. *Scientific reports*. 2020;10(1):15792. doi: 10.1038/s41598-020-72635-x
79. Zhong H, Wang XG, Wang J, et al. Impact of probiotics supplement on the gut microbiota in neonates with antibiotic exposure: an open-label single-center randomized parallel controlled study. *World journal of pediatrics: WJP*. 2021;17(4):385-393. doi: 10.1007/s12519-021-00443-y
80. Wilson BC, Butler EM, Grigg CP, et al. Oral administration of maternal vaginal microbes at birth to restore gut microbiome development in infants born by caesarean section: A pilot randomised placebo-controlled trial. *EBioMedicine*. 2021;69:103443. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103443
81. Fassio F, Guagnini F. House dust mite-related respiratory allergies and probiotics: a narrative review. *Clinical and molecular allergy: CMA*. 2018;16:15. doi: 10.1186/s12948-018-0092-9
82. Pantazi AC, Mihai CM, Balasa AL, et al. Relationship between Gut Microbiota and Allergies in Children: A Literature Review. *Nutrients*. 2023;15(11). doi: 10.3390/nu15112529

83. Arslanoglu S, Moro GE, Schmitt J, et al. Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life. *The Journal of nutrition*. 2008;138(6):1091-1095. doi: 10.1093/jn/138.6.1091
84. Parsons ME, Ganellin CR. Histamine and its receptors. *British journal of pharmacology*. 2006;147 Suppl 1:S127-135. doi: 10.1038/sj.bjp.0706440
85. Krell T, Gavira JA, Velando F, et al. Histamine: A Bacterial Signal Molecule. *International journal of molecular sciences*. 2021;22(12). doi: 10.3390/ijms22126312
86. Pugin B, Barcik W, Westermann P, et al. A wide diversity of bacteria from the human gut produces and degrades biogenic amines. *Microbial ecology in health and disease*. 2017;28(1):1353881. doi: 10.1080/16512235.2017.1353881
87. Smolinska S, Jutel M, Cramer R, et al. Histamine and gut mucosal immune regulation. *Allergy*. 2014;69(3):273-281. doi: 10.1111/all.12330
88. Ji Y, Sakata Y, Li X, et al. Lymphatic diamine oxidase secretion stimulated by fat absorption is linked with histamine release. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*. 2013;304(8):G732-740. doi: 10.1152/ajpgi.00399.2012
89. Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, et al. German guideline for the management of adverse reactions to ingested histamine: Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Association of Allergologists (AeDA), and the Swiss Society for Allergology and Immunology (SGAI). *Allergo journal international*. 2017;26(2):72-79. doi: 10.1007/s40629-017-0011-5
90. Schnedl WJ, Lackner S, Enko D, et al. Evaluation of symptoms and symptom combinations in histamine intolerance. *Intestinal research*. 2019;17(3):427-433. doi: 10.5217/ir.2018.00152
91. Schnedl WJ, Enko D. Considering histamine in functional gastrointestinal disorders. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2021;61(17):2960-2967. doi: 10.1080/10408398.2020.1791049
92. Schnedl WJ, Enko D. Histamine Intolerance Originates in the Gut. *Nutrients*. 2021;13(4). doi: 10.3390/nu13041262
93. Krulwich TA, Sachs G, Padan E. Molecular aspects of bacterial pH sensing and homeostasis. *Nature reviews. Microbiology*. 2011;9(5):330-343. doi: 10.1038/nrmicro2549
94. Diaz M, Del Rio B, Ladero V, et al. Histamine production in *Lactobacillus vaginalis* improves cell survival at low pH by counteracting the acidification of the cytosol. *International journal of food microbiology*. 2020;321:108548. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2020.108548
95. Schink M, Konturek PC, Tietz E, et al. Microbial patterns in patients with histamine intolerance. *Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society*. 2018;69(4). doi: 10.26402/jpp.2018.4.09
96. Ji Y, Sakata Y, Tso P. Nutrient-induced inflammation in the intestine. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2011;14(4):315-321. doi: 10.1097/MCO.0b013e3283476e74
97. Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology*. 2014;146(6):1489-1499. doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.009
98. Barcik W, Pugin B, Westermann P, et al. Histamine-secreting microbes are increased in the gut of adult asthma patients. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2016;138(5):1491-1494 e1497. doi: 10.1016/j.jaci.2016.05.049
99. Shi Z, Fultz RS, Engevik MA, et al. Distinct roles of histamine H1- and H2-receptor signaling pathways in inflammation-associated colonic tumorigenesis. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*. 2019;316(1):G205-G216. doi: 10.1152/ajpgi.00212.2018
100. Gao C, Ganesh BP, Shi Z, et al. Gut Microbe-Mediated Suppression of Inflammation-Associated Colon Carcinogenesis by Luminal Histamine Production. *The American journal of pathology*. 2017;187(10):2323-2336. doi: 10.1016/j.ajpath.2017.06.011
101. Landete JM, De las Rivas B, Marcobal A, et al. Updated molecular knowledge about histamine biosynthesis by bacteria. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2008;48(8):697-714. doi: 10.1080/10408390701639041
102. Mou Z, Yang Y, Hall AB, et al. The taxonomic distribution of histamine-secreting bacteria in the human gut microbiome. *BMC genomics*. 2021;22(1):695. doi: 10.1186/s12864-021-08004-3
103. Mukhopadhyay I, Hansen R, El-Omar EM, et al. IBD-what role do Proteobacteria play? *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. 2012;9(4):219-230. doi: 10.1038/nrgastro.2012.14
104. Visciano P, Schirone M, Paparella A. An Overview of Histamine and Other Biogenic Amines in Fish and Fish Products. *Foods*. 2020;9(12). doi: 10.3390/foods9121795
105. de la Torre M, Gomez-Botran JL, Olivera ER, et al. Histamine catabolism in *Pseudomonas putida* U: identification of the genes, catabolic enzymes and regulators. *Environmental microbiology*. 2018;20(5):1828-1841. doi: 10.1111/1462-2920.14118
106. Corral-Lugo A, Matilla MA, Martin-Mora D, et al. High-Affinity Chemotaxis to Histamine Mediated by the TlpQ Chemoreceptor of the Human Pathogen *Pseudomonas aeruginosa*. *mBio*. 2018;9(6). doi: 10.1128/mBio.01894-18
107. Frei R, Ferstl R, Konieczna P, et al. Histamine receptor 2 modifies dendritic cell responses to microbial ligands. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2013;132(1):194-204. doi: 10.1016/j.jaci.2013.01.013
108. Barcik W, Pugin B, Bresco MS, et al. Bacterial secretion of histamine within the gut influences immune responses within the lung. *Allergy*. 2019;74(5):899-909. doi: 10.1111/all.13709

BÖLÜM A5 MİKROBİYOTA VE EPİGENETİK

Emel Uzunoğlu

Giriş

İnsan Genom Projesi ile birlikte geliştirilen Yüksek Çıktılı Teknolojiler insan mikrobiyomu, epigenomu ve mikrobiyotanın neden olduğu epigenetik modifikasyonlar hakkında pek çok veri elde edilmesini sağlamıştır. Bu bilgiler otoimmün hastalıklardan metabolik hastalıklara, kanserden kardiyovasküler hastalıklara kadar pek çok hastalık ile ilgili ışık tutmuştur.

Mikrobiyota kısaca belirli bir çevrede yaşayan canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanır. Mikrobiyom tanımı ise bu çevrede yaşayan bakteri, virüs, mantar, parazit, archaea gibi canlılara ek olarak, bu canlıların genomlarını, metabolitlerini ve onları çevreleyen ekosistemi de kapsar.¹Bağırsak mikrobiyotası “ikinci genom” olarak adlandırılmaktadır.² Sahip olduğu 2.000.000 gen ile insanda kodlanan gen sayısından x100 kat daha fazla gen içermektedir.³

Mikrobiyom tanımından da anlaşılacağı üzere mikrobiyotada yaşayan mikroorganizmalar içerisinde buldukları çevre ile iletişim hâlinindedirler. Salgıladıkları moleküller ile farklı mekanizmalar üzerinden konağın fizyolojisini değiştirebilirler. Son yıllarda gittikçe artan sayıda çalışma ile konağın epigenetik mekanizmaları üzerindeki etkileri araştırılmaktadır. Üç farklı mekanizma ile mikrobiyota ürünlerinin konakçı da epigenetik değişiklikler yarattığı düşünülmektedir: 1) DNA veya histon modifikasyonları için gerekli olan substratların sentezi, 2) epigenetik modifiye edici enzimlerin ekspresyonu ve/veya aktivitelerinin regülasyonu, 3) konak hücrelerine ait intrinsik yolların aktivasyonu.⁴

Epigenetik Tanımı ve Epigenetik Mekanizmalar

Epigenetik; DNA sekansında hiçbir değişiklik oluşturmadan genlerin ifadesini değiştirebilen ve kalımsal olarak aktarılabilen değişiklikleri inceleyen bilim dalıdır. “Epi-” Yunanca “üzerinde” anlamını taşır. “Epigenetik”;genetik kod dışında yer alan, genlerin ekspresyonunu artıran veya gen ifadesini durduran faktörlerle ilgilenir.⁵

Gen ekspresyonu, epigenetik modifikasyonlar üzerinden diyet ve çevrenin etkisi ile değiştirilebilir. Özellikle metabolik hastalıkların yönetiminde epigenetiğimizi etkileyen faktörler kritik bir öneme sahiptir.⁶ Konak tarafından sindirilen besinler bağırsak mikrobiyotası tarafından fermente edilip çeşitli metabolitler üretilir. Mikrobiyota aracılı metabolitler epigenetik modifikasyonda rol oynayan enzimlerin substratı olarak görev yaparlar, bu enzimlerinin aktivitesini regüle ederler, konak genlerinin ekspresyonunu değiştirirler, intestinal epitelyal hücrelerde inflamasyonu tetikle-

mühendisliğinin yardımıyla fibröz matrix oluşturarak bağırsak bütünlüğünün sağlanması ve geçirgen bağırsak için kullanılmak üzere yeniden üretilmiştir.⁶⁴ Yapılan başka bir çalışmada SYNB618 sentetik suşu diyetle alınan fenilalaninden bağımsız olarak plazma fenilalanin düzeyini %38 oranında düşürmüştür.⁶⁵ Bu sonuçlar bize özellikle metabolik hastalıklarla ilgili canlı bakterilerin tedavide kullanılmasının yükselen bir trend olduğunu göstermektedir.

Ciddi kurullarla sınırlama getirilmiş olsa da fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT) tedavide güncelliğini korumaktadır. Yeni çalışmalar FMT'nun konak ve immün hücre epigenomu üzerine etkilerine yoğunlaşmaktadır. Allagraft transplantasyon olog transplantasyondan daha başarılı olmuştur. FMT sonrası artan *Prevotella* spp.'nin direkt ilişkili olduğu AFAP1 metilasyonu insülin sensitivitesi üzerinden metabolik sendromun tedavi edilmesi ile ilgili yeni bir yaklaşım getirmiştir.⁶⁶

Mikrobiyom tedavilerinden biri olan faj terapisi bakteriyofajları kullanır. Genetik mühendislik yardımıyla elde edilmiş bakteriyofajlar antimikrobiyal ajan olarak kullanılarak patojenleri uzaklaştırabilmektedir. Fajlar disbiyozis, diyabet ve obezite için de yeni tedavi yaklaşımları olarak görülmektedir.⁶⁷ FMT sırasında da fajlar restorasyonda çok önemlidirler. Fekal virüs transplantasyonu (FVT) olarak bilinen, donör fecesinden aseptik filtrasyonla bakteriyel komponentlerin uzaklaştırılması bakteriler tarafından gelişen invaziv enfeksiyonları önlemektedir. Bu şekilde yapılan transplantasyonlarda obezite ve T2DM semptomlarını geriletmiştir.⁶⁸

Mikrobiyotadan elde edilen metabolitlerin özellikle KZYA epigenetik substratlar olarak kullanılması kromatin yapısını, gen ekspresyon düzeylerini, konağın transkriptomunun yeniden düzenlenmesini sağlayabilir. Ancak bu çalışmalar henüz çok yeni ve çeşitli kısıtlılıklara sahiptir. Mikrobiyota üzerinden sağlanacak epigenetik değişikliklere ilişkin daha fazla ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Berg, G., Rybakova, D., Fischer, D. *et al.* Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome*. 2020; (8,103). doi.org/10.1186/s40168-020-00875-0
2. Adak, A., Khan, M.R. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell. Mol. Life Sci.* (2019); 76: 473-493 doi.org/10.1007/s00018-018-2943-4
3. Almeida, A., Mitchell, A.L., Boland, M. *et al.* A new genomic blueprint of the human gut microbiota. *Nature* (2019);568:499-504. https://doi.org/10.1038/s41586-019-0965-1
4. Woo V, Alenghat T. Epigenetic regulation by gut microbiota. *Gut Microbes.* (2022);14(1):2022407. doi: 10.1080/19490976.2021.2022407.
5. Shi, Y., Zhang, H., Huang, S. *et al.* Epigenetic regulation in cardiovascular disease: mechanisms and advances in clinical trials. *Sig Transduct Target Ther.* (2022); 200 (7). doi.org/10.1038/s41392-022-01055-2
6. C. Tiffon, The impact of nutrition and environmental epigenetics on human health and disease, *Int. J. Mol. Sci.* (2018); 19.
7. V. Woo, T. Alenghat, Epigenetic regulation by gut microbiota, *Gut Microbes* 14 (2022), 2022407.
8. A.C. Frazier-Wood, S. Aslibekyan, D.M. Absher, P.N. Hopkins, J. Sha, M.Y. Tsai, et al., Methylation at CPT1A locus is associated with lipoprotein subfraction profiles, *J. Lipid Res* (2014);55: 1324-1330.
9. P.A. Ljubenkov, L. Edwards, L. Iaccarino, R. La Joie, J.C. Rojas, M. Koestler, et al., Effect of the histone deacetylase inhibitor FRM-0334 on progranulin levels in patients with progranulin gene haploinsufficiency: a randomized clinical trial, *JAMA Netw.* (2021), e2125584.
10. A. Soare, E.P. Weiss, J.O. Holloszy, L. Fontana, Multiple dietary supplements do not affect metabolic and cardio-vascular health, *Aging* 6 (2014); 6: 149-157.
11. Y. Zhang, Y. Gu, H. Ren, S. Wang, H. Zhong, X. Zhao, et al., Gut microbiome-related effects of berberine and probiotics on type 2 diabetes (the PREMOT study), *Nat. Commun.* 11 (2020);11: 5015.

12. J. Ho, A.C. Nicolucci, H. Virtanen, A. Schick, J. Meddings, R.A. Reimer, et al., Effect of prebiotic on microbiota, intestinal permeability, and glycemic control in children with type 1 diabetes, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 104 (2019);104: 4427-4440.
13. P. de Groot, T. Nikolic, S. Pellegrini, V. Sordi, S. Imangaliyev, E. Rampanelli, et al., Faecal microbiota transplantation halts progression of human new-onset type 1 diabetes in a randomised controlled trial, *Gut* (2021);70: 92-105.
14. Shi, Y., Zhang, H., Huang, S. *et al.* Epigenetic regulation in cardiovascular disease: mechanisms and advances in clinical trials. *Sig Transduct Target Ther.* (2022); 200 (7). doi.org/10.1038/s41392-022-01055-2
15. Xie, S. et al. Cloning, expression and chromosome locations of the human DNMT3 gene family. *Gene* (1999); **236**: 87-95
16. T.H. Xu, M. Liu, X.E. Zhou, G. Liang, G. Zhao, H.E. Xu, et al., Structure of nucleosome-bound DNA methyltransferases DNMT3A and DNMT3B, *Nature* (2020); 586: 151-155.
17. N. Parveen, S. Dhawan, DNA methylation patterning and the regulation of beta cell homeostasis, *Front. Endocrinol.* (2021);21; 651258.
18. F. Liang, Y. Quan, A. Wu, Y. Chen, R. Xu, Y. Zhu, et al., Insulin-resistance and depression cohort data mining to identify nutraceutical related DNA methylation biomarker for type 2 diabetes, *Genes Dis.* 8 (2021);8: 669-676.
19. J. Liu, E. Carnero-Montoro, J. van Dongen, S. Lent, I. Nedeljkovic, S. Ligthart, et al., An integrative cross-omics analysis of DNA methylation sites of glucose and insulin homeostasis, *Nat. Commun.* (2019);10: 2581.
20. H. Yao, C. Fan, Y. Lu, X. Fan, L. Xia, P. Li, et al., Alteration of gut microbiota affects expression of adiponectin and resistin through modifying DNA methylation in high-fat diet-induced obese mice, *Genes Nutr.* (2020);15: 12.
21. H. Kumar, R. Lund, A. Laiho, K. Lundelin, R.E. Ley, E. Isolauri, et al., Gut microbiota as an epigenetic regulator: pilot study based on whole-genome methylation analysis, *mBio* (2014);5.
22. B. Ramos-Molina, L. Sánchez-Alcoholado, A. Cabrera-Mulero, R. Lopez- Dominguez, P. Carmona-Saez, E. Garcia-Fuentes, et al., Gut microbiota composition is associated with the global DNNA methylation pattern in Obesity, *Front. Genet.* (2019);10: 613.
23. <https://www.genome.gov/genetics-glossary/histone>
24. K.A. Krautkramer, J.H. Kreznar, K.A. Romano, E.I. Vivas, G.A. Barrett-Wilt, M. E. Rabaglia, et al., Diet-microbiota interactions mediate global epigenetic programming in multiple host tissues, *Mol. Cell* (2016);64: 982-992.
25. K. Tateishi, Y. Okada, E.M. Kallin, Y. Zhang, Role of Jhdm2a in regulating metabolic gene expression and obesity resistance, *Nature* (2009);458: 757-761
26. S.N. Nichenametla, L.A. Weidauer, H.E. Wey, T.M. Beare, B.L. Specker, M. Dey, Resistant starch type 4-enriched diet lowered blood cholesterol and improved body composition in a double blind controlled cross-over intervention, *Mol. Nutr. Food Res.* (2014);58: 1365-1369.
27. A.D. Lieber, U.H. Beier, H. Xiao, B.J. Wilkins, J. Jiao, X.S. Li, et al., Loss of HDAC6 alters gut microbiota and worsens obesity, *FASEB J.* (2019);33: 1098-1109.
28. Shi, Y., Zhang, H., Huang, S. *et al.* Epigenetic regulation in cardiovascular disease: mechanisms and advances in clinical trials. *Sig Transduct Target Ther.* (2022); 200 (7). doi.org/10.1038/s41392-022-01055-2
29. F.E. Ahmed, C.D. Jeffries, P.W. Vos, G. Flake, G.J. Nuovo, D.R. Sinar, et al., Diagnostic microRNA markers for screening sporadic human colon cancer and active ulcerative colitis in stool and tissue, *Cancer Genom. Proteom.* (2009);6: 281-295.
30. J. Miro-Blanch, O. Yanes, Epigenetic regulation at the interplay between gut microbiota and host metabolism, *Front. Genet.* (2019);10: 638.
31. S. Liu, A.P. da Cunha, R.M. Rezende, R. Cialic, Z. Wei, L. Bry, et al., The host shapes the gut microbiota via fecal MicroRNA, *Cell Host Microbe* (2016);19: 32-43.
32. L. Li, C. Li, M. Lv, Q. Hu, L. Guo, D. Xiong, Correlation between alterations of gut microbiota and miR-122-5p expression in patients with type 2 diabetes mellitus, *Ann. Transl. Med.* (2020);8: 1481.
33. J. Miro-Blanch, O. Yanes, Epigenetic regulation at the interplay between gut microbiota and host metabolism, *Front. Genet.* (2019);10: 638.
34. J. Du, P. Zhang, J. Luo, L. Shen, S. Zhang, H. Gu, et al., Dietary betaine prevents obesity through gut microbiota-driven microRNA-378a family, *Gut Microbes* (2021);13:1-19.
35. Carding S, Verbeke K, Vipond DT, Corfe BM, Owen LJ. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis* (2015);26: 26191.
36. Hawrelak JA, Myers SP The causes of intestinal dysbiosis: a review. *Altern Med Rev* (2004);9: 180-197.

37. Durack J, Lynch SV. The gut microbiome: Relationships with disease and opportunities for therapy. *J Exp Med.* (2019);216(1):20-40. doi:10.1084/jem.20180448
38. K. Kawabata, Y. Yoshioka, J. Terao, Role of intestinal microbiota in the bioavailability and physiological functions of dietary polyphenols, *Molecules* (2019):24.
39. Schwiertz A, Taras D, Schafer K, Beijer S, Bos NA, et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity.* (2010);18:190-195.
40. Wong JM, de Souza R, Kendall CW, Emam A, Jenkins DJ. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. *J Clin Gastroenterol.* (2006); 40:235-243.
41. Cummings JH, Macfarlane GT. Colonic microflora: nutrition and health. *Nutrition* (1997);13:476-478.
42. E. Chun, S. Lavoie, D. Fonseca-Pereira, S. Bae, M. Michaud, H.R. Hoveyda, et al., Metabolite-sensing receptor Ffar2 regulates colonic group 3 innate lymphoid cells and gut immunity, *Immunity* (2019);51: 871-884, e6.
43. Ye J. Improving insulin sensitivity with HDAC inhibitor. *Diabetes* (2013);62: 685-687.
44. Cousens LS, Gallwitz D, Alberts BM. Different accessibilities in chromatin to histone acetylase. *J Biol Chem.* (1979); 254: 1716-1723.
45. Soliman ML, Rosenberger TA. Acetate supplementation increases brain histone acetylation and inhibits histone deacetylase activity and expression. *Mol Cell Biochem.* (2011); 352: 173-180.
46. Soliman ML, Smith MD, Houdek HM, Rosenberger TA. Acetate supplementation modulates brain histone acetylation and decreases interleukin-1 β expression in a rat model of neuroinflammation. *J Neuroinflammation.* (2012);9: 51.
47. N. Singh, A. Gurav, S. Sivaprakasam, E. Brady, R. Padia, H. Shi, et al., Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis, *Immunity* (2014);40:128-139.
48. B.S. Samuel, A. Shaito, T. Motoike, F.E. Rey, F. Backhed, J.K. Manchester, et al., Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (2008);105: 16767-16772.
49. Wang J, Tang H, Zhang C, Zhao Y, Derrien M, et al. Modulation of gut microbiota during probiotic-mediated attenuation of metabolic syndrome in high fat diet-fed mice. *ISME J* (2015);9:1-15.
50. Fofanova TY, Petrosino JF, Kellermayer R. Microbiome-Epigenome Interactions and the Environmental Origins of Inflammatory Bowel Diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* (2016);62:208-219.
51. Berni Canani R, Di Costanzo M, Leone L. The epigenetic effects of butyrate: potential therapeutic implications for clinical practice. *Clin Epigenet* (2012);4: 4.
52. S. Magnúsdóttir, D. Ravcheev, V. de Crécy-Lagard, I. Thiele, Systematic genome assessment of B-vitamin biosynthesis suggests co-operation among gut microbes, *Front. Genet.* (2015);6:148.
53. S. Gurwara, N.J. Ajami, A. Jang, F.C. Hessel, L. Chen, S. Plew, et al., Dietary nutrients involved in one-carbon metabolism and colonic mucosa-associated gut microbiome in individuals with an endoscopically normal colon, *Nutrients* (2019): 11.
54. LeBlanc JG, Milani C, de Giori GS, Sesma F, van Sinderen D, et al. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Curr Opin Biotechnol* (2013); 24: 160-168.
55. Penberthy WT, Kirkland JB. *Present Knowledge in Nutrition* (2012): 293-306.
56. Cluntun AA, Huang H, Dai L, Liu X, Zhao Y, et al. The rate of glycolysis quantitatively mediates specific histone acetylation sites. *Cancer Metab* (2015);3: 10.
57. Zemleni J. Uptake, localization, and noncarboxylase roles of biotin. *Annu Rev Nutr* (2005);25: 175-196.
58. Pompei A, Cordisco L, Amaretti A, Zanoni S, Matteuzzi D, et al. Folate Production by Bifidobacteria as a Potential Probiotic Property. *Appl Environ Microbiol* (2007);73: 179-185.
59. Strozzi GP, Mogna L. Quantification of folic acid in human feces after administration of Bifidobacterium probiotic strains. *J Clin Gastroenterol* (2008); 2:179-S184.
60. Oommen AM, Griffin JB, Sarath G, Zemleni J. Roles for nutrients in epigenetic events. *J Nutr Biochem* (2005);16: 747-747.
61. Nagy-Szakal D, Ross MC, Dowd SE, Mir SA, Schaible TD, et al. Maternal micronutrients can modify colonic mucosal microbiota maturation in murine offspring. *Gut Microbes* (2012); 3: 426-433.
62. A.B. Granado-Serrano, M. Martín-Garí, V. Sánchez, M. Riart Solans, A. Lafarga Giribets, R. Berdún, et al., Colonic microbiota profile characterization of the responsiveness to dietary fibre treatment in hypercholesterolemia, *Nutrients* (2022); 14.

63. V. Meslier, M. Laiola, H.M. Roager, F. De Filippis, H. Roume, B. Quinquis, et al., Mediterranean diet intervention in overweight and obese subjects lowers plasma cholesterol and causes changes in the gut microbiome and metabolome independently of energy intake, *Gut* (2020);69:1258-1268.
64. P. Praveschotinunt, A.M. Duraj-Thatte, I. Gelfat, F. Bahl, D.B. Chou, N.S. Joshi, Engineered *E. coli* Nissle 1917 for the delivery of matrix-tethered therapeutic domains to the gut, *Nat. Commun.* (2019);10: 5580.
65. V.M. Isabella, B.N. Ha, M.J. Castillo, D.J. Lubkowitz, S.E. Rowe, Y.A. Millet, et al., Development of a synthetic live bacterial therapeutic for the human metabolic disease phenylketonuria, *Nat. Biotechnol.* (2018);36: 857-864.
66. E.W.J. van der Vossen, D. Bastos, D. Stols-Gonçalves, M.C. de Goffau, M. Davids, J.P.B. Pereira, et al., Effects of fecal microbiota transplant on DNA methylation in subjects with metabolic syndrome, *Gut Microbes* (2021);13: 1993513.
67. J.E. Belizáριο, M. Napolitano, Human microbiomes and their roles in dysbiosis, common diseases, and novel therapeutic approaches, *Front. Microbiol.* (2015);6: 1050.
68. T.S. Rasmussen, A.K. Koefoed, R.R. Jakobsen, L. Deng, J.L. Castro-Mejía, A. Brunse, et al., Bacteriophage-mediated manipulation of the gut microbiome - promises and presents limitations, *FEMS Microbiol. Rev.* (2020);44: 507-521.

*Selma Altındış**Merve Gül Pilavci*

Giriş

Genel olarak mikrobiyota, insanlarla birlikte yaşayan mikroorganizmaların tamamını, mikrobiyom ise insanlarla kommensal olarak yaşayan mikroorganizmaların taşıdıkları genleri ifade etmektedir.¹ Literatürde mikrobiyotanın “*sanal bir organ*”^{2,3}, “*yeni bir organ*”^{4,7} ya da “*süper organ*”^{8,9} şeklinde tanımlanmalarına rastlanmaktadır. Çünkü araştırmalar, vücudumuzu oluşturan hücrelerin %10’undan daha azının insan hücreleri olduğu, kalan %90’nın ise bakteri hücrelerinden(mikroplar) oluştuğunu belirtmektedir.¹⁰ Başka bir deyişle insan vücudu, aslında vücut hücrelerimizden 10 kat daha fazla mikrobiyal hücreden oluşan bir süper organizmadır.¹¹

Gümümüzde insan mikrobiyomu çalışmalarının sayısı, sahip olduğumuz bilgiler ve kullandığımız teknolojiler nedeniyle kısıtlıdır. Ancak bu konudaki çalışmaların gelecekte sağlayacağı fırsatlar ve sunacağı terapötik imkânlar nedeniyle hızla artacağı ve yaygınlaşacağı düşünülmektedir. Farklı disiplinlerce yapılan mikrobiyom çalışmalarında etik ile yakından ilişkili kişisel kimlik, mahremiyet, mülkiyet, araştırma etiği, halk sağlığı ve biyobankalar gibi bazı kavramların öne çıktığı görülmektedir.^{12,21} Bu çalışmalara eşlik eden bir dizi etik, yasal ve sosyal sonuçlar görülebilir.²¹ Yapılan araştırmaların ortaya koyduğu sonuçların^{7, 21,25} yanı sıra etik açıdan mikrobiyota konusunu ele alan çalışmalar^{12, 15, 18, 21}, bu konunun önemini vurgulamaktadır. Dolayısıyla bu bölümde mikrobiyota çalışmalarında karşılaşılabilecek potansiyel etik ve yasal sorunlar, öne çıkan bu kavramlar üzerinden ele alınmaktadır.

Kişisel Kimlik ve Etik

Kişisel kimlikle ilgili en bilindik soru, “ben kimim ya da biz kimiz?” sorusudur. Ayrıca insan mikrobiyom araştırmalarından elde edilen bilgilerle, hücrelerimizin yarısından fazlası insan hücreleri değilse, bireysel bir insan olmak ne demektir?²⁰

Kimlik “en geniş anlamıyla, bireyin tüm özelliklerini kapsar”.²⁶ Kimlik, “hem kendisi ile diğerleri arasında bir farklılaşma içerir hem de kendisiyle diğerleri arasındaki özdeşlemelerden hareketle inşa edilir”.²⁷ Kişilik, farklı disiplinler tarafından ele alınmasına rağmen üzerinde görüş birliğine varılmış ortak bir tanıma sahip değildir.^{28,30} Ortak bir tanımının olmamasının nedeni kavramın son derece geniş bir içeriğe sahip olmasıdır.³¹ Kişiliğin sahip olduğu fiziksel, bilişsel ve toplumsal içe-

- Teknik gelişmeler ve yeni çalışma tasarımlarıyla ilgili yeni konular var mı?
- Bu gelişmeler, klinisyenlerin tutumlarını ve hastalarla olan ilişkisini nasıl etkiliyor?

Sonuç olarak günümüzde insan mikrobiyomu ve bunun insan sağlığı ve hastalığı üzerindeki etkisi hakkındaki bilgilerimiz son birkaç yılda kayda değer bir şekilde iyileşmesine rağmen aslında güçlü kanıtlar hâlâ sınırlıdır.²⁰ Ancak bu konudaki çalışmaların gelecekte hızla artacağı düşünülmektedir. Dolayısıyla konuya ilişkin etik konuların tüm boyutlarıyla değerlendirilmesi, çalışmalarda karşılaşılabilecek etik ve yasal sorunlara şimdiden çözüm üretilmesi, doğurabileceği olumsuz sonuçlar nedeniyle önemlidir. Mikrobiyotaya ve mikrobiyom çalışmalarında gelişebilecek muhtemel sorunların çözümüne yönelik adımların atılması için ilgili kavramlara ilişkin etik konuların ivedilikle ele alınması önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Xu Z, Knight R. Dietary effects on human gut microbiome diversity. *Br J Nutr* 2015; 113: 1-5.
2. Evans, J. M., Morris, L. S., & Marchesi, J. R. (2013). The gut microbiome: the role of a virtual organ in the endocrinology of the host. *J Endocrinol*, 218(3), R37-47.
3. Mills, S., Stanton, C., Lane, J. A., Smith, G. J., & Ross, R. P. (2019). Precision Nutrition and the Microbiome, Part I: Current State of the Science. *Nutrients*, 11(4), 923. doi:10.3390/nu11040923
4. Chang, C. S., & Kao, C. Y. (2019). Current understanding of the gut microbiota shaping mechanisms. *Journal of biomedical science*, 26(1), 59.
5. Baquero F, Nombela C. The microbiome as a human organ. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Jul;18 Suppl 4:2-4. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03916.x. PubMed PMID: 22647038.
6. Hov, J. R. (2017). The microbiome and human disease: a new organ of interest in biliary disease. In *Biliary Disease* (pp. 85-96). Springer, Cham.
7. Brandi G, De Lorenzo S, Candela M et al. Microbiota, NASH, HCC and the potential role of probiotics, *Carcinogenesis*, Volume 38, Issue 3, 1 March 2017, Pages 231-240, <https://doi.org/10.1093/carcin/bgx007>
8. Yang, J. (2015). Influence of Dietary Fibers on the Gut Microbiota. *EC Nutrition*, 2, 283-290.
9. Azad, M. B., Konya, T., Maughan, H., Guttman, D. S., Field, C. J., Chari, R. S., ... CHILD Study Investigators (2013). Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 185(5), 385-394. doi:10.1503/cmaj.121189
10. Hutter, T., Gimbert, C., Bouchard, F., & Lapointe, F. J. (2015). Being human is a gut feeling. *Microbiome*, 3, 9. doi:10.1186/s40168-015-0076-7.
11. Zhu, B., Wang, X. & Li, L. Human gut microbiome: the second genome of human body. *Protein Cell* 1, 718-725 (2010). <https://doi.org/10.1007/s13238-010-0093-z>
12. Rhodes, R. (2016). Ethical issues in microbiome research and medicine. *BMC medicine*, 14(1), 156.
13. Lusignan S, Liyanage H, Di Lorio CT, Chan T, Liaw ST. Using routinely collected health data for surveillance, quality improvement and research: Framework and key questions to assess ethics and privacy and enable data Access. *Journal of Innovation in Health Informatics*. 2015; 22(4):426-432.
14. McGuire, A. L., Colgrove, J., Whitney, S. N., Diaz, C. M., Bustillos, D., & Versalovic, J. (2008). Ethical, legal, and social considerations in conducting the Human Microbiome Project. *Genome Research*, 18(12), 1861-1864. <http://doi.org/10.1101/gr.081653.108>
15. McGuire AL¹, Achenbaum LS, Whitney SN, Slashinski MJ, Versalovic J, Keitel WA, McCurdy SA. (2012). Perspectives On Human Microbiome Research Ethics. *J Empir Res Hum Res Ethics*. 2012 July; 7(3): 1-14. doi:10.1525/jer.2012.7.3.1.
16. Fredricks David N. (2013) *The Human Microbiota: How Microbial Communities Affect Health and Disease*. Wiley-Blackwell
17. De Souza, Y. G., & Greenspan, J. S. (2013). Biobanking Past, Present and Future: Responsibilities and Benefits. *AIDS (London, England)*, 27(3), 303-312. <http://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32835c1244>
18. Suzanne M & Guy W(2017) Ethical Issues in Fecal Microbiota Transplantation: Taking Into Account Identity and Family Relations, *The American Journal of Bioethics*, 17:5, 53-55, DOI: 10.1080/15265161.2017.1299245

19. Chuong, K. H., Hwang, D. M., Tullis, D. E., et al. (2017). Navigating social and ethical challenges of biobanking for human microbiome research. *BMC Medical Ethics*, 18, 1. <http://doi.org/10.1186/s12910-016-0160-y>
20. Ma, Y., Chen, H., Lan, C., & Ren, J. (2018). Help, hope and hype: ethical considerations of human microbiome research and applications. *Protein & cell*, 9(5), 404-415. doi:10.1007/s13238-018-0537-4
21. Kling, S. (2019). Ethics and the microbiome. *Current Allergy & Clinical Immunology*, 32(2), 101-103.
22. Ryan, F. J. (2019). Application of machine learning techniques for creating urban microbial fingerprints. *Biology direct*, 14(1), 13.
23. Gilbert J. A. (2015). Our unique microbial identity. *Genome biology*, 16(1), 97. doi:10.1186/s13059-015-0664-7
24. Ganci, M., Suleyman, E., Butt, H., & Ball, M. (2019). The role of the brain-gut-microbiota axis in psychology: The importance of considering gut microbiota in the development, perpetuation, and treatment of psychological disorders. *Brain and Behavior*, 9(11), e01408.
25. O'Doherty, K. C., Virani, A., & Wilcox, E. S. (2016). The Human Microbiome and Public Health: Social and Ethical Considerations. *American journal of public health*, 106(3), 414-420. doi:10.2105/AJPH.2015.302989
26. Aşkın Muhittin (2007). "Kimlik ve Giydirilmiş Kimlikler". *Atatürk Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*. 10(2).ss. 213-220.
27. Turhan T. S. (2015). "Kişisel Kimlik ve Kolektif, Millî Kimlik Bağlamında "Manasçı - Destancı" ve "Manas Destanı". *Uluslararası Sosyal Araştırmalar Dergisi* 8(36). ss. 230-242.
28. Vecchio, R.P. (1988). *Organizational behavior*. The Dryden Press International Edition, ABD.
29. Başak, B., Türkmen Barutçu, M., Bora Semiz, B. (2017). Tüketicilerin kişilik özelliklerine göre gıda temelli yaşam tarzı profillerinin belirlenmesi, *Türk Sosyal Bilimler Araştırmaları Dergisi*, 2(2), 52-63. Retrieved from <http://dergipark.gov.tr/tursbad/issue/31623/346753>
30. Hasan A(2011). "Kimlik Gelişimi ve Kimlik Biçimlenmesi: Kuramsal Bir Değerlendirme". *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry* 2011; 3(1):163-213.
31. Okutan, E. ve Nihal Sütütemiz N. (2015). Mobbing (Yıldırma) ve Kişilik İlişkisi: Hizmet Sektörü Çalışanları Üzerinde Bir Örnek Olay İncelemesi". *Bilgi Ekonomisi ve Yönetimi Dergisi*, 19 (1). ss. 1-14.
32. Baymur Balkış F. Genel Psikoloji. 19. Baskı. İstanbul, İnkilap Kitabevi, 1994; 271-292.
33. Akyıldız, H (2006), "Freud'çu, Liberal ve Marksist Kişilik Kuramlarının Türevi Olarak Toplum, İktisat ve Siyaset Teorileri", *Akdeniz Üniversitesi İktisadi İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*,11, s.1-23
34. Gligorov N, Azzouni J, Lackey DP, Zweig A (2013) Personal Identity: our microbes, ourselves. In: *The human microbiome: ethical, legal and social concerns*, Edited by Prosamond Rhodes, Nada Gligorov, And Abraham Paul Schwab, Oxford University Press
35. Kaplan, J. L., Shi, H. N., & Walker, W. A. (2011). The role of microbes in developmental immunologic programming. *Pediatric research*, 69(6), 465-472.
36. Franzosa, E.A., Huang, K., Meadow, J.F., Gevers, D., Lemon, K.P., Bohannon, B. J., & Huttenhower, C. (2015). Identifying personal microbiomes using metagenomic codes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(22), E2930-E2938.
37. David, L.A., Maurice, C.F., Carmody, R.N., Gootenberg, D.B., Button, J.E., Wolfe, B.E.,... Turnbaugh, P.J. (2014). Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, 505 (7484), 559-563. <http://doi.org/10.1038/nature12820>
38. Guinane, C. M., & Cotter, P. D. (2013). Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 6(4), 295-308. <http://doi.org/10.1177/1756283X13482996>
39. Shreiner, A. B., Kao, J. Y., & Young, V. B. (2015). The gut microbiome in health and in disease. *Current Opinion in Gastroenterology*, 31(1), 69-75. <http://doi.org/10.1097/MOG.000000000000139>
40. Aslan FG, Altındış M. İnsan Mikrobiyom Projesi, Mikrobiyotanın Geleceği ve Kişiyeye Özel Tıp Uygulamaları. *J Biotechnol and Strategic Health* 2017;1 (Special issue): 1-6
41. Alkan Ş. İmmün Sistem ve Barsak Mikrobiyotası. *J Biotechnol and Strategic Health* 2017;1 (Special issue):7-16.
42. Özdemir A, Büyüktuncer Demirel Z. Beslenme ve Mikrobiyota İlişkisi. *J Biotechnol and Strategic Health Research* 2017;1 (Special issue): 25-33.
43. Kılıç Ü, Altındış M. Antibiyotik Kullanımı ve Mikrobiyota. *J Biotechnol and Strategic Health Research* 2017;1 (Special issue):39-43.

44. Ignatova, V. (2019). Influence of Gut Microbiota on Behavior and Its Disturbances. In Behavioral Neuroscience. IntechOpen.
45. Kim, H. N., Yun, Y., Ryu, S., Chang, Y., Kwon, M. J., Cho, J., ... & Kim, H. L. (2018). Correlation between gut microbiota and personality in adults: A cross-sectional study. *Brain, behavior, and immunity*, 69, 374-385.
46. Rees, T., Bosch, T., & Douglas, A. E. (2018). How the microbiome challenges our concept of self. *PLoS biology*, 16(2), e2005358. doi:10.1371/journal.pbio.2005358
47. Liang, S., Wu, X., & Jin, F. (2018). Gut-Brain Psychology: Rethinking Psychology From the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Frontiers in integrative neuroscience*, 12, 33. doi:10.3389/fnint.2018.00033
48. Chen J, Li Y, Tian Y, Huang C, Li D, Zhong Q, et al. Interaction between microbes and host intestinal health: Modulation by dietary nutrients and gut-brain-endocrine-immune axis. *Curr Protein Pept Sci*. 2015;16(7):592-603.
49. Francis LP, Jacobson JA, Smith CB, Battin MP. Privacy, confidentiality, or both? *ASBH Exchange*. 2008;11(2):1-8.
50. *Ersoy, Nermin (2012), "Tıp'ta Mahremiyet: Kapsamı ve İstisnaları", Editör: Nazmi Zengin, Sağlık Çalışanı - Hasta İlişkisinde Güncel Konular, s. 19-30, Kardelen Yayınları, Konya.*
51. Vatanserver, Kevser (2012). Tıpta Etik ve Entelektüel Gelişme ve Biyoetik Eğitimi, Değişen Dünyada Biyoetik, Türkiye Biyoetik Derneği XVIII. Yayını, İstanbul 2012, s.51-65.
52. Utlı, Nuray (2016). "Hastane Ortamında Hemşirelerin Etik Yaklaşımı ve Etik İnkilemler". İstanbul Aydın Üniversitesi Dergisi 8/29.17-35.
53. <https://www.ahcmmedia.com/articles/31517-microbiome-research-poses-ethical-issues>
54. Alagöz, A. N. (2017). Mikrobiyota ve Nörodejenerasyon. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, 1, 115-122.
55. Babu GR, Tn S, Bhan A, Lakshmi JK and Kishore M. An appraisal of the tuberculosis programme in India using an ethics framework. *Indian Journal of Medical Ethics* 2014;11(1):11-5. 13.
56. Malin B, Loukides G, Benitez K and Clayton EW. Identifiability in biobanks: models, measures and mitigation strategies. *Human Genetics and Embryology* 2011;130(3):383-92
57. Willison DJ, Ondrusek N, Dawson A, Emerson C, Ferris LE and Saginur R et al. What makes public health studies ethical?
58. Sonnenburg, J.L., Fischbach M. A.(2011). "Community Health Care: Therapeutic Opportunities in the Human Microbiome". *Science Translational Medicine* 13 Apr 2011:Vol. 3 (78). pp. 78ps12. DOI: 10.1126/scitranslmed.3001626
59. Kinkorová, J. (2016). Biobanks in the era of personalized medicine: objectives, challenges, and innovation: Overview. *The EPMA Journal*, 7(1), 4. <http://doi.org/10.1186/s13167-016-0053-7>.
60. Gerçeker F. Ö, Balcı S. O, Pehlivan S. (2008). "Biyobankalar ve Biyobankalamada Etik Konular". *Gaziantep Tıp Dergisi* 2008, 35-40.
61. Hawkins AK, O'Doherty KC. "Who owns your poop?" Insights regarding the intersection of human microbiome research and the ELSI aspects of biobanking and related studies. *BMC Med Genomics*. 2011;4:72. doi: 10.1186/1755-8794-4-72.
62. Murat E (2013). "Hukuki ve Etik Yönleri ile Biyotıp Araştırmalarında Biyobankalar" Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıp Etiği ve Tarihi Doktora Programı Doktora Tezi Ankara.
63. <http://www.laboratuvar.saglik.gov.tr/TR,4567/yurtdisina-numune-transfer-etmek-amaciyla-numune-transfer-yazilimi-kullanima-sunulmustur.html> (Erişim Tarihi 4 Kasım 2017).

BÖLÜM A7

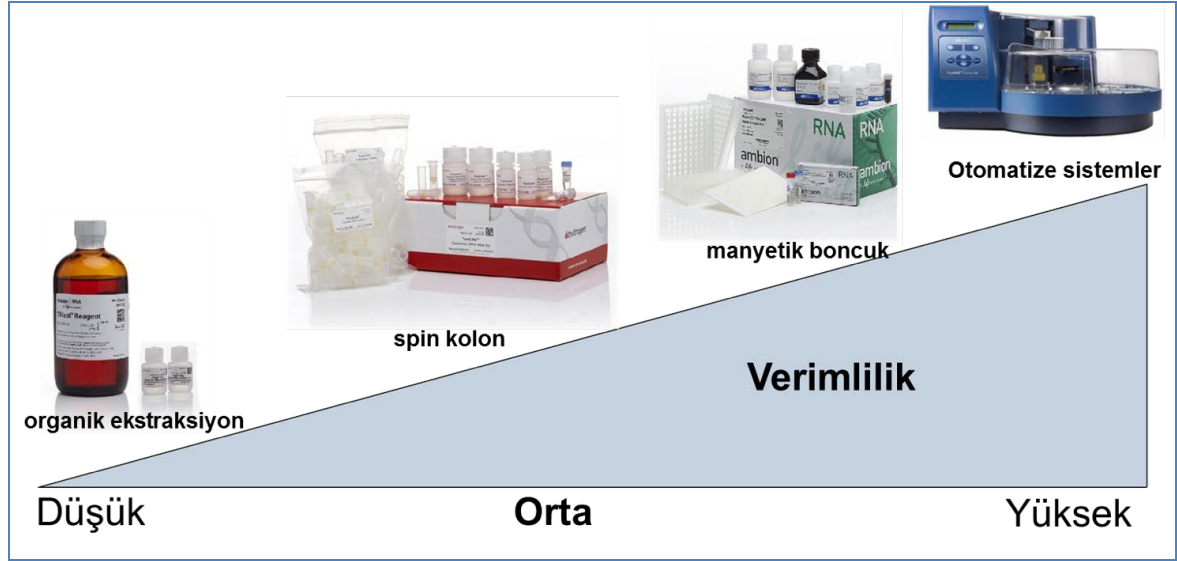
MİKROBİYOTA ÇALIŞMALARINDA ÖRNEK ALIMI VE DNA İZOLASYONU

Mehmet Köroğlu

İnsan vücudunun çeşitli bölgelerinde (ağız, boğaz, solunum sistemi, gastrointestinal sistem (GİS), deri ve ürogenital sistem gibi) hastalık yapmadan yaşayan mikroorganizmalar bulunmaktadır. Daha önceden normal flora olarak isimlendirilen bu durum şimdilerde mikrobiyota ve mikrobiyotanın sahip olduğu genetik materyale de mikrobiyom denilmektedir. Bu iki terim, çoğu kez aynı anlamda ve birbirinin yerine kullanılmaktadır. İnsan vücudunda başta bağırsaklar olmak üzere mikrobiyota değişikliklerinin birçok hastalıkla ilişkili olduğu saptanmıştır⁽¹⁾. Nükleik asit dizi analizi teknolojilerinin de gelişmesi ile mikroorganizma çeşitliliği ve mikroorganizmaların miktarı ölçülebilmekte olup, bu konuda çok sayıda bilimsel çalışma yapılmaya başlanmıştır⁽²⁻⁵⁾. Bu tip çalışmaların en önemli basamaklarından biri hatta en önemlisi numunenin uygun şartlarda toplanması, transferi, saklanması ve yine uygun koşullarda dizileme işlemlerine hazır hâle getirilmesidir. Bu aşamalarda oluşabilecek hatalar ve eksiklikler çalışma sonucunu ciddi şekilde etkileyecektir^{3, 6, 7}.

Mikrobiyota çalışmaları; Çalışma grupları oluşturulması ve vakaların seçimi, Örneklerin toplanması (alınması, transportu, stabilizasyonu ve saklanması), nükleik asit izolasyonu, moleküler çalışmalar (amplifikasyon-sekans analizi), biyoinformatik-istatistiksel analizler, sonuçların analizi ve yorumu aşamalarından oluşmaktadır. Kontrol grubunda yer alacak bireyler, araştırmanın amacına göre özenle seçilmelidir. Ayrıca aşağıda belirtilen hususlar mutlaka dikkate alınmalı ve kaydedilmelidir^{2-5, 8, 9}.

- Yaş; insan vücut mikrobiyotası yaklaşık 2 yaşında erişkin mikrobiyotasına benzer bir hâl alır. Ancak bağırsak mikrobiyotasının, 3 yaşından sonra stabil hâle geldiği kabul edilmektedir. Bir kısım çalışmalarda 18-40 yaş aralığının çocukluk, ergenlik ve menopoz dönemindeki değişikliklerden en az etkilenen dönem olduğu vurgulanmıştır.
- Antibiyotik kullanımı çok önemlidir (birçok çalışmada raporlanmıştır). Özellikle yakın dönemde antibiyotik kullanımının ciddi etkileri vardır. Antibiyotiğin türüne ve dozuna göre barsak mikrobiyotasının normal hâline dönebilmesi için 6 ay hatta 4 yıldan daha fazla süre gerekebilmektedir.
- Diğer ilaçlar; metformin, proton pompa inhibitörleri, kortikosteroidler, sitokinler, immüno-supresif ajanlar veya büyük doz probiyotikler takviye edici gıda kategorisinde yer alan birçok yardımcı beslenme maddesi (balık yağı, argan yağı gibi).



Şekil 6. Nükleik asit izolasyonu için yöntem/kit ve reaktif seçenekleri (21 No'lu kaynaktan uyarlanmıştır.)

Kaynaklar

1. Altuntaş Y, Batman A. Mikrobiyotaya ve metabolik sendrom. Turk Kardiyol Dern Ars 2017;45(3):286-296
2. Jason LP, Abu-Ali G, Huttenhower C. "The healthy human microbiome." Genome medicine 8.1 (2016): 51.
3. Thomas V, Clark J, Doré J. Fecal microbiota analysis: an overview of sample collection methods and sequencing strategies. Future microbiology 2015;10(9):1485-1504
4. Marchesi JR. The Human Microbiota and Microbiome. Advances in Molecular and Cellular Microbiology. CAB International, 2014, Cardiff University, Cardiff.
5. Conrad R, Vlassov AV. The Human Microbiota: Composition, Functions, and Therapeutic Potential. Med Sci Rev 2015; 2:92-103
6. Tedjo DI, Jonkers DMAE, Savelkoul PH, Masclee AA, van Best N, Pierik MJ, et al. The Effect of Sampling and Storage on the Fecal Microbiota Composition in Healthy and Diseased Subjects. PLoS ONE 2015;10(5): e0126685.
7. Knudsen BE, Bergmark L, Munk P, Lukjancenko O, Priemé A, Aarestrup FM, Pamp SJ. Impact of sample type and DNA isolation procedure on genomic inference of microbiome composition. mSystems 2016;1(5):e00095-16.
8. Aagaard K, Petrosino J, Keitel W, Watson M, Katancik J, Garcia N, et al. The Human Microbiome Project strategy for comprehensive sampling of the human microbiome and why it matters. FASEB J. 2013;27:1012-22.
9. Ottman N, Smidt H, de Vos WM, Belzer C. The function of our microbiota: who is out there and what do they do? Front Cell Infect Microbiol 2012;9:104.
10. Tong M, Jacobs JP, McHardy IH, Braun J. Sampling of intestinal microbiota and targeted amplification of bacterial 16S rRNA genes for microbial ecologic analysis. Curr Protoc Immunol. 2014 Nov 3;107:7.41.1-11.
11. Budding AE, Grasman ME, Eck A, Bogaards JA, Vandenbroucke-Grauls CMJE, et al. Rectal Swabs for Analysis of the Intestinal Microbiota. PLoS ONE 2014;9(7): e101344.
12. Bassis, Christine M., et al. "Comparison of stool versus rectal swab samples and storage conditions on bacterial community profiles." BMC microbiology 17.1 (2017): 78.
13. Vandeputte D, Tito RY, Vanleeuwen R, Falony G, Raes J. Practical considerations for large-scale gut microbiome studies. FEMS Microbiol Rev. 2017 Aug 1;41(Supp_1):S154-S167.
14. Bag S, Saha B, Mehta O, Anbumani D, Kumar N. An Improved Method for High Quality Metagenomics DNA Extraction from Human and Environmental Samples. Sci Rep. 2016 May 31;6:26775.
15. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. Nature 2012;486:207-14.

16. Falony G, Joossens M, Vieira-Silva S et al. Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science* (80-) 2016;352:560-4.
17. Parthasarathy G, Chen J, Chia N, O'Connor HM, Gaskins HR, Bharucha AE. Reproducibility of assessing fecal microbiota in chronic constipation. *Neurogastroenterol Motil.* 2017 Oct;29(10):1-10.
18. Lauber CL, Zhou N, Gordon JI, Knight R, Fierer N. Effect of storage conditions on the assessment of bacterial community structure in soil and human-associated samples. *FEMS Microbiol. Lett.* 307(1), 80-86 (2010).
19. Watt E, Gemmell MR, Berry S, et al. Extending colonic mucosal microbiome analysis—assessment of colonic lavage as a proxy for endoscopic colonic biopsies. *Microbiome.* 2016;4:61.
20. Yoon H, Kim N, Park JH, et al. Comparisons of Gut Microbiota Among Healthy Control, Patients With Conventional Adenoma, Sessile Serrated Adenoma, and Colorectal Cancer. *Journal of Cancer Prevention.* 2017;22(2):108-114.
21. Bao Y, Al KF, Chanyi RM, Whiteside S, Dewar M, Razvi H et al.. Questions and challenges associated with studying the microbiome of the urinary tract. *Ann Transl Med.* 2017 Jan; 5(2): 33.
22. Rampersaud R, Randis TM, Ratner A J. Microbiota of the upper and lower genital tract. In *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2012; (17)1:51-57.
23. Lu, Hongye, Peihui Zou, Yifei Zhang, Qian Zhang, Zhibin Chen, and FengChen. "The Sampling Strategy of Oral Microbiome." *iMeta1*, 2022;e23.
24. Eisen j. <https://www.microbe.net/2015/01/31/best-practices-for-sample-storage-prior-to-microbiome-dna-analysis-freeze-buffer-process/>
25. Wesolowska-Andersen A, Bahl MI, Carvalho V, Kristiansen K, Sicheritz-Pontén T, Gupta R, Licht TR. Choice of bacterial DNA extraction method from fecal material influences community structure as evaluated by metagenomic analysis. *Microbiome.* 2014 Jun 5;2:19
26. Godon JJ, Zumstein E, Dabert P, Habouzit F, Moletta R. Molecular microbial diversity of an anaerobic digester as determined by small-subunit rDNA sequence analysis. *Appl. Environ. Microbiol.* 63(7), 2802-2813 (1997).
27. <https://static1.squarespace.com/static/52cc70d6e4b0a6453d0faa795/t/548718b1e4b09233f73d299b/1418139825380/Webinar+Microbiome+Vlassov.pdf>
28. Hart ML, Meyer A, Johnson PJ, Ericsson AC. Comparative Evaluation of DNA Extraction Methods from Feces of Multiple Host Species for Downstream Next-Generation Sequencing. Hofreiter M, ed. *PLoS ONE.* 2015;10(11):e0143334.

BÖLÜM A8

MİKROBİYOTA ÇALIŞMALARINDA MOLEKÜLER TANI YÖNTEMLERİ

Bariş Otlu
Yusuf Yakupoğulları

Giriş

Doğduğumuz anda sadece kendi ökaryotik hücrelerimizden ibaret olan vücudumuzun özellikle cilt yüzeyi, ağız boşluğu ve bağırsak gibi kısımları hayatımızın ilk birkaç yılı içerisinde çok sayıda bakteri, arke, mantar ve virüsler ile kolonize olmaktadır. Bu hücrelerin tamamının oluşturduğu topluluk insan mikrobiyomu olarak adlandırılır ki neredeyse vücudumuzun geri kalanındaki hücrelerin 10 katı kadar hücre içermekte, insan genomundan çok daha fazla sayıda gene sahip olmakta ve vücut ağırlığının birkaç kilosunu oluşturmaktadır^{1,2}. Mikrobiyotanın insan sağlığı ve hastalıkları üzerindeki etkisi uzun süredir bilinmekle birlikte, kültür-bağımsız tekniklerin kullanılmaya başladığı 1990'lı yıllardan itibaren mikrobiyota-konak etkileşimi ve mikrobiyota-hastalık ilişkisi ile ilgili bilgilerimizde çok önemli artışlar olmuştur. Elde edilen bu yoğun bilgi sonrasında klasik yöntemlerin bu nişin sadece temsili bir “enstantanesini” verebildiği düşünülmeye başlanmıştır³. Mikrobiyota çalışmalarında kullanılan mikrobiyolojik yöntemlerin tarihsel gelişimine bakıldığında; genel olarak kültür-temelli yöntemler ve kültür-bağımsız yöntemler olarak iki grupta incelenebilir. Bu bölümde, insan mikrobiyom araştırmalarında kullanılan kültür temelli yöntemler üzerinde kısaca durulduktan sonra moleküler esaslı metotlar hakkında son yıllarda elde edilen verilerin özetlenmesi ve yöntemlerin sunduğu avantaj ve dezavantajlarının vurgulanması amaçlanmıştır.

Kültür-Temelli Yöntemler

İlk bakteriyel kültür ortamı, ya infüzyon ile ya da çeşitli kaynaklardan elde edilen etin enzimatik sindirimi ile hazırlanan sıvı ortamlar olmuştur. Aslen Spallanzani tarafından 18. yüzyılda geliştirilmiş ve daha sonra 19. yüzyılda Pasteur tarafından saflaştırılmış olan bu maddeler, insanların hastalık gelişen bölgelerinden alınan klinik numuneler içindeki bakterilerin laboratuvar ortamında üretilmesine olanak vermiştir. Robert Koch, bakteriyel kolonilerin üreme ve morfolojik özelliklerine göre ayrımını sağlayacak katı kültür ortamlarına ihtiyaç olduğunu fark ederek patates dilimleri üzerinde ilk kez koloni oluşumunu tanımlamıştır. Koch aynı zamanda, patates dilimleri üzerinde sınırlı sayıda mikroorganizmanın üreyebildiğini belirtmiş ve büyük olasılıkla in-vitro ortamda kültüre edilemeyen organizma fenomeni ilk kez bu tarihte ortaya çıkmıştır⁴. Üretilen mikroorganizmaların tanımlanması için günümüze kadar izolatların in vitro üreme özelliklerinin temel alındığı fenotipik tanımlama tekniklerinde önemli gelişmeler yaşanmıştır. Ancak son yıllarda, “jel mikrodama” ve “mikrobiyal kültür çipleri” (microPetri dishes) gibi geliştirilen kültür yöntemleri ve ko-kültür gibi yeni yaklaşımların da kullanıma girmesiyle kültür-temelli yöntemler daha da sofistike hâle gelmiştir^{5,6,7}.

IV- Mikrobiyom Shotgun Dizileme ve Metagenomik

16S rRNA temelli geliştirilen yöntemler sayesinde mikrobiyota kompozisyonuna dair bilgilerimiz artmış ve sağlıklı bireylerle çeşitli hastalık durumlarındaki mikrobiyota değişikliklerini görme imkânını yakalamış olsak da elde edilen mikrobiyal patern ile hastalık arasındaki ilişkinin biyolojik ya da klinik önemi konusunda yeterli veri elde edilememiştir. Yani mikrobiyal patern hastalığın nedeni mi yoksa hastalığı etkileyen bir durum mu? Bu bağlamda bize yardım edecek mikrobiyota analizindeki en yeni ve kapsamlı teknoloji metagenomik (çevresel genomik ya da topluluk genomu) çalışmalarıdır¹⁴. Metagenomik tekniği ilk olarak 1998 yılında Handelsman tarafından toprak mikrobiyotasının araştırılması amacıyla kullanılmıştır. Bu tarihten itibaren de insan mikrobiyom projesi de dâhil birçok alımda kullanılmaya başlamıştır. Bu teknik, örnekteki belirli DNA parçalarının dizilenmesi yerine tüm DNA fragmanlarının temsili bir örneğinin dizilendiği tek yöntemdir¹⁴.

Yeni Bir Mikrobiyom Analiz Yöntemi Olarak Hücreden Bağımsız DNA'nın (cfDNA) Dizilenmesi

Son yıllarda geliştirilen bazı dizileme yöntemleri ile steril olarak kabul edilen vücut bölgelerinde/sıvılarında bulunan hücreden bağımsız DNA'nın (cell-free DNA, cfDNA) etkin bir düzeyde saflaştırılarak dizilenmesine olanak tanınmıştır. Bu yöntem temelde kültür-bağımsız bir enfeksiyon tanı metodu olarak geliştirilmiş olmakla birlikte steril vücut alanlarında bulunan mikrobiyal genom parçacıklarının doğru bir şekilde saptanmasının yolunu açmış ve özellikle mikrobiyom çalışmalarında kullanım potansiyeli oluşturmuştur. Bu alanda Karius (Karius Inc, USA) tarafından geliştirilen metodoloji dikkat çekicidir. Bu yöntemde, klinik örneğin içinde bulunan insan cfDNA'sı %99 oranında azaltılarak mikrobiyal cfDNA'sından bir mikrobiyom veribankası hazırlanmakta ve yapılan dizileme ile yaklaşık bir gün içinde örnek içindeki bakteri, virüs, mantar ve parazitlere ait farklı cfDNA dizileri saptanmaktadır⁷⁰.

Sonuç

Mikrobiyota çalışmalarının farklı uygulamaları için geliştirilmiş kantitatif, kalitatif veya her ikisinin bulunduğu sonuçlar verebilme potansiyelinde çok sayıda moleküler teknik bulunmaktadır. Bir mikrobiyota çalışması planlanacağı zaman, hangi tekniğin kullanılacağına karar verirken maliyetin ve ihtiyaç duyulan analiz derinliğinin göz önüne alınması gerekmektedir. Son zamanlarda geliştirilen yüksek-çıkıtlı teknikler, mikrobiyota üyelerinin filogenetik karakterizasyonu ve mevcut organizmaların kantitasyonlarını sağlamaları açısından avantajlıdır. Diğer yöntemlere kıyasla pahalı olmakla birlikte, tekniklerin maliyetleri geçmişe kıyasla düşmektedir. İnsan mikrobiyotası ile ilgili mevcut moleküler çalışmaların çoğu, klinik ölçümlerle belirli OTU'ları veya organizmaları ilişkilendirmeye çalışan hipotezler üretmek üzere yapılmaktadır. Bunlar hastalıkların biyolojik belirteçleri olarak yararlı bilgiler vermektedir. Ancak 16S rRNA dizilemesi, tüm genom dizileme ve metagenomik çalışmalar ile metabolomik, metaproteomik ve metatranskriptomik gibi mikrobiyal topluluğun aktivitesinin ölçülmesine yönelik çalışmaların kombine edilmesi ve böylece mikrobiyotakonak etkileşiminin gerçek anlamda ortaya konulması daha yararlı olacaktır. Bu sayede hastalık önleme ve yönetimi için yeni stratejiler geliştirilebilecektir.

Kaynaklar

1. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalog established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010; 464(7285): 59-65.

2. The Human Microbiome Project Consortium 2012. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 486: 207-214.
3. Zoetendal EG, Vaughan EE, De Vos WM. A microbial world within us. *Mol Microbiol*. 2006; 59(6): 1639-50.
4. Wade W. Unculturable bacteria—the uncharacterized organisms that cause oral infections. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2002; 95(2): 81-83.
5. Zengler K, Toledo G, Rappe M, Elkins J, Mathur EJ, Short JM, et al. Cultivating the uncultured. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002; 99: 15681-6.
6. Ingham CJ, Sprengels A, Bomer J, Molenaar D, van den Berg A, Vlieg JETVH et al. The micro-Petri dish, a million-well growth chip for the culture and high-throughput screening of microorganisms. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104: 18217-18222.
7. Stewart EJ. Growing unculturable bacteria. *J Bacteriol*. 2012;194:4151-4160.
8. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005; 308(5728):1635-8.
9. Goodman AL, Kallstrom G, Faith JJ, Reyes A, Moore A, Dantas G, et al. Extensive personal human gut microbiota culture collections characterized and manipulated in gnotobiotic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108(15): 6252-7.
10. Hugenholtz P, Goebel BM, Pace NR. Impact of Culture-Independent Studies on the Emerging Phylogenetic View of Bacterial Diversity. *Journal of Bacteriology*. 1998;180(18):4765-4774.
11. Morgan X, Huttenhower C. Chapter 12: human microbiome analysis. *PLoS Comput Biol*. 2012; 8:12.10.1371.
12. Austin, B. The value of cultures to modern microbiology. *Antonie van Leeuwenhoek*. 2017; 110: 1247.
13. Zuckerkandl E, Pauling L. Molecules as documents of evolutionary history. *J Theor Biol*. 1965; 8, 357-366.
14. Fraher MH, O'Toole PW, Quigley EM. Techniques used to characterize the gut microbiota: a guide for the clinician. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012; 9: 312-22.
15. Hayashi H, Sakamoto M, Benno Y. Phylogenetic analysis of the human gut microbiota using 16S rDNA clone libraries and strictly anaerobic culture-based methods. *Microbiol. Immunol*. 2002; 46, 535-548.
16. Rajendhran J, Gunasekaran P. Microbial phylogeny and diversity: Small subunit ribosomal RNA sequence analysis and beyond. *Microbial Res* 2011; 166: 99-110.
17. Clarridge JE. Impact of 16S rRNA Gene Sequence Analysis for Identification of Bacteria on Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical Microbiology Reviews*. 2004;17(4):840-862.
18. Fox GE, Stackebrandt E, Hespell RB, Gibson J, Maniloff J, et al. The phylogeny of prokaryotes. *Science*. 1980; 209: 457-463.
19. DeSantis TZ, Hugenholtz P, Larsen N, et al. Greengenes, a Chimera-Checked 16S rRNA Gene Database and Workbench Compatible with ARB. *Applied and Environmental Microbiology*. 2006;72(7):5069-5072.
20. Cole JR, Wang Q, Cardenas E, Fish J, Chai B, Farris RJ, et al. The Ribosomal Database Project: improved alignments and new tools for rRNA analysis. *Nucleic Acids Research*. 2009;37(suppl 1): D141-D5
21. Pruesse E, Quast C, Knittel K, et al. SILVA: a comprehensive online resource for quality checked and aligned ribosomal RNA sequence data compatible with ARB. *Nucleic Acids Research*. 2007;35(21):7188-7196.
22. Devereux R, He S, Doyle C, Orkland S, Stahl D, et al. Diversity and origin of *Desulfovibrio* species: phylogenetic definition of a family. *Journal of Bacteriology*. 1990; 172: 3609-3619.
23. Moore ERB, Mua M, Arnscheidt A, Böttger EC, Hutson RA, Collins MD, et al. The determination and comparison of the 16S rDNA gene sequences of species of the genus *Pseudomonas* (sensu stricto) and estimation of the natural intrageneric relationships. *Syst. Appl. Microbiol*. 1996; 19, 476-492.
24. Amann RI, Ludwig W, Schleifer KH. Phylogenetic identification and in situ detection of individual microbial cells without cultivation. *Microbiological Reviews*. 1995; 59(1):143-169.
25. Giovannoni SJ, DeLong EF, Olsen GJ, Pace NR. Phylogenetic groupspecific oligodeoxynucleotide probes for identification of single microbial cells. *Journal of Bacteriology*. 1988;170(2):720-726.
26. Amann RI, Binder BJ, Olson RJ, Chisholm SW, Devereux R, Stahl DA. Combination of 16S rRNA-targeted oligonucleotide probes with flow cytometry for analyzing mixed microbial populations. *Applied and Environmental Microbiology*. 1990; 56(6): 1919-25.

27. Moter A, Göbel UB. Fluorescence in situ hybridization (FISH) for direct visualization of microorganisms. *J Microbiol Methods* 2000; 41:85-112.
28. Handelsman J. Metagenomics: application of genomics to uncultured microorganisms. *Microbiology and molecular biology reviews*. 2004;68(4):669-85.
29. Alexander BD, Ashley ED, Reller LB, et al. Cost savings with implementation of PNA FISH testing for identification of *Candida albicans* in blood cultures. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2006; 54: 277-82.
30. Rochet V, Rigottier-Gois L, Rabot S, Doré J. Validation of fluorescent in situ hybridization combined with flow cytometry for assessing interindividual variation in the composition of human fecal microflora during long-term storage of samples. *J Microbiol Methods*. 2004; 59: 263-270.
31. Bartlett JM, Stirling D. A short history of the polymerase chain reaction. *Methods Mol Biol*. 2003; 226: 3- 6.
32. Wintzingerode FV, Göbel UV, Stackebrandt E. Determination of microbial diversity in environmental samples: pitfalls of PCR-based rRNA analysis. *FEMS Microbiol Rev*. 1997; 21: 213-229.
33. Grønseth R, Drengenes C, Wiker HG, et al. Protected sampling is preferable in bronchoscopic studies of the airway microbiome. *ERJ Open Research*. 2017;3(3):00019-02017.
34. Deiner K, Walser J-C, Mächler E, Altermatt F. Choice of capture and extraction methods affect detection of freshwater biodiversity from environmental DNA. *Biological Conservation*. 2015; 183: 53-63.
35. Acinas SG, Marcelino LA, Klepac-Ceraj V, Polz MF Divergence and redundancy of 16S rRNA sequences in genomes with multiple rrm operons. *J. Bacteriol*. 2004; 186, 2629-2635.
36. Lee CM, Sieo CC, Abdullah N, Ho YW. Estimation of 16S rRNA gene copy number in several probiotic *Lactobacillus* strains isolated from the gastrointestinal tract of chicken. Kneifel W, ed. *Fems Microbiology Letters*. 2008; 287(1): 136-141.
37. Klappenbach JA, Saxman PR, Cole JR, Schmidt TM. rrndb: the Ribosomal RNA Operon Copy Number Database. *Nucleic Acids Research*. 2001; 29(1): 181-184.
38. Gilbride KA, Lee DY, Beaudette LA. Molecular techniques in wastewater: Understanding microbial communities, detecting pathogens, and real-time process control. *J Microbiol Meth*. 2006; 66: 1-20.
39. Kim J, Lim J, Lee C. Quantitative real-time PCR approaches for microbial community studies in wastewater treatment systems: applications and considerations. *Biotechnol. Adv*. 2013; 31, 1358-1373.
40. Muyzer G, de Waal EC, Uitterlinden AG. Profiling of complex microbial populations by denaturing gradient gel electrophoresis analysis of polymerase chain reaction-amplified genes coding for 16S rRNA. *Applied and Environmental Microbiology*. 1993; 59(3): 695-700.
41. Guo Y Qi Y, Yang X, Zhao L, Wen S, Liu Y, et al. Association between Polycystic Ovary Syndrome and Gut Microbiota. *PLoS One*. 2016; 11(4).
42. Alioua S, Abdi A, Fhoula I, Bringel F, Boudabous A, Ouzari IH. Diversity of Vaginal Lactic Acid Bacterial Microbiota in 15 Algerian Pregnant Women with and without Bacterial Vaginosis by using Culture Independent Method. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*. 2016;10(9).
43. Osborn AM, Moore ERB, Timmis KN. An evaluation of terminal restriction fragment length polymorphism (T-RFLP) analysis for the study of microbial community structure and dynamics. *Environ Microbiol*. 2000; 2(1): 39-50.
44. Hayashi H, Sakamoto M, Kitahara M, Benno Y. Molecular analysis of fecal microbiota in elderly individuals using 16S rDNA library and T-RFLP. *Microbiol Immunol*. 2003; 47: 557-570.
45. Zakharkina T, Heinzel E, Koczulla RA, Greulich T, Rentz K, Pauling JK, et al. Analysis of the airway microbiota of healthy individuals and patients with chronic obstructive pulmonary disease by T-RFLP and clone sequencing. *PLoS One*. 2013; 8: e68302
46. Mackay IM, Arden KE, Nitsche A. Real-time PCR in virology. *Nucleic Acids Res* 2002; 30: 1292-1305.
47. Carey CM, Kirk JL, Ojha S, Kostrzynska M. Current and future uses of real time polymerase chain reaction and microarrays in the study of intestinal microbiota and probiotic use and effectiveness. *Can. J. Microbiol*. 2007; 53: 537-550.
48. Shukla R, Ghoshal U, Dhole TN, Ghoshal UC. Fecal microbiota in patients with irritable bowel syndrome compared with healthy controls using real-time polymerase chain reaction: an evidence of dysbiosis. *Dig Dis Sci*. 2015;60:2953-2962.
49. Murri M, Leiva I, Gomez-Zumaquero JM, Tinahones FJ, Cardona F, Soriguer F, et al. Gut microbiota in children with type 1 diabetes differs from that in healthy children: a case-control study. *BMC Med*. 2013; 11:46.
50. Kuypers J, Jerome KR. Applications of Digital PCR for Clinical Microbiology. *J Clin Microbiol*. 2017; 55(6): 1621-1628.

51. Low H, Chan SJ, Soo GH, Ling B, Tan EL. Clarity™ digital PCR system: a novel platform for absolute quantification of nucleic acids. *Anal Bioanal Chem.* 2016; 409: 1869-1875.
52. Hall Sedlak R, Jerome KR. The potential advantages of digital PCR for clinical virology diagnostics. *Expert Rev Mol Diagn* 2014; 14: 501-507.
53. Sedlak RH, Jerome KR. Viral diagnostics in the era of digital polymerase chain reaction. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013; 75:1-4.
54. Huggett JF, Cowen S, Foy CA. Considerations for digital PCR as an accurate molecular diagnostic tool. *Clin Chem* 2015; 61: 79 - 88.
55. Paliy O, Agans R. Application of phylogenetic microarrays to interrogation of human microbiota. *FEMS Microbiol Ecol.* 2012; 79(1): 2-11.
56. Zhou J. Microarrays for bacterial detection and microbial community analysis. *Curr Opin Microbiol.* 2003; 6: 288-294.
57. Wu L, Thompson DK, Liu X, Fields MW, Bagwell CE, Tiedje JM, Zhou J. Development and evaluation of microarray-based whole-genome hybridization for detection of microorganisms within the context of environmental applications. *Environ Sci Technol.* 2004; 38(24): 6775-82.
58. He Z, Gentry TJ, Schadt CW, Wu L, Liebich J, Chong SC, et al. GeoChip: a comprehensive microarray for investigating biogeochemical, ecological and environmental processes. *The ISME journal.* 2007;1(1):67-77.
59. Zhou J, He Z, Van Nostrand J, Wu L, Deng Y. Applying GeoChip Analysis to Disparate Microbial Communities. *Microbe.* 2010;5:60-65.
60. Zhou JZ, He ZL, Van Nostrand JD, Deng Y. Development and applications of functional gene microarrays in the analysis of the functional diversity, composition, and structure of microbial communities. *Frontiers of Environmental Science & Engineering in China.* 2011;5:1-20.
61. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1977; 74(12): 5463- 5467.
62. Cox MJ, Cookson WO, Moffatt MF. Sequencing the human microbiome in health and disease. *Hum Mol Genet.* 2013; 22: R88-94.
63. Belshaw R, Pereira V, Katzourakis A, Talbot G, Paces J, Burt A, et al. Long-term reinfection of the human genome by endogenous retroviruses. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101(14):4894-9.
64. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nature medicine.* 2013;19(5):576-585.
65. Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, Greene-Diniz R, de Weerd H, Flannery E, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2011;108 Suppl 1:4586-91.
66. Achtman M, Wagner M. Microbial diversity and the genetic nature of microbial species. *Nat Rev Microbiol.* 2008; 6: 431-440.
67. Schloss PD (2010) The effects of alignment quality, distance calculation method, sequence filtering, and region on the analysis of 16S rRNA gene-based studies. *PLoS Comput Biol* 6: e1000844.
68. Ashelford, K.E., Chuzhanova, N.A., Fry, J.C., Jones, A.J. and Weightman, A.J. At least 1 in 20 16S rRNA sequence records currently held in public repositories is estimated to contain substantial anomalies. *Appl. Environ. Microbiol.* 2005; 71, 7724-7736.
69. Fleischmann, R.D., Adams, M.D., White, O., Clayton, R.A., Kirkness, E.F., Kerlavage, A.R., Bult, C.J., Tomb, J.F., Dougherty, B.A. and Merrick, J.M. Whole-genome random sequencing and assembly of *Haemophilus influenzae* Rd. *Science,* 1995; 269, 496-512.
70. O'Grady, J. A powerful, non-invasive test to rule out infection. *Nat Microbiol,* 2019; 4(4), 445-445.

BÖLÜM A9

YENİ NESİL SEKANS SİSTEMLERİNDE GÜNCELLEME VE MİKROBİYOTA ANALİZİ

Ibrahim Halil Miraloğlu

Gamze Gürsoy

Yağmur Yeşilyurt

Giriş

DNA dizileme, bir DNA ipliğindeki Adenin, Timin, Guanin ve Sitozin bazlarının tam olarak hangi düzende dizili olduklarını ortaya çıkarmak amacıyla yapılan bir analizdir. İlk DNA izolasyonundan ve DNA'nın yapısının keşfinden sonra, bilim insanları DNA'yı dizilemek amacıyla birçok girişimde bulunmuştur. Yürütülen çalışmaların sonucunda, 1965 yılında Robert Holley ilk tRNA'yı dizileyerek 1986 yılında Nobel Ödülü'nü kazanmıştır¹. 1972 yılında ise Walter Fiers bakteriyofaj MS2'nin kaplama proteinini kodlayan genin DNA'sını dizileyerek tam bir geni dizileyen ilk kişi olmuştur^{2, 3}. Fiers'in başarısının ardından, Fredrick Sanger alternatif bir DNA dizileme yöntemi üzerinde çalışmaya devam ederek, 1977'de bir "zincir sonlandırma yöntemi" olan ve günümüzde "Sanger Dideoksi Dizileme Yöntemi" olarak bilinen radyoaktif işaretlenmiş ve kısmen sindirilmiş parçalar ile ilk DNA dizileme yöntemini geliştirmiştir⁴. Ayrıca 1980'de Allan Maxam ve Walter Gilbert, DNA'nın kimyasal modifikasyonuna dayanan ve günümüzde "Maxam-Gilbert Kimyasal Kırılma Yöntemi" olarak anılan DNA dizileme yöntemini bilim camiasına tanıtmıştır. Bu yöntem ise DNA dizisini spesifik bazlardan kıran kimyasalların kullanılmasını içermektedir⁵. Nükleik asit dizileme alanı, Sanger zincir sonlandırma ve Maxam-Gilbert dizileme yöntemlerinden sonra, 2005 yılında ortaya çıkan Yeni Nesil Dizileme (YND) yöntemleri ile hızlı bir ivme kazanmıştır. 2009 yılı ise "üçüncü nesil dizileme" teknolojilerinden bahsedilmeye başlandığı yıl olmuştur. Yeni Nesil Dizileme yöntemleriyle elde edilen kısa okumaların dezavantajlarından sonra, daha uzun okumaların hızlı ve verimli şekilde dizilenmesi isteği önem kazanarak Oxford Nanopor ve PacBio uzun okuma teknolojilerinin oluşumuna önayak olmuştur. Üçüncü Nesil Dizileme teknolojilerinin artan kullanımı mikrobiyota araştırmalarının da önünü açmıştır.

Birinci Nesil Dizileme

Kısa okumaya dayalı birinci nesil dizileme yöntemleri, nükleik asit moleküllerinin büyük ölçülerde okunmasını gerektirir ve son teknolojilere kıyasla oldukça düşük verim üretirler. Tercih edilen yönteme göre değişiklikler olsa da genellikle her deney, jel şeridi başına yaklaşık olarak 1000 nükleotid bazına kadar yalnızca birkaç okuma üretir ve oldukça kısa nükleik asit dizilerini dizilemek için kullanılırlar. Birinci nesil dizilemenin ana yöntemlerinden biri aşağıda açıklanmıştır.

Kaynaklar

1. R.W. Holley, et al., Structure of a ribonucleic acid, *Science*, 147 (1965), pp. 1462-1465, (URL <http://www.sciencemag.org.libproxy.ucl.ac.uk/content/147/3664/1462.full.pdf>)
2. W. Min-Jou, G. Haegeman, M. Ysebaert, W. Fiers, Nucleotide sequence of the gene coding for the bacteriophage MS2 coat protein, *Nature*, 237 (1972), pp. 82-88, (URL <http://adsabs.harvard.edu/abs/1972Natur.237...82J>)
3. W. Fiers, et al., Complete nucleotide sequence of bacteriophage MS2 RNA: primary and secondary structure of the replicase gene, *Nature*, 260 (1976), pp. 500-507, (URL <http://www.nature.com/nature/journal/v260/n5551/abs/260500a0.html>)
4. F. Sanger, G. Brownlee, B. Barrell, A two-dimensional fractionation procedure for radioactive nucleotides, *J. Mol. Biol.*, 13 (1965), p. 373-IN4, (URL <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022283665801048>)
5. A.M. Maxam, W. Gilbert, A new method for sequencing DNA, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 74 (1977), pp. 560-564, (URL <http://www.pnas.org/content/74/2/560.short>)
6. Sanger, F., Nicklen, S., & Coulson, A. R. (1977). DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 74(12), 5463-5467. <https://doi.org/10.1073/pnas.74.12.5463>
7. Lario, A., Gonzalez, A., & Dorado, G. (1997). Automated laser-induced fluorescence DNA sequencing: Equalizing signal-to-noise ratios significantly enhances overall performance. *Analytical Biochemistry*, 247, 30-33.
8. Sommer, Stephanie A.; Woudenberg, Lauren Van; Lenz, Petra H.; Cepeda, Georgina; Goetze, Erica (2017). "Vertical gradients in species richness and community composition across the twilight zone in the North Pacific Subtropical Gyre". *Molecular Ecology*. 26 (21): 6136 6156. doi:10.1111/mec.14286. hdl:11336/53966. ISSN 1365-294X. PMID 28792641.
9. Eren, A. Murat; Maignien, Loïs; Sul, Woo Jun; Murphy, Leslie G.; Grim, Sharon L.; Morrison, Hilary G.; Sogin, Mitchell L. (2013). "Oligotyping: differentiating between closely related microbial taxa using 16S rRNA gene data". *Methods in Ecology and Evolution*. 4 (12): 1111-1119. doi:10.1111/2041-210X.12114. hdl:1912/6377. ISSN 2041-210X. PMC 3864673. PMID 24358444.
10. Schloss PD, Westcott SL, Ryabin T, Hall JR, Hartmann M, Hollister EB, Lesniewski RA, Oakley BB, Parks DH, Robinson CJ, Sahl JW, Stres B, Thallinger GG, Van Horn DJ, Weber CF. Introducing mothur: open-source, platform-independent, community-supported software for describing and comparing microbial communities. *Appl Environ Microbiol*. 2009 Dec;75(23):7537-41. doi: 10.1128/AEM.01541-09. Epub 2009 Oct 2. PMID: 19801464; PMCID: PMC2786419.
11. Chappidi, S., Villa, E., & Cantarel, B. (2019). Using Mothur to Determine Bacterial Community Composition and Structure in 16S Ribosomal RNA Datasets. *Current Protocols In Bioinformatics*, 67(1). doi: 10.1002/cpbi.83
12. Kuczynski J, Stombaugh J, Walters WA, González A, Caporaso JG, Knight R. Using QIIME to analyze 16S rRNA gene sequences from microbial communities. *Curr Protoc Bioinformatics*. 2011 Dec;Chapter 10:Unit 10.7.. doi: 10.1002/0471250953.bil007s36. PMID: 22161565; PMCID: PMC3249058.
13. Mardis, E.R. The impact of next-generation sequencing technology on genetics. *Trends Genet* 24, 133-141 (2008).
14. Khurana, P., & Gaikwad, K. (2005). The map-based sequence of the rice genome. *Nature*, 436, 793-800.
15. Li, R. et al. The sequence and de novo assembly of the giant panda genome. *Nature* 463, 311-317 (2010).
16. Schatz, M.C., Delcher, A.L. & Salzberg, S.L. Assembly of large genomes using second-generation sequencing. *Genome research* 20, 1165-1173 (2010).
17. Chaisson, M.J. et al. Resolving the complexity of the human genome using single-molecule sequencing. *Nature* 517, 608-611 (2015).
18. Roberts, R.J., Carneiro, M.O. & Schatz, M.C. The advantages of SMRT sequencing. *Genome Biology* 14, 405 (2013).
19. Ross, M.G. et al. Characterizing and measuring bias in sequence data. *Genome Biology* 14, R51 (2013).
20. de Muinck, E., Trosvik, P., Gilfillan, G., Hov, J., & Sundaram, A. (2017). A novel ultra high-throughput 16S rRNA gene amplicon sequencing library preparation method for the Illumina HiSeq platform. *Microbiome*, 5(1). doi: 10.1186/s40168-017-0279-1
21. Matsuo, Y., Komiya, S., Yasumizu, Y. et al. Full-length 16S rRNA gene amplicon analysis of human gut microbiota using MinION™ nanopore sequencing confers species-level resolution. *BMC Microbiol* 21, 35 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12866-021-02094-5>

*Aycan Gündoğdu**Özkan Ufuk Nalbantoğlu*

Günümüzde, biyoteknoloji alanındaki hızlı ilerlemeler, mikrobiyom verisinin büyük ölçüde yeni nesil DNA dizileme teknolojileri kullanılarak üretilmesine olanak tanımaktadır. Geleneksel olarak düşük çıktılı olarak adlandırılan konvansiyonel teknikler (ör. Gerçek zamanlı-kantatif PZR, Western blot analizleri, Sanger dizileme vb.), belirli hedeflere odaklanarak analiz imkânı sağlasa da, mikrobiyom çalışmalarında geniş bir kullanım alanına sahip değillerdir. Ancak omik teknolojilerin yaygınlaşması ile birlikte, metagenom yaklaşımları mikrobiyom analizlerinde önde gelen bir teknoloji hâline gelmiştir. Bahsi geçen düşük çıktılı teknolojiler için konvansiyonel istatistiki yöntemler kullanılarak veri analizi yapmak mümkün olsa da, metagenom dizileri gibi yüksek miktardaki karmaşık veriler için ayrıntılı biyoinformatik analiz süreçlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Öte yandan, son yıllarda mikrobiyom verilerinin analizinde geleneksel biyoinformatik yöntemlerine ek olarak makine öğrenmesi yöntemlerinin kullanımı da artmaktadır. Makine öğrenmesi algoritmaları, büyük miktarda karmaşık veriyi işleyerek örüntüler ve ilişkileri keşfetmek için güçlü bir araç olarak hizmet vermektedir. Bu yöntemler, mikrobiyom verilerinin daha derinlemesine analiz edilmesini sağlayarak, daha kesin ve kapsamlı sonuçlar elde edilmesine olanak tanımaktadır. Özellikle, metagenom dizileri gibi yüksek boyutlu veri setlerinin analizinde makine öğrenmesi tekniklerinin kullanımı, mikrobiyom araştırmalarının anlayışını ve keşif potansiyelini artırmaktadır. Bu bölümde, mikrobiyom analizi için gereken biyoinformatik süreçler ve bu hedefe yönelik öne çıkan çözümler sunulmaktadır.

Metagenom teknolojileri, çevresel bir örnekteki türlere ait genetik materyalin herhangi bir izolasyon veya kültürleme aşaması olmadan doğrudan incelenmesi yaklaşımına dayanmaktadır. Habitatlarında genellikle karmaşık sinbiyotik ilişkiler içerisinde bulunan mikrobiyal türlerin ortamından izole edilerek kültürlenmesi günümüzde ancak kültür koşulları iyi tanımlanmış ve üzerine çalışılmış dar bir taksonomik spektrum ile sınırlıdır. Dolayısıyla her ne kadar çevresel örneklerin doğrudan analizi fikri basit ve akılcı olsa da, teknolojik olarak uygulanabilir hâle gelmesi ancak 21. yüzyıl başından itibaren mümkün olabilmektedir. Çünkü çevresel örneklerde bulunan binler seviyesindeki tür sayısı ve dolayısıyla milyonlar seviyesindeki genin hep birlikte dizilenebilmesi için yeni nesil dizileme teknolojileri gibi yüksek çıktı sağlayabilen sistemler henüz kısa bir süre önce bilim dünyasına sunulabilmektedir.

modlara büründüklerini ortaya çıkarmayı hedeflemektedir. Bu gibi hedeflerin ortaya çıkarılabilmesi amacıyla, mikrobiyom-fenotip eşlemesini yapabilecek analitik araçların, biyobelirteç tespit edilecek yöntemlerin kullanılabilmesi gerekmektedir. Daha önce bahsi geçen analizler üzerinden, konvansiyonel ve yüksek boyutlu istatistik veya makine öğrenme teknikleri kullanılarak ileri veri analizleri yapılabilmektedir. Son yıllarda yaygınlaşmaya başlayan makine öğrenimi ve derin öğrenme gibi teknikler de karmaşık mikrobiyal veri setlerinin analiz edilmesi ve klinik açıdan önemli ilişkilerin açığa çıkarılmasına olanak sağlaması bakımından ileri analizler olarak değerlendirilebilir. Makina öğrenimi algoritmaları, destek vektör makineleri, yapay sinir ağları veya rastgele orman gibi yöntemler üzerinden mikrobiyom ve insan sağlığı arasındaki ilişkileri anlamak için kullanılmaktadır⁵¹. Yapay zekânın mikrobiyom verilerinin analizine entegre edilmesi, mikrobiyom terapötiklerinin geliştirilmesi ve hastalık teşhis modellerinin oluşturulması konusunda da yüksek potansiyele sahiptir. Örneğin, doku ya da kan örneği mikrobiyomlarından kanser tiplerini tespit edebilen DeepMicroCancer adlı yapay zekâ destekli model, geliştirilmiştir⁵². MicrobiomeAnalyst gibi yapay zekâ tabanlı araçlarda araştırmacılara büyük veri setlerinde hem işlevsel hem de istatistiksel analiz yapmalarını sağlayan kullanıcı dostu platformlardan biri olarak kullanılmaktadır⁵³. Bu tür platformlar, mikrobiyom verileri ve hastalık arasındaki ilişkilerin daha derinlemesine incelenmesine ve terapötik potansiyellerin açığa çıkarılmasına yardımcı olması bakımından değerlidir. Sonuç olarak, yapay tekniklerinin mikrobiyom analizine uygulanması, hastalık teşhisi, tedavi geliştirme ve klinik veri analizi gibi alanlarda devrimsel bir etki yaratmaktadır.

En yaygın yürütülen ileri veri analizleri arasında metaagenom boyu ilişkilendirme çalışmaları (MGBİÇ)⁵⁴ ve kantatif ve karşılaştırmalı metagenomik yaklaşımları⁵⁵ bulunmaktadır. Buna göre, mikrobiyom içerisinde tespit edilen taksonomik veya fonksiyonel üniteler içerisinde dışsal ölçümler (ör. metadata, konakçı fenotipi, ortam koşulları) ile ilişkili olanlar tespit edilerek ortaya çıkarılmaktadır. Bunun için istatistiksel testler, öznelik seçim yöntemleri ve düzenleştirilmiş regresyon analizleri genel olarak belirlenen stratejilerdir⁵⁶.

Mikrobiyom biyoinformatiği oldukça dinamik ve yeni olgunlaşmakta olan bir bilim dalıdır. Bu bölümde bahsi geçen standartlaşmış temel analizlerin ötesinde, bilimsel çalışmalar için gereksinim duyulan ileri analizler, kapsamlı veri bilimi yöntemleri göz önünde bulundurularak her çalışma için ayrı ayrı ve bir deney tasarımı sistematiği içerisinde tasarlanmak zorundadır.

Kaynaklar

1. Henry, V. J., Bandrowski, A. E., Pepin, A. S., Gonzalez, B. J., & Desfeux, A. (2014). OMICtools: an informative directory for multi-omic data analysis. Database, 2014.
2. Bolger, A. M., Lohse, M. ve Usadel, B. (2014). Trimmomatic: a flexible trimmer for Illumina sequence data. Bioinformatics, 30(15), 2114-2120.
3. Andrews, S. (2010). FastQC: a quality control tool for high throughput sequence data.
4. Gordon, A. ve Hannon, G. J. (2010). Fastx-toolkit. FASTQ/A short-reads preprocessing tools (unpublished) http://hannonlab.cshl.edu/fastx_toolkit, 5.
5. Edgar, R. C., Haas, B. J., Clemente, J. C., Quince, C. ve Knight, R. (2011). UCHIME improves sensitivity and speed of chimera detection. Bioinformatics, 27(16), 2194-2200.
6. Haas, B. J., Gevers, D., Earl, A. M., Feldgarden, M., Ward, D. V., Giannoukos, G. ve Methé, B. (2011). Chimeric 16S rRNA sequence formation and detection in Sanger and 454-pyrosequenced PCR amplicons. Genome research, 21(3), 494-504.
7. Kakirde, K. S., Parsley, L. C., & Liles, M. R. (2010). Size does matter: application-driven approaches for soil metagenomics. Soil Biology and Biochemistry, 42(11), 1911-1923.

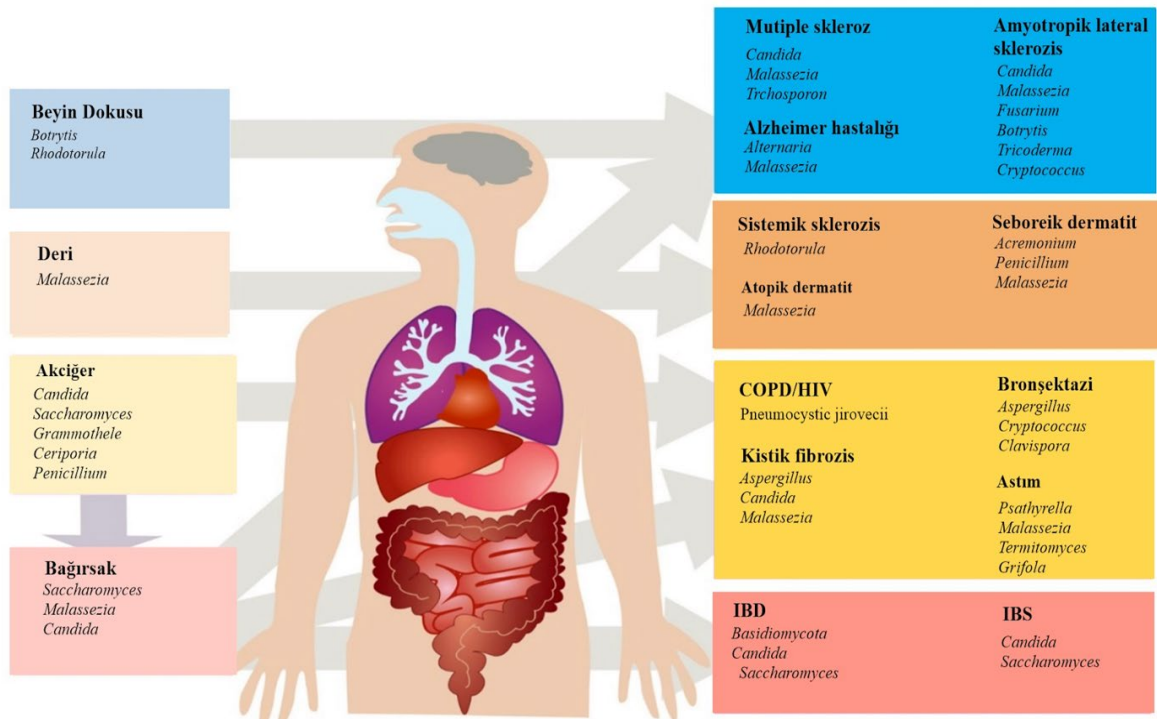
8. Nurk, S., Meleshko, D., Korobeynikov, A. ve Pevzner, P. A. (2017). metaSPAdes: a new versatile metagenomic assembler. *Genome research*, 27(5), 824-834.
9. Peng, Y., Leung, H. C., Yiu, S. M. ve Chin, F. Y. (2012). IDBA-UD: a de novo assembler for single-cell and metagenomic sequencing data with highly uneven depth. *Bioinformatics*, 28(11), 1420-1428.
10. Zimin, A. V., Marçais, G., Puiu, D., Roberts, M., Salzberg, S. L. ve Yorke, J. A. (2013). The MaSuRCA genome assembler. *Bioinformatics*, 29(21), 2669-2677.
11. Sato, K. ve Sakakibara, Y. (2014). MetaVelvet-SL: an extension of the Velvet assembler to a de novo metagenomic assembler utilizing supervised learning. *DNA research*, 22(1), 69-77.
12. Shibuya, T. ve Rigoutsos, I. (2002). Dictionary-driven prokaryotic gene finding. *Nucleic acids research*, 30(12), 2710-2725.
13. Kelley, D. R., Liu, B., Delcher, A. L., Pop, M. ve Salzberg, S. L. (2011). Gene prediction with Glimmer for metagenomic sequences augmented by classification and clustering. *Nucleic acids research*, 40(1), e9-e9.
14. Zhu, W., Lomsadze, A., & Borodovsky, M. (2010). Ab initio gene identification in metagenomic sequences. *Nucleic acids research*, 38(12), e132-e132.
15. Hyatt, D., LoCascio, P. F., Hauser, L. J. ve Uberbacher, E. C. (2012). Gene and translation initiation site prediction in metagenomic sequences. *Bioinformatics*, 28(17), 2223-2230.
16. Edgar, R. C. (2010). Search and clustering orders of magnitude faster than BLAST. *Bioinformatics*, 26(19), 2460-2461.
17. Callahan, B. J., McMurdie, P. J., Rosen, M. J., Han, A. W., Johnson, A. J. A. ve Holmes, S. P. (2016). DADA2: high-resolution sample inference from Illumina amplicon data. *Nature methods*, 13(7), 581.
18. Schloss, P. D., Westcott, S. L., Ryabin, T., Hall, J. R., Hartmann, M., & Hollister, E. B. 640 Lesniewski RA, Oakley BB, Parks DH, Robinson CJ, Sahl JW, Stres B, Thallinger 641 GG, Van DJ Horn, Weber CF. 2009. Introducing mothur: Open-source, platform-642 independent, community-supported software for describing and comparing microbial 643 communities. *Appl. Environ. Microbiol*, 75, 7537-7541.
19. Altschul, S. F., Madden, T. L., Schäffer, A. A., Zhang, J., Zhang, Z., Miller, W., & Lipman, D. J. (1997). Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs. *Nucleic acids research*, 25(17), 3389-3402.
20. Caporaso, J. G., Bittinger, K., Bushman, F. D., DeSantis, T. Z., Andersen, G. L. ve Knight, R. (2009). PyNAST: a flexible tool for aligning sequences to a template alignment. *Bioinformatics*, 26(2), 266-267.
21. Caporaso, J. G., Kuczynski, J., Stombaugh, J., Bittinger, K., Bushman, F. D., Costello, E. K. ve Huttley, G. A. (2010). QIIME allows analysis of high-throughput community sequencing data. *Nature methods*, 7(5), 335.
22. Wang, Q., Garrity, G. M., Tiedje, J. M. ve Cole, J. R. (2007). Naive Bayesian classifier for rapid assignment of rRNA sequences into the new bacterial taxonomy. *Appl. Environ. Microbiol.*, 73(16), 5261-5267.
23. Maidak, B. L., Olsen, G. J., Larsen, N., Overbeek, R., McCaughey, M. J., & Woese, C. R. (1997). The RDP (ribosomal database project). *Nucleic acids research*, 25(1), 109-110.
24. DeSantis, T. Z., Hugenholtz, P., Larsen, N., Rojas, M., Brodie, E. L., Keller, K. ve Andersen, G. L. (2006). Greengenes, a chimera-checked 16S rRNA gene database and workbench compatible with ARB. *Appl. Environ. Microbiol.*, 72(7), 5069-5072.
25. Quast, C., Pruesse, E., Yilmaz, P., Gerken, J., Schweer, T., Yarza, P. ve Glöckner, F. O. (2012). The SILVA ribosomal RNA gene database project: improved data processing and web-based tools. *Nucleic acids research*, 41(D1), D590-D596.
26. Krause L, Diaz NN, Goessmann A, Kelley S, Nattkemper TW, Rohwer F, Edwards RA, Stoye J: Phylogenetic classification of short environmental DNA fragments. *Nucleic Acids Res* 2008, 36(7):2230-9.
27. Stranneheim H, Kaller M, Allander T, Andersson B, Arvestad L, Lundeberg J: Classification of DNA sequences using Bloom filters. *Bioinformatics* 2010, 26(13):1595-1600.
28. Jones M, Ghoorah A, Blaxter M: jMOTU and Taxonator: turning DNA Barcode sequences into annotated operational taxonomic units. *PLoS One* 2011, 6(4):e19259.
29. Huson DH, Auch AF, Qi J, Schuster SC: MEGAN analysis of metagenomic data. *Genome Res* 2007, 17(3):377-86.
30. Glass EM, Wilkening J, Wilke A, Antonopoulos D, Meyer F: Using the metagenomics RAST server (MG-RAST) for analyzing shotgun metagenomes. *Cold Spring Harb Protoc* 2010, 2010.pdb.prot5368.
31. Li H, Durbin R: Fast and accurate long-read alignment with Burrows-Wheeler transform, *Bioinformatics*, 2010, vol. 26 5 (pg. 589-95)
32. Langmead B, Trapnell C, Pop M, Salzberg SL. Ultrafast and memory-efficient alignment of short DNA sequences to the human genome, *Genome Biol*, 2009, vol. 10 pg. R25

33. Wood, D. E., Lu, J. ve Langmead, B. (2019). Improved metagenomic analysis with Kraken 2. *Genome biology*, 20(1), 257.
34. Kim D, Song L, Breitwieser FP, Salzberg SL. Centrifuge: rapid and sensitive classification of metagenomic sequences. *Genome Res.* 2016;26:1721-9.
35. Menzel P, Ng KL, Krogh A. Fast and sensitive taxonomic classification for metagenomics with Kaiju. *Nat Commun.* 2016;7:11257.
36. Patil KR, Haider P, Pope PB, Turnbaugh PJ, Morrison M, Scheffer T, McHardy AC: Taxonomic metagenome sequence assignment with structured output models. *Nat Methods* 2011, 8(3):191-2.
37. Brady A ve Salzberg SL. Phymm and PhymmBL: metagenomic phylogenetic classification with interpolated Markov models. *Nat Methods* 2009, 6(9):673-U68.
38. Nalbantoglu OU, Way SF, Hinrichs SH, Sayood K: RA1Phy: phylogenetic classification of metagenomics samples using iterative refinement of relative abundance index profiles. *BMC Bioinf* 2011, 12:41.
39. Diaz NN, Krause L, Goesmann A, Niehaus K, Nattkemper TW: TACO: taxonomic classification of environmental genomic fragments using a kernelized nearest neighbor approach. *BMC Bioinf* 2009, 10:56.
40. Huerta-Cepas, J., Forslund, K., Coelho, L. P., Szklarczyk, D., Jensen, L. J., von Mering, C. ve Bork, P. (2017). Fast genome-wide functional annotation through orthology assignment by eggNOG-mapper. *Molecular biology and evolution*, 34(8), 2115-2122.
41. Zhang, Z. ve Wood, W. I. (2003). A profile hidden Markov model for signal peptides generated by HMMER. *Bioinformatics*, 19(2), 307-308.
42. Li, J., Jia, H., Cai, X., Zhong, H., Feng, Q., Sunagawa, S. ve Juncker, A. S. (2014). An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nature biotechnology*, 32(8), 834.
43. Almeida, A., Nayfach, S., Boland, M., Strozzi, F., Beracochea, M., Shi, Z. J. ve Kyrpides, N. C. (2019). A unified sequence catalogue of over 280,000 genomes obtained from the human gut microbiome. *bioRxiv*, 762682.
44. Abubucker, S., Segata, N., Goll, J., Schubert, A. M., Izard, J., Cantarel, B. L. ve Henrissat, B. (2017). HUMAnN2: the HMP Unified Metabolic Analysis Network 2.
45. Kanehisa M, Goto S. KEGG: kyoto encyclopedia of genes and genomes. *Nucleic acids research*. 2000 Jan 1;28(1):27-30.
46. Bairoch A. The ENZYME database in 2000. *Nucleic acids research*. 2000 Jan 1;28(1):304-5.
47. Ashburner M, Ball CA, Blake JA, Botstein D, Butler H, Cherry JM, et al. Gene ontology: tool for the unification of biology. *Nature genetics*. 2000 May;25(1):25-9.
48. Douglas, G. M., Beiko, R. G., & Langille, M. G. (2018). Predicting the functional potential of the microbiome from marker genes using PICRUSt. In *Microbiome Analysis* (pp. 169-177). Humana Press, New York, NY.
49. Abhauer, K. P., Wemheuer, B., Daniel, R. ve Meinicke, P. (2015). Tax4Fun: predicting functional profiles from metagenomic 16S rRNA data. *Bioinformatics*, 31(17), 2882-2884.
50. Lozupone, C. ve Knight, R. (2005). UniFrac: a new phylogenetic method for comparing microbial communities. *Appl. Environ. Microbiol.*, 71(12), 8228-8235.
51. Namkung, J. (2020). Machine learning methods for microbiome studies. *Journal of Microbiology*, 58, 206 - 216.
52. Xu, W., Wang, T., Wang, N., Zhang, H., Zha, Y., Ji, L., Chu, Y., & Ning, K. (2023). Artificial intelligence-enabled microbiome-based diagnosis models for a broad spectrum of cancer types. *Briefings in bioinformatics*.
53. Dhariwal, A., Chong, J., Habib, S., King, I., Agellon, L., & Xia, J. (2017). MicrobiomeAnalyst: a web-based tool for comprehensive statistical, visual and meta-analysis of microbiome data. *Nucleic Acids Research*, 45, W180 - W188.
54. Wang, J. ve Jia, H. (2016). Metagenome-wide association studies: fine-mining the microbiome. *Nature Reviews Microbiology*, 14(8), 508.
55. Nayfach, S. ve Pollard, K. S. (2016). Toward accurate and quantitative comparative metagenomics. *Cell*, 166(5), 1103-1116.
56. Pasolli, E., Truong, D. T., Malik, F., Waldron, L. ve Segata, N. (2016). Machine learning meta-analysis of large metagenomic datasets: tools and biological insights. *PLoS computational biology*, 12(7), e1004977.

BÖLÜM A11 FUNGAL MİKROBİYOM; MİKOBİYOM

Sema Aşkın Keçeli
Mustafa Altındiş

Mikrobiyom terimi, tüm mikrobiyomun mantar bileşenini tanımlamak için kullanılır. Her insanda genel mikrobiyotanın bir parçası olarak mantarlar, bakteriyel mikrobiyota topluluğundan oldukça küçüktür. Bununla birlikte, fungal mikrobiyomun insanların sağlıkları üzerine etkisi; özellikle konağın immün yetmezlik gibi tehlikeye girmesi hâllerinde patojen mikroorganizmaların çoğalmasına rezervuar olması, enflamatuar hastalıklar ve metabolik bozukluklarda potansiyel bir kofaktör gibi davranması önemlidir.



Şekil 1. Sağlık ve hastalıkta mikrobiyoma genel bakış (Kaynak 1’den uyarlanmıştır.)

COPD: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı; HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü; IBD: İnflamatuar bağırsak hastalığı; IBS: Irritabl bağırsak sendromu;

Sekans işlemleri sonlandıktan sonra fungi tanımlanması ve sayısı belirlenmiş olur. Veritabanı hizalamaları, en iyi eşleşmeyi bulmaya yarayan iyi bir yöntemdir fakat bu eşleşmenin ne derece doğru olduğunu araştırmak gerekmektedir. Fungal tür sekans çalışmalarına göre, ITS sekansları klinik açıdan önemli iki tür olan *Candida* ve *Aspergillus* türlerinin tanımlanmasında oldukça yararlıdır fakat *Cladosporium* türleri arasındaki ITS varyasyonu çok yetersizdir.⁵⁹ Fungal mikrobiyom analizinde yapılan sekans çalışmaları problemler gibi gözükse de, internal kontrollerin olduğu daha birçok çalışma ile bu problemlerin çözülmesi muhtemeldir.

Kaynaklar

1. Tiew PY, Mac Aogain M, Ali NABM, Thng KX, Goh K, Lau KJX, Chotirmall SH. The Mycobiome in Health and Disease: Emerging Concepts, Methodologies and Challenges. *Mycopathologia*. 2020 Apr;185(2):207-231. doi: 10.1007/s11046-019-00413-z
2. Limon, J.J., Skalski, J.H., Underhill, D.M., 2017. Commensal Fungi in Health and Disease. *Cell Host & Microbe* 22, 156-165.. doi:10.1016/j.chom.2017.07.002
3. Brunetti L, De Caro F, Boccia G, Cavallo P, Capunzo M. Surveillance of nosocomial infections: a preliminary study on yeast carriage on hands of healthcare workers. *J Prev Med Hyg*. 2008 Jun;49(2):63-8.
4. Paul AA, Hoffman KL, Hagan JL, Sampath V, Petrosino JF, Pammi M. Fungal cutaneous microbiome and host determinants in preterm and term neonates. *Pediatr Res*. 2020 Aug;88(2):225-233. doi: 10.1038/s41390-019-0719-7.
5. Gupta AK, Kohli Y. Prevalence of Malassezia species on various body sites in clinically healthy subjects representing different age groups. *Med Mycol*. 2004 Feb;42(1):35-42. doi: 10.1080/13693780310001610056
6. Netea MG, Van Der Graaf CA, Vonk AG, Verschuere I, Van Der Meer JW, Kullberg BJ. The role of toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4 in the host defense against disseminated candidiasis. *J Infect Dis*. 2002 May 15;185(10):1483-9. doi: 10.1086/340511.
7. Kistowska M, Fenini G, Jankovic D, Feldmeyer L, Kerl K, Bosshard P, Contassot E, French LE. Malassezia yeasts activate the NLRP3 inflammasome in antigen-presenting cells via Syk-kinase signalling. *Exp Dermatol*. 2014 Dec;23(12):884-9. doi: 10.1111/exd.12552.
8. Oh, J., Freeman, A.F., Park, M., Sokolic, R., Candotti, F., Holland, S.M., Segre, J.A., Kong, H.H., 2013. The altered landscape of the human skin microbiome in patients with primary immunodeficiencies. *Genome Research* 23, 2103-2114.. doi:10.1101/gr.159467.113
9. Gaitanis G, Magiatis P, Hantschke M, Bassukas ID, Velegriki A. The Malassezia genus in skin and systemic diseases. *Clin Microbiol Rev*. 2012 Jan;25(1):106-41. doi: 10.1128/CMR.00021-11.
10. Huffnagle GB, Noverr MC. The emerging world of the fungal microbiome. *Trends Microbiol*. 2013 Jul;21(7):334-41. doi: 10.1016/j.tim.2013.04.002.
11. Zhang E, Tanaka T, Tajima M, Tsuboi R, Nishikawa A, Sugita T. Characterization of the skin fungal microbiota in patients with atopic dermatitis and in healthy subjects. *Microbiol Immunol*. 2011 Sep;55(9):625-32. doi: 10.1111/j.1348-0421.2011.00364.x.
12. Park HK, Ha MH, Park SG, Kim MN, Kim BJ, Kim W. Characterization of the fungal microbiota (mycobiome) in healthy and dandruff-afflicted human scalps. *PLoS One*. 2012;7(2):e32847. doi: 10.1371/journal.pone.0032847.
13. Theelen, B., Cafarchia, C., Gaitanis, G., Bassukas, I.D., Boekhout, T., Dawson, T.L., 2018. Malassezia ecology, pathophysiology, and treatment. *Medical Mycology* 56, S10-S25.. doi:10.1093/mmy/myx134
14. Song, Y.C., Hahn, H.J., Kim, J.Y., Ko, J.H., Lee, Y.W., Choe, Y.B., Ahn, K.J., 2011. Epidemiologic Study of Malassezia-Yeasts in Acne Patients by Analysis of 26S rDNA PCR-RFLP. *Annals of Dermatology* 23, 321.. doi:10.5021/ad.2011.23.3.321
15. Numata S, Akamatsu H, Akaza N, Yagami A, Nakata S, Matsunaga K. Analysis of facial skin-resident microbiota in Japanese acne patients. *Dermatology*. 2014;228(1):86-92. doi: 10.1159/000356777. Epub 2013 Dec 20. PMID: 24356463.
16. Hu G, Wei YP, Feng J. Malassezia infection: is there any chance or necessity in refractory acne? *Chin Med J (Engl)*. 2010 Mar 5;123(5):628-32.

17. Paulino LC, Tseng CH, Strober BE, Blaser MJ. Molecular analysis of fungal microbiota in samples from healthy human skin and psoriatic lesions. *J Clin Microbiol*. 2006 Aug;44(8):2933-41. doi: 10.1128/JCM.00785-06.
18. Dowd SE, Delton Hanson J, Rees E, Wolcott RD, Zischau AM, Sun Y, White J, Smith DM, Kennedy J, Jones CE. Survey of fungi and yeast in polymicrobial infections in chronic wounds. *J Wound Care*. 2011 Jan;20(1):40-7. doi: 10.12968/jowc.2011.20.1.40.
19. Arron ST, Dimon MT, Li Z, Johnson ME, Wood TA, Feeney L, et al. High *Rhodotorula* sequences in skin transcriptome of patients with diffuse systemic sclerosis. *J Invest Dermatol*. 2014;134(8):2138-45.
20. Jo J-H, Kennedy EA, Kong HH. Topographical and physiological differences of the skin mycobiome in health and disease. *Virulence*. 2016;8(3):324-33.
21. Ghannoum MA, Jurevic RJ, Mukherjee PK, Cui F, Sikaroodi M, Naqvi A, Gillevet PM. Characterization of the oral fungal microbiome (mycobiome) in healthy individuals. *PLoS Pathog*. 2010 Jan 8;6(1):e1000713. doi: 10.1371/journal.ppat.1000713.
22. Budden KF, Shukla SD, Rehman SF, Bowerman KL, Keely S, Hugenholtz P, et al. Functional effects of the microbiota in chronic respiratory disease. *Lancet Respir Med*. 2019;7:907-920.
23. Kong HH, Morris A. The emerging importance and challenges of the human mycobiome. *Virulence*. 2017;8(3):310-2.
24. Lyon J. The Lung Microbiome: Key to Respiratory Ills? *JAMA*. 2017 May 2;317(17):1713-1714. doi: 10.1001/jama.2017.3023.
25. Goldman DL, Chen Z, Shankar V, Tyberg M, Vicencio A, Burk R. Lower airway microbiota and mycobiota in children with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Feb;141(2):808-811.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2017.09.018.
26. Mac Aogáin M, Tiew PY, Lim AYH, Low TB, Tan GL, Hassan T, Ong TH, Pang SL, Lee ZY, Gwee XW, Martinus C, Sio YY, Matta SA, Ong TC, Tiong YS, Wong KN, Narayanan S, Au VB, Marlier D, Keir HR, Tee A, Abisheganaden JA, Koh MS, Wang Y, Connolly JE, Chew FT, Chalmers JD, Chotirmall SH. Distinct "Immunoallertypes" of Disease and High Frequencies of Sensitization in Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Apr 1;199(7):842-853. doi: 10.1164/rccm.201807-1355OC.
27. Charlson, E.S., Diamond, J.M., Bittinger, K., Fitzgerald, A.S., Yadav, A., Haas, A.R., Bushman, F.D., Collman, R.G., 2012. Lung-enriched Organisms and Aberrant Bacterial and Fungal Respiratory Microbiota after Lung Transplant. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 186, 536-545. doi:10.1164/rccm.201204-0693oc
28. Chabé M, Aliouat-Denis CM, Delhaes L, Aliouat el M, Viscogliosi E, Dei-Cas E. *Pneumocystis*: from a doubtful unique entity to a group of highly diversified fungal species. *FEMS Yeast Res*. 2011 Feb;11(1):2-17. doi: 10.1111/j.1567-1364.2010.00698.x.
29. Lipuma JJ. The changing microbial epidemiology in cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev*. 2010 Apr;23(2):299-323. doi: 10.1128/CMR.00068-09.
30. Delhaes L, Monchy S, Fréalle E, Hubans C, Salleron J, Leroy S, Prevotat A, Wallet F, Wallaert B, Dei-Cas E, Sime-Ngando T, Chabé M, Viscogliosi E. The airway microbiota in cystic fibrosis: a complex fungal and bacterial community—implications for therapeutic management. *PLoS One*. 2012;7(4):e36313. doi: 10.1371/journal.pone.0036313.
31. Carpagnano, G.E., Susca, A., Scioscia, G., Lacedonia, D., Cotugno, G., Soccio, P., Santamaria, S., Resta, O., Logrieco, G., Foschino Barbaro, M.P., 2019. A survey of fungal microbiota in airways of healthy volunteer subjects from Puglia (Apulia), Italy. *BMC Infectious Diseases* 19. doi:10.1186/s12879-019-3718-8
32. Li Q, Wang C, Tang C, He Q, Li N, Li J. Dysbiosis of gut fungal microbiota is associated with mucosal inflammation in Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(6):513.
33. Hartmann P, Schnabl B. Fungal infections and the fungal microbiome in hepatobiliary disorders. *J Hepatol*. 2023 Apr;78(4):836-851. doi: 10.1016/j.jhep.2022.12.006.
34. Hartmann P, Lang S, Zeng S, Duan Y, Zhang X, Wang Y, Bondareva M, Kruglov A, Fouts DE, Stärkel P, Schnabl B. Dynamic Changes of the Fungal Microbiome in Alcohol Use Disorder. *Front Physiol*. 2021 Jul 19;12:699253. doi: 10.3389/fphys.2021.699253.
35. Chen Y, Chen Z, Guo R, Chen N, Lu H, Huang S, Wang J, Li L. Correlation between gastrointestinal fungi and varying degrees of chronic hepatitis B virus infection. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011 Aug;70(4):492-8. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2010.04.005.

36. Demir M, Lang S, Hartmann P, Duan Y, Martin A, Miyamoto Y, Bondareva M, Zhang X, Wang Y, Kasper P, Bang C, Roderburg C, Tacke F, Steffen HM, Goeser T, Kruglov A, Eckmann L, Stärkel P, Fouts DE, Schnabl B. The fecal mycobiome in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2022 Apr;76(4):788-799. doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.029.
37. Townsend EC, Zhang GY, Ali R, Surana P, Firke M, Moon MS, Han MAT, Gewirtz M, Haddad JA, Kleiner DE, Koh C, Heller T. Microbial Translocation in the Context of Hepatitis B Infection and Hepatitis D Infection. *Open Forum Infect Dis.* 2020; 8(11):ofaa496. doi: 10.1093/ofid/ofaa496.
38. Goldman D. L., Chen Z., Shankar V., Tyberg M., Vicencio A., Burk R. (2018). Lower airway microbiota and mycobiota in children with severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 141 (2), 808-811 e807. doi: 10.1016/j.jaci.2017.09.018
39. Ward T. L., Dominguez-Bello M. G., Heisel T., Al-Ghalith G., Knights D., Gale C. A. (2018). Development of the Human Mycobiome over the First Month of Life and across Body Sites. *mSystems* 3 (3), e00140-17. doi: 10.1128/mSystems.00140-17
40. Ott SJ, Kuşbacher T, Musfeldt M, Rosenstiel P, Hellmig S, Rehman A, et al. Fungi and inflammatory bowel diseases: alterations of composition and diversity. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43(7):831-41.
41. Hoarau G, Mukherjee PK, Gower-Rousseau C, Hager C, Chandra J, Retuerto MA, et al. Bacteriome and mycobiome interactions underscore microbial dysbiosis in familial Crohn's disease. *MBio.* 2016;7(5):e01250-16.
42. Liguori G, Lamas B, Richard ML, Brandi G, Da Costa G, Hoffmann TW, et al. Fungal dysbiosis in mucosa-associated microbiota of Crohn's disease patients. *J Crohn's Colitis.* 2015;10(3):296-305.
43. Limon JJ, Tang J, Li D, Wolf AJ, Michelsen KS, Funari V, et al. Malassezia is associated with Crohn's disease and exacerbates colitis in mouse models. *Cell Host Microbe.* 2019;25(3):377-88 e6.
44. Wheeler ML, Limon JJ, Bar AS, Leal CA, Gargus M, Tang J, et al. Immunological consequences of intestinal fungal dysbiosis. *Cell Host Microbe.* 2016;19(6):865-73.
45. Sovran B, Planchais J, Jegou S, Straube M, Lamas B, Natividad JM, et al. Enterobacteriaceae are essential for the modulation of colitis severity by fungi. *Microbiome.* 2018;6(1):152.
46. Scupham, A.J. et al. (2006) Abundant and diverse fungal microbiota in the murine intestine. *Appl. Environ. Microbiol.* 72, 793-801.
47. Yamaguchi, N. et al. (2006) Gastrointestinal Candida colonisation promotes sensitisation against food antigens by affecting the mucosal barrier in mice. *Gut* 55, 954-960.
48. Gu Y, Zhou G, Qin X, Huang S, Wang B, Cao H. The potential role of gut mycobiome in irritable bowel syndrome. *Front Microbiol.* 2019;10:1894.
49. Botschuijver S, Roeselers G, Levin E, Jonkers DM, Welting O, Heinsbroek SEM, et al. Intestinal fungal dysbiosis is associated with visceral hypersensitivity in patients with irritable bowel syndrome and rats. *Gastroenterology.* 2017;153(4):1026-39.
50. Bacher P, Hohnstein T, Beerbaum E, Rocker M, Blango MG, Kaufmann S, et al. Human anti-fungal Th17 immunity and pathology rely on cross-reactivity against *Candida albicans*. *Cell.* 2019;176(6):1340-55 e15.
51. Severance EG, Alaedini A, Yang S, Halling M, Gressitt KL, Stallings CR, et al. Gastrointestinal inflammation and associated immune activation in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2012;138(1):48-53.
52. Strati F, Cavalieri D, Albanese D, De Felice C, Donati C, Hayek J, et al. New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders. *Microbiome.* 2017;5(1):24.
53. Bacher P, Hohnstein T, Beerbaum E, Rocker M, Blango MG, Kaufmann S, et al. Human anti-fungal Th17 immunity and pathology rely on cross-reactivity against *Candida albicans*. *Cell.* 2019;176(6):1340-55 e15.
54. Lewis JD, Chen EZ, Baldassano RN, Otley AR, Griffiths AM et al. Inflammation, Antibiotics, and Diet as Environmental Stressors of the Gut Microbiome in Pediatric Crohn's Disease. *Cell Host Microbe.* 2015 Oct 14;18(4):489-500. doi: 10.1016/j.chom.2015.09.008. Erratum in: *Cell Host Microbe.* 2017 Aug 9;22(2):247.
55. Nilsson RH, Anslan S, Bahram M, Wurzbacher C, Baldrian P, Tedersoo L. Mycobiome diversity: high-throughput sequencing and identification of fungi. *Nat Rev Microbiol.* 2019 Jan;17(2):95-109. doi: 10.1038/s41579-018-0116-y.

56. Halwachs B, Madhusudhan N, Krause R, Nilsson RH, Moissl-Eichinger C, Högenauer C, Thallinger GG, Gorkiewicz G. Critical Issues in Mycobiota Analysis. *Front Microbiol.* 2017 Feb 14;8:180. doi: 10.3389/fmicb.2017.00180.
57. Kõljalg U, Nilsson RH, Abarenkov K, Tedersoo L, Taylor AF, Bahram M, et al. Towards a unified paradigm for sequence-based identification of fungi. *Mol Ecol.* 2013 Nov;22(21):5271-7. doi: 10.1111/mec.12481.
58. Donovan PD, Gonzalez G, Higgins DG, Butler G, Ito K. Identification of fungi in shotgun metagenomics datasets. *PLoS One.* 2018 Feb 14;13(2):e0192898. doi: 10.1371/journal.pone.0192898.
59. Donovan PD, Gonzalez G, Higgins DG, Butler G, Ito K. Identification of fungi in shotgun metagenomics datasets. *PLoS One.* 2018 Feb 14;13(2):e0192898. doi: 10.1371/journal.pone.0192898.

*İpek Mumcuoğlu**Fatma Cevahir*

Parazit enfeksiyonları, az gelişmiş ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada milyarlarca insanın sağlığını tehdit etmektedir. Bu enfeksiyonlar, asemptomatik enfeksiyondan kronik hastalığa kadar değişen klinik tablolar oluşturabilmektedir. İnsan mikrobiyomu üzerine yapılan çalışmalar, özellikle bağırsak mikrobiyotasının, paraziter hastalıkların ifadesindeki farklılıkları açıklamaya yardımcı olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmalarla, mikrobiyotanın parazit kolonizasyonuna ve konakta kalıcılığına etki ettiği gibi, parazit enfeksiyonu varlığının da mikrobiyotayı değiştirebileceğini bildirilmiştir. Mikrobiyota bileşiminin değişmesi (disbiyoz), birçok enfeksiyon ve inflamatuvar hastalığın patogenezi ile de ilişkilendirilmiştir. Mikrobiyota, insan parazitleri ve konakçı bağışıklık sistemi arasındaki etkileşimleri anlamak, paraziter enfeksiyonları ile tedavi ve mücadelede yeni ufuklar açabilir. Bu derlemenin amacı, bu alandaki son bilgileri özetlemektir.

Genel Bilgi

İnsanlar bağırsak, mukoza ve derisi çeşitli bakteri, mantar, virüs ve ökaryotik parazitler tarafından kolonize edilir. Mikrobiyota terimi, insan vücudunda yaşayan ortak mikropların ekolojik bir topluluğunu temsil eder. Mikrobiyom terimi ise mikrobiyotanın toplam genomunu temsil etmektedir¹. Bağırsak mikrobiyotamız, yaklaşık 10^{12} organizma/g ve en az 1000 farklı bakteri türü içerir¹. Mikrobiyota bileşimleri bir kişiden diğerine değişebilir². İnsan mikrobiyota çalışmaları, yüksek mikrobiyal çeşitlilik ile sağlıklı veya asemptomatik enfeksiyonların ilişkili olduğunu ve hastalık durumlarının genellikle azalmış bakteri çeşitliliği ile bağlantılı olduğunu ileri sürmüştür³. Mikrobiyotanın, bağışıklık sisteminin gelişmesi ve eğitiminde rolü olduğu bilinmektedir. Mikroorganizmalar, sadece bağışıklık savunmasını modüle etmekle kalmaz, aynı zamanda patojenlerin kolonizasyonunu ve istilasını çeşitli metabolik ürünleriyle sağlar.

Küresel olarak, ishal çocuklarda ikinci önde gelen ölüm nedenidir ve vakaların büyük bir kısmına parazitik protozoonlar ve helmintler neden olmaktadır⁴. *Entamoeba*, *Cryptosporidium* ve *Giardia*, 357 milyon vakaya neden olmuş ve yılda yaklaşık 34.000 ölümle sonuçlanmıştır⁵. Sıtma yılda yaklaşık 660.000 insanı öldürür ve bunların çoğu beş yaşın altındaki küçük çocuklardır⁶. Son tahminler, gelişmekte olan ülkelerde şu anda yaklaşık iki milyar insanın bağırsak helmintleri ile enfeksiyondan muzdarip olduğunu göstermektedir⁷. Parazitlerin neden olduğu önemli sağlık yüküne rağmen enfeksiyonlar asemptomatik olabilir veya özellikle protozoon parazitlerde klinik sunum

parazitler arasındaki etkileşimlerin araştırılması, parazit enfeksiyonlarının teşhisine, tedavisine ve önlenmesine yardımcı olacak ek bilgiler sağlayacaktır. Ayrıca inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların tedavisinde de yardımcı olabilir.

Kaynaklar

1. Beyhan YE, Yıldız MR. Microbiota and parasite relationship. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2023;106(4):115954.
2. Huttenhower C, Gevers D, Knight R, et al. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 2012; 486: 207-14.
3. Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol.* 2013; 6: 295-308.
4. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 2013; 385: 117-71.
5. Havelaar AH, Kirk MD, Torgerson PR, et al. World Health Organization Global Estimates and Regional Comparisons of the Burden of Foodborne Disease in 2010. World Health Organization Foodborne Disease Burden Epidemiology Reference Group. *PLoS Med.* 2015; 12: e1001923.
6. Hamilton M, Mahiane G, Werst E, et al. SpectrumMalaria: a user-friendly projection tool for health impact assessment and strategic planning by malaria control programmes in sub-Saharan Africa. *Malar J.* 2017; 16: 68.
7. Hotez PJ, Alvarado M, Basanez MG, et al. The global burden of disease study 2010: interpretation and implications for the neglected tropical diseases. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014; 8: e2865.
8. Burgess SL, Gilchrist CA, Lynn TC, et al. Parasitic protozoa and interactions with the host intestinal microbiota. *Infect Immun.* 2017; 85: e00101-17.
9. Zaiss MM, Harris NL. Interactions between the intestinal microbiome and helminth parasites. *Parasite Immunol.* 2016; 38: 5-11.
10. Netea MG, Joosten LA, Latz E, et al. Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease. *Science.* 2016; 352: aaf1098.
11. Gilchrist CA, Petri SE, Schneider BN, et al. Role of the gut microbiota of children in diarrhea due to the protozoan parasite *Entamoeba histolytica*. *J Infect Dis.* 2016; 213:1579-85.
12. Even G, Lokmer A, Rodrigues J, et al. Changes in the human gut microbiota associated with colonization by blastocystis sp. and *Entamoeba* spp. in non-industrialized populations. *Front Cell Infect Microbiol* 2021; 11: pp. 533528.
13. Chappell CL, Darkoh C, Shimmin L, Farhana N, Kim DK, Okhuysen PC, et al. Fecal Indole as a Biomarker of Susceptibility to *Cryptosporidium* Infection. *Infect Immun* 2016; 84: 2299-306.
14. Iebba V, Santangelo F, Totino V, Pantanella F, Monsia A, Di Cristanziano V, et al. Gut microbiota related to *Giardia duodenalis*, *Entamoeba* spp. and *Blastocystis hominis* infections in humans from Côte d'Ivoire. *J Infect Dev Ctries.* 2016; 10:1035-41.
15. Audebert C, Even G, Cian A, et al. Colonization with the enteric protozoa Blastocystis is associated with increased diversity of human gut bacterial microbiota. *Sci Rep.* 2016;6: 25255.
16. Datcu R, Gesink D, Mulvad G, et al. Vaginal microbiome in women from Greenland assessed by microscopy and quantitative PCR. *BMC Infect Dis.* 2013;13:480.
17. Phukan N, Parsamand T, Brooks AE, et al. The adherence of *Trichomonas vaginalis* to host ectocervical cells is influenced by lactobacilli. *Sex Transm Infect.* 2013;89:455-9.
18. Muhsen K, Cohen D, Levine MM. Can *Giardia lamblia* infection lower the risk of acute diarrhea among preschool children? *J Trop Pediatr.* 2014; 60: 99-103.
19. Escalante NK, Lemire P, Cruz Tleugabulova M, et al. The common Mouse protozoa *Trichomonas muris* alters mucosal T cell homeostasis and colitis susceptibility. *J Exp Med.* 2016; 213: 2841-50.
20. Keselman A, Li E, Maloney J, et al. The microbiota contributes to CD8 T cell activation and nutrient malabsorption following intestinal infection with *Giardia duodenalis*. *Infect Immun.* 2016; 84: 285360.
21. Ndungu FM, Marsh K, Fegan G, et al. Identifying children with excess malaria episodes after adjusting for variation in exposure: identification from a longitudinal study using statistical count models. *BMC Med.* 2015; 13: 183.
22. Yooseph S, Kirkness EF, Tran TM, et al. Stool microbiota composition is associated with the prospective risk of *Plasmodium falciparum* infection. *BMC Genomics.* 2015; 16: 631.
23. Villarino NF, LeCleir GR, Denny JE, et al. Composition of the gut microbiota modulates the severity of malaria. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016; 113: 2235-40.
24. Yilmaz B, Portugal S, Tran TM, et al. Gut microbiota elicits a protective immune response against malaria transmission. *Cell.* 2014; 159: 1277-89.

25. Sarjapuram N, Mekala N, Singh M, et al. The potential of *Lactobacillus casei* and *Enterococcus faecium* combination as a preventive probiotic against *Entamoeba*. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2017; 9: 142-9.
26. Fekete E, Allain T, Siddiq A, et al. *Giardia* spp. and the Gut Microbiota: Dangerous Liaisons. *Front Microbiol*. 2021 Jan 12;11:618106.
27. Verma AK, Verma R, Ahuja V, et al. Real-time analysis of gut flora in *Entamoeba histolytica* infected patients of Northern India. *BMC Microbiol*. 2012; 12:183.
28. Burgess SL, Buonomo E, Carey M, et al. Bone marrow dendritic cells from mice with an altered microbiota provide interleukin 17A-dependent protection against *Entamoeba histolytica* colitis. *MBio*. 2014; 5: e01817.
29. Ray K. Gut microbiota: a protective protozoan in mucosal infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016; 13: 682.
30. Fumagalli M, Pozzoli U, Cagliani R, et al. Parasites represent a major selective force for interleukin genes and shape the genetic predisposition to auto immune conditions. *J Exp Med*. 2009; 206: 1395-408.
31. Maizels RM. Infections and allergy- helminths, hygiene and host immunoregulation. *Curr Opin Immunol*. 2005; 17: 656-61.
32. Lee SC, Tang MS, Lim YA, et al. Helminth colonization is associated with increased diversity of the gut microbiota. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014; 8: e2880.
33. Kay GL, Millard A, Sergeant MJ, et al. Differences in the faecal microbiome in *Schistosoma haematobium* infected children vs. uninfected children. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9: e0003861.
34. Schachter J, Oliveira A, Miranda C, et al. Whipworm infection promotes bacterial invasion, intestinal microbiota imbalance, and cellular immunomodulation. *Infect Immun*. 2020;88:1-24.
35. Lee SC, Tang MS, Lim YA, et al. Helminth colonization is associated with increased diversity of the gut microbiota. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014; 8: e2880.
36. Cantacessi C, Giacomin P, Croese J, et al. Impact of experimental hookworm infection on the human gut microbiota. *J Infect Dis*. 2014; 210: 1431-4.
37. Walk ST, Blum AM, Ewing SA, et al. Alteration of the murine gut microbiota during infection with the parasitic helminth *Heligmosomoides polygyrus bakeri*. *Inflamm Bowel Dis*. 2010; 16: 1841-9.
38. Holm JB, Sorobetea D, Kiilerich P, et al. Chronic *Trichuris muris* Infection Decreases Diversity of the Intestinal Microbiota and Concomitantly Increases the Abundance of Lactobacilli. *PLoS ONE*. 2015; 10: e0125495.
39. Wescott RB. Experimental *Nematospiridesdubius* infection in germ free and conventional mice. *Exp Parasitol*. 1968; 22: 245-9.
40. Bautista-Garfias CR, Ixta-Rodriguez O, Martinez-Gomez F, et al. Effect of viable or dead *Lactobacillus casei* organisms administered orally to mice on resistance against *Trichinella spiralis* infection. *Parasite*. 2001; 8: 226-8.
41. Smith K, McCoy KD, Macpherson AJ. Use of axenic animals in studying the adaptation of mammals to their commensal intestinal microbiota. *Semin Immunol*. 2007; 19: 59-69.
42. Guernier V, Brennan B, Yakob L, et al. Gut microbiota disturbance during helminth infection: can it affect cognition and behaviour of children? *BMC Infect Dis*. 2017; 17: 58.
43. Smith PM, Howitt MR, Panikov N, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science*. 2013; 341: 569-73.
44. Tielens AG, vanGrinsven KW, Henze K, et al. Acetate formation in the energy metabolism of parasitic helminths and protists. *Int J Parasitol*. 2010; 40: 387-97.
45. Wang Y, Xiao SH, Xue J, et al. Systems metabolic effects of a *Necator americanus* infection in Syrian hamster. *J Proteome Res*. 2009; 8: 5442-50.
46. Sipahi AM, Baptista DM. Helminths as an alternative therapy for intestinal diseases. *World J Gastroenterol*. 2017; 23: 6009-15.
47. Grehan MJ, Borody TJ, Leis SM, et al. Durable alteration of the colonic microbiota by the administration of donor fecal flora. *J Clin Gastroenterol*. 2010; 44: 551-61.
48. Helmby H. Human helminth therapy to treat inflammatory disorders - where do we stand? *BMC Immunol*. 2015; 16: 12.
49. McSorley HJ, Gaze S, Daveson J, et al. Suppression of inflammatory immune responses in celiac disease by experimental hookworm infection. *PLoS One*. 2011; 6: e24092.
50. Whary MT, Sundina N, Bravo LE, et al. Intestinal helminthiasis in Colombian children promotes a Th2 response to *Helicobacter pylori*: possible implications for gastric carcinogenesis. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2005; 14: 1464-9.

Mikrobiyota, insanın anne rahmine düştüğü andan ölümüne kadar tüm yaşamı boyunca fizyolojik ve biyolojik açıdan gelişiminde önemli rol oynayan, çok sayıda ve çeşitte mikroorganizma tarafından oluşturulan kompleks ve dinamik bir ekosistemdir. Öyle ki kaynaklarda insan vücudundaki kendi total hücre sayısından 10 kat daha fazla mikroorganizmanın bu sistemde yer aldığından bahsedilir¹. Bu kadar mikroorganizmanın insan genomundan 360 kat daha fazla genoma sahip olduğu belirtilmektedir¹. Sürekli değişen ve gelişen, insan hayatının her anında önemli rol oynayan kompleks bir ekosistem olduğu, spermin yumurtayı döllemesinden doğumla devam eden süreçlere tek tek baktığımız zaman daha iyi anlaşılacaktır:

Sperm, milyarlarca mikroorganizmadan oluşan vajen florasından geçerek yumurtayı dölemek için vajinadan uterin kaviteye doğru hızla hareket ederler. Bu noktada vajen florasındaki bozulma, sperm hareketini olumsuz yönde etkileyen önemli bir faktördür². Barbonetti ve arkadaşlarının çalışmasında, vajinanın doğal florasında baskın olan Laktobasillerin, insan spermlerini, Bakteriel Vajinozis (BV) varlığında ortaya çıkan inflamatuvar sitokinler ve radikal oksijen türevlerinin sperm hareketi üzerine olan yavaşlatıcı etkisinden koruduğunu, böylece kadının fertilizasyon potansiyelini arttırdığı gösterilmiştir². Ovulasyonla atılan ovum, fallop tüpleri tarafından yakalanarak tubanın ampulla kısmında spermle buluşur ve döllenen ovum- zigot, uterus içerisine doğru tubanın peristaltik hareketleriyle gönderilir. Fallop tüpleri ve intraabdominal çevrenin mikrobiotasında bozulma (Pelvik inflamatuvar hastalık, salpenjit, ooforit vs.) fallop tüplerinin ovumu yakalayamamasına ve zigotun tubadan uterusu transferinin bozulmasına neden olmaktadır³. Zigot uterin kaviteye geldikten sonra Intrauterin mikrobiota embriyonun büyümesine ve gelişmesine olanak sağlar. Bundan sonra embriyo, amnion sıvısı içerisindeki mikrobiyota ile yaşamını sürdürür.

Plasentada Bifidobakterium ve Laktobasillerin varlığının gösterilmesi, mekonyumda bakterilerin gösterilmesi, İnokule edilen hayvanların fetuslarının mekonyumunda işaretli bakterilerin saptanması, intrauterin ortamın, Plasentanın da, amnion sıvısının da steril bir ortam olmadığını açıkça göstermiştir^{4,5}. Anneden Placenta aracılığıyla hemotojen yolla ve vajinadan assendan yolla hergün amnion sıvısına ve büyümekte olan fetüse milyonlarca mikrobiota transferi olur⁵. Gebelik haftası miada gelince bu ekosistem doğum için artık hazırdır. Doğum eylemiyle vajinal kanaldan geçip ilk nefesini alan bebeğin mikrobiyotası sıvı ortamından hava ortamına adaptasyonunu kolaylaştırmak için değişir ve çeşitlenir. Yolculuk, annenin bebeğe ten tene teması ile devam eder. Memebeşi cildinin florası ve klostrum ile bebeğin oral yolundan enterik sistemine milyarlarca mikroorganiz-

- Gastroenterit,
- Obezite.

Özellikle, alerjik rinit ve astım bronşiale riskinin mükerrer sezeryan vakalarında daha çok arttığı gösterilmiştir^{21, 22}. Gün geçtikçe, tüm dünyada hızla artan sezeryan oranları nedeniyle, bu hastalıkların insidansını azaltmak amacıyla ilk kez 2016 yılında sezeryan ile doğum sırasında annenin vajinal salgılarının bebeğin ağızına ve burnuna sürülmesi şeklinde bir uygulama olan **Vajinal Tohumlama (Vaginal Seeding)** gündeme gelmiştir^{23, 24, 25, 26}. İleri dönemde Alerjik Rinit, Astım, Çölyak Hastalığı, Gastroenteritis gibi sistemik hastalıklara karşı koruyucu olabileceği düşünülerek yola çıkmıştır ancak öneri için veriler yetersiz bulunmuştur. Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Derneği (ACOG) 2017 yılında Vajinal Seeding ile ilgili son olarak bir guideline yayınlayarak şu şekilde uyarılarda bulunmuştur²⁷:

1. Sezeryan sonrası Vajinal Seeding işleminde, **Grup B Streptokok, HIV, Clamidya, HSV, Gonore, HIV** gibi ajanların bebeğe bulaşarak ciddi enfeksiyon yapma riski vardır. Bu nedenle sezeryan ile doğum sonrası vajinal tohumlama henüz eldeki verilerle önerilmemektedir. Sağlık çalışanları ve aileler bu yönde cesaretlendirilmemelidir.
2. Bu işlem **sadece etik kurul onayı olan klinik çalışmalarda** yapılabilir.
3. Aile ısrarcı ise işlem kaynaklı **neonatal enfeksiyon riskleri** aileye tek tek anlatılmalıdır.
4. Aileye **anne sütü ile 6 ay beslenmenin** bebeğin enterik florası için, vajinal seeding'e göre daha yararlı olacağı anlatılmalıdır.
5. Vajinal seeding için annenin **HSV, Grup B Streptokok, HIV, Clamidya, HSV, Gonore ve HIV** taramaları temiz olmalıdır.
6. Tüm işlemler onaylı ve kayıt altında olmalıdır.
7. Pediatri hekimi muhtemel neonatal enfeksiyonlar açısından bilgilendirilmiş olmalıdır.

Kaynaklar

1. Uslu Yuvacı H, Cevrioğlu S. Kadın Üreme Sistemi Mikrobiyotası. J Biotechnol and Strategic Health Res. 2017;1 (Special issue):95-103.
2. Barbonetti A, Cinque B, Vassallo MR, Mineo S, Francavilla S, Cifone MG, Francavilla F. Effect of vaginal probiotic lactobacilli on in vitroinduced sperm lipid peroxidation and its impact on sperm motility and viability. Fertil Steril.2011;95(8):2485-8.
3. Haahr T, Jensen JS, Thomsen L, Duus L, Rygaard K, Humaidan P. Abnormal vaginal microbiota may be associated with poor reproductive outcomes: a prospective study in IVF patients. Hum Reprod. 2016;31(4):795-803.
4. Perez-Muñoz ME, Arrieta MC, Ramer-Tait AE, Walter J. A critical assessment of the “sterile womb” and “in utero colonization” hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. Microbiome. 2017;5(1):48.
5. Wassenaar TM, Panigrahi P. Is a foetus developing in a sterile environment? Lett Appl Microbiol. 2014;59(6):572-9.
6. Dominguez-Bello, M.G., Costello, E.K., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Fierer, N., Knight, R., 2010. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 107, 11971-11975. 7. Shin H, Pei Z, Martinez KA 2nd, Rivera-Vinas JI, Mendez K, Cavallin H, Dominguez-Bello MG.The first microbial environment of infants born by C-section: the operating room microbes. Microbiome. 2015 Dec 1;3:59.
8. Jones HE, Harris KA, Azizia M, Bank L, Carpenter B, Hartley JC, Klein N, Peebles D. Differing prevalence and diversity of bacterial species in fetal membranes from very preterm and term labor. PLoS One. 2009;4(12):e8205.

9. Dominguez-Bello, M.G., Costello, E.K., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Fierer, N., Knight, R., 2010. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107, 11971-11975
10. Avershina E, Slangsvold S, Melanie S. Diversity of vaginal microbiota increases by the time of labor onset *Scientific Reports*, 2017; 7: 17558.
11. Adlerberth I, Strachan DP, Matricardi PM, Ahrne S, Orfei L, Aberg N, Perkin MR, Tripodi S, Hesselmar B, Saalman R, et al. Gut microbiota and development of atopic eczema in 3 European birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(2):343-50
12. Bosch AATM, Levin E, Van Houten MA, Hasrat R, Kalkman G, Biesbroek G, de Steenhuijsen Pijters WAA, de Groot PCM, Pernet P, Keijser BJJ, Sanders EAM, Bogaert D. Development of Upper Respiratory Tract Microbiota in Infancy is Affected by Mode of Delivery. *EBioMedicine.* 2016 Jul;9:336-345.
13. Arihiro Shiozaki, Satoshi Yoneda, Noriko Yoneda, Rika Yonezawa, Takamichi Matsubayashi, Genichiro Seo, Shigeru Saito. Intestinal Microbiota Is Different in Women with Preterm Birth. *PLOS ONE*. 2014 Nov 5; 9: 11 -e111374
14. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med.* 2014;6(237):237ra65.
15. Latorre Uriza C, Velosa-Porras J, Roa NS, Quiñones Lara SM, Silva J, Ruiz AJ, Escobar Arregoces FM. Inflammatory response in pregnant women with high risk of preterm delivery and its relationship with periodontal disease: a pilot study. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2018 Aug 1;2018:7027683.
16. Dominguez-Bello, M.G., Costello, E.K., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Fierer, N., Knight, R., 2010. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107, 11971-11975.
17. Black M, Bhattacharya S, Philip S, Norman JE, McLernon DJ. Planned Cesarean Delivery at Term and Adverse Outcomes in Childhood Health. *JAMA.* 2015;314(21):2271-9
18. Kuhle S, Tong OS, Woolcott CG. Association between caesarean section and childhood obesity: a systematic review and metaanalysis. *Obes Rev.* 2015;16(4):295-303.
19. Adlercreutz EH, Wingren CJ, Vincente RP, Merlo J, Agardh D. Perinatal risk factors increase the risk of being affected by both type 1 diabetes and coeliac disease. *Acta Paediatr.* 2015;104(2):178-84
20. Adlerberth I, Strachan DP, Matricardi PM, Ahrne S, Orfei L, Aberg N, Perkin MR, Tripodi S, Hesselmar B, Saalman R, et al. Gut microbiota and development of atopic eczema in 3 European birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(2):343-50.
21. Black M, Bhattacharya S, Philip S, Norman JE, McLernon DJ. Planned Cesarean Delivery at Term and Adverse Outcomes in Childhood Health. *JAMA.* 2015;314(21):2271-9
22. Peter Bager, Mads Melbye, Klaus Rostgaard, Christine Stabell Benn, Tine Westergaard, Mode of delivery and risk of allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2003 Jan;111(1):51-6
23. Stinson LF, Payne MS, Keelan JA. Planting the seed: Origins, composition, and postnatal health significance of the fetal gastrointestinal microbiota. *Crit Rev Microbiol.* 2017 May;43(3):352-369.
24. Nau JY. Seeding vaginal, scientific and new folk beliefs. *Rev Med Suisse.* 2016 Mar 9;12(509):522-3.
25. Lokugamage A. Study provides evidence that "vaginal seeding" of infants born by caesarean partially restores microbiota. *BMJ.* 2016 Mar 31;352:i1737.
26. Cunningham AJ, Sim K, Deierl A, Kroll JS, Brannigan E, Darby J. Vaginal seeding" of infants born by caesarean section *BMJ.* 2016 Feb 23;352:i227.
27. **ACOG Committee Opinion, Vaginal seeding not recommended for infants 2017, Now:75.**

BÖLÜM A14

HAYATIN ERKEN DÖNEMİNDE MİKROBİYOTANIN ŞEKİLLENMESİ

Elif Özözen Şahin

Mustafa Altındış

Giriş

İnsan vücudunun birçok bölgesinde (ağız, boğaz, solunum sistemi, gastrointestinal sistem-GİS, deri ve ürogenital sistem gibi) hastalık gelişmesine sebep olmadan yaşayan mikroorganizmalar bulunmaktadır. Önceleri bu bölgelerde yaşayan mikroorganizmaları “flora”, “mikroflora” olarak isimlendirilirken günümüzde *mikrobiyota* olarak tanımlanmaktadır. Mikrobiyotanın sahip olduğu genetik materyale de *mikrobiyom* denmektedir.¹ Mikrobiyota gelişiminde, beslenme, fizyolojik ve hastalık durumu, çevresel ve kültürel faktörler, antibiyotik kullanımı, hijyen koşulları gibi birtakım faktörler rol oynamaktadır. Rakamlara bakacak olursak vücudumuzda yaklaşık 100 trilyon hücre bulunmakta, yararlı bakteri sayısı da bunun 10 kat fazlasını oluşturmaktadır. 70 kg’lık bir insanın yaklaşık 1-2 kg’ı bakteri kümesidir. Bu bakterilerin yaklaşık %90’ı bağırsaklarda yerleşmiş durumdadır. Yine insan vücudundaki canlı hücre sayısı açısından bakıldığında, bu hücrelerin sadece %10’u insan hücresi, diğerleri bakteri hücreleridir. Genom sayısı bakımından da bakterilerin genomu insan genom sayısından kat kat fazladır. Tüm bu rakamlar göz önüne alındığında, aslında mikrobiyota sanal bir organdır ve işlevleri, genetik yapısı, metabolizması birçok organdan daha büyüktür. Diğer bir konu ise bağırsaklarımızın içerdiği nöronlara bakıldığında, beynimizdeki kadar nöron içerdiği görülmektedir hatta bu nedenle bağırsaklarımıza ikinci beyin denilmektedir.^{2,4}

Çocukluk çağında antibiyotik kullanımı dünyanın birçok yerinde yaygındır ve antibiyotiklerin mikrobiyotanın olgunlaşması dolayısı ile insan sağlığı üzerindeki etkileri zayıf bir şekilde tanımlanabilmiştir. Ortalama bir Amerikalı çocuk, 2 yaşına kadar yaklaşık en az üç kür antibiyotik alır ve 10 yaşına kadar da en az 10 kür antibiyotik kullanılır. Başka ülkelerde bu oran daha da az değildir. Antibiyotikler bağırsak mikrobiyotasını doğrudan bozar, bu da çocuklarda ve yetişkinlerde değişen kompozisyon durumlarına yol açar ancak bu değişikliklerin konakçı fizyolojisi üzerindeki sonuçları bütün yönleri ile iyi anlaşılmamıştır. Çocuklarda antibiyotik maruziyeti artan obezite riski, diyabet, inflamatuvar bağırsak hastalığı, astım ve alerji ile ilişkilendirilmiştir. Daha önce, antibiyotik maruziyetinin farelerde artan adipoziteye yol açtığı, erken yaşlarda yoğun AB maruziyetinin konak metabolizması üzerinde uzun süreli olumsuzluklara yol açtığını ve bozulmuş bağırsak mikrobiyotasının konakçıda olumsuz etkilere aracılık ettiği de birçok çalışmada gösterilmiştir.⁵

jik mekanizmalar üzerinde uzun süreli etkileri olabileceği görüşü her geçen gün daha fazla kabul edilmektedir. Bununla birlikte, bu etkileşimlerin mekanizmaları hâlâ net olarak ortaya konulmamıştır. Yenidoğan dönemindeki disbiyozis daha belirsiz bir durumdur ve saptanması zordur. Yenidoğan dönemindeki disbiyozisin erişkin dönemdeki immunité ve immünolojik hastalık riski üzerindeki uzun vadeli etkileri konusunda daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır. Bu tür modülatör etkilere ilişkin daha ayrıntılı bilgiler, bağışıklıkla ilgili bozuklukların anlaşılması, önlenmesi ve tedavisi üzerinde etkili olabilir.

Kaynaklar

1. Altuntaş Y, Batman A. Mikrobiyota ve metabolik sendrom. Turk Kardiyol Dern Ars 2017;45(3):286-296
2. Human Microbiome Project C. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. Nature 2012;486:207-14.
3. Aslan FG, M Altındiş. İnsan Mikrobiyom Projesi, Mikrobiyom Geleceği ve Kişiyé Özel Tıp Uygulamaları. Journal of Biotechnology and Strategic Health Research 2017; 1 (special issue): 1-6
4. Kılıç Ü, M Altındiş. Antibiyotik Kullanımı ve Mikrobiyota. Journal of Biotechnology and Strategic Health Research 2017; 1 (special issue): 39-43.
5. Bokulich, NA., et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Science translational medicine*, 2016, 8.343: 343ra82-343ra82.
6. Yılmaz K, Altındiş M. Sindirim sistemi mikrobiyotası ve fekal transplantasyon. Nobel Med 2017; 13(1): 9-15
7. Herrema H, Ijzerman R G, Nieuwdorp M. Emerging role of intestinal microbiota and microbial metabolites in metabolic control. *Diabetologia* 2016;60(4):613-617
8. Aagaard, Kjersti, et al. "The placenta harbors a unique microbiome." *Science translational medicine* 6.237 (2014): 237ra65-237ra65.
9. Dominguez-Bello, M.G., Costello, E.K., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Fierer, N., Knight, R., 2010. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107, 11971-11975.
10. Adlerberth I, Strachan DP, Matricardi PM, Ahrne S, Orfei L, Aberg N, Perkin MR, Tripodi S, Hesselmar B, Saalman R, et al. Gut microbiota and development of atopic eczema in 3 European birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(2):343-50
11. Tilg H. & Moschen A. R. Food, immunity, and the microbiome. *Gastroenterology*.2015; 148(6), 1107-1119.
12. Brown E. M, Sadarangani M. And Finlay B. B, "The role of the immune system in governing host-microbe interactions in the intestine," *Nature Immunology*.2013;vol. 14, no. 7, pp. 660-667.
13. Ostaff M. J, Stange E. F, Wehkamp and J. Antimicrobial peptides and gut microbiota in homeostasis and pathology.*EMBO Molecular Medicine*.2013;vol. 5, no. 10, pp. 1465-1483.
14. Hooper L. V, Littman L. V. and A. J. Macpherson. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science*.2012; vol. 336, no. 6086, pp. 1268-1273.
15. Round, J. L., & Mazmanian, S. K. (2009). The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nature reviews immunology*, 9(5), 313-323.
16. Bauer H, Horowitz R. E, Levenson S. M & Popper H. Lenfatik dokunun mikrobiyal flora tepkisi. Mikropsuz fareler üzerinde araştırmalar. *Ben. J. Pathol.*1963;42, 471-483.
17. Hapfelmeier S. ve arkadaşları Mikropsuz farelerin geri dönüşümlü mikrobiyal kolonizasyonu, IgA bağışıklık tepkilerinin dinamiklerini ortaya çıkarır. *Bilim*.2010;328, 1705-1709.
18. Mazmanian S. K, Liu C. H, Tzianabos A. O. & Kasper D.L. Simbiyotik bakterilerin immünomodülatör bir molekülü, konakçı bağışıklık sisteminin olgunlaşmasını yönlendirir. *Hücre*122.2005; 107-118.
19. Wesemann D.R. ve arkadaşları Mikrobiyal kolonizasyon, bağırsak lamina propriasında erken B-soy gelişimini etkiler. *Doğa*.2018;501, 112-115.
20. Cahenzli J, Koller Y, Wyss M, Geuking M.B. & McCoy K.D. Erken yaşam kolonizasyonu sırasındaki Bağırsak mikrobiyal çeşitliliği, uzun vadeli IgE seviyelerini şekillendirir. *Hücre Konak Mikrobu*.2013;14,559-570.
21. Fulde M. ve arkadaşları Toll benzeri reseptör 5 tarafından yenidoğan seçimi, uzun vadeli bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu etkiler.*Doğa*.2018; 489-493.
22. Gensollen T, Iyer S. S, Kasper D. L. & Blumberg R. S. Erken yaşamda mikrobiyota kolonizasyonunun bağışıklık sistemini nasıl şekillendirdiği. *Bilim*.2016; 352, 539-544.

23. Backhed, F. et al. Yaşamın ilk yılında insan bağırsak mikrobiyomunun dinamikleri ve stabilizasyonu. *Cell Host Microbe*.2015;17, 690-703.
24. Russell S.L. ve arkadaşları Mikrobiyotadaki erken yaşam antibiyotik kaynaklı değişiklikler, alerjik astıma duyarlılığı artırır. *EMBO*.2012;7,13, 440-447.
25. Bhutta Z. A. & Black R. E. Küresel anne, yenidoğan ve çocuk sağlığı - Çok yakın ve henüz çok uzak. *N. İngilizce J. Med*.2013;369, 2226-2235.
26. Neu J. & Walker W.A. Nekrotizan enterokolit. *N. İngilizce J. Med*.2011;364, 255-264.
27. Gomez de Agüero M. et al. Maternal mikrobiyota, erken doğum sonrası doğuştan gelen bağışıklık gelişimini yönlendirir. *Bilim*.2016;351, 1296-1302.
28. Ivanov, II ve arkadaşları Spesifik mikrobiyota, ince bağırsağın mukozasında IL-17 üreten T-yardımcı hücrelerin farklılaşmasını yönlendirir. *Cell Host Microbe* 2018; 337-349.
29. Dominguez-Bello, M.G., Costello, E.K., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Fierer, N., Knight, R., 2010. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107, 11971-11975
30. Azad MB, Konya T, Maughan H, Guttman DS, Field CJ, Chari RS, Sears MR, Becker AB, Scott JA, Kozyskyj AL; CHILD Study Investigators. Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *CMAJ*. 2013; 185(5): 385- 94.
31. Martin R, Makino H, Cetinyurek Yavuz A, Ben-Amor K, Roelofs M, Ishikawa E, Kubota H, Swinkels S, Sakai T, Oishi K, Kushiro A, Knol J. Early-Life Events, Including Mode of Delivery and Type of Feeding, Siblings and Gender, Shape the Developing Gut Microbiota. *PLoS One*. 2016;11(6):e0158498.
32. Hill CJ, Lynch DB, Murphy K, Ulaszewska M, Jeffery IB, O'Shea CA, Watkins C, Dempsey E, Mattivi F, Tuohy K, Ross RP, Ryan CA, O' Toole PW, Stanton C. Evolution of gut microbiota composition from birth to 24 weeks in the INFANT-MET Cohort. *Microbiome*. 2017; 5(1):
33. Bosch AA, Levin E, van Houten MA, Hasrat R, Kalkman G, Biesbroek G, de Steenhuijsen Piters WA, de Groot PK, Pernet P, Keijsers BJ, Sanders EA, Bogaert D. Development of Upper Respiratory Tract Microbiota in Infancy is Affected by Mode of Delivery. *EBioMedicine*. 2016; 9: 336-45.
34. Parra-Llorca, Anna, et al. "Preterm gut microbiome depending on feeding type: significance of donor human milk." *Frontiers in microbiology* 9 (2018): 1376.
35. Bergmann H, Rodríguez JM, Salminen S, Szajewska H. Probiotics in human milk and probiotic supplementation in infant nutrition: a workshop report. *British Journal of Nutrition*. 2014;112(7):1119-1128.
36. Solis G, de Los Reyes-Gavilan, CG, Fernández N, Margolles A, Gueimonde M. Establishment and development of lactic acid bacteria and bifidobacteria microbiota in breast-milk and the infant gut. *Anaerobe*. 2010;16(3):307-310.
37. Urbaniak C, Angelini M, Gloor GB, Reid G. Human milk microbiota profiles in relation to birthing method, gestation and infant gender. *Microbiome*. 2016;4(1):2-9.
38. Monasta L, Batty GD, Cattaneo A, Lutje V, Ronfani L, Van Lenthe FJ, et al. Early life determinants of overweight and obesity. *Obes Rev*. 2010;11:695- 708
39. Cunha AJ, Leite AJ, Almeida IS. The pediatrician's role in the first thousand days of the child: the pursuit of healthy nutrition and development. *J Pediatr (Rio J)*. 2015 Nov-Dec;91(6 Suppl 1):S44-51.
40. Filyk HA, Osborne LC. The Multibiome: The Intestinal Ecosystem's Influence on Immune Homeostasis, Health, and Disease. *EBioMedicine*. 2016 Nov;13:46-54.
41. Amenyogbe N, Kollmann TR, Ben-Othman R. Early-Life Host-Microbiome Interphase: The Key Frontier for Immune Development. *Front Pediatr*. 2017 May 24;5:111.
42. Selma-royo, Marta, et al. Shaping Microbiota During the First 1000 Days of Life. *Probiotics and Child Gastrointestinal Health: Advances in Microbiology, Infectious Diseases and Public Health Volume 10*, 2019, 3-24.
43. Guaraldi, F; Salvatori, G. Effect of breast and formula feeding on gut microbiota shaping in newborns. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 2012, 2: 94.
44. Fan, Wenguang, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in infants during the first six months of life. *J. Microbiol. Biotechnol*, 2014, 24.2: 133-143.
45. Van best, Niels, et al. On the origin of species: factors shaping the establishment of infant's gut microbiota. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*, 2015, 105.4: 240-251.

BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI VE BESLENME DÜZENİ ARASINDAKİ İLİŞKİ: FETAL YAŞAM, ERKEN ÇOCUKLUK ÇAĞI VE YAŞAMIN İLERLEYEN DÖNEMLERİ

Nergis Ekmen

Murat Kekilli

Giriş

İnsan bağırsak mikrobiyotası, son on yılda geniş çapta tartışılan bir konu hâline gelmiştir. Bağırsak mikrobiyotası, konak organizmanın normal fonksiyon göstermesinde önemli bir rol oynar. Mikroorganizmalar ve insan vücudu arasındaki etkileşimin mekanizmaları hakkında daha fazla bilgi elde edilmesini sağlayan ve sayıları giderek artan çalışmalar da bu durumu onaylamaktadır. Konak da yaşam tarzını değiştirerek bağırsak mikrobiyotasını etkileyebilir ve doğal beslenme bu noktada son derece önemli bir faktördür. Konuyla ilgili bir çalışma, kalori alımının günlük 2400 kcal'den 3400 kcal'ye artması hâlinde (%24 protein, %16 yağ ve %60 karbonhidrat içeren benzer besin ögesi profiliyle) 3 gün içinde Firmicutes miktarının arttığını ve Bacteroidetes miktarının azaldığını göstermiştir.¹ Kalori alımı azaldığında ise bağırsak mikrobiyotasında bunun tersi bir durum görülmektedir.² Enerji alımının etkilerinin incelenmesi kolay değildir. Normal kalori alımı kişiden kişiye değişir ve yaş, alışkanlıklar, metabolizma gibi faktörlere bağlıdır. Bu nedenle, bu derlemede özellikle farklı be-sin ögesi bileşikleri üzerinde durulmuştur.

Beslenme alışkanlıkları, vücuttaki bakterilerin ne tüketebileceğini yani mikrobiyotanın “beslenme” şeklini belirler. Bakterilerin metabolik aktivitesi daha çok bakteriyel genom ve epigenom ile tanımlanır. Sakkarolitik bakteriler karbonhidratları metabolize edebilir; bu bakteri grubunda *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Eubacterium*, *Propionibacterium*, *Escherichia*, *Enterococcus*, *Peptostreptococcus*, *Fusobacteria* ve diğerleri yer alır. Proteolitik bakteriler protein fermantasyonundan enerji elde eder ve bu grubu *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Proteus*, *Escherichia* ile bazı *Clostridium*, *Fusobacteria*, *Bacillus*, *Propionibacterium* türleri ve diğer bakteriler temsil eder. Bu grubun bazı üyeleri katı şekilde proteolitik özellikler sergilerken, bazıları ise hafif sakkarolitik aktivite gösterir veya aktif olarak karbonhidrat fermantasyonuna katılır. Dolayısıyla, hem proteinleri hem de karbonhidratları metabolize edebilen pek çok bakteri vardır. Bu bölümde yayınlanmış çalışmalar ışığında bağırsak mikrobiyotası ve beslenme ile ilgili bazı sorulara kısmen de olsa cevap verilmesi ve daha fazla araştırma yapılmasını gerektiren bilgi boşluklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Sonuç

Karaciğer hastalığı, obezite, tip 2 diyabet, ateroskleroz ve irritabl bağırsak sendromu gibi birçok hastalıkta bağırsak mikrobiyotasında değişiklik olduğu gözlenmiştir. Bağırsak mikrobiyotasının bileşimi ile beyin,⁹⁹ depresyon¹⁰⁰ ve bazı diğer bozukluklar¹⁰¹ arasındaki bağlantılara ilişkin son derece etkileyici araştırma bulguları elde edilmiştir. Beslenme düzeni, bağırsak mikrobiyotası bileşimini belirleyen başlıca faktörlerden biridir. Pişirme yöntemleri, besin katkı maddeleri, probiyotik ve prebiyotik tüketimi ile beslenme düzeni değişiklikleri, her yaşta insanda önemli olan bağırsak mikrobiyotası bileşiminin etkilenmesi bakımından iyi araçlar olarak değerlendirilebilir.

Kaynaklar

1. Jumpert R, Le DS, Tumbaugh PJ, Trinidad C, Bogardus C, Gordon JI vd., Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *Am J Clin Nutr*2011;94:58-65.
2. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, vd., Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014;505:559-63
3. Wassenaar TM, Panigrahi P. Is a foetus developing in a sterile environment? *Lett Appl Microbiol* 2014;59:572-9.
4. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med* 2014;6:237ra65.
5. Jimenez E, Fernandez L, Marin ML, Martin R, Odriozola JM, Nueno-Palop C vd., Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. *Curr Microbiol* 2005;51:270-4.
6. DiGiulio DB. Diversity of microbes in amniotic fluid. *Semin Fetal Neonatal Med*2012;17:2-11.
7. Moles L, Gomez M, Heilig H, Bustos G, Fuentes S, de Vos W vd., Bacterial diversity in meconium of preterm neonates and evolution of their fecal microbiota during the first month of life. *PLoS One* 2013;8:e66986.
8. Boscia AL, Treece BW, Mohammadyani D, Klein-Seetharaman J, Braun AR, Wassenaar TA vd., X-ray structure, thermodynamics, elastic properties and MD simulations of cardiolipin/dimyristoylphosphatidylcholine mixed membranes. *Chem Phys Lipids*2014;178:1-10.
9. Myles IA, Pincus NB, Fontecilla NM, Datta SK. Effects of parental omega-3 fatty acid intake on offspring microbiome and immunity. *PLoS One*2014;9:e87181.
10. Almeida Morais C, Oyama LM, de Oliveira JL, Carvalho Garcia M, de Rosso VV, Sousa Mendes Amigo L vd., Jussara (*Euterpe edulis* Mart.) supplementation during pregnancy and lactation modulates the gene and protein expression of inflammation biomarkers induced by trans fatty acids in the colon of offspring. *Mediators Inflamm*2014;2014:987927.
11. Hansen CH, Krych L, Buschard K, Metzendorf SB, Nellemann C, Hansen LH, vd., A maternal gluten-free diet reduces inflammation and diabetes incidence in the offspring of NOD mice. *Diabetes* 2014;63:2821-32.
12. Salazar N, Arboleya S, Valdes L, Stanton C, Ross P, Ruiz L vd., The human intestinal microbiome at extreme ages of life. Dietary intervention as a way to counteract alterations. *Front Genet* 2014;5:406.
13. Canani RB, Costanzo MD, Leone L, Bedogni G, Brambilla P, Cianfarani S, vd., Epigenetic mechanisms elicited by nutrition in early life. *Nutr Res Rev*2011;24:198-205.
14. Urwin HJ, Miles EA, Noakes PS, Kremmyda LS, Vlachava M, Diaper ND vd., Effect of salmon consumption during pregnancy on maternal and infant faecal microbiota, secretory IgA and calprotectin. *Br J Nutr* 2014;111:773-84.
15. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, Harris K, Quince C, Jernberg C vd., Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut*2014;63:559-66.
16. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N vd., Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:11971-5.
17. Bergstrom A, Skov TH, Bahl MI, Roager HM, Christensen LB, Ejlerskov KT, vd., Establishment of intestinal microbiota during early life: A longitudinal, explorative study of a large cohort of Danish infants. *Appl Environ Microbiol*2014;80:2889-900.
18. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman da Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol* 2007;5:e177.
19. Jost T, Lacroix C, Braegger CP, Chassard C. New insights in gut microbiota establishment in healthy breast fed neonates. *PLoS One* 2012;7:e44595.
20. Turrone F, Peano C, Pass da Foroni E, Severgnini M, Claesson MJ vd., Diversity of bifidobacteria within the infant gut microbiota. *PLoS One*2012;7:e36957.
21. Harmsen HJ, Wildeboer-Veloo AC, Raangs GC, Wagendorp AA, Klijn N, Bindels JG vd., Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:61-7.

22. Marques TM, Wall R, Ross RP, Fitzgerald GF, Ryan CA, Stanton C. Programming infant gut microbiota: Influence of dietary and environmental factors. *Curr Opin Biotechnol* 2010;21:149-56.
23. Hallam MC, Barile D, Meyrand M, German JB, Reimer RA. Maternal high-protein or high-prebiotic-fiber diets affect maternal milk composition and gut microbiota in rat dams and their offspring. *Obesity (Silver Spring)* 2014;22:2344-51.
24. Fallani M, Young D, Scott J, Norin E, Amarri S, Adam R vd., Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: Geographic influence beyond delivery mode, breast-feeding, and antibiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51:77-84.
25. Bezirtzoglou E, Tsiotsias A, Welling GW. Microbiota profile in feces of breast- and formula-fed newborns by using fluorescence in situ hybridization (FISH). *Anaerobe* 2011;17:478-82.
26. Oozeer R, van Limpt K, Ludwig T, Ben Amor K, Martin R, Wind RD vd., Intestinal microbiology in early life: Specific prebiotics can have similar functionalities as human-milk oligosaccharides. *Am J Clin Nutr* 2013;98:561S-71S.
27. Cabrera-Rubio R, Collado MC, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E, Mira A. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr* 2012;96:544-51.
28. Ma J, Prince AL, Bader D, Hu M, Ganu R, Baquero K vd., High-fat maternal diet during pregnancy persistently alters the offspring microbiome in a primate model. *Nat Commun* 2014;5:3889.
29. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, vd., Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:14691-6.
30. Koenig JE, Spor A, Scalfone N, Fricker AD, Stombaugh J, Knight R vd., Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108(Suppl 1):4578-85.
31. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, vd., Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011;473:174-80.
32. Rajilic-Stojanovic M, Heilig HG, Tims S, Zoetendal EG, de Vos WM. Long-term monitoring of the human intestinal microbiota composition. *Environ Microbiol* 2013;15:1146-59.
33. Faith JJ, Guruge JL, Charbonneau M, Subramanian S, Seedorf H, Goodman AL vd., The long-term stability of the human gut microbiota. *Science* 2013;341:1237-43.
34. Backhed F, Fraser CM, Ringel Y, Sanders ME, Sartor RB, Sherman PM, vd., Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications. *Cell Host Microbe* 2012;12:611-22.
35. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M vd., Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 2012;486:222-7.
36. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA vd., Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011;334:105-8.
37. Walker AW, Ince J, Duncan SH, Webster LM, Holtrop G, Ze X vd., Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *ISME J* 2011;5:220-30.
38. Russell WR, Gratz SW, Duncan SH, Holtrop G, Ince J, Scobbie L vd., High-protein, reduced-carbohydrate weight-loss diets promote metabolite profiles likely to be detrimental to colonic health. *Am J Clin Nutr* 2011;93:1062-72.
39. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C vd., A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010;464:59-65.
40. Slavin JL. Position of the American Dietetic Association: health implications of dietary fiber. *J Am Diet Assoc* 2008;108:1716-31.
41. Flint HJ, Scott KP, Duncan SH, Louis P, Forano E. Microbial degradation of complex carbohydrates in the gut. *Gut Microbes* 2012;3:289-306.
42. Martinez I, Kim J, Duffy PR, Schlegel VL, Walter J. Resistant starches types 2 and 4 have differential effects on the composition of the fecal microbiota in human subjects. *PLoS One* 2010;5:e15046.
43. Ze X, Duncan SH, Louis P, Flint HJ. *Ruminococcus bromii* is a keystone species for the degradation of resistant starch in the human colon. *ISME J* 2012;6:1535-43.
44. Laparra JM, Sanz Y. Interactions of gut microbiota with functional food components and nutraceuticals. *Pharmacol Res* 2010;61:219-25.
45. Ramsay AG, Scott KP, Martin JC, Rincon MT, Flint HJ. Cell-associated alpha-amylases of butyrate-producing Firmicute bacteria from the human colon. *Microbiology* 2006;152:3281-90.
46. Abell GC, Cooke CM, Bennett CN, Conlon MA, McOrist AL. Phylotypes related to *Ruminococcus bromii* are abundant in the large bowel of humans and increase in response to a diet high in resistant starch. *FEMS Microbiol Ecol* 2008;66:505-15.
47. Baer DJ, Stote KS, Henderson T, Paul DR, Okuma K, Tagami H vd., The metabolizable energy of dietary resistant maltodextrin is variable and alters fecal microbiota composition in adult men. *J Nutr* 2014;144:1023-9.
48. Duncan SH, Belenguer A, Holtrop G, Johnstone AM, Flint HJ, Lobley GE. Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. *Appl Environ Microbiol* 2007;73:1073-8.
49. Finegold SM, Li Z, Summanen PH, Downes J, Thames G, Corbett K vd., Xylooligosaccharide increases bifidobacteria but not lactobacilli in human gut microbiota. *Food Funct* 2014;5:436-45.

50. Francois IE, Lescroart O, Veraverbeke WS, Marzorati M, Possemiers S, Hamer H vd., Effects of wheat bran extract containing arabinoxylan oligosaccharides on gastrointestinal parameters in healthy preadolescent children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:647-53.
51. Topping DL, Clifton PM. Short-chain fatty acids and human colonic function: Roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides. *Physiol Rev* 2001;81:1031-64.
52. Fung KY, Cosgrove L, Lockett T, Head R, Topping DL. A review of the potential mechanisms for the lowering of colorectal oncogenesis by butyrate. *Br J Nutr* 2012;108:820-31.
53. Walker AW, Duncan SH, McWilliam Leitch EC, Child MW, Flint HJ. pH and peptide supply can radically alter bacterial populations and short-chain fatty acid ratios within microbial communities from the human colon. *Appl Environ Microbiol* 2005;71:3692-700
54. Hamer HM, De Preter V, Windey K, Verbeke K. Functional analysis of colonic bacterial metabolism: Relevant to health? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012;302:G1-9.
55. Hughes R, Magee EA, Bingham S. Protein degradation in the large intestine: relevance to colorectal cancer. *Curr Issues Intest Microbiol* 2000;1:51-8.
56. Wang LL, Yu XJ, Zhan SH, Jia SJ, Tian ZB, Dong QJ. Participation of microbiota in the development of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014;20:4948-52.
57. Louis P, Hold GL, Flint HJ. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nat Rev Microbiol* 2014;12:661-72.
58. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT vd., Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med* 2013;19:576-85.
59. Brinkworth GD, Noakes M, Clifton PM, Bird AR. Comparative effects of very low-carbohydrate, high-fat and high-carbohydrate, low-fat weightloss diets on bowel habit and faecal short-chain fatty acids and bacterial populations. *Br J Nutr* 2009;101:1493-502.
60. Windey K, De Preter V, Louat T, Schuit F, Herman J, Vansant G vd., Modulation of protein fermentation does not affect fecal water toxicity: a randomized cross-over study in healthy subjects. *PLoS One* 2012;7:e52387.
61. Toden S, Bird AR, Topping DL, Conlon MA. High red meat diets induce greater numbers of colonic DNA double-strand breaks than white meat in rats: attenuation by high-amylose maize starch. *Carcinogenesis* 2007;28:2355-62.
62. Shaughnessy DT, Gangarosa LM, Schliebe B, Umbach DM, Xu Z, MacIntosh B vd., Inhibition of fried meat-induced colorectal DNA damage and altered systemic genotoxicity in humans by crucifera, chlorophyllin, and yogurt. *PLoS One* 2011;6:e18707.
63. Humphreys KJ, Conlon MA, Young GP, Topping DL, Hu Y, Winter JM vd., Dietary manipulation of oncogenic microRNA expression in human rectal mucosa: a randomized trial. *Cancer Prev Res (Phila)* 2014;7:786-95.
64. Silvester KR, Bingham SA, Pollock JR, Cummings JH, O'Neill IK. Effect of meat and resistant starch on fecal excretion of apparent N-nitroso compounds and ammonia from the human large bowel. *Nutr Cancer* 1997;29:13-23.
65. Sanchez JI, Marzorati M, Grootaert C, Baran M, Van Craeyveld V, Courtin CM vd., Arabinoxylan oligosaccharides (AXOS) affect the protein/carbohydrate fermentation balance and microbial population dynamics of the Simulator of Human Intestinal Microbial Ecosystem. *Microb Biotechnol* 2009;2:101-13.
66. De Preter V, Vanhoutte T, Huys G, Swings J, De Vuyst L, Rutgeerts P vd., Effects of *Lactobacillus casei* Shirota, *Bifidobacterium breve*, and oligofructose-enriched inulin on colonic nitrogen-protein metabolism in healthy humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007;292:G358-68.
67. Shen Q, Chen YA, Tuohy KM. A comparative in vitro investigation into the effects of cooked meats on the human faecal microbiota. *Anaerobe* 2010;16:572-7.
68. Swiatecka D, Narbad A, Ridgway KP, Kostyra H. The study on the impact of glycosylated pea proteins on human intestinal bacteria. *Int J Food Microbiol* 2011;145:267-72.
69. Mills DJ, Tuohy KM, Booth J, Buck M, Crabbe MJ, Gibson GR vd., Dietary glycosylated protein modulates the colonic microbiota towards a more detrimental composition in ulcerative colitis patients and non-ulcerative colitis subjects. *J Appl Microbiol* 2008;105:706-14.
70. Gabert L, Vors C, Louche-Pelissier C, Sauvinet V, Lambert-Porcheron S, Drai J vd., ¹³C tracer recovery in human stools after digestion of a fat-rich meal labelled with [1,1,1-¹³C]tripalmitin and [1,1,1-¹³C]triolein. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2011;25:2697-703.
71. Zhang C, Zhang M, Pang X, Zhao Y, Wang L, Zhao L. Structural resilience of the gut microbiota in adult mice under high-fat dietary perturbations. *ISME J* 2012;6:1848-57.
72. de Wit N, Derrien M, Bosch-Vermeulen H, Oosterink E, Keshtkar S, Duval C vd., Saturated fat stimulates obesity and hepatic steatosis and affects gut microbiota composition by an enhanced overflow of dietary fat to the distal intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012;303:G589-99.
73. Chaplin A, Parra P, Serra F, Palou A. Conjugated linoleic acid supplementation under a high-fat diet modulates stomach protein expression and intestinal microbiota in adult mice. *PLoS One* 2015;10:e0125091.
74. Roopchand de Carmody RN, Kuhn P, Moskal K, Rojas-Silva P, Turnbaugh PJ vd., Dietary polyphenols promote growth of the gut bacterium *Akkermansia muciniphila* and attenuate high fat diet-induced metabolic syndrome. *Diabetes* 2015;64:2847-58.

75. Lee SM, Han HW, Yim SY. Beneficial effects of soy milk and fiber on high cholesterol diet-induced alteration of gut microbiota and inflammatory gene expression in rats. *Food Funct* 2015;6:492-500.
76. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D vd., Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007;56:1761-72.
77. Neyrinck AM, Possemiers S, Druart C, Van de Wiele T, De Backer F, Cani PD vd., Prebiotic effects of wheat arabinoxylan related to the increase in bifidobacteria, Roseburia and Bacteroides/Prevotella in diet-induced obese mice. *PLoS One* 2011;6:e20944.
78. Benoit B, Laugerette F, Plaisancie P, Geloën A, Bodenec J, Estienne M, vd., Increasing fat content from 20 to 45 wt% in a complex diet induces lower endotoxemia in parallel with an increased number of intestinal goblet cells in mice. *Nutr Res* 2015;35:346-56.
79. Ou J, DeLany JP, Zhang M, Sharma S, O'Keefe SJ. Association between low colonic short-chain fatty acids and high bile acids in high colon cancer risk populations. *Nutr Cancer* 2012;64:34-40.
80. Ridlon JM, Kang DJ, Hylemon PB. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. *J Lipid Res* 2006;47:241-59.
81. Carmody RN, Gerber GK, Luevano JM Jr, Gatti DM, Somes L, Svenson KL, vd., Diet dominates host genotype in shaping the murine gut microbiota. *Cell Host Microbe* 2015;17:72-84.
82. Wu GD, Compher C, Chen EZ, Smith SA, Shah RD, Bittinger K vd., Comparative metabolomics in vegans and omnivores reveal constraints on diet-dependent gut microbiota metabolite production. *Gut* 2016;65:6372.
83. Kabeerdoss J, Devi RS, Mary RR, Ramakrishna BS. Faecal microbiota composition in vegetarians: Comparison with omnivores in a cohort of young women in southern India. *Br J Nutr* 2012;108:953-7.
84. Zimmer J, Lange B, Frick JS, Sauer H, Zimmermann K, Schwartz A vd., A vegan or vegetarian diet substantially alters the human colonic faecal microbiota. *Eur J Clin Nutr* 2012;66:53-60.
85. Matijasic BB, Obermajer T, Lipoglavsek L, Grabnar I, Avgustin G, Rogelj I. Association of dietary type with fecal microbiota in vegetarians and omnivores in Slovenia. *Eur J Nutr* 2014;53:1051-64.
86. Marlow G, Ellett S, Ferguson IR, Zhu S, Karunasinghe N, Jesuthasan AC, vd., Transcriptomics to study the effect of a Mediterranean-inspired diet on inflammation in Crohn's disease patients. *Hum Genomics* 2013;7:24.
87. Queipo-Ortuno MI, Boto-Ordóñez M, Murri M, Gomez-Zumaquero JM, Clemente-Postigo M, Estruch R vd., Influence of red wine polyphenols and ethanol on the gut microbiota ecology and biochemical biomarkers. *Am J Clin Nutr* 2012;95:1323-34.
88. Upadhyay A, Upadhyaya I, Kollanoor-Johny A, Venkitanarayanan K. Combating pathogenic microorganisms using plant-derived antimicrobials: a minireview of the mechanistic basis. *Biomed Res Int* 2014;2014:761741.
89. Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, Herzog H, Cohen MA, Dakin CL vd., Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature* 2002;418:650-4.
90. Holzer P, Reichmann F, Farzi A. Neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide in the gut-brain axis. *Neuropeptides* 2012;46:261-74.
91. Ravussin Y, Koren O, Spor A, LeDuc C, Gutman R, Stombaugh J vd., Responses of gut microbiota to diet composition and weight loss in lean and obese mice. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20:738-47.
92. Queipo-Ortuno MI, Seoane LM, Murri M, Pardo M, Gomez-Zumaquero JM, Cardona F vd., Gut microbiota composition in male rat models under different nutritional status and physical activity and its association with serum leptin and ghrelin levels. *PLoS One* 2013;8:e65465.
93. Rajala MW, Patterson CM, Opp JS, Foltin SK, Young VB, Myers MG Jr. Leptin acts independently of food intake to modulate gut microbial composition in male mice. *Endocrinology* 2014;155:748-57.
94. Parnell JA, Reimer RA. Prebiotic fibres dose-dependently increase satiety hormones and alter Bacteroidetes and Firmicutes in lean and obese JCR:LA-cp rats. *Br J Nutr* 2012;107:601-13.
95. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojarvi J, Kootte RS, Bartelsman JF, vd., Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012;143:913-916e7.
96. Kjemis LL, Holst JJ, Volund A, Madsbad S. The influence of GLP-1 on glucose-stimulated insulin secretion: effects on beta-cell sensitivity in type 2 and nondiabetic subjects. *Diabetes* 2003;52:380-6.
97. Ostro M, Abegg K, Bueter M, le Roux CW, Cani PD, Lutz TA. Roux-en-Y gastric bypass surgery in rats alters gut microbiota profile along the intestine. *Physiol Behav* 2013;119:92-6.
98. Liou AP, Paziuk M, Luevano JM Jr, Machineni S, Turnbaugh PJ, Kaplan LM. Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. *Sci Transl Med* 2013;5:178ra41.
99. Scarlett JM, Schwartz MW. Gut-brain mechanisms controlling glucose homeostasis. *F1000 Prime Rep* 2015;7:12.
100. Szczesniak O, Hestad K, Hanssen JF, Rudi K. Isovaleric acid in stool correlates with human depression. *Nutr Neurosci* 2015.
101. Keightley PC, Koloski NA, Talley NJ. Pathways in gut-brain communication: evidence for distinct gut-to-brain and brain-to-gut syndromes. *Aust N Z J Psychiatry* 2015;49:207-14

*Rabiye Güney**Nursan Çınar*

Giriş

Mikroorganizmaların hastalıkların gelişmesinde nedensel bir rolünün olduğunun anlaşılması hem tıp tarihi hem de insanlık tarihi için bir dönüm noktası niteliği taşımaktadır. Ancak bu durum araştırmacılar tarafından mikroorganizmaların hastalıklardan korunmada etkisinin incelenmesini uzun süre arka planda bırakmıştır. Mikroorganizmaların hastalıkların önlenmesindeki etkisi uzun yıllar önce bazı yazarlar tarafından gündeme getirilmiş olmasına rağmen bu konu özellikle son yirmi beş yılda daha fazla ilgi görmeye başlamıştır. Bu dönemde yapılan araştırmalar insan vücudunda daha önce steril olduğu düşünülen pek çok sıvı ve alan da dâhil olmak üzere yoğun bir non-patojen mikroorganizma varlığının bulunduğunu göstermiştir. Non-patojen mikroorganizmalar vücut hücreleri ile kommensal ve mutualist bir ilişki içerisinde yaşamını sürdürmekte ve yerine getirdikleri görevler ile adeta bir organ görevini üstlenmektedir.

Mikrobiyota kavramı; “Belirgin bir ekolojik yer veya çevre içerisinde bulunan mikroorganizmalar topluluğu” olarak tanımlanmaktadır. İnsan mikrobiyotasını bireylerin vücudunda yaşayan kommensal, simbiyotik ve patojenik mikroorganizmalar oluşturmaktadır. Sıklıkla mikrobiyota kelimesi yerine kullanılmakta olan mikrobiom kelimesi ise “Belirli bir yerde yaşayan mikrobiyotanın genetik havuzunu ve bunların çevre ile ilişkisini” kapsamaktadır^{1,2}. Son yıllarda vücuttaki mikrobiyota ve mikrobiyomların tespit edilmesi özellikle kültürden bağımsız moleküler yöntemler sayesinde oldukça kolaylaşmıştır³. Yapılan araştırmalar sonucunda, insan vücudunda insanın kendi hücre sayısının en az on katı kadar yani yaklaşık 10^{14} mikroorganizma olduğu, bunların yüzde yetmişinden fazlasının kolonda bulunduğu ve gastrointestinal sistemde 35.000’den fazla bakteri türünün yaşadığı tahmin edilmektedir^{4,5,6}.

Yetişkinlerde kişiye özel ancak sabit bir intestinal mikrobiyota bulunmaktadır. Çoğunlukla *Bacteroides* ve *Firmicutes*’ların yer aldığı anaerob bakterilerden oluşan intestinal mikrobiyota, beslenme süreci başta olmak üzere vücuttaki fizyolojik, metabolik, immünolojik ve nöral işlevlerde görev almaktadır^{1,7}. Mikrobiyota içeriğindeki değişiklikler ise insan sağlığını ciddi ölçüde etkilemektedir. Günümüzde nekrotizan enterokolit, infantil kolik, obezite, tip 2 diyabet, astım, alerji ve atopik hastalıklar, enflamatuvar bağırsak hastalığı, metabolik sendrom ve ateroskleroz gibi pek çok bulaşıcı olmayan hastalığın intestinal mikrobiyota ile yakın ilişkisi olduğu ortaya konulmuştur^{1,3,4,6,8,9,10,11}. Özellikle bebeklik dönemi mikrobiyotası gastrointestinal sistem mukozasının gelişimine ve ol-

malıdır⁶¹. Yenidoğan kliniklerinde de mümkün olduğunca bebeğin kendi annesinin sütünden yararlanılmalıdır.

Özellikle yenidoğan hemşirelerinin klinik uygulamaları açısından, yenidoğan ünitelerinde soğutucuda saklanarak depolanan anne sütündeki non-patojen mikroorganizmaların nasıl etkilendiğine yönelik olarak daha fazla çalışmaya gereksinim duyulmaktadır. Merter ve Altay'ın⁶² 2024 yılında yayımlanan bir çalışmada, 10 gün süreyle gestasyon haftası 28-32⁶ arasında olan 40 bebeğin yarısı taze (n=20) ve diğer yarısı dondurulmuş (n=20) anne sütüyle beslenmiştir. 10 gün süreyle bebeklerin aldığı besinin %70'inden fazlası hangi tür beslenmeyi kapsıyorsa bebekler o gruba dâhil edilmiştir. Analize kadar -80°C'de saklanan dışkı örneklerinde, DNA'dan ekstrakte edilen 16S rRNA geninin V3-V4 bölgesi dizilenecek mikrobiyota incelemesi yapılmıştır. Çalışma sonucunda, çoğunluğu insan patojeni olarak kabul edilen Streptococcus (%69) ve Enterobacteriales'in (%79), dondurulmuş anne sütü alan bebeklerde, taze anne sütü alan bebeklere göre (Streptococcus %16, Enterobacteriales %49) daha fazla olduğu belirlenmiştir. Ayrıca Lactobacillus %17 ve Bifidobacterium %12 türlerinin, taze anne sütü alan bebeklerde dondurulmuş anne sütü alan bebeklere (Lactobacillus %3, Bifidobacterium %1) göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca anne sütü ve bağırsak mikrobiyotasının tespitine yönelik örnek toplama, transfer ve saklama sürecinde, sonuçların doğru alınabilmesi için dikkat edilecek konular bilinmeli ve kliniklerde buna yönelik standartlar oluşturulmalıdır⁶³.

Anne sütündeki mikroorganizmaların kaynağına ilişkin tartışmalar ise hâlen devam etmektedir. Bakterilerin annenin bağırsak mikrobiyotasından, süt mikrobiyotasına taşınmasına ilişkin mekanizma tam olarak açıklanamamıştır ve yeni araştırmalara gereksinim bulunmaktadır. Son olarak, anne sütü mikrobiyotasının geliştirilmesi için gebelik ve laktasyon döneminde anneye uygulanan probiyotik ve prebiyotik takviyesinin anne sütü mikrobiyotasını etkilediği bilinmektedir. Ancak bu girişimin bebek mikrobiyotasının gelişimi ve sağlığı üzerindeki etkisini inceleyen daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Rautava S. Early microbial contact, the breast milk microbiome and child health. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*. 2016;7(1):5-14.
2. Aslan NN, Yardımcı H. Anne Sütü ve Mikrobiyota. *Türkiye Klinikleri Journal of Nutrition and Dietetics-Special Topics*. 2017;3(2): 95-100.
3. Arrieta MC, Stiemsma LT, Amenyogbe N, Brown EM, Finlay B. The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Frontiers in Immunology*. 2014;5.
4. Çelebi GA, Uygun A. İntestinal mikrobiyota ve fekal transplantasyon. *Güncel Gastroenterol Derg*. 2013;17:148-157.
5. Bergmann H, Rodríguez JM, Salminen S, Szajewska H. Probiotics in human milk and probiotic supplementation in infant nutrition: a workshop report. *British Journal of Nutrition*. 2014;112(7):1119-1128.
6. Mueller NT, Bakacs E, Combellick J, Grigoryan Z, Dominguez-Bello MG. The infant microbiome development: mom matters. *Trends in Molecular Medicine*. 2015; 21(2):109-117.
7. Ottman N, Smidt H, De Vos WM, Belzer C. The function of our microbiota: who is out there and what do they do?. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2012;2.
8. Gomez-Gallego C, Garcia-Mantrana I, Salminen S, Collado MC. The human milk microbiome and factors influencing its composition and activity. In *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2016;21(6): 400-405.
9. Patel RM, Denning PW. Intestinal microbiota and its relationship with necrotizing enterocolitis. *Pediatric Research*. 2015;78(3): 232.
10. Isolauri E. Development of healthy gut microbiota early in life. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2012; 48(3):1-6.
11. Cai C, Zhang Z, Morales M, Wang Y, Khafipour E, Friel J. Feeding practice influences gut microbiome composition in very low birth weight preterm infants and the association with oxidative stress: A prospective cohort study. *Free Radical Biology and Medicine*. 2019 (in press).

12. Thum C, Cookson AL, Otter DE, McNabb WC, Hodgkinson AJ, Dyer J, Roy NC. Can nutritional modulation of maternal intestinal microbiota influence the development of the infant gastrointestinal tract?. *The Journal of Nutrition*. 2012;142(11):1921-1928.
13. Goldsmith F, O'Sullivan A, Smilowitz JT, Freeman SL. Lactation and intestinal microbiota: how early diet shapes the infant gut. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*. 2015; 20(3-4):149-158.
14. Tuzun, F., Kumral, A., Duman, N., & Ozkan, H. Breast milk jaundice: effect of bacteria present in breast milk and infant feces. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2013;56(3): 328-332.
- 15-Xi M, Yan Y, Duan S, Li T, Szeto IM, Zhao A. Short-chain fatty acids in breast milk and their relationship with the infant gut microbiota. *Front Microbiol*. 2024;15:1356462.
16. Jeurink PV, Van Bergenhenegouwen J, Jimenez E, Knippels LMJ., Fernández L, Garssen J, Knol J, Rodríguez JM, Martin R. Human milk: a source of more life than we imagine. *Beneficial Microbes*. 2012;4(1):17-30.
17. Fernández L, Langa S, Martín V, Maldonado A, Jiménez E, Martín R, Rodríguez JM The human milk microbiota: origin and potential roles in health and disease. *Pharmacological Research*. 2013;69(1): 1-10.
18. McGuire MK, McGuire MA. Got bacteria? The astounding, yet not-so-surprising, microbiome of human milk. *Current Opinion in Biotechnology*. 2017;44:63-68.
19. Rogier EW, Frantz AL, Bruno ME, Wedlund L, Cohen DA, Stromberg AJ, Kaetzel CS. Lessons from mother: long-term impact of antibodies in breast milk on the gut microbiota and intestinal immune system of breastfed offspring. *Gut Microbes*. 2014;5(5):663-668.
20. Jost T, Lacroix C, Braegger CP, Chassard C. New insights in gut microbiota establishment in healthy breast fed neonates. *PloS One*. 2012;7:e44595.
21. Guaraldi F, Guglielmo S. Effect of breast and formula feeding on gut microbiota shaping in newborns. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 2012;2:1-4.
22. Bode L, McGuire M, Rodriguez JM, Geddes DT, Hassiotou F, Hartmann PE, McGuire, MK. It's alive: microbes and cells in human milk and their potential benefits to mother and infant. *Advances in Nutrition: An International Review Journal*. 2014;5(5):571-573.
23. Grönlund MM, Grzeškowiak Ł, Isolauri E, Salminen S. Influence of mother's intestinal microbiota on gut colonization in the infant. *Gut Microbes*. 2011;2(4):227-233.
24. Cabrera-Rubio R, Collado MC, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E, Mira A. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2012;96(3):544-551.
25. Coppa GV, Zampini L, Galeazzi T, Gabrielli O. Prebiotics in human milk: a review. *Digestive and Liver Disease*. 2006;38:291-294.
26. Jost, T., Lacroix, C., Braegger, C., & Chassard, C. Assessment of bacterial diversity in breast milk using culture-dependent and culture-independent approaches. *British Journal of Nutrition*. 2013;110(7):1253-1262.
27. Ward TL, Hosid S, Ioshikhes I, Altosaar I. Human milk metagenome: a functional capacity analysis. *BMC Microbiology*. 2013;13(1):116.
28. Hunt KM, Foster JA, Forney LJ, Schütte UM, Beck DL, Abdo Z, Fox LK., Williams JE, McGuire MK, McGuire MA. Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk. *Plos One*. 2011;6(6);e21313.
29. Murphy K, Curley D, O'Callaghan TF, O'Shea CA, Dempsey EM, O'Toole PW, Ross RP, Ryan CA, Stanton C. The composition of human milk and infant faecal microbiota over the first three months of life: a pilot study. *Scientific Reports*. 2017;7:40597.
30. Fitzstevens JL, Smith KC, Hagadorn JI, Caimano MJ, Matson AP, Brownell EA. Systematic review of the human milk microbiota. *Nutrition in Clinical Practice*. 2016;32:354-364
31. Collado MC, Delgado S, Maldonado A, Rodríguez JM. Assessment of the bacterial diversity of breast milk of healthy women by quantitative real-time PCR. *Letters in Applied Microbiology*. 2009;48(5):523-528.
32. Urbaniak C, Angelini M, Gloor GB, Reid G. Human milk microbiota profiles in relation to birthing method, gestation and infant gender. *Microbiome*. 2016;4(1):2-9.
33. Boix-Amorós A, Collado MC, Mira A. Relationship between milk microbiota, bacterial load, macronutrients, and human cells during lactation. *Frontiers in Microbiology*. 2016;7:492.
34. Khodayar-Pardo P, Mira-Pascual L, Collado MC, Martinez-Costa C. Impact of lactation stage, gestational age and mode of delivery on breast milk microbiota. *Journal of Perinatology*. 2014;34(8): 599.
35. LaTuga MS, Stuebe A, Seed PC. A review of the source and function of microbiota in breast milk. *Seminars in Reproductive Medicine*. 2014;32(01):068-073.
36. Hunt KM, Foster JA, Forney LJ, Schutte UM, Beck DL, Abdo Z et al.. Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk. *PLoS One*. 2011;6:e21313.
37. Chen PW, Lin YL, Huang, MS. Profiles of commensal and opportunistic bacteria in human milk from healthy donors in Taiwan. *Journal of Food and Drug Analysis*. 2018; 26(4): 1235-1244.

38. Damaceno QS, Souza JP, Nicoli JR, Paula RL, Assis GB, Figueiredo HC, ... & Martins FS. Evaluation of potential probiotics isolated from human milk and colostrum. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*. 2017;9(4):371-379.
39. Weaver GA, Bertino E, Grovslie A, Gebauer C, Milenovic RM, Arslanoglu S, ... & Moro GE. Recommendations for the establishment and operation of human milk banks in Europe: A consensus statement from the European Milk Bank Association (EMBA). *Frontiers in Pediatrics*. 2019;7:53.
40. Maffei D, Schanler RJ. Human milk is the feeding strategy to prevent necrotizing enterocolitis!. *Seminars in Perinatology*. 2017;41(1):36-40.
41. Fernandez L, Ruiz L, Jara J, Orgaz B, Rodríguez JM. Strategies for the Preservation, Restoration and Modulation of the Human Milk Microbiota. Implications for Human Milk Banks and Neonatal Intensive Care Units. *Frontiers in Microbiology*, 2018;9:1-13.
42. Salcedo J, Gormaz M, López-Mendoza MC, Nogarotto E, Silvestre D. Human milk bactericidal properties: Effect of lyophilization and relation to maternal factors and milk components. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2015;60(4): 527-532.
43. Zanella A, Silveira RC, Roesch LF, Corso AL, Dobbler PT, Mai V, Procianny RS. Influence of own mother's milk and different proportions of formula on intestinal microbiota of very preterm newborns. *PloS One*. 2019;14(5):e0217296.
44. Cacho NT, Harrison NA, Parker LA, Padgett KA, Lemas DJ, Marcial GE., ... & Lorca GL. Personalization of the microbiota of donor human milk with mother's own milk. *Frontiers in Microbiology*. 2017;8:1470.
45. Marín ML, Arroyo R, Jiménez E, Gómez A, Fernández L, Rodríguez JM. Cold storage of human milk: Effect on its bacterial composition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2009;49(3):343-348.
46. Lackey KA, Williams JE, Price WJ, Carrothers JM, Brooker SL, Shafii B, ... & McGuire MK. Comparison of commercially-available preservatives for maintaining the integrity of bacterial DNA in human milk. *Journal of Microbiological Methods*. 2017;141:73-81.
47. Martín V, Maldonado-Barragán A, Moles L, Rodríguez-Baños M, Campo RD, Fernández L, Rodríguez JM, Jiménez E. Sharing of bacterial strains between breast milk and infant feces. *Journal of Human Lactation*. 2012;28(1):36-44.
48. Schanche M, Avershina E, Dotterud C, Øien T, Storrø O, Johnsen R, Rudi K. High-resolution analyses of overlap in the microbiota between mothers and their children. *Current Microbiology*. 2015;71(2):283-290.
49. Solís G, de Los Reyes-Gavilan, CG, Fernández N, Margolles A, Gueimonde M. Establishment and development of lactic acid bacteria and bifidobacteria microbiota in breast-milk and the infant gut. *Anaerobe*. 2010;16(3):307-310.
50. Martín R, Heilig GHJ, Zoetendal EG, Smidt H, Rodríguez JM. Diversity of the Lactobacillus group in breast milk and vagina of healthy women and potential role in the colonization of the infant gut. *Journal of Applied Microbiology*. 2007;103(6):2638-2644.
51. Wang X, Lu H, Feng Z, Cao J, Fang C, Xu X, Zhao L, Shen J. Development of human breast milk microbiota-associated mice as a method to identify breast milk bacteria capable of colonizing gut. *Frontiers in Microbiology*. 2017;8:1242.
52. Bever CS, Rand AA, Nording M, Taft D, Kalanetra KM, Mills DA, ... & Hammock BD. Effects of triclosan in breast milk on the infant fecal microbiome. *Chemosphere*. 2018; 203:467-473.
53. Rodríguez JM. The origin of human milk bacteria: is there a bacterial entero-mammary pathway during late pregnancy and lactation?. *Advances in Nutrition: An International Review Journal*. 2014;5(6):779-784.
54. Martín R, Langa S, Reviriego C, Jiménez E, Marín ML, Xaus J, Fernández L, Rodríguez JM. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. *The Journal of Pediatrics*, 2003;143(6):754-758.
55. Marcobal A, Sonnenburg JL. Human milk oligosaccharide consumption by intestinal microbiota. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012;18(4):12-15.
56. De Leoz MLA, Kalanetra KM, Bokulich NA, Strum JS, Underwood MA, German JB, Mills DA, Lebrilla CB. Human milk glycomics and gut microbial genomics in infant feces show a correlation between human milk oligosaccharides and gut microbiota: a proof-of-concept study. *Journal of Proteome Research*. 2014;14(1):491-502.
57. Coppa GV, Bruni S, Morelli L, Soldi S, Gabrielli O. The first prebiotics in humans: Human milk oligosaccharides. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2004;38:80-83.
58. Castanys-Muñoz E, Martín MJ, Vazquez E. Building a beneficial microbiome from birth. *Advances in Nutrition: An International Review Journal*. 2016;7(2):323-330.
59. Kabaran, S. Anne Sütünün İmmün Sistem ve Mikrobiyota Üzerine Etkisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Nutrition and Diagnostics-Special Topics*. 2016; 2(2):7-11.
60. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. 2018 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, T.C. Cumhurbaşkanlığı Strateji ve Bütçe Başkanlığı ve TÜBİTAK. 2019; Ankara, Türkiye.
61. Yang I, Corwin EJ, Brennan PA, Jordan S, Murphy JR, & Dunlop A. The infant microbiome: Implications for infant health and neurocognitive development. *Nursing Research*. 2016;65(1):76.
62. Merter ÖS, Altay N. Effect of feeding fresh or frozen breast milk on the gut microbiota of premature infants: a prospective observational study. *Biol Res Nurs*. 2024;26(1):78-90.
63. Jordan S, Baker B, Dunn A, Edwards S, Ferranti E, Mutic AD, ... & Rodriguez J. Maternal-child microbiome: Specimen collection, storage and implications for research and practice. *Nursing Research*. 2017;66(2):175.

*Leyla Tümer**Sabire Gökçalp*

Kalitsal metabolik hastalıklar, çoğunlukla monogenik hastalıklar olup tüm metabolizmayı etkileyebilecek sorunlara yol açarlar. Biyokimyasal yollarda oluşan bozukluklar sonucu toksik metabolitlerin birikimi veya son ürünlerin eksikliği nedeniyle klinik bulgular ortaya çıkar. Karaciğer, santral sinir sistemi, böbrek ve kas-iskelet sistemi gibi çoklu organ sistemleri etkilenebilir. Bulguların ortaya çıkma yaşı, yenidoğan döneminden erişkin döneme kadar değişiklik göstermektedir. Bu hastalıkların tedavisinde özel diyet tedavileri, ilaç tedavileri, enzim replasman tedavileri ve günümüzde artık gen tedavileri de etkin olarak yer almaktadır¹. Kalitsal metabolik hastalıklara bağlı olarak biriken metabolitler çeşitli dokularda, vücut sıvılarında ve bağırsak mikrobiyotasında değişikliklere yol açar². Ayrıca hastalığa özel uygulanan diyetlerin de bağırsak mikrobiyotasını etkilediğini gösteren çalışmalar mevcuttur^{3,4}. Literatürde, kalitsal metabolik hastalıklar ve mikrobiyota ilişkisini gösteren veriler az sayıdadır ve mikrobiyotanın pek çok hastalıkla ilişkisinin gösterilmesi ile birlikte son dönemde ilgi çekici bir konu hâline gelmiştir. Bu bölümde çeşitli kalitsal metabolik hastalıkların etyolojisinde, takibinde ve tedavisinde mikrobiyotanın yeri tartışılacaktır.

Fenilketonüri, fenilalaninin tirozine yıkımını sağlayan fenilalanin hidroksilaz enziminin yetersizliği nedeniyle kanda fenilalanin yüksekliğine bağlı ortaya çıkan kalitsal metabolik bir hastalıktır. Ülkemizde sık görülmesi nedeniyle yenidoğan tarama programı dâhilindedir. Fenilketonüride, kanda artan fenilalanin nörotoksitete neden olmakta ve hastalarda nörolojik ve kognitif bozukluklar görülmektedir. Hastalığın tedavisinde öncelikle fenilalaninden kısıtlı diyet, düşük proteinli ürünler, fenilalanin içermeyen aminoasit takviyeleri ve ilaç tedavileri kullanılmaktadır⁵. Fenilketonüri hastalarının bağırsak mikrobiyotaları incelendiğinde *Clostridiales*, *Clostridiaceae*, *Coprococcus*, *Dorea*, *Erysipelotrichaceae*, *Lachnospira*, *Odoribacter*, *Ruminococcus*'ta azalma ile birlikte *Akkermansia*, *Lachnospiraceae*, *Peptostreptococcaceae* ve *Prevotella*'da artış gösterilmiştir. Ayrıca fenilketonüri hastalarında sağlam çocuklara kıyasla *Firmicutes/Bacteriodes* oranının düşük olduğu gösterilmiş olup bu durum disbiyozis lehine değerlendirilmiştir. Ancak özellikle *Akkermansia*'da görülen artış; hastalara uygulanan diyetin hastalığın bağırsak mikrobiyotasına olan direkt etkisini maskeleyip veya değiştirdiğini akla getirmektedir. Diğer yandan fenilalaninden kısıtlı diyetin sebzen ve lifden zengin akdeniz diyeti ile benzer olduğunu ve bağırsak mikrobiyotası üzerine olumlu etkisi olduğunu gösteren veriler de mevcuttur⁶. Ayrıca fenilketonüri hastalarının bağırsak mikrobiyota çeşitliliğinin azaldığı ve özellikle kısa zincirli yağ asitleri gibi mikrobiyal metabolitlerin azaldığı da gösterilmiştir^{7,8}. Son dönemde fenilketonüri hastalarının beslenmesinde glikomakro-

Kaynaklar

1. Ezgu, F., *Inborn Errors of Metabolism*. Adv Clin Chem, 2016. **73**: p. 195-250.
2. Kirby, T.O., et al., *Dysbiosis of the intestinal microbiome as a component of pathophysiology in the inborn errors of metabolism*. Mol Genet Metab, 2021. **132**(1): p. 1-10.
3. Montanari, C., et al., *Dysbiosis, Host Metabolism, and Non-communicable Diseases: Trialogue in the Inborn Errors of Metabolism*. Front Physiol, 2021. **12**: p. 716520.
4. Colonetti, K., L.F. Roesch, and I.V.D. Schwartz, *The microbiome and inborn errors of metabolism: Why we should look carefully at their interplay?* Genet Mol Biol, 2018. **41**(3): p. 515-532.
5. Blau, N., N. Shen, and C. Carducci, *Molecular genetics and diagnosis of phenylketonuria: state of the art*. Expert Rev Mol Diagn, 2014. **14**(6): p. 655-71.
6. Pinheiro de Oliveira, F., et al., *Phenylketonuria and Gut Microbiota: A Controlled Study Based on Next-Generation Sequencing*. PLoS One, 2016. **11**(6): p. e0157513.
7. Verduci, E., et al., *Nutrition, Microbiota and Role of Gut-Brain Axis in Subjects with Phenylketonuria (PKU): A Review*. Nutrients, 2020. **12**(11).
8. Scott, K.P., et al., *The influence of diet on the gut microbiota*. Pharmacol Res, 2013. **69**(1): p. 52-60.
9. Montanari, C., et al., *Glycomacropeptide Safety and Its Effect on Gut Microbiota in Patients with Phenylketonuria: A Pilot Study*. Nutrients, 2022. **14**(9).
10. Ubaldi, F., et al., *Systematic Review and Meta-Analysis of Dietary Interventions and Microbiome in Phenylketonuria*. Int J Mol Sci, 2023. **24**(24).
11. Daly, A., et al., *Casein glycomacropeptide in phenylketonuria: does it bring clinical benefit?* Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2024. **27**(1): p. 31-39.
12. Rackerby, B., et al., *Potential Prebiotic Properties of Whey Protein and Glycomacropeptide in Gut Microbiome*. Food Sci Anim Resour, 2024. **44**(2): p. 299-308.
13. Reichardt, N., et al., *Phylogenetic distribution of three pathways for propionate production within the human gut microbiota*. ISME J, 2014. **8**(6): p. 1323-35.
14. Leonard, J.V., *Stable isotope studies in propionic and methylmalonic acidemia*. Eur J Pediatr, 1997. **156 Suppl 1**: p. S67-9.
15. Tims, S., et al., *Altered gut microbiome diversity and function in patients with propionic acidemia*. Mol Genet Metab, 2022. **137**(3): p. 308-322.
16. Miller, M.J., et al., *Chronic Oral L-Carnitine Supplementation Drives Marked Plasma TMAO Elevations in Patients with Organic Acidemias Despite Dietary Meat Restrictions*. JIMD Rep, 2016. **30**: p. 39-44.
17. Koeth, R.A., et al., *Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis*. Nat Med, 2013. **19**(5): p. 576-85.
18. Khan, I., et al., *Alteration of Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease (IBD): Cause or Consequence? IBD Treatment Targeting the Gut Microbiome*. Pathogens, 2019. **8**(3).
19. Mardini, H.E. and A.Y. Grigorian, *Probiotic mix VSL#3 is effective adjunctive therapy for mild to moderately active ulcerative colitis: a meta-analysis*. Inflamm Bowel Dis, 2014. **20**(9): p. 1562-7.
20. Colonetti, K., et al., *Correction: Hepatic glycogen storage diseases are associated to microbial dysbiosis*. PLoS One, 2019. **14**(6): p. e0218254.
21. Ceccarani, C., et al., *Proteobacteria Overgrowth and Butyrate-Producing Taxa Depletion in the Gut Microbiota of Glycogen Storage Disease Type 1 Patients*. Metabolites, 2020. **10**(4).
22. Gokalp, S., et al., *Intestinal microbiota composition of children with glycogen storage Type 1 patients*. Eur J Clin Nutr, 2024. **78**(5): p. 407-412.
23. Rizowy, G.M., et al., *Is the gut microbiota dysbiotic in patients with classical homocystinuria?* Biochimie, 2020. **173**: p. 3-11.
24. De Angelis, M., et al., *Fecal microbiota and metabolome of children with autism and pervasive developmental disorder not otherwise specified*. PLoS One, 2013. **8**(10): p. e76993.
25. Ma, S., et al., *Association of gut microbiota composition and function with an aged rat model of senile osteoporosis using 16S rRNA and metagenomic sequencing analysis*. Aging (Albany NY), 2020. **12**(11): p. 10795-10808.

Gülfem Terek Ece

Tanı yöntemlerindeki gelişmeler, yeni nesil sekanslama yöntemleri mikrobiyota alanında her geçen gün yeni çalışmalar yapılmasına ve birçok hastalık/hastalık grupları ile ilişkilendirilmesine sebep olmuştur. Bu ilişkilendirmelerle birlikte mikrobiyotayı etkileyen faktörler de en çok çalışılan konular arasında yerini almıştır.

2007 yılında 300 gönüllü ile başlatılan insan mikrobiyom projesi ile insan vücudundaki tüm mikroorganizmaları belirlemek, insan mikrobiyom değişikliklerinin hastalıklarla ilişkilendirilip ilişkilendirilemeyeceğini araştırmak hedeflenmiştir. Bu proje deri, gastrointestinal yolak, oral kavite, solunum mukozaları, ürogenital sistem gibi geniş yüzeylere yerleşmiş en az 5000 filogenetik bakteri çeşidinin tanımlanmasına imkân sağlamıştır.¹

Kabaca insan vücudundaki hücrelerin 10 katı kadar bakteri bulunduğu bilinmektedir.² Mikrobiyotanın büyük kısmı başta sindirim sistemi olmak üzere deri, genitoüriner sistem ve solunum sisteminde kolonize olmuştur. Bakterilerin başlıca bulunduğu yer bağırsak olması nedeniyle intestinal mikrobiyota üzerinde daha fazla araştırma yapılmaktadır.^{3,4}

Bağırsak mikrobiyotası son derece dinamik yapıdadır. Doğumdan sonra farklılaşmaya başlayarak yaklaşık 2,5 yaş civarında erişkin benzeri çeşitliliğe sahip olur. Yapılan çalışmalar farklı coğrafik bölgelerde yaşayan toplumların yanında yaşam stilinden antibiyotiklere maruziyete; doğum şekline göre çevresel faktörlere kadar birçok faktörün bu dinamik yapıya etki ettiğini göstermektedir.

Günümüzde teknolojinin yaşamın her alanına girmesi, yaşam biçimi ve beslenme tarzındaki değişikliklerle birlikte özellikle sanayi toplumlarının birçok çevresel etkene maruziyeti mikrobiyotayı doğrudan ya da dolaylı yoldan etkilemektedir. Bu bölümde mikrobiyotayı etkileyen çevresel faktörler incelenecektir.

Beslenme

Beslenme tüm toplumların sağlığı üzerine doğrudan ya da dolaylı etkileri olan faktörlerin başında gelmektedir. Beslenmenin mikrobiyota üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla birçok çalışma yapılmaktadır.

Coğrafi değişikliklerin mikrobiyotaya etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda posa ve bitkisel protein ağırlıklı beslenen Afrikalı çocukların bağırsak mikrobiyotasının içeriği hayvansal kaynaklı protein ve yağ ağırlıklı beslenen İtalyan çocuklarınkinden daha zengin bulunmuştur. Çalışma so-

Hava Kirliliği

Hava kirliliği dünya çapında bir çevre kirliliği sorunudur. Sulfur oksitler (SO₂), nitrogen oksitler (NO & NO₂), uçucu organik maddeler (VOS) ve carbon monoksit (CO) sık görülen gaz kontaminantlardır.⁵⁴ Hava kirliliği barsak mikrobiyota kompozisyonunu bozduğu özellikle *Firmicute*'lerin türlerinde azalmaya yol açtığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu durum ayrıca inflamatuvar hastalıklarla da ilişkilendirilmektedir.⁵⁰ Hayvan çalışmalarında özellikle *Bacteroidetes*, *Firmicutes* ve *Verrucomicrobia* içeriğini değiştirmektedir. Bu durum butirat konsantrasyonunu azaltmakta ve intestinal bariyerin bozulmasına yol açmaktadır.⁵¹

D Vitamini

Vitamin D cathelicidin and DEFB4 (defensin, beta 4) transkripsiyonunu etkileyerek barsak mikrobiyomunu etkileyebilir. Vitamin D eksikliğinin barsak mikrobiyom disbiyosizine ve ciddi kolite yol açtığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır.⁵²

Stres

Stres bağırsak bakterileri üzerinden sağlığımızı etkilemektedir. Stres özellikle barsak geçirgenliğini arttırmakta ve disbiyozise yol açmaktadır. Stres ayrıca inflamatuvar süreç gelişime yol açmaktadır. Özellikle askeri birliklerde yapılan çalışmalarda barsak kompozisyonunun eğitim koşulları ile değiştiği bildirilmiştir.⁵³

Kaynaklar

1. Ding T, Schloss PD. Dynamics and associations of microbial community types across the human body. *Nature*. 2014 May 15;509(7500):357-60.1.
2. Aslan F., Altındış M. İnsan Mikrobiyom Projesi, Mikrobiyotanın Geleceği ve Kişiyeye Özel TıpUygulamaları. *J Biotechnol and Strategic Health Res*. 2017;1 (Specialissue): 1-6.
3. Kolling G., Wu M., Guerrant R. L. (2012). Enteric pathogens through life stages. *Front. Cell. Inf. Microbio*. 2:114 10.3389/fcimb.2012.00114 <https://doi.org/10.3389/fcimb.2012.00114>
4. Ottman N., Smidt H., de Vos W. M., Belzer C. (2012). The function of our microbiota: who is out there and what do they do? *Front. Cell. Inf. Microbio*. 2:104 10.3389/fcimb.2012.00104 <https://doi.org/10.3389/fcimb.2012.00104>
5. Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology*. 2009;136(1):65-80.
6. Urbaniak C, Angelini M, Gloor GB, Reid G. Human milk microbiota profiles in relation to birthing method, gestation and infant gender. *Microbiome*. 2016 Jan 6;4:1.
8. Kim DH. Gut Microbiota-Mediated Drug-Antibiotic Interactions. *Drug Metab Dispos*. 2015 Oct;43(10):1581-9
7. Jernberg, C. et al. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J*. 2007; 1: 56-66
9. Ferrer M, Méndez-García C, Rojo D, Barbas C, Moya A. Antibiotic use and microbiome function *Biochem Pharmacol*. 2017 Jun 15;134:114-126
10. Panda S, El khader I, Casellas F, López Vivancos J, García Cors M, Santiago A, Cuenca S, Guarner F, Manichanh C. Short-term effect of antibiotics on human gut microbiota. *PLoS One*. 2014 Apr 18;9(4):e95476
11. Ladirat SE, Schols HA, Nauta A, Schoterman MH, Keijser BJ, Montijn RC, Gruppen H, Schuren FH. *High-throughput analysis* of the impact of antibiotics on the human intestinal microbiota composition. *J Microbiol Methods*. 2013 Mar;92(3):387-97.
12. Liao X, Li B, Zou R, Dai Y, Xie S, Yuan B. Biodegradation of antibiotic ciprofl oxacin: pathways, influential factors, and bacterial community structure. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2016 Apr;23(8):7911-8.
13. Raymond F, Ouameur AA, Déraspe M, Iqbal N, Gingras H, Dridi B, Leprohon P, Plante PL, Giroux R, Bérubé È, Frenette J, Boudreau DK, Simard JL, Chabot I, Domingo MC, Trottier S, Boissinot M, Huletsky A, Roy PH, Ouellette M, Bergeron

- MG, Corbeil J. The initial state of the human gut microbiome determines its reshaping by antibiotics. *ISME J.* 2016 Mar;10(3):707-20
14. Iapichino G, Callegari ML, Marzorati S, Cigada M, Corbella D, Ferrari S, Morelli L. Impact of antibiotics on the gut microbiota of critically ill patients. *J Med Microbiol.* 2008 Aug;57(Pt 8):1007-14.
 15. O'Sullivan O, Coakley M, Lakshminarayanan B, Conde S, Claesson MJ, Cusack S, Fitzgerald AP, O'Toole PW, Stanton C, Ross RP; ELDERMET Consortium. Alterations in intestinal microbiota of elderly Irish subjects post-antibiotic therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2013 Jan;68(1):214-21
 16. Bazett M. et al. 2016 Streptomycin treatment alters the intestinal microbiome, pulmonary T cell profile and airway hyperresponsiveness in a cystic fibrosis mouse model *Scientific Reports* 6, Article number: 19189 (2016)
 17. Buffie C. et al Precision microbiome reconstitution restores bile acid mediated resistance to *Clostridium difficile* *Nature* 517, 205-208 (08 Jan 2015)
 18. Candon et al 2015 Antibiotics in Early Life Alter the Gut Microbiome and Increase Disease Incidence in a Spontaneous Mouse Model of Autoimmune Insulin-Dependent Diabetes <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125448>
 19. Hou K, Wu ZX, Chen XY. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy* (2022) 7:135
 20. Bhattacharya, P., Welch, A.H., Stollenwerk, K.G., McLaughlin, M.J., Bundschuh, J., Panaullah, G. Arsenic in the environment: biology and chemistry. *Sci.Total Environ.* 2207; 379:109e120.
 21. Alghasham, A., Salem, T.A., Meki, A.-R.M., 2013. Effect of cadmium-polluted water on plasma levels of tumor necrosis factor- α , interleukin-6 and oxidative status biomarkers in rats: protective effect of curcumin. *Food Chem. Toxicol.* 2013; 59:160e164.
 22. Beier, E.E., Holz, J.D., Sheu, T.J., Puzas, J.E., 2016. Elevated lifetime lead exposure impedes osteoclast activity and produces an increase in bone mass in adolescent mice. *Toxicol. Sci.* 149, 277e288.
 23. Yuanxiang j. et al. Effects of environmental pollutants on gut microbiota *Environmental Pollution* Volume 222, March 2017, Pages 1-9
 24. Van de Wiele et al., 2004. Human Colon Microbiota Transform Polycyclic Aromatic Hydrocarbons to Estrogenic Metabolites *Environmental Health Perspectives* Vol. 113, No. 1 Cited by: 74
 25. Nasuti et al., 2015 Changes on fecal microbiota in rats exposed to permethrin during postnatal development *Environmental Science and Pollution Research* June 2016, Volume 23, Issue 11, pp 10930-10937
 26. Qian L. et al. Organochloride pesticides modulated gut microbiota and influenced bile acid metabolism in mice *Environmental Pollution* Volume 226, July 2017, Pages 268-276
 27. Joly C. et al. Impact of chronic exposure to low doses of chlorpyrifos on the intestinal microbiota in the Simulator of the Human Intestinal Microbial Ecosystem (SHIME®) and in the rat *Environmental Science and Pollution Research* May 2013, Volume 20, Issue 5, pp 2726-2734
 28. Williams et al Effects of subchronic exposure of silver nanoparticles on intestinal microbiota and gut-associated immune responses in the ileum of Sprague-Dawley rats. *Nanotoxicology.* 2015 May;9(3):279-89. doi: 10.3109/17435390.2014.921346. Epub 2014 May 30
 29. Suez J. et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature.* 2014 Oct 9;514(7521):181-6. doi: 10.1038/nature13793. Epub 2014 Sep 17.
 30. Palmnäs MS, Cowan TE, Bomhof MR, Su J, Reimer RA, Vogel HJ, Hittel DS, Shearer J. Low-dose aspartame consumption differentially affects gut microbiota-host metabolic interactions in the diet-induced obese rat. *PLoS One.* 2014; 14: 9(10)
 31. Daly K, Darby AC, Hall N, Nau A, Bravo D, Shirazi-Beechey SP. Dietary supplementation with lactose or artificial sweetener enhances swine gut Lactobacillus population abundance. *Br J Nutr.* 2014; 111 Suppl 1: 30-5
 32. Abou-Donia MB, El-Masry EM, Abdel-Rahman AA, McLendon RE, Schiffman SS. Splenda alters gut microflora and increases intestinal p-glycoprotein and cytochrome p-450 in male rats, *J Toxicol Environ Health A.* 2008; 71(21): 1415-1429.
 33. Tamura M, Hoshi C, Hori S. Xylitol affects the intestinal microbiota and metabolism of daidzein in adult male mice. *Int J Mol Sci.* 2013;14: 23993-24007.
 34. Sarmiento-Rubiano LA, Zúñiga M, Pérez-Martínez G, Yebra MJ. Dietary supplementation with sorbitol results in selective enrichment of lactobacilli in rat intestine. *Res Microbiol.* 2007; 158(8-9): 694-701.
 35. Arrigoni E, Brouns F, Amadó R. Human gut microbiota does not ferment erythritol. *Br J Nutr.* 2005; 94: 643- 646.
 36. Chassaing B Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature.* 2015 Mar 5;519(7541):92-6. doi: 10.1038/nature14232. Epub 2015 Feb 25

37. Feng ZM, Li TJ, Wu L, Xiao DF, Blachier F, Yin YL. Monosodium L-Glutamate and dietary fat differently modify the composition of the intestinal microbiota in growing pigs. *Obes Facts*. 2015; 8(2): 87-100.
38. Yousaf MS, Boroojeni GF, Vahjen W, Männer K, Hafeez A, Ur-Rehman H, Keller S, Peris S, Zentek J. Encapsulated benzoic acid supplementation in broiler diets influences gut bacterial composition and activity. *British Poultry Science*. 2017; 58:2, 122-131.
39. McFadzean R. Exercise can help modulate human gut microbiota. Boulder, Co: University of Colorado; 2014.
40. Lambert JE, Myslicki JP, Bomhof MR, Belke DD, Shearer J, Reimer RA. Exercise training modifies gut microbiota in normal and diabetic mice. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2015;40:749-52
41. Evans CC, LePard KJ, Kwak JW, Stancukas MC, Laskowski S, Dougherty J, et al. Exercise prevents weight gain and alters the gut microbiota in a mouse model of high fat diet-induced obesity. *PLoS One*. 2014;9(3):e92193.
42. McFadzean R. Exercise can help modulate human gut microbiota. Boulder, Co: University of Colorado; 2014.
43. Cerda et al B, Gut Microbiota Modification Another Piece in the Puzzle of the Benefits of Physical Exercise in Health? *Front Physiol*. 2016;18(7):51. 4
44. Ahn J, Hayes RB. Environmental Influences on the Human Microbiome and Implications for Noncommunicable Disease *Annu Rev Public Health*. PMC 2021 December 03.
45. Nociti FH Jr., Casati MZ, Duarte PM. 2015. Current perspective of the impact of smoking on the progression and treatment of periodontitis. *Periodontol*. 2000 67:187-210)
46. Savin Z, Kivity S, Yonath H, Yehuda S. 2018. Smoking and the intestinal microbiome. *Arch. Microbiol*. 200:677-84.
47. Marttila E, Bowyer P, Sanglard D, Uittamo J, Kaihovaara P, et al. Fermentative 2-carbon metabolism produces carcinogenic levels of acetaldehyde in *Candida albicans*. *Mol. Oral Microbiol*. 2013;28:281-9.
48. Jabbour Z, do Nascimento C, dos Santos Kotake BG, El-Hâkim M, Henderson JE, de Albuquerque RF Jr. 2013. Assessing the oral microbiota of healthy and alcohol-treated rats using whole-genome DNA probes from human bacteria. *Arch. Oral Biol*. 2013; 58:317-23
49. Engen PA, Green SJ, Voigt RM, Forsyth CB, Keshavarzian A. The gastrointestinal microbiome: alcohol effects on the composition of intestinal microbiota. *Alcohol Res* 2015.; 37:223-36
50. Valles Y, Francino M. Air Pollution, Early Life Microbiome, and Development *Curr Envir Health Rpt* (2018) 5:512-521).
51. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J et al. Host-gut microbiota metabolic interactions *Science*, 2012; vol. 336, article 12627
52. Tabatabaeizadeh SA et al Vitamin D, the gut microbiome and inflammatory bowel disease. *J Res Med Sci*. 2018; 23: 75.
53. Karl JP et al. Effects of Psychological, Environmental and Physical Stressors on the Gut Microbiota. *Front. Microbiol*. 9:2013. doi. 10.3389/fmicb.2018.02013
54. Bhardwaj G, Riadi Y, Afzal M. et al. The hidden threat: Environmental toxins and their effects on gut microbiota *Pathology - Research and Practice* 2024;(255)155-173.

BÖLÜM A19

ANTİBİYOTİK KULLANIMI VE MİKROBİYOTA

Serap Süzük Yıldız

Giriş

Son yıllarda bireysel farklılıkların var olmasına rağmen sağlıklı olma durumu ile mikrobiyota arasındaki ilişkiyi ortaya koymaya yönelik metagenomik çalışmaların sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Özellikle kültür bağımsız teknolojilerin gelişmesi mikrobiyoya ile ilgili bildiğimiz birçok bilgiye ışık tutmuştur. En çok çalışılan konulardan biri de antibiyotik kullanımı ile mikrobiyota arasındaki ilişkileri ortaya koymaya yönelik çalışmalardır. Bağırsak mikrobiyotasının, sağlığın korunmasından iyileştirilmesine kadar önemli bir rol oynadığı artık bilinmektedir. Bağırsak mikrobiyotasının gelişimine etki eden en önemli faktörler Şekil 1’de özetlenmiştir. Kritik hastalıkların ve bu hastalıklarda kişiye uygulanan bazı zorunlu müdahalelerin mikrobiyom üzerinde zararlı kabul edilebilecek etkileri vardır.



Şekil 1. Bağırsak mikrobiyotası üzerine etki eden faktörler

Antibiyotikler enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılan hayat kurtarıcı ilaçlardır. Ancak bu ilaçlar hedefteki patojen mikroorganizmalardan başka, mikrobiyotamızdaki pek çok mikroorga-

uygulanması antibiyotik kullanımı için kısıtlayıcı bir faktör olabilir. Bu yönde geliştirilecek politikaların uygulanması, yaygınlaştırılması ve içselleştirilmesi gerekmektedir.

Kısa Süreli Etkiler

Kommensal bakterilerin kolonizasyonunda azalma
Mikrobiyota yapısında değişimler
Metabolizma ve besin maddelerinin emiliminde bozukluklar
Maya (*S. cerevisiae*) ve/veya *C. difficile*'nin miktarında artma
Enfeksiyonlara karşı yatkınlıkta artma

Uzun Süreli Etkiler

Bağırsak mikrobiyotasında antibiyotik direnç genlerinin kalıcılığı
Tekrarlayan *C. difficile* enfeksiyonları
Mikrobiyal çeşitlilikte azalma ve bazı taksonların kaybı

Kaynaklar

1. Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. *N Engl J Med* 2016; 375: 2369-79.
2. McDonald D, Ackermann G, Khailova L et al. Extreme dysbiosis of the microbiome in critical illness. *mSphere* 2016; 4: e00199-16.
3. Miller WD, Keskey R, Alverdy JC. Sepsis and the Microbiome: A Vicious Cycle. *J Infect Dis.* 2021;223(12 Suppl 2):S264-S269. doi: 10.1093/infdis/jiaa682.
4. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43: 304-77.
5. Zimmermann P, Curtis N. The effect of antibiotics on the composition of the intestinal microbiota - a systematic review. *J Infect* 2019; 4453(19): 30318-4.
6. Ianiro G, Tilg H, Gasbarrini A. Antibiotics as deep modulators of gut microbiota: between good and evil. *Gut* 2016; 65: 1906-15.
7. Blaser MJ. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. *Science* 2016; 352: 544-5.
8. Patangia DV, Anthony Ryan C, Dempsey E, Paul Ross R, Stanton C. Impact of antibiotics on the human microbiome and consequences for host health. *Microbiologyopen.* 2022;11(1):e1260. doi: 10.1002/mbo3.1260.
9. Buffie CG, Pamer EG. Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens. *Nat Rev Immunol* 2013; 13: 790-801.
10. Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA et al. Antibiotic usage and risk of colonization and infection with antibiotic-resistant bacteria: a hospital population-based study. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 4264-9.
11. DiNubile MJ, Chow JW, Satishchandran V et al. Acquisition of resistant bowel flora during a double-blind randomized clinical trial of ertapenem versus piperacillin-tazobactam therapy for intraabdominal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 3217-21.
12. Ramirez J, Guarner F, Bustos Fernandez L, Maruy A, Sdepanian VL, Cohen H. Antibiotics as Major Disruptors of Gut Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:572912. doi: 10.3389/fcimb.2020.572912.
13. Pamer EG. Resurrecting the intestinal microbiota to combat antibiotic-resistant pathogens. *Science* 2016; 352: 535-8.
14. Brandl K, Plitas G, Mihu CN et al. Vancomycin-resistant enterococci exploit antibiotic-induced innate immune deficits. *Nature* 2008; 455: 804-7.
15. Malik U, Armstrong D, Ashworth M et al. Association between prior antibiotic therapy and subsequent risk of community-acquired infections: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73: 287-96.
16. Prescott HC, Dickson RP, Rogers MAM et al. Hospitalization type and subsequent severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 581-8.

17. Haak BW, Levi M, Wiersinga WJ. Microbiota-targeted therapies on the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2017; 23: 167-74.
18. Haak BW, Wiersinga WJ. The role of the gut microbiota in sepsis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 135-43.
19. Maier L, Pruteanu M, Kuhn M et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature* 2018; 555: 623-8.
20. Panda S, El khader I, Casellas F, et al. Short-term effect of antibiotics on human gut microbiota. *PLoS One* 2014; 9: e95476.
21. Perez-Lopez A, Behnsen J, Nuccio SP, Raffatellu M. Mucosal immunity to pathogenic intestinal bacteria. *Nat Rev Immunol* 2016; 16:135-48.
22. Schubert AM, Sinani H, Schloss PD. Antibiotic-induced alterations of the murine gut microbiota and subsequent effects on colonization resistance against *Clostridium difficile*. *MBio* 2015; 6: e00974.
23. Sekirov I, Tam NM, Jogova M, et al. Antibiotic-induced perturbations of the intestinal microbiota alter host susceptibility to enteric infection. *Infect Immun* 2008; 76: 4726-36.
24. Modi SR, Collins JJ, Relman DA. Antibiotics and the gut microbiota. *J Clin Invest* 2014; 124: 4212-8.
25. Yildiz SS, Yalinay M, Karakan T. Bismuth-based quadruple *Helicobacter pylori* eradication regimen alters the composition of gut microbiota. *Infez Med* 2018; 26(2): 115-121.
26. Rudhomme M, Attaiach L, Sanchez G, et al. Antibiotic stress induces genetic transformability in the human pathogen *Streptococcus pneumoniae*. *Science* 2006; 313: 89-92.
27. Gipponi M, Sciuotto C, Accornero L, et al. Assessing modifications of the intestinal bacterial flora inpatients on long-term oral treatment with bacampicillin or amoxicillin: a random study. *Chemioterapia* 1985; 4: 214-7.
28. Nord CE, Sillerström E, Wahlund E. Effect of tigecycline on normal oropharyngeal and intestinal microflora. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 3375-80.
29. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, et al. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J* 2007; 1: 56-66.
30. Jakobsson HE, Jernberg C, Andersson AF, et al. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. *PLoS One* 2010; 5: e9836.
31. Gibson MK, Wang B, Ahmadi S, et al. Developmental dynamics of the preterm infant gut microbiota and antibiotic resistance. *Nat Microbiol* 2016; 1: 16024-43.
32. McFarland LV. Use of probiotics to correct dysbiosis of normal microbiota following disease or disruptive events: a systematic review. *BMJ Open* 2014; 4: e005047.
33. Ng KM, Aranda-Diaz A, Tropini C, et al. Recovery of the Gut Microbiota after Antibiotics Depends on Host Diet, Community Context, and Environmental Reservoirs. *Cell Host Microbe* 2019; 26(5): 650-65
34. Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108 Suppl 1: 4554-61.
35. Hill DA, Hoffmann C, Abt MC, et al. Metagenomic analyses reveal antibiotic-induced temporal and spatial changes in intestinal microbiota with associated alterations in immune cell homeostasis. *Mucosal Immunol* 2010; 3: 148-58.
36. Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, et al. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol* 2008; 6: e280.
37. Yin J, M P, Wang S, et al: Different dynamic patterns of β -lactams, quinolones, glycopeptides and macrolides on mouse gut microbial diversity. *PLoS One* 2015; 10: e0126712.
38. Löfmark S, Jernberg C, Jansson JK, et al. Clindamycin-induced enrichment and long-term metronidazole treatment for prevention of term persistence of resistant *Bacteroides spp* and resistance genes. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 1160-7.
39. Nyberg SD, Osterblad M, Hakanen AJ, et al. Long-term antimicrobial resistance in *Escherichia coli* from human intestinal microbiota after ^[11]administration of clindamycin. *Scand J Infect Dis* 2007; 39: 514-20.
40. Almeida R, Gerbaba T, Petrof EO. Recurrent *Clostridium difficile* infection and the microbiome. *J Gastroenterol* 2015; 51: 1-10.

41. Sullivan A, Edlund C, Nord CE. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet Infect Dis* 2001; 1: 101-14.
42. Ubeda C, Pamer EG: Antibiotics, microbiota, and immune defense. *Trends Immunol* 2012; 33:459-66.
43. Adamsson I, Nord CE, Lundquist P, et al. Comparative effects of omeprazole, amoxicillin plus metronidazole versus omeprazole, clarithromycin plus metronidazole on the oral, gastric and intestinal micro flora in *Helicobacter pylori*-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44: 629-40.
44. Bhalodi AA, van Engelen TSR, Virk HS, et al. Impact of antimicrobial therapy on the gut microbiome. *J Antimicrob Chemother* 2019; 74 (1): 6-15.
45. Kundrapu S, Sunkesula VCK, Jury LA, et al. Do piperacillin/tazobactam and other antibiotics with inhibitory activity against *Clostridium difficile* reduce the risk for acquisition of *C. difficile* colonization? *BMC Infect Dis* 2016; 16: 159-66.
46. Ba'cher K, Schaeffer M, Lode H et al. Multiple dose pharmacokinetics, safety, and effects on faecal microflora, of cefepime in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother* 1992; 30: 365-75.
47. Kemmerich B, Warns H, Lode H et al. Multiple dose pharmacokinetics of ceftazidime and its influence on fecal flora. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 24: 333-8.
48. Knothe H, Dette GA, Shah PM. Impact of injectable cephalosporins on the gastrointestinal microflora: observations in healthy volunteers and hospitalized patients. *Infection* 1985; 13(1): 129-33.
49. Meletiadis J, Turlej-Rogacka A, Lerner A et al. Amplification of antimicrobial resistance in gut flora of patients treated with ceftriaxone. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61: e00473-17.
50. de Lastours V, Goulenok T, Guérin F et al. Ceftriaxone promotes the emergence of AmpC-over producing Enterobacteriaceae in gut microbiota from hospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2018; 37: 417-21.
51. Palleja A, Mikkelsen KH, Forslund SK, et al. Recovery of gut microbiota of healthy adults following antibiotic exposure. *Nat Microbiol* 2018; 3:1255-1265.
52. Props R, Kerckhof FM, Rubbens P, De Vriete J, Hernandez Sana-bria E et al. Absolute quantification of microbial taxon abundances. *ISME J* 2017; 11:584-587.
53. Pletz MWR, Rau M, Bulitta J, et al. Ertapenem pharmacokinetics and impact on intestinal microflora, in comparison to those of ceftriaxone, after multiple dosing in male and female volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 3765-72.
54. Stewardson AJ, Gaia N, Francois P, et al. Collateral damage from oral ciprofloxacin versus nitrofurantoin in outpatients with urinary tract infections: a culture-free analysis of gut microbiota. *Clin Microbiol Infect.* 2015; 344: e341.
55. Borzio M, Salerno F, Saudelli M et al. Efficacy of oral ciprofloxacin as selective intestinal decontaminant in cirrhosis. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997; 29: 262-6.
56. Edlund C, Sjöstedt S, Nord CE. Comparative effects of levofloxacin and ofloxacin on the normal oral and intestinal microflora. *Scand J Infect Dis* 1997; 29: 383-6.
57. Edlund C, Beyer G, Hiemer-Bau M et al. Comparative effects of moxifloxacin and clarithromycin on the normal intestinal microflora. *Scand J Infect Dis* 2000; 32: 81-5.
58. Björnsson E, Cederborg A, Akvist A, et al. Intestinal permeability and bacterial growth of the small bowel in patients with primary sclerosing cholangitis. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 1090-4.
59. Tabibian JH, Weeding E, Jorgensen RA, et al. Randomised clinical trial: vancomycin or metronidazole in patients with primary sclerosing cholangitis - 82 a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37:604-12.
60. Dik VK, van Oijen MG, Smeets HM, et al. Frequent use of antibiotics is associated with colorectal cancer risk: results of a nested case-control study. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 255-64.
61. Yıldız SS, Öztaş D. The bridge between antibiotic use and obesity: Is it a microbiota? *Turk Hij Den Biyol Derg* 2019; 76(1): 99-108.
62. Butaye P, Devriese LA, Haesebrouck F. Antimicrobial growth promoters used in animal feed: effects of less well known antibiotics on gram-positive bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16: 175-88.
63. Bailey LC, Forrest CB, Zhang P, et al. Association of antibiotics in infancy with early childhood obesity. *JAMA Pediatr* 2014; 68: 1063-9.

64. Spees AM, Wangdi T, Lopez CA, et al. Streptomycin-induced inflammation enhances *Escherichia coli* gut colonization through nitrate respiration. *MBio* 2013; 4: e00430-13.
65. Winter SE, Winter MG, Xavier MN, et al. Host-derived nitrate boosts growth of *E. coli* in the inflamed gut. *Science* 2013; 339: 708-11.
66. Yoon MY, Yoon SS. Disruption of the Gut Ecosystem by Antibiotics. *Yonsei Med J* 2018; 59(1): 4-12.
67. Garcia-Gutierrez E, Mayer M, Cotter PD, et al. Gut microbiota as a source of novel antimicrobials. *Gut Microbes* 2019; 10(1): 1-21.

Doğukan Yılmaz

Vücudun dış dünyaya açılan kapısı olan oral kavite, yaklaşık 215 cm²'lik bir yüzey alanına sahiptir. Bu alan; bakteri, ark, fungus ve virüslerin bulunduğu, içerik olarak insan vücudunun en zengin mikrobiyal yaşam alanlarından birini oluşturur¹. Bakteriler, oral mikrobiyotadaki en yoğun taksonomik gruptur ve kolonizasyonları postpartum periyotta başlar. Oral kavitede bulunan bakterilerin yarısından azının aerobik mikrobiyolojik metotlarla kültüre edilebildiği ve yaklaşık 500 ila 700 türün bulunduğu tahmin edilmektedir². Doğumla beraber *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Fusobacteria*, *Spirochaetes* grupları baskın olarak izole edilir. Daimi dişlenmeyle beraber gram (-) anaerobik bakteri türlerinin sayısında artış gözlenir³. Oral mikrobiyota, kişiden kişiye hatta aynı bireyde, ağız içerisindeki farklı bölgelerde değişiklikler gösterir. Bu farklılık ve dinamik ilişkiyi anlamak açısından oral kavite morfolojik ve fizyolojik olarak farklı ekosistemlerde incelenebilir⁴. Gelişim devam ettikçe oral kavitede farklı habitatlar gelişmeye başlar. Değişik anatomik, fizyolojik yapılar, oksijen miktarı, besin içeriği, ısı ve konak bağışıklık yanıtının etkisine göre bu habitatlarda bazı mikroorganizma grupları daha baskın gözlenir⁵. Oral mikrobiyotanın bir habitatı tercih etmesindeki en önemli özellik, belirli bir alanın yüzeysel dokusunun; oral mukosa gibi yumuşak dokular veya diş minesi gibi sert dokulardan oluşup oluşmadığıdır⁶. Oral mikrobiyotanın gelişimi, süt dişlerinin sürme döneminin sonunda gerekli olgunluğa ulaşır⁷. Mantar ve virüs gibi oral mikrobiyotanın diğer elemanlarının ise ağız içinde daha geç yaşlarda izole edildiği gösterilmiştir. Bu organizmaların daha çok oral kavite ile ilişkili burun boşluğu, sinüs, yutak gibi bölgelerden oral kaviteye ulaşım yaptığı düşünülmektedir⁸. Ağız içi, devamlı olarak kıvamlı bir sıvı olan salya ve dişeti oluğu sıvısı adı verilen sıvıların etkisi altındadır. Oral mikrobiyotayı oluşturan toplulukları etkileyen bir başka özellik de yüzey anatomisinden bağımsız olarak bölgenin tükürük bezlerine yakınlığı ve ilişkisidir⁹. Salyanın yapısı, akış hızı ve pH gibi biyokimyasal özellikleri mikrobiyal kolonizasyonu direkt etkileyebilmektedir¹⁰. Salyanın her mililitresinde yaklaşık 1,4x10⁸ CFU bakteri bulunmaktadır⁹. Çoğunluk olarak *Actinobacteria*, *Bacteroides*, *Firmicutes*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, *Spirochaetes* ve TM7 filumları bulunmaktadır¹¹. Zengin mikrobiyal içeriği ile salya mikrobiyotası; çürük, periodontitis, oral skuamöz hücreli karsinom, pankreas kanseri gibi ağız içi ve dışı sistemik hastalık ve durumların teşhisinde önemli bir materyal olarak kullanılabilir¹¹. Oral anatomik bölgelere göre en çok izole edilen bakteri grupları Şekil 1'de kısaca özetlenmiştir.

jeneratif hastalıklara sahip bireylerde gerek duyuşal gerek motor fonksiyonlardaki azalmaya bağlı olarak oral hijyen kötüleşmekte ve bu durum da oral mikrobiyotada disbiyozisi tetiklemektedir. Periodontal tedavinin Alzheimer'a etkisini inceleyen başka bir çalışmada ise tedavi sonrası manyetik rezonans görüntü tekniği ile yapılan incelemede Alzheimer ilişkili beyin atrofisinde önemli iyileşmeler bildirilmiştir¹⁰⁰.

Oral Mikrobiyota Odaklı Tedaviler ve Gelecek Beklentileri

Son yıllarda mikrobiyotanın insan sağlığı üzerindeki etki ve önemi anlaşıldıkça, hastalıkların tedavisinde mikroorganizmaları yok etmekten ziyade onlardan faydalanma stratejisi önem kazanmaya başlamıştır. Teknolojideki gelişmeler ile oral kaviteye biyosensörler yerleştirilmesi ve mevcut enzim, bakteri seviyelerinin ölçülmesi ile oral mikrobiyotadaki disbiyozisin çok erken dönemde fark edilmesini amaçlayan yenilikçi çalışmalar da mevcuttur¹⁰¹. Oral ve sistemik sağlığın korunmasında klasik tedavi yöntemlerinin önemi ve faydası yadsınamaz. Ancak bu tedavi yöntemleri özellikle mikrobiyal dengenin sağlanmasında çoğu kez başarısız olmaktadır. Tedavi amacıyla kullanılan farmakolojik ajanlar hastalıkların kendisi hariç tek başlarına bile florada önemli hasarlara neden olmakta ve bu durum kronik hastalıkların gelişimine elverişli bir ortam sağlamaktadır. Bu nedenle araştırmalar mikrobiyotayı sağlıklı formunda restore eden girişimsel olmayan yöntemleri bulmaya yönelik gelişmektedir¹⁰². Pre/probiyotikler bu tanıma en fazla yaklaşan yöntem olarak karşımıza çıkar. Terapötik olarak tercih edilebilecek bir diğer yöntem de konak modülasyon tedavisidir. Bu amaçla multifaktöriyel görevleri olan antimikrobiyal peptidler kullanılmaktadır. Bu peptidler hem patojenik türleri ortadan kaldırmakta hem de inflamatuvar yanıtı düzenleyebilmektedir¹⁰³.

Bu bölümde, oral mikrobiyotanın yapı ve kompozisyonu, oral ve sistemik sağlık ve hastalıklarla olan ilişkisi hakkında genel bir bilgi sunuldu. Mevcut oral ve sistemik problemlerde, oral mikrobiyotanın önemi asla küçümsememeli ve unutulmamalıdır. Yeni teknolojilerden faydalanarak planlanacak çalışmalarla, zorunlu misafirlerimiz olan bu organizmaları lehimize kullanarak daha uzun ve sağlıklı bir yaşam şansı elde edebiliriz.

Kaynaklar

1. Dewhirst FE, Chen T, Izard J, Paster BJ, Tanner AC, Yu WH, et al. The human oral microbiome. *J Bacteriol.* 2010;192:5002-5017.
2. Deo PN, Deshmukh R. Oral microbiome: Unveiling the fundamentals. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2019;23:122-128
3. Lamont RJ, Koo H, Hajishengallis G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16:745-759.
4. Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7:135.
5. Sedghi L, DiMassa V, Harrington A, Lynch SV, Kapila YL. The oral microbiome: Role of key organisms and complex networks in oral health and disease. *Periodontol 2000.* 2021;87:107-131.
6. Human Microbiome Project, Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 2012;486:207-214.
7. Tuominen H, Collado MC, Rautava J, Syrjänen S, Rautava S. Composition and maternal origin of the neonatal oral cavity microbiota. *J Oral Microbiol.* 2019;11:1663084.
8. Baker JL, Bor B, Agnello M, Shi W, He X. Ecology of the Oral Microbiome: Beyond Bacteria. *Trends Microbiol.* 2017;25:362-374.
9. Marsh PD, Do T, Beighton D, Devine DA. Influence of saliva on the oral microbiota. *Periodontol 2000.* 2016;70:80-92.
10. Kaan AMM, Kahharova D, Zaura E. Acquisition and establishment of the oral microbiota. *Periodontol 2000.* 2021;86:123-141.
11. Belström D. The salivary microbiota in health and disease. *J Oral Microbiol.* 2020;12:1723975
12. Moussa DG, Ahmad P, Mansour TA, Siqueira WL. Current State and Challenges of the Global Outcomes of Dental Caries Research in the Meta-Omics Era. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 17;12:887907.
13. Tanner ACR, Kressler CA, Rothmiller S, Johansson I, Chalmers NI. The Caries Microbiome: Implications for Reversing Dysbiosis. *Adv Dent Res.* 2018;29:75-85.

14. Chen X, Daliri EB, Tyagi A, Oh DH. Cariogenic Biofilm: Pathology-Related Phenotypes and Targeted Therapy. *Microorganisms*. 2021;9:1311.
15. Zhang Y, Wang X, Li H, Ni C, Du Z, Yan F. Human oral microbiota and its modulation for oral health. *Biomed Pharmacother*. 2018;99:883-893.
16. Liu YL, Nascimento M, Burne RA. Progress toward understanding the contribution of alkali generation in dental biofilms to inhibition of dental caries. *Int J Oral Sci*. 2012;4:135-40.
17. Shi W, Tian J, Xu H, Zhou Q, Qin M. Distinctions and associations between the microbiota of saliva and supragingival plaque of permanent and deciduous teeth. *Plos One*. 2018;13:e0200337.
18. Pereira D, Seneviratne CJ, Koga-Ito CY, Samaranyake LP. Is the oral fungal pathogen *Candida albicans* a cariogen? *Oral Dis*. 2018;24:518-526.
19. Suzuki N, Yoneda M, Takeshita T, Hirofuji T, Hanioka T. Induction and Inhibition of oral malodor. *Mol Oral Microbiol*. 2019;34:85-96.
20. Hampelska K, Jaworska MM, Babalska ZŁ, Karpiński TM. The Role of Oral Microbiota in Intra-Oral Halitosis. *J Clin Med*. 2020;9:2484.
21. Mogilnicka I, Bogucki P, Ufnal M. Microbiota and Malodor-Etiology and Management. *Int J Mol Sci*. 2020;21:2886.
22. Barrak I, Stájer A, Gajdács M, Urbán E. Small, but smelly: the importance of *Solobacterium moorei* in halitosis and other human infections. *Heliyon*. 2020;6:e05371.
23. De Geest S, Laleman I, Teughels W, Dekeyser C, Quirynen M. Periodontal diseases as a source of halitosis: a review of the evidence and treatment approaches for dentists and dental hygienist. *Periodontol 2000*. 2016;71:213-227.
24. Slots J. Concise evaluation and therapeutic guidelines for severe periodontitis: A public health perspective. *Periodontol 2000*. 2022 Aug 1. doi: 10.1111/prd.12463. Epub ahead of print.
25. Abusleme L, Hoare A, Hong BY, Diaz PI. Microbial signatures of health, gingivitis, and periodontitis. *Periodontol 2000*. 2021;86:57-78.
26. Borisy GG, Valm AM. Spatial scale in analysis of the dental plaque microbiome. *Periodontol 2000*. 2021;86:97-112.
27. Curtis MA, Diaz PI, Van Dyke TE. The role of the microbiota in periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2020;83:14-25.
28. Rosier BT, Marsh PD, Mira A. Resilience of the Oral Microbiota in Health: Mechanisms That Prevent Dysbiosis. *J Dent Res*. 2018;97:371-380.
29. Ng E, Tay JRH, Balan P, Ong MMA, Bostanci N, Belibasakis GN, Seneviratne CJ. Metagenomic sequencing provides new insights into the subgingival bacteriome and aetiopathology of periodontitis. *J Periodontal Res*. 2021;56:205-218.
30. Mombelli A. Microbial colonization of the periodontal pocket and its significance for periodontal therapy. *Periodontol 2000*. 2018;76:85-96.
31. Thakkar P, Banks JM, Rahat R, Brandini DA, Naqvi AR. Viruses of the oral cavity: Prevalence, pathobiology and association with oral diseases. *Rev Med Virol*. 2022;32:e2311.
32. Elamin A, Ali RW, Bakken V. Putative periodontopathic bacteria and herpes viruses interactions in the subgingival plaque of patients with aggressive periodontitis and healthy controls. *Clin Exp Dent Res*. 2017;3:183-190.
33. Slazhneva E, Tikhomirova E, Tsarev V, Orekhova L, Loboda E, Atrushkevich V. *Candida* species detection in patients with chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Dent Res*. 2022 Jul 28. doi: 10.1002/cre2.635. Epub ahead of print.
34. Liu D, Zhang T, Zhou H, Meng Y, Wu C, Sun Y, et al. Role of biologics in refractory recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med*. 2022 May 30. doi: 10.1111/jop.13320. Epub ahead of print.
35. Yuan H, Qiu J, Zhang T, Wu X, Zhou J, Park S. Quantitative changes of *Veillonella*, *Streptococcus*, and *Neisseria* in the oral cavity of patients with recurrent aphthous stomatitis: A systematic review and meta-analysis. *Arch Oral Biol*. 2021;129:105198.
36. Marchini L, Campos MS, Silva AM, Paulino LC, Nobrega FG. Bacterial diversity in aphthous ulcers. *Oral Microbiol Immunol*. 2007;22:225-231.
37. Seoudi N, Bergmeier LA, Drobniewski F, Paster B, Fortune F. The oral mucosal and salivary microbial community of Behçet's syndrome and recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Microbiol*. 2015;7:27150.
38. Sun J, Tang Q, Yu S, Xie M, Xie Y, Chen G, et al. Role of the oral microbiota in cancer evolution and progression. *Cancer Med*. 2020;9:6306-6321.
39. Vyhnalova T, Danek Z, Gachova D, Linhartova PB. The Role of the Oral Microbiota in the Etiopathogenesis of Oral Squamous Cell Carcinoma. *Microorganisms*. 2021;9:1549.
40. Yang K, Wang Y, Zhang S, Zhang D, Hu L, Zhao T, et al. Oral Microbiota Analysis of Tissue Pairs and Saliva Samples From Patients With Oral Squamous Cell Carcinoma-A Pilot Study. *Front Microbiol*. 2021;12:719601.
41. Lee WH, Chen HM, Yang SF, Liang C, Peng CY, Lin FM, et al. Bacterial alterations in salivary microbiota and their association in oral cancer. *Sci Rep*. 2017;7:16540.
42. Lamont RJ, Koo H, Hajishengallis G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16:745-759.
43. Lee YH, Chung SW, Auh QS, Hong SJ, Lee YA, Jung J, et al. Progress in Oral Microbiome Related to Oral and Systemic Diseases: An Update. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11:1283.
44. Graves DT, Ding Z, Yang Y. The impact of diabetes on periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2020;82:214-224.
45. Kolb H, Martin S. Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *BMC Med*. 2017;15:131.
46. Sharma S, Tripathi P. Gut microbiome and type 2 diabetes: where we are and where to go? *J Nutr Biochem*. 2019;63:101-108.

47. Qin H, Li G, Xu X, Zhang C, Zhong W, Xu S, et al. The role of oral microbiome in periodontitis under diabetes mellitus. *J Oral Microbiol.* 2022;14:2078031.
48. Genco RJ, Borgnakke WS. Diabetes as a potential risk for periodontitis: association studies. *Periodontol 2000.* 2020;83:40-45.
49. Blasco-Baque V, Garidou L, Pomié C, Escoula Q, Loubieres P, Le Gall-David S, et al. Periodontitis induced by *Porphyromonas gingivalis* drives periodontal microbiota dysbiosis and insulin resistance via an impaired adaptive immune response. *Gut.* 2017;66:872-885.
50. Taylor JJ, Preshaw PM, Lalla E. A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *J Periodontol.* 2013;84:113-134.
51. Omori K, Ohira T, Uchida Y, Ayilavarapu S, Batista EL Jr, Yagi M, et al. Priming of neutrophil oxidative burst in diabetes requires preassembly of the NADPH oxidase. *J Leukoc Biol.* 2008;84:292-301.
52. Wu YY, Xiao E, Graves DT. Diabetes mellitus related bone metabolism and periodontal disease. *Int J Oral Sci.* 2015;7:63-72.
53. Matsha TE, Prince Y, Davids S, Chikte U, Erasmus RT, Kengne AP, et al. Oral Microbiome Signatures in Diabetes Mellitus and Periodontal Disease. *J Dent Res.* 2020;99:658-665.
54. Chapple IL, Genco R; Working group 2 of joint EFP/AAP workshop. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Clin Periodontol.* 2013;40:106-112.
55. Teles F, Wang Y, Hajishengallis G, Hasturk H, Marchesan JT. Impact of systemic factors in shaping the periodontal microbiome. *Periodontol 2000.* 2021;85:126-160.
56. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2019;22:e44.
57. Pietiäinen M, Liljestrand JM, Kopra E, Pussinen PJ. Mediators between oral dysbiosis and cardiovascular diseases. *Eur J Oral Sci.* 2018;126:26-36.
58. Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, Rasi VP, Kesäniemi YA, Syrjälä SL, et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ.* 1989;298:779-781.
59. Sanz M, Marco Del Castillo A, Jepsen S, Gonzalez-Juanatey JR, D'Aiuto F, Bouchard P, et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. *J Clin Periodontol.* 2020;47:268-288.
60. Pavlic V, Peric D, Kalezic IS, Madi M, Bhat SG, Brkic Z, et al. Identification of Periopathogens in Atheromatous Plaques Obtained from Carotid and Coronary Arteries. *Biomed Res Int.* 2021;2021:9986375.
61. Fäk F, Tremaroli V, Bergström G, Bäckhed F. Oral microbiota in patients with atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2015;243:573-578.
62. Chukkappalli SS, Rivera MF, Velsko IM, Lee JY, Chen H, Zheng D, et al. Invasion of oral and aortic tissues by oral spirochete *Treponema denticola* in ApoE(-/-) mice causally links periodontal disease and atherosclerosis. *Infect Immun.* 2014;82:1959-1967.
63. Pussinen PJ, Vilkkuna-Rautiainen T, Alftan G, Palosuo T, Jauhiainen M, Sundvall J, et al. Severe periodontitis enhances macrophage activation via increased serum lipopolysaccharide. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:2174-2180.
64. Scarmozzino F, Poli A, Visioli F. Microbiota and cardiovascular disease risk: A scoping review. *Pharmacol Res.* 2020;159:104952.
65. Budzyński J, Wiśniewska J, Ciecierski M, Kędzia A. Association between Bacterial Infection and Peripheral Vascular Disease: A Review. *Int J Angiol.* 2016;25:3-13.
66. Liu XR, Xu Q, Xiao J, Deng YM, Tang ZH, Tang YL, et al. Role of oral microbiota in atherosclerosis. *Clin Chim Acta.* 2020;506:191-195.
67. Mammen MJ, Scannapieco FA, Sethi S. Oral-lung microbiome interactions in lung diseases. *Periodontol 2000.* 2020;83:234-241.
68. Pathak JL, Yan Y, Zhang Q, Wang L, Ge L. The role of oral microbiome in respiratory health and diseases. *Respir Med.* 2021;185:106475.
69. Halpin DMG, Criner GJ, Papi A, Singh D, Anzueto A, Martinez FJ, Agusti AA, et al. Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. The 2020 GOLD Science Committee Report on COVID-19 and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203:24-36.
70. Moghoofei M, Azimzadeh Jamalkandi S, Moein M, Salimian J, Ahmadi A. Bacterial infections in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Infection.* 2020;48:19-35.
71. Tan L, Wang H, Li C, Pan Y. 16S rDNA-based metagenomic analysis of dental plaque and lung bacteria in patients with severe acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *J Periodontol Res.* 2014;49:760-769.
72. Li Q, Tan L, Wang H, Kou Y, Shi X, Zhang S, et al. *Fusobacterium nucleatum* Interaction with *Pseudomonas aeruginosa* Induces Biofilm-Associated Antibiotic Tolerance via *Fusobacterium Adhesin A*. *ACS Infect Dis.* 2020;6:1686-1696.
73. Marouf N, Cai W, Said KN, Daas H, Diab H, Chinta VR, et al. Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: A case-control study. *J Clin Periodontol.* 2021;48:483-491.
74. Takahashi Y, Watanabe N, Kamio N, Yokoe S, Suzuki R, Sato S, et al. Expression of the SARS-CoV-2 Receptor ACE2 and Proinflammatory Cytokines Induced by the Periodontopathic Bacterium *Fusobacterium nucleatum* in Human Respiratory Epithelial Cells. *Int J Mol Sci.* 2021;22:1352.
75. Berthelot JM, Bandiaky ON, Le Goff B, Amador G, Chauv AG, Soueidan A, et al. Another Look at the Contribution of Oral Microbiota to the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review. *Microorganisms.* 2021;10:59.

76. Wegner N, Wait R, Sroka A, Eick S, Nguyen KA, Lundberg K, et al. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and α -enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2662-2672.
77. Johansson L, Sherina N, Kharlamova N, Potempa B, Larsson B, Israelsson L, et al. Concentration of antibodies against *Porphyromonas gingivalis* is increased before the onset of symptoms of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:201.
78. König MF, Abusleme L, Reinholdt J, Palmer RJ, Teles RP, Sampson K, et al. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*-induced hypercitrullination links periodontal infection to autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med.* 2016;8:369ra176.
79. Tong Y, Zheng L, Qing P, Zhao H, Li Y, Su L, et al. Oral Microbiota Perturbations Are Linked to High Risk for Rheumatoid Arthritis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;9:475.
80. Zhang X, Zhang D, Jia H, Feng Q, Wang D, Liang D, et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat Med.* 2015;21:895-905.
81. De Luca F, Shoenfeld Y. The microbiome in autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol.* 2019;195:74-85.
82. Mendonça SMS, Corrêa JD, Souza AF, Travassos DV, Calderaro DC, Rocha NP, et al. Immunological signatures in saliva of systemic lupus erythematosus patients: influence of periodontal condition. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37:208-214
83. Corrêa JD, Calderaro DC, Ferreira GA, Mendonça SM, Fernandes GR, Xiao E, et al. Subgingival microbiota dysbiosis in systemic lupus erythematosus: association with periodontal status. *Microbiome.* 2017;5:34.
84. Silva de Araujo Figueiredo C, Gonçalves Carvalho Rosalem C, Costa Cantanhede AL, Abreu Fonseca Thomaz ÉB, Fontoura Nogueira da Cruz MC. Systemic alterations and their oral manifestations in pregnant women. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017;43:16-22.
85. Balan P, Chong YS, Umashankar S, Swarup S, Loke WM, Lopez V, et al. Keystone Species in Pregnancy Gingivitis: A Snapshot of Oral Microbiome During Pregnancy and Postpartum Period. *Front Microbiol.* 2018;9:2360.
86. Ye C, Kapila Y. Oral microbiome shifts during pregnancy and adverse pregnancy outcomes: Hormonal and Immunologic changes at play. *Periodontol 2000.* 2021;87:276-281.
87. Sanz M, Kornman K; Working group 3 of joint EFP/AAP workshop. Periodontitis and adverse pregnancy outcomes: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Clin Periodontol.* 2013;40:164-169.
88. Mukherjee C, Moyer CO, Steinkamp HM, Hashmi SB, Beall CJ, Guo X, et al. Acquisition of oral microbiota is driven by environment, not host genetics. *Microbiome.* 2021;9:54.
89. Ramadugu K, Bhaumik D, Luo T, Gicquelais RE, Lee KH, Stafford EB, et al. Maternal Oral Health Influences Infant Salivary Microbiome. *J Dent Res.* 2021;100:58-65.
90. Read E, Curtis MA, Neves JF. The role of oral bacteria in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18:731-742.
91. Atarashi K, Suda W, Luo C, Kawaguchi T, Motoo I, Narushima S, et al. Ectopic colonization of oral bacteria in the intestine drives TH1 cell induction and inflammation. *Science.* 2017;358:359-365.
92. Kitamoto S, Nagao-Kitamoto H, Hein R, Schmidt TM, Kamada N. The Bacterial Connection between the Oral Cavity and the Gut Diseases. *J Dent Res.* 2020;99:1021-1029.
93. Mohammed H, Varoni EM, Cochis A, Cordaro M, Gallenzi P, Patini R, et al. Oral Dysbiosis in Pancreatic Cancer and Liver Cirrhosis: A Review of the Literature. *Biomedicines.* 2018;6:115.
94. Zhang Y, Niu Q, Fan W, Huang F, He H. Oral microbiota and gastrointestinal cancer. *Onco Targets Ther.* 2019;12:4721-4728.
95. Fan X, Alekseyenko AV, Wu J, Peters BA, Jacobs EJ, Gapstur SM, et al. Human oral microbiome and prospective risk for pancreatic cancer: a population-based nested case-control study. *Gut.* 2018;67:120-127.
96. Allen M, Wang X, Burgess JD, Watzlawik J, Serie DJ, Younkin CS, et al. Conserved brain myelination networks are altered in Alzheimer's and other neurodegenerative diseases. *Alzheimers Dement.* 2018;14:352-366.
97. Kamer AR, Craig RG, Niederman R, Fortea J, de Leon MJ. Periodontal disease as a possible cause for Alzheimer's disease. *Periodontol 2000.* 2020;83:242-271.
98. Liu XX, Jiao B, Liao XX, Guo LN, Yuan ZH, Wang X, et al. Analysis of Salivary Microbiome in Patients with Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2019;72:633-640.
99. Sparks Stein P, Steffen MJ, Smith C, Jicha G, Ebersole JL, Abner E, et al. Serum antibodies to periodontal pathogens are a risk factor for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2012;8:196-203.
100. Schwahn C, Frenzel S, Holtfreter B, Van der Auwera S, Pink C, Bülow R, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Effect of periodontal treatment on preclinical Alzheimer's disease-Results of a trial emulation approach. *Alzheimers Dement.* 2022;18:127-141.
101. Mannoor MS, Tao H, Clayton JD, Sengupta A, Kaplan DL, Naik RR, et al. Graphene-based wireless bacteria detection on tooth enamel. *Nat Commun.* 2012;3:763.
102. Belibasakis GN, Bostanci N, Marsh PD, Zaura E. Applications of the oral microbiome in personalized dentistry. *Arch Oral Biol.* 2019;104:7-12.
103. Golub LM, Lee HM. Periodontal therapeutics: Current host-modulation agents and future directions. *Periodontol 2000.* 2020;82:186-204.

*Perihan Varım**Mehmet Bülent Vatan**Ceyhan Varım*

Giriş

Kardiyovasküler Hastalıklar (KVH) dünya genelinde ölümlerin en sık nedenidir. Her yıl yaklaşık olarak 17,5 milyon insan KVH'dan ölmektedir. Bu dünyadaki tüm ölümlerin %31'i demektir.¹ KVH'dan ölümlerin 2030 yılında 23 milyona ulaşması öngörülmektedir.¹ KVH için sigara kullanımı, sağlıksız beslenme, obezite, fiziksel inaktivite, yüksek kan basıncı (hipertansiyon), yüksek kan yağları ve diyabet gibi risk faktörleri mevcuttur. Son yıllarda yapılan çalışmalar özellikle modifiye edilebilen risk faktörleri üzerinde yoğunlaşmıştır. Bağırsak Mikrobiyotası ile son dönemde yapılan çalışmalarda Mikrobiyota ile hem metabolik hem de kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.²

İnsan vücudunda 100 trilyon hücre bulunduğu tahmin edilmektedir. Bunun 10 misli fazlası kadar da yararlı bakterilerimiz mevcuttur. Vücudun deri, ağız, vajina, bağırsaklar gibi çeşitli bölgelerinde yerleşmiş bu bakterilere o bölgenin “florası”, yeni adıyla “**mikrobiyota**”sı denmektedir. Mikroorganizmaların genomuna ise “mikrobiyom” adı verilmektedir. İnsan vücudu %10 kendi hücresi ve %90'ı mevcut konağa yerleşmiş mikrobiya hücrelerden oluşmaktadır.³ Bağırsaktaki mikrobiyota ise 2 kilo ağırlığında ve hem işlevi hem de ağırlığı nedeniyle artık bir organ olarak kabul edilmektedir.⁴

Sağlıklı bireylerde mikrobiyota çok sayıda ve çeşitli mikroorganizmaları içmektedir. Doğumdan hemen sonra oluşmaya başlayan Mikrobiyota beslenme, genetik, yaş ve yaşanan coğrafi bölgeye göre değişiklik gösterir. Enfeksiyonlar, antibiyotik kullanımı gibi tedavi uygulamaları sonrası bağırsak mikrobiyotası değişebilir.⁵

Sağlıklı bireylerde bağırsak florasında 6 bakteriyel küme vardır:

- **Firmicutes** (Clostridium, Eubacterium, Ruminococcus, Butyrivibrio, Anaerostipes, Roseburia, Faecalibacterium vb. gram pozitif cinsleri kapsamakta)
- **Bacteroidetes** (Bacteroides, Porphyromonas, Prevotella vb. gram negatif cinsleri kapsamakta),
- **Proteobacteria** (Enterobacteriaceae gibi gram negatif cinsleri kapsamakta)
- **Actinobacteria** (gram pozitif Bifidobacterium cinsini kapsamakta)
- **Fusobacteria**

larına dirençli olması gereken probiyotik stoklama ve kullanım süresince canlı kalabilmeli ve metabolize etme yeteneğini korumalıdır.

Tip 2 diyabetlilerde yapılan bir çalışmada *L. acidophilus* ve *Bifidobacterium lactis* içeren probiyotik yoğurdu altı hafta süreyle 300 g/gün tüketilmesi sonucu açlık kan şekeri ve HbA1c de anlamlı olarak düşme saptanmıştır.³⁸ Bir çalışmada 485 hastalık bir meta-analiz ile probiyotiklerin hiperlipidemi üzerine etkisini incelenmiş, probiyotikten zengin beslenme ile toplam kolesterol ve LDL kolesterol seviyesinde azalma saptanmıştır.³⁹

Prebiyotikler ise bağırsaklarda yaşayan yararlı bakterilerin sayısını ve aktivitesini ve probiyotiklerin etkisini artıran sindirilmeyen bileşenlerdir. Prebiyotik gıda, içerisinde prebiyotik bileşen içeren gıda ürünüdür. Prebiyotik bileşenler, daha çok karbonhidrat grubunda yer alan ve genellikle çözünür lif işlevi gören oligosakkarit veya polisakkaritlerdir.

Prebiyotikler, mikrobiyota kompozisyonunu değiştirir, mikrobiyota fermantasyonunu iyileştirir, açlık hissini azaltır ve postprandiyal glukoz cevabını düzeltir.⁴⁰ Simbiyotikler ise probiyotik ve prebiyotiklerin kombinasyonudur.

Fekal transplantasyon, sağlıklı bireylerden alınan gaitanın suspansiyon hâline getirilerek enema, nazoduodenal/nazojejunal sonda veya endoskopik yöntem ile hasta bireyin intestinal lümenine verilmesidir. İntestinal mikrobiyota ilk kez Eiseman ve arkadaşları tarafından 1958 yılında tedavide kullanılmıştır.⁴¹ Psödomembranöz enterokolit 4 olguda enema ile fekal transplantasyon yaparak aldığı başarılı sonuçlar almıştır.

Bütirat üreten intestinal Mikrobiyota miktarının artması ile insülin duyarlılığında artış olduğunun saptanması diyabetik hastaların tedavisinde mikrobiyota modifikasyonunun kullanımı fikri ortaya çıkmıştır.¹⁶ Bunun yanında yapılan bir çalışmada bütirat üretimi zengin Mikrobiyota olumunun enterohepatik dolaşım üzerine olumlu etkiler oluşturarak plazma serbest safra asit miktarını artırdığı, intestinal lipid emilimini azalttığı; böylece plazma kolesterol seviyesinde azalma sağladığı gösterilmiştir. Yine Firmicutes/Bacteroidetes oranlarında değişim saplanarak obezitede azalma olduğu tespit edilmiştir.⁴²

Sonuç

Mikrobiyota güncel araştırmalar doğrultusunda artık yeni bir organ olarak değerlendirilmeye başlanmıştır. Kardiyovasküler hastalıklar ve risk faktörleri üzerine olan etkileri de araştırılmaktadır. Özellikle insanlar üzerinde geniş katılımlı çok merkezli çalışmalar yapılarak mikrobiyotanın kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisindeki yeri ve tedavideki etkinliği daha iyi anlaşılacaktır.

Kaynaklar

1. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva, World Health Organization, 2011
2. Emoto T, Yamashita T, Sasaki N et al. Analysis of gut microbiota in coronary artery disease patients: a possible link between gut microbiota and coronary artery disease. *J. Atheroscler. Thromb.* 2016;23(8):908-921
3. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell* 2014;157:121-41
4. Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell.* 2006;124(4):837-848.
5. Bull M.J, Plummer N.T.. Part 1: The Human Gut Microbiome in Health and Disease. In: *Integrative Medicine: A Clinician's Journal* 2014;13(6):17-22.
6. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyuru H, Sasikala M, Reddy DN. Role of the normal gut microbiota. *World Journal of Gastroenterology: WJG.* 2015;21(29):8787-8803.

7. Altuntaş Y, Batman A Mikrobiyota ve metabolik sendrom Turk Kardiyol Dern Ars 2017;45(3):286-296
8. NIH HMP Working Group, Peterson J, Garges S, Giovanni M, McInnes P, Wang L, Schloss JA, Bonazzi V, McEwen JE, Wetterstrand KA, Deal C, Baker CC, Di Francesco V, Howcroft TK, Karp RW, Lunsford RD, Wellington CR, Belachew T, Wright M, Giblin C, David H, Mills M, Salomon R, Mullins C, Akolkar B, Begg L, Davis C, Grandison L, Humble M, Khalsa J, Little AR, Peavy H, Pontzer C, Portnoy M, Sayre MH, Starke-Reed P, Zakhari S, Read J, Watson B, Guyer M. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res.* 2009 Dec;19(12):2317-23.
9. Kasai C, Sugimoto K, Moritani I, et al. Comparison of the gut microbiota composition between obese and non-obese individuals in a Japanese population, as analyzed by terminal restriction fragment length polymorphism and next-generation sequencing. *BMC Gastroenterology.* 2015;15:100.
10. Kallus SJ, Brandt LJ. The intestinal microbiota and obesity. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:16-24.
11. Hooper LV, Wong MH, Thelin A, et al. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science* 2001;291:881-433.
12. Duncan SH, Lobley GE, Holtrop G, et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *Int J Obes* 2008;32:1720-4.
13. Mackowiak PA. The normal microbial flora. *N Engl J Med* 1982;307:83-93.
14. Schwiertz A, Taras D, Schäfer K, Beijer S, Bos NA, Donus C, et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18:190-5.
15. Nadal I, Santacruz A, Marcos A, Warnberg J, Garagorri JM, Moreno LA, et al. Shifts in clostridia, bacteroides and immunoglobulin-coating fecal bacteria associated with weight loss in obese adolescents. *Int J Obes (Lond)* 2009;33:758-67.
16. Khan S, Jena G. The role of butyrate, a histone deacetylase inhibitor in diabetes mellitus: experimental evidence for the therapeutic intervention. *Epigenomics* 2015;7:669-80
17. Bennion LJ, Grundy SM. Effects of diabetes mellitus on cholesterol metabolism in man. *N Engl J Med* 1977;296:1365-71.
18. Ma K, Saha PK, Chan L, Moore DD. Farnesoid X receptor is essential for normal glucose homeostasis. *J Clin Invest* 2006;116:1102-9.
19. Chen L, McNulty J, Anderson D, Liu Y, Nystrom C, Bullard S, et al. Cholestyramine reverses hyperglycemia and enhances glucose-stimulated glucagon-like peptide 1 release in Zucker diabetic fatty rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2010;334:164-70.
20. Shang Q, Saumoy M, Holst JJ, Salen G, Xu G. Colesevelam improves insulin resistance in a diet-induced obesity (F-DIO) rat model by increasing the release of GLP-1. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010;298:419-24.
21. Koren O, Spor A, Felin J, Fåk F, Stombaugh J, Tremaroli V, et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108 Suppl 1:4592-8
22. Karlsson FH, Fåk F, Nookaew I, Tremaroli V, Fagerberg B, Petranovic D, et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nat Commun* 2012;3:1245.
23. Rodes L, Khan A, Paul A, Coussa-Charley M, Marinescu D, Tomaro-Duchesneau C, et al. Effect of probiotics *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* on gut-derived lipopolysaccharides and inflammatory cytokines: an in vitro study using a human colonic microbiota model. *J Microbiol Biotechnol* 2013;23:518-26
24. Tang WH, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2013;368:1575-84.
25. Seldin MM, Meng Y, Qi H, Zhu W, Wang Z, Hazen SL, Lusis AJ, Shih DM. Trimethylamine N-Oxide Promotes Vascular Inflammation Through Signaling of Mitogen-Activated Protein Kinase and Nuclear Factor- β . *J Am Heart Assoc.* 2016 Feb 22;5(2).
26. Honour J. The possible involvement of intestinal bacteria in steroidal hypertension *endocrinology* 1982; 110 (1): 285-287.
27. Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, Li E, Ahmari N, Carvajal JM, Zadeh M, Gong M, Qi Y, Zubcevic J, Sahay B, Pepine CJ, Raizada MK, Mohamadzadeh M Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension.* 2015 Jun;65(6):1331-40.
28. Brown AJ, Goldsworthy SM, Barnes AA, Eilert MM, Tcheang L, Daniels D, et al. The Orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids. *J Biol Chem* 2003;278:11312-9
29. Miyamoto J, Kasubuchi M, Nakajima A, Irie J, Itoh H, Kimura I. The role of short-chain fatty acid on blood pressure regulation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2016;25:379-83.
30. Fu J, Bonder MJ, Cennit MC, et al. The Gut Microbiome Contributes to a Substantial Proportion of the Variation in Blood Lipids. *circ Res.* 2015;117:817-824
31. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003;112:1821-30.

32. den Besten G, Lange K, Havinga R, van Dijk TH, Gerding A, van Eunen K, et al. Gut-derived short-chain fatty acids are vividly assimilated into host carbohydrates and lipids. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013;305:900-10
33. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, et al. Intestinal microbiotametabolism of lβcarnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *NatureMedicine*. 2013;19(5):576β585.
34. Lambert G, Amar MJ, Guo G, Brewer HB Jr, Gonzalez FJ, Sinal CJ. The farnesoid X-receptor is an essential regulator of cholesterol homeostasis. *J Biol Chem* 2003;278:2563-70.
35. Maruyama T, Miyamoto Y, Nakamura T, Tamai Y, Okada H, Sugiyama E, et al. Identifi cation of membrane-type receptor for bile acids (M-BAR). *Biochem Biophys Res Commun* 2002;298(5):714-9
36. Salminen S. Human studies on probiotics: aspects of scientifi c documentation. *Scand J Nutr* 2001;45: 8-12.
37. Hill HS, Guarner F. Probiotics and human health: a clinical 37. Hill HS, Guarner F. Probiotics and human health: a clinical perspective. *Postgrad med J*2004;80;516-526.
38. Yadav H, Jain S, Sinha PR. Antidiabetic effect of probiotic dahi containing *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* in high fructose fed rats. *Nutrition* 2007;23;62-8.
39. Guo Z, Liu XM, Zhang QX, Shen Z, Tian FW, Zhang H, et al. Influence of consumption of probiotics on the plasma lipid profile: a meta analysis of randomised controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*2011;21;844-50
40. Cani PD, Lecourt E, Dewulf EM, Sohet FM, Pachikian BD, Naslain D, et al. Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satietogenic and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal. *Am J Clin Nutr* 2009;90:1236-43.
41. Borody TJ, Campbell J. Fecal microbiota transplantation: techniques, applications, and issues. *Gastroenterol Clin North Am* 2012;41:781-803.
42. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JF, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012;143:913-6.

BÖLÜM A22

SOLUNUM SİSTEMİ VE MİKROBİYOTA

Yusuf Aydemir

Uzun yıllardır, kültür temelli araştırmaların sonuçlarına dayanılarak, akciğerlerin steril olduğuna inanılıyordu. Hatta bu yüzden akciğerler, İnsan Mikrobiyom Projesi'ne dâhil edilmedi. Bununla birlikte, son zamanlarda geliştirilen kültürden bağımsız yöntemler ile sağlıklı insanların akciğerlerinde, sayı bakımından az ancak çeşitliliği fazla bakteri türlerinin yaşadığı gösterilmiştir. Ancak günümüzde devam eden araştırmalarda önemli metodolojik ve teknik engeller bulunmaktadır. Akciğer mikrobiyomundaki nicel ve/veya nitel değişiklikler hastalık oluşumu, ilerlemesi ve alevlenmelere katkıda bulunabilir. Akciğer mikrobiyomunun bileşimi ve immünolojik etkileri hakkında bilgi, özellikle kistik fibroz, bronşektazi, astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi hastalıklarda önemli patojenik kazanımlar sağlayacaktır. Gelecekte büyük kohortları içine alan, çok merkezli çalışmaların akciğer mikrobiyomu hakkındaki bilgimize ve anlayışımıza katkıda bulunacağını düşünüyoruz.

Giriş

İnsan vücudunda kommensal olarak yaşayan mikroorganizmaların varlığı çok uzun zamandır bilinmektedir. Bu mikroorganizmaların çok büyük kısmı, geniş yüzey alanı ve zengin beslenme ortamı nedeniyle intestinal sistemde bulunur¹. Tarihsel olarak kültüre bağımlı araştırmalar, insanla birlikte yaşayan bu binlerce türün ortaya çıkarılmasını kısıtlamıştır. Hâlen, mikrobik türlerin çoğu kültüre edilememektedir. Son yıllarda bu durum değişmiş, teknolojik ilerlemelere paralel olarak geliştirilen moleküler teknikler ile kültürden bağımsız olarak, mikroorganizmalardaki DNA fragmanlarının tesbitine dayalı yöntemler geliştirilmiş ve bu sayede "İnsan Mikrobiyom Projesi" başlatılmıştır^{2,3}.

Tanım olarak mikrobiyota; belirli bir bölgede veya yaşama ortamında bulunan tüm mikroorganizmaları tanımlar. Teknik nedenlerle bu alanda yapılan çalışmaların çoğu bakterilerle yapılmış olsa da, mikrobiyota, bakteri virüs ve mantar dâhil insan vücudundaki tüm mikropları kapsar. İnsan vücudunda yaşayan mikroorganizma sayısının, insan hücre sayısından 10 kat fazla olduğu hesaplanmıştır. Bu durum mikrobiyotanın genel sağlık/iyilik hâlinin sürdürülmesinde ve hastalıklarda önemli rollere sahip olduğu anlayışını kuvvetlendirmektedir⁴.

Oral olarak verilen mikrobik ürünlerin, deneysel modellerde alerjik hava yolu hastalığı üzerine etkisi gösterilmiştir. Örneğin bir çalışmada, her yerde bulunan saprofitik mikobakteri olan *Mycobacterium vaccae*'nin, ısı ile öldürüldükten sonra subkutan ya da intragastrik uygulandığında alerjik hava yolu hastalığının gelişimini önleyebildiği gösterilmiştir⁴².

Havayolu mikrobiyotasının çeşitliliğindeki azalmalar KOAH ve KF'da olduğu gibi hastalık alevlenmesine yol açan bakterilerin artışı ile ilişkili olduğundan, bir biyobelirteç olarak kullanılabilir.

Her şeye rağmen fekal transplantasyon gibi seçeneklere sahip intestinal mikrobiyota müdahalelerine göre, solunum sistemi olarak oldukça geride olduğumuz açıktır.

Sonuç

Akciğerlerin "steril" olduğu anlayışının, geç ve zor da olsa yıkılması, havayolu mikrobiyota çalışmalarını hızlandırmıştır. Teknik zorluklara rağmen sağlıklı havayolu mikrobiyotasının belirlenmesi, gelecekte; hem akciğer sağlığının sürdürülmesinde hem de KOAH, Astım, Kistik fibrozis, Bronşiektazi gibi hastalıklarda alevlenmelerin azaltılarak, hastalığın progresyonun ve fonksiyon kaybının yavaşlatılmasında yarar sağlayabilir.

Kaynaklar

1. Savage DC. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annu Rev Microbiol* 1977;31:107-133.
2. Qin J, Li R, Raes J, MetaHIT Consortium. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010;464:59-65.
3. <https://hmpdacc.org/> erişim:30/08/2017
4. Segal LN, Rom WN, Weiden MD. Lung microbiome for clinicians. New discoveries about bugs in healthy and diseased lungs. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(1):108-16. doi: 10.1513/AnnalsATS.201310-339FR.
5. Wang L, Hao K, Yang T, Wang C. Role of the Lung Microbiome in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chin Med J (Engl)*. 2017 Sep 5;130(17):2107-2111.
6. <https://biolinc.nhlbi.nih.gov/studies/lhmp/> erişim:30/09/2019
7. Budden KF, Shukla SD, Rehman SF, et al. Functional effects of the microbiota in chronic respiratory disease. *Lancet Respir Med*. 2019;7(10):907-920.
8. Segal LN, Alekseyenko AV, Clemente JC, et al. Enrichment of lung microbiome with supraglottic taxa is associated with increased pulmonary inflammation. *Microbiome* 2013;1:19.
9. Brooks C, Pearce N, Douwes J. The hygiene hypothesis in allergy and asthma: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013;13(1):70-7.
10. Nembrini C, Sichelstiel A, Kisielow J, et al. Bacterial-induced protection against allergic inflammation through a multi-component immunoregulatory mechanism. *Thorax* 2011;66:755-763.
11. Ege MJ, Mayer M, Normand AC, et al. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med* 2011;364:701-709.
12. Ege MJ, Bieli C, Frei R, et al. Parsifal Study Team. Prenatal farm exposure is related to the expression of receptors of the innate immunity and to atopic sensitization in school-age children. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:817-823.
13. Garcia-Nuñez M, Millares L, Pomares X, Ferrari R, et al. Severity-related changes of bronchial microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Microbiol*. 2014;52(12):4217-23. doi: 10.1128/JCM.01967-14.
14. Aydemir Y, Aydemir Ö, Kalem F. Relationship between the GOLD combined COPD assessment staging system and bacterial isolation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:1045-51.
15. Morris A, Beck JM, Schloss PD, Campbell TB, Crothers K, Curtis JL, et al; Lung HIV Microbiome Project. Comparison of the respiratory microbiome in healthy nonsmokers and smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013, 15;187(10):1067-75.
16. Biedermann L, Zeitz J, Mwinyi J, Sutter-Minder E, Rehman A, Ott SJ, et al. Smoking cessation induces profound changes in the composition of the intestinal microbiota in humans. *PLoS One*. 2013;8(3):e59260. doi: 10.1371/journal.pone.0059260
17. Pragman AA, Knutson KA, Gould TJ, Isaacson RE, Reilly CS, Wendt CH. Chronic obstructive pulmonary disease upper airway microbiota alpha diversity is associated with exacerbation phenotype: a case-control observational study. *Respir Res*. 2019; 20:114.

18. Einarsson GG, Comer DM, McIlreavey L, Parkhill J, Ennis M, Tunney MM, et al. Community dynamics and the lower airway microbiota in stable chronic obstructive pulmonary disease, smokers and healthy non-smokers. *Thorax*. 2016; 71:795-803.
19. Haldar K, George L, Wang Z, Mistry V, Ramsheh MY, Free RC, et al. The sputum microbiome is distinct between COPD and health, independent of smoking history. *Respir Res*. 2020 Jul 14;21(1):183. doi: 10.1186/s12931-020-01448-3.
20. Wang Z, Bafadhel M, Haldar K, Spivak A, et al. Lung microbiome dynamics in COPD exacerbations. *Eur Respir J*. 2016;47:1082-92.
21. Pragman AA, Lyu T, Baller JA, Gould TJ, et al. The lung tissue microbiota of mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Microbiome*. 2018;6(1):7.
22. Molyneaux PL, Mallia P, Cox MJ, et al. Growth of the bacterial airway microbiome after rhinovirus exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:1224-1231.
23. Leitao Filho FS, Alotaibi NM, Ngan D, Tam S, et al. Sputum Microbiome Is Associated with 1-Year Mortality after Chronic Obstructive Pulmonary Disease Hospitalizations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(10):1205-1213.
24. Sze MA, Dimitriu PA, Suzuki M, McDonough JE, et al. Host Response to the Lung Microbiome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(4):438-45
25. Erb-Downward JR, Thompson DL, Han MK, Freeman CM, et al. Analysis of the lung microbiome in the “healthy” smoker and in COPD. *PLoS One* 2011;6:e16384
26. Huang YJ, Nelson CE, Brodie EL, et al. Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with suboptimally controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:372-381.
27. Huang YJ, Nariya S, Harris JM, et al. The airway microbiome in severe asthma: associations with disease features and severity. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 874-84.
28. Hilty M, Burke C, Pedro H, et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One*. 5;5(1):e8578
29. Wood L, Simpson J, Hansbro P, Gibson P. Potentially pathogenic bacteria cultured from the sputum of stable asthmatics are associated with increased 8-isoprostane and airway neutrophilia. *Free Radic Res* 2010; 44: 146-54.
30. Wu BG, Segal LN. Lung Microbiota and Its Impact on the Mucosal Immune Phenotype. *Microbiol Spectr*. 2017;5(3).
31. Rogers GB, Bruce KD, Martin ML, Burr LD, Serisier DJ. The effect of long-term macrolide treatment on respiratory microbiota composition in non-cystic fibrosis bronchiectasis: an analysis from the randomised, double-blind, placebo-controlled BLESS trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 988-96.
32. Türk Toraks Derneği İdiyopatik Pulmoner Fibrozis Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu. <https://toraks.org.tr/site/community/library/2296> erişim:15.10.2022
33. Molyneaux PL, Maher TM. Respiratory microbiome in IPF: cause, effect, or biomarker? *Lancet Respir Med*. 2014;2(7):511-3.
34. Fabbrizzi A, Nannini G, Lavorini F, Tomassetti S, Amedei A. Microbiota and IPF: hidden and detected relationships. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2021;38(3):e2021028.
35. Friaza V, la Horra C, Rodríguez-Domínguez MJ, Martín-Juan J, Cantón R, Calderón EJ, et al. Metagenomic analysis of bronchoalveolar lavage samples from patients with idiopathic interstitial pneumonia and its antagonistic relation with *Pneumocystis jirovecii* colonization. *J Microbiol Methods*. 2010;82(1):98-101.
36. Takahashi Y, Saito A, Chiba H, Kuronuma K, Ikeda K, Kobayashi T, et al. Impaired diversity of the lung microbiome predicts progression of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2018;19(1):34.
37. Han MK, Zhou Y, Murray S, Tayob N, Noth I, Lama VN, et al. Lung microbiome and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of the COMET study. *Lancet Respir Med*. 2014;2(7):548-56.
38. Moore BB, Moore TA. Viruses in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Etiology and Exacerbation. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12 Suppl 2(Suppl 2):S186-92.
39. Yan X, Yang M, Liu J, Gao R, Hu J, Li J, Zhang L, Shi Y, Guo H, Cheng J, Razi M, Pang S, Yu X, Hu S. Discovery and validation of potential bacterial biomarkers for lung cancer. *Am J Cancer Res*. 2015 Sep 15;5(10):3111-22.
40. Ezendam J, van Loveren H. *Lactobacillus casei* Shirota administered during lactation increases the duration of autoimmunity in rats and enhances lung inflammation in mice. *Br J Nutr*. 2008; 99:83-90.
41. Forsythe P, Inman MD, Bienenstock J. Oral treatment with live *Lactobacillus reuteri* inhibits the allergic airway response in mice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175:561-9.
42. Hunt JR, Martinelli R, Adams VC, et al. Intra-gastric administration of *Mycobacterium vaccae* inhibits severe pulmonary allergic inflammation in a mouse model. *Clin Exp Allergy*. 2005; 35:685-90.

BÖLÜM A23

MİKROBİYOTA VE KANSER

Ahmed Cihad Genç
İlhan Hacibekiroğlu

Kanser, bir dizi genetik bozukluk sonucu oluşan kompleks bir hastalıktır. Tüm dünyada, kalp hastalıklarından sonra en sık rastlanan ölüm nedeni olması nedeniyle çok önemli bir halk sağlığı sorunudur.¹ Kanser oluşumuna neden olan faktörlerin nitel ve nicel artışının yanı sıra tanı olanaklarının gelişmesi ile paralel bir artış gösteren olgu sayıları, gerek ülkemiz ve gerek ise küresel anlamda, birçok kurum ve kuruluşun, kanserle daha fazla ilgilenmesi sonucuna yol açmıştır. Günümüzde, kanserogenezde rol oynayan birçok faktörün net olarak tanımlanmış olmasına, moleküler mekanizmaların ortaya çıkarılarak bunların terapötik hedef olarak kullanımına rağmen sağkalım artışları elde edilse de, kanserin kütatif bir hastalık hâline getirilememesi nedeniyle, kanser etiopatogenezinde sorumlu potansiyel aktörlerin aranmasına devam edilmektedir. Bu sayede kanser kaynaklı kişisel, toplumsal ve ekonomik kayıplar önlenebilecek ve belki de kanser uzun yıllar sonrasında, kürabl hastalıklar arasında yerini alabilecektir.

Mikrobiyota, vücudumuzun epitelyal bariyer yüzeylerinde yaşayan bakteri ve diğer organizmaları (fungus, protozoa, virüs vs.) ya da birlikte yaşadığımız özel türlerin tamamını tanımlamaktadır.² Mikrobiyota, hematopoez, inflamasyon ve immünite başta olmak üzere birçok fizyolojik fonksiyon üzerinde etkisi bulunmaktadır.³ Mikrobiyotanın insan sağlığı ve kanser dâhil pek çok hastalıkla ilişkisinin gösterilmesi ile bu alanda çalışmalar hız kazanmış ve mikrobiyotanın artık, yeni bir organ olarak değerlendirilmesi gerektiği görüşü ortaya çıkmıştır.⁴ Yaş, coğrafi farklılıklar, diyet alışkanlıkları, antibiyotikler, probiyotikler gibi faktörler intestinal motilite, pH, redoks durumu, mikronutrientler, sekresyonlar (asit, safra, mukus, enzimler) gibi tanımlanmış birçok etiyolojik faktör, mikrobiyotanın kompozisyonunun farklılık göstermesine yol açabilmekte ve bu değişiklikler diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser dâhil birçok kronik hastalık ile ilişkili bulunmuştur.^{5,7}

Tüm kanserlerin yaklaşık 15'inde patojenik mikroorganizmalar etken olarak tanımlanmıştır.⁸ Karaciğer, serviks, mide, nazofarenks ve kaposi sarkomunun ağırlıklı olarak enfeksiyon ajanları nedeniyle oluştuğu ve bu tümörlerin oluşmasında Hepatit B ve C, HPV, *Helicobacter pylori* ve Epstein Barr virüsü gibi patojenlerin uzun süreli varlığı gerekmektedir. Bu ajanlar, tümör supresyonunun bozulması, konakçı DNA'sında virusun onkojenik etkileşimi, lokal immün yanıtı bozması gibi farklı biyolojik yöntemlerle tümör oluşumuna neden olmakta idiler. Ancak vücudumuzdaki simbiyotik ve kommensal organizmaların karsinogenezdeki rolü açık değildi. Günümüzde insan

meldir ve bu da kanser bakımını iyileştirmek için umut verici yollar sunmaktadır. Mikrobiyotaya onkolojinin çoğu alanında muhtemel terapötik hedef olarak görülmekte ve her geçen yıl bu konudaki bilimsel çalışmalar bir önceki yıla göre hızla artmaktadır.

Kaynaklar

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2015;65(2):87-108.
2. Xu Z, Knight R. Dietary effects on human gut microbiome diversity. *The British journal of nutrition*. 2015;113 Suppl:S1-5.
3. Dzutsev A, Goldszmid RS, Viaud S, Zitvogel L, Trinchieri G. The role of the microbiota in inflammation, carcinogenesis, and cancer therapy. *European journal of immunology*. 2015;45(1):17-31.
4. Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ, Stanton C, Cryan JF, Dinan TG. Minireview: Gut microbiota: the neglected endocrine organ. *Molecular endocrinology (Baltimore, Md)*. 2014;28(8):1221-38.
5. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes & nutrition*. 2011;6(3):209-40.
6. Sandek A, Bauditz J, Swidsinski A, Buhner S, Weber-Eibel J, von Haehling S, et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(16):1561-9.
7. Fuentealba C, Figuerola F, Estévez AM, Bastías JM, Muñoz O. Bioaccessibility of lignans from flaxseed (*Linum usitatissimum* L.) determined by single batch in vitro simulation of the digestive process. *Journal of the science of food and agriculture*. 2014;94(9):1729-38.
8. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *The Lancet Oncology*. 2012;13(6):607-15.
9. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. *Nature*. 2007;449(7164):804-10.
10. Roy S, Trinchieri G. Microbiota: a key orchestrator of cancer therapy. *Nature reviews Cancer*. 2017;17(5):271-85.
11. Bhatt AP, Redinbo MR, Bultman SJ. The role of the microbiome in cancer development and therapy. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2017;67(4):326-44.
12. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*. 2014;157(1):121-41.
13. De Santis S, Cavalcanti E, Mastroradi M, Jirillo E, Chieppa M. Nutritional Keys for Intestinal Barrier Modulation. *Frontiers in immunology*. 2015;6:612.
14. Peterson LW, Artis D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nature reviews Immunology*. 2014;14(3):141-53.
15. Singh N, Gurav A, Sivaprakasam S, Brady E, Padia R, Shi H, et al. Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis. *Immunity*. 2014;40(1):128-39.
16. Plottel CS, Blaser MJ. Microbiome and malignancy. *Cell host & microbe*. 2011;10(4):324-35.
17. Goldszmid RS, Trinchieri G. The price of immunity. *Nature immunology*. 2012;13(10):932-8.
18. Larsson E, Tremaroli V, Lee YS, Koren O, Nookaew I, Fricker A, et al. Analysis of gut microbial regulation of host gene expression along the length of the gut and regulation of gut microbial ecology through MyD88. *Gut*. 2011;gutjnl-2011-301104.
19. Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly-y M, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science*. 2013;341(6145):569-73.
20. Kalina U, Koyama N, Hosoda T, Nuernberger H, Sato K, Hoelzer D, et al. Enhanced production of IL18 in butyrate-treated intestinal epithelium by stimulation of the proximal promoter region. *European journal of immunology*. 2002;32(9):2635-43.
21. Salcedo R, Worschech A, Cardone M, Jones Y, Gyulai Z, Dai RM, et al. MyD88-mediated signaling prevents development of adenocarcinomas of the colon: role of interleukin 18. *The Journal of experimental medicine*. 2010;207(8):1625-36.
22. Saleh M, Trinchieri G. Innate immune mechanisms of colitis and colitis-associated colorectal cancer. *Nature reviews Immunology*. 2010;11(1):9.
23. Wlodarska M, Thaiss CA, Nowarski R, Henao-Mejia J, Zhang J-P, Brown EM, et al. NLRP6 inflammasome orchestrates the colonic host-microbial interface by regulating goblet cell mucus secretion. *Cell*. 2014;156(5):1045-59.

24. Mazmanian SK, Round JL, Kasper DL. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. *Nature*. 2008;453(7195):620.
25. Belkaid Y, Naik S. Compartmentalized and systemic control of tissue immunity by commensals. *Nature immunology*. 2013;14(7):646-53.
26. Chervonsky AV. Microbiota and autoimmunity. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2013;5(3):a007294.
27. Bongers G, Pacer ME, Geraldino TH, Chen L, He Z, Hashimoto D, et al. Interplay of host microbiota, genetic perturbations, and inflammation promotes local development of intestinal neoplasms in mice. *Journal of Experimental Medicine*. 2014;211(3):457-72.
28. Sears CL, Garrett WS. Microbes, microbiota, and colon cancer. *Cell host & microbe*. 2014;15(3):317-28.
29. Zackular JP, Baxter NT, Iverson KD, Sadler WD, Petrosino JF, Chen GY, et al. The gut microbiome modulates colon tumorigenesis. *MBio*. 2013;4(6):e00692-13.
30. Mira-Pascual L, Cabrera-Rubio R, Ocon S, Costales P, Parra A, Suarez A, et al. Microbial mucosal colonic shifts associated with the development of colorectal cancer reveal the presence of different bacterial and archaeal biomarkers. *Journal of gastroenterology*. 2015;50(2):167-79.
31. Poutahidis T, Cappelle K, Levkovich T, Lee C-W, Douberis M, Ge Z, et al. Pathogenic intestinal bacteria enhance prostate cancer development via systemic activation of immune cells in mice. *PloS one*. 2013;8(8):e73933.
32. Yamamoto ML, Maier I, Dang AT, Berry D, Liu J, Ruegger PM, et al. Intestinal bacteria modify lymphoma incidence and latency by affecting systemic inflammatory state, oxidative stress, and leukocyte genotoxicity. *Cancer research*. 2013;73(14):4222-32.
33. Westbrook AM, Wei B, Hacke K, Xia M, Braun J, Schiestl RH. The role of tumour necrosis factor- β and tumour necrosis factor receptor signalling in inflammation-associated systemic genotoxicity. *Mutagenesis*. 2011;27(1):77-86.
34. Sergentanis TN, Zagouri F, Zografos GC. Is antibiotic use a risk factor for breast cancer? A meta-analysis. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2010;19(11):1101-7.
35. Kim Y-G, Udayanga KGS, Totsuka N, Weinberg JB, Núñez G, Shibuya A. Gut dysbiosis promotes M2 macrophage polarization and allergic airway inflammation via fungi-induced PGE 2. *Cell host & microbe*. 2014;15(1):95-102.
36. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014;505(7484):559-63.
37. DeVita VT, Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer research*. 2008;68(21):8643-53.
38. Iida N, Dzutsev A, Stewart CA, Smith L, Bouladoux N, Weingarten RA, et al. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment. *Science*. 2013;342(6161):967-70.
39. Dzutsev A, Goldszmid RS, Viaud S, Zitvogel L, Trinchieri G. The role of the microbiota in inflammation, carcinogenesis, and cancer therapy. *European journal of immunology*. 2015;45(1):17-31.
40. Carmody RN, Turnbaugh PJ. Host-microbial interactions in the metabolism of therapeutic and diet-derived xenobiotics. *The Journal of clinical investigation*. 2014;124(10):4173.
41. Haiser HJ, Turnbaugh PJ. Developing a metagenomic view of xenobiotic metabolism. *Pharmacological research*. 2013;69(1):21-31.
42. Björkholm B, Bok CM, Lundin A, Rafter J, Hibberd ML, Pettersson S. Intestinal microbiota regulate xenobiotic metabolism in the liver. *PloS one*. 2009;4(9):e6958.
43. Yip LY, Chan ECY. Investigation of host-gut microbiota modulation of therapeutic outcome. *Drug Metabolism and Disposition*. 2015;dmd. 115.063750.
44. Fujita K-i, Sparreboom A. Pharmacogenetics of irinotecan disposition and toxicity: a review. *Current clinical pharmacology*. 2010;5(3):209-17.
45. Stringer AM, Gibson RJ, Logan RM, Bowen JM, Yeoh AS, Keefe DM. Faecal microflora and β -glucuronidase expression are altered in an irinotecan-induced diarrhea model in rats. *Cancer biology & therapy*. 2008;7(12):1919-25.
46. McIntosh FM, Maison N, Holtrop G, Young P, Stevens VJ, Ince J, et al. Phylogenetic distribution of genes encoding glucuronidase activity in human colonic bacteria and the impact of diet on faecal glycosidase activities. *Environmental microbiology*. 2012;14(8):1876-87.
47. Wallace BD, Wang H, Lane KT, Scott JE, Orans J, Koo JS, et al. Alleviating cancer drug toxicity by inhibiting a bacterial enzyme. *Science*. 2010;330(6005):831-5.
48. Lehouritis P, Cummins J, Stanton M, Murphy CT, McCarthy FO, Reid G, et al. Local bacteria affect the efficacy of chemotherapeutic drugs. *Scientific reports*. 2015;5.

49. Selwyn FP, Cui JY, Klaassen CD. RNA-Seq quantification of hepatic drug processing genes in germ-free mice. *Drug Metabolism and Disposition*. 2015;43(10):1572-80.
50. Gui Q, Lu H, Zhang C, Xu Z, Yang Y. Well-balanced commensal microbiota contributes to anti-cancer response in a lung cancer mouse model. *Genet Mol Res*. 2015;14(2):5642-51.
51. Tesniere A, Schlemmer F, Boige V, Kepp O, Martins I, Ghiringhelli F, et al. Immunogenic death of colon cancer cells treated with oxaliplatin. *Oncogene*. 2010;29(4):482.
52. Daillère R, Vétizou M, Waldschmitt N, Yamazaki T, Isnard C, Poirier-Colame V, et al. *Enterococcus hirae* and *Barnesiella intestinihominis* facilitate cyclophosphamide-induced therapeutic immunomodulatory effects. *Immunity*. 2016;45(4):931-43.
53. Viaud S, Saccheri F, Mignot G, Yamazaki T, Daillère R, Hannani D, et al. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide. *Science*. 2013;342(6161):971-6.
54. Rigby RJ, Carr J, Orgel K, King SL, Lund PK, Dekaney CM. Intestinal bacteria are necessary for doxorubicin-induced intestinal damage but not for doxorubicin-induced apoptosis. *Gut microbes*. 2016;7(5):414-23.
55. Nigro G, Rossi R, Commere P-H, Jay P, Sansonetti PJ. The cytosolic bacterial peptidoglycan sensor Nod2 affords stem cell protection and links microbes to gut epithelial regeneration. *Cell host & microbe*. 2014;15(6):792-8.
56. Chitapanarux I, Chitapanarux T, Traisathit P, Kudumpee S, Tharavichitkul E, Lorvidhaya V. Randomized controlled trial of live *Lactobacillus acidophilus* plus *Bifidobacterium bifidum* in prophylaxis of diarrhea during radiotherapy in cervical cancer patients. *Radiation Oncology*. 2010;5(1):31.
57. Cario E. Toll-like receptors in the pathogenesis of chemotherapy induced gastrointestinal toxicity. *Current opinion in supportive and palliative care*. 2016;10(2):157-64.
58. Cvan Trobec K, Kerec Kos M, Trontelj J, Grabnar I, Tschirner A, Palus S, et al. Influence of cancer cachexia on drug liver metabolism and renal elimination in rats. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2015;6(1):45-52.
59. Yeh K-Y, Wang H-M, Chang JW-C, Huang J-S, Lai C-H, Lan Y-J, et al. Omega-3 fatty acid-, micronutrient-, and probiotic-enriched nutrition helps body weight stabilization in head and neck cancer cachexia. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 2013;116(1):41-8.
60. Barker HE, Paget JT, Khan AA, Harrington KJ. The tumour microenvironment after radiotherapy: mechanisms of resistance and recurrence. *Nature reviews Cancer*. 2015;15(7):409.
61. Demaria S, Ng B, Devitt ML, Babb JS, Kawashima N, Liebes L, et al. Ionizing radiation inhibition of distant untreated tumors (abscopal effect) is immune mediated. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2004;58(3):862-70.
62. Jones RM, Desai C, Darby TM, Luo L, Wolfarth AA, Scharer CD, et al. Lactobacilli modulate epithelial cytoprotection through the Nrf2 pathway. *Cell reports*. 2015;12(8):1217-25.
63. Delia P, Sansotta G, Donato V, Frosina P, Messina G, De Renzis C, et al. Use of probiotics for prevention of radiation-induced diarrhea. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2007;13(6):912.
64. Ishihara H, Tanaka I, Yakumaru H, Chikamori M, Ishihara F, Tanaka M, et al. Circadian transitions in radiation dose-dependent augmentation of mRNA levels for DNA damage-induced genes elicited by accurate real-time RT-PCR quantification. *Journal of radiation research*. 2010;51(3):265-75.
65. Mukherji A, Kobiita A, Ye T, Chambon P. Homeostasis in intestinal epithelium is orchestrated by the circadian clock and microbiota cues transduced by TLRs. *Cell*. 2013;153(4):812-27.
66. Couzin-Frankel J. Cancer immunotherapy. *American Association for the Advancement of Science*; 2013.
67. Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Aquino-Michaels K, Earley ZM, et al. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science*. 2015;350(6264):1084-9.
68. Paulos CM, Wrzesinski C, Kaiser A, Hinrichs CS, Chieppa M, Cassard L, et al. Microbial translocation augments the function of adoptively transferred self/tumor-specific CD8+ T cells via TLR4 signaling. *Journal of Clinical Investigation*. 2007;117(8):2197.
69. Dudley ME, Yang JC, Sherry R, Hughes MS, Royal R, Kammula U, et al. Adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma: evaluation of intensive myeloablative chemoradiation preparative regimens. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(32):5233-9.
70. Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. *Science*. 2015;348(6230):56-61.
71. Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, Lepage P, Waldschmitt N, Flament C, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science*. 2015;350(6264):1079-84.

72. Gao Z, Guo B, Gao R, Zhu Q, Qin H. Microbiota dysbiosis is associated with colorectal cancer. *Frontiers in microbiology*. 2015;6.
73. Zeller G, Tap J, Voigt AY, Sunagawa S, Kultima JR, Costea PI, et al. Potential of fecal microbiota for early stage detection of colorectal cancer. *Molecular systems biology*. 2014;10(11):766. Tabii, ekleyeceğim kısmı ve yeni atıfları aşağıda bulabilirsiniz:
74. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CPM, Alou MT, Daillère R, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*. 2018;359(6371):91-97.
75. Louis P, Hold GL, Flint HJ. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nature Reviews Microbiology*. 2014;12(10):661-672.
76. Baxter NT, Ruffin MT, Rogers MA, Schloss PD. Microbiota-based model improves the sensitivity of fecal immunochemical test for detecting colonic lesions. *Genome Medicine*. 2016;8(1):37.

BÖLÜM A24

İNTRATÜMÖRAL MİKROBİYOTA, KANSER ETİYOLOJİSİ VE TEDAVİSİNDEKİ ROLÜ

Hadiye Demirbakan

İnsan vücudu ortalama 38 trilyondan fazla bakteriye ve yaklaşık on katı kadar viral partiküle ev sahipliği yapar. Bu sayı insan hücrelerinin sayısından çok daha fazladır. Bu kadar büyük bir biyokütle göz önüne alındığında, mikrobiyal etkenlerin malignitelerin %20'si kadarında rol oynaması hiç de şaşırtıcı değildir. Yeni nesil dizileme teknolojisindeki ve veri işleme algoritmalarındaki gelişmeler, kanserle ilişkili mikrobiyomun giderek daha kapsamlı olarak tanımlanmasına olanak sağlamıştır¹.

19. yüzyılın ortalarında mikrobiyologlar çeşitli tümörlerde mikroorganizmaların varlığını keşfettiler. 1885 yılında Doyen, *Micrococcus neoformans*'ı farklı tümörlerden izole etti. Ancak o dönemde mevcut olan steril koşulların sınırlı olması nedeniyle çevresel bir bulaş olabileceği düşünülüyordu. 20. yüzyılın başlarında Rouse'un keşfi virüslerin de kansere yol açabileceğini ortaya koydu. Ardından 1964 yılında Epstein ve Barr, Burkitt lenfomada Epstein-Barr virüsünü (EBV) keşfettiler ve 1983'te de Marshall ve Warren, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)'nin mide kanserindeki rolünü netleştirdiler. Bu sırada mikroorganizmaları kullanarak çeşitli tedavi yöntemleri de geliştirildi. 1866 yılında Busch, kanser hastalarına bilerek erizipel bulaştırdı ve hastaların tümörlerinin gerilediğini gözlemledi. William Coley, inaktif bakterilerden yapılmış bir aşıyı (Coley toksini) tümör bölgesine enjekte ederek sarkom hastalarını iyileştirdi. Ardından 1981 yılında hepatit B virüsü (HBV) aşısı ilk antikanser aşı olarak onaylandı^{2,3}.

Mikrobiyota ve kanser arasındaki ilişkiyi en iyi gösteren büyük çapta ilk çalışmalardan birisi Nejman ve arkadaşları yeni bir 16S rRNA dizileme yöntemi kullanarak yaptıklarıydı⁴. Bu çalışmada, meme, akciğer, over, pankreas, melanom, kemik ve beyin tümörleri dâhil olmak üzere yedi tümör çeşidine ait mikrobiyomu, toplamda 1526 tümöre ve bitişik normal dokularına ait örneklerde incelediler. Sonuçta her tümör türünün farklı bir mikrobiyom bileşimine sahip olduğunu ve özellikle meme kanserinin zengin ve çeşitli bir mikrobiyoma sahip olduğunu keşfettiler. Tümör içi bakterilerin çoğunlukla hücre içinde ve hem kanser hem de bağışıklık hücrelerinde bulunduğunu saptadılar. Gram negatif bakterileri hem kanser hücrelerinin hem de makrofajların sitozolünde gözlemlerken, Gram pozitif bakterilerin ise çoğunlukla makrofajların içinde bulunduğunu tespit ettiler. Ayrıca intratümöral bakteriler ile tümör türleri ve hatta alt türleri, hastaların sigara içme durumu ve immünoterapiye yanıt arasında korelasyon olduğunu buldular. Bu çalışmanın devamı niteliğinde olan Narunsky-Haziza ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, 35 kanser türünde 17.401 doku ve kan örneğinde bakteriomlardan daha düşük çeşitlilik ve bolluğa sahip, kanser türüne özgü mantar eko-

Kaynaklar

1. Ayabe RI, White MG. Metastasis and the Microbiome: The Impact of Bacteria in Disseminated Colorectal Cancer. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2024 Apr 18;29(4):152. doi: 10.31083/j.fbl2904152.
2. Yu R, Wang S, Han L. Relevance of harmful intratumoral microbiota in cancer progression and its clinical application. *Biomed Pharmacother*. 2024 Aug 5;178:117238. doi: 10.1016/j.biopha.2024.117238.
3. Cao Y, Xia H, Tan X, et al. Intratumoural microbiota: a new frontier in cancer development and therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2024 Jan 10;9(1):15. doi: 10.1038/s41392-023-01693-0.
4. Nejman D, Livyatan I, Fuks G, et al. The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria. *Science*. 2020 May 29;368(6494):973-980. doi: 10.1126/science.aay9189.
5. Narunsky-Haziza L, Sepich-Poore GD, Livyatan I, et al. Pan-cancer analyses reveal cancer-type-specific fungal ecologies and bacteriome interactions. *Cell*. 2022 Sep 29;185(20):3789-3806.e17. doi: 10.1016/j.cell.2022.09.005.
6. Shirai, H., Ito, C. & Tsukada, K. pH-taxis drives aerobic bacteria in duodenum to migrate into the pancreas with tumors. *Sci Rep* 12, 1783 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05554-8>.
7. Geller LT, Barzily-Rokni M, Danino T, et al. Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine. *Science*. 2017 Sep 15;357(6356):1156-1160. doi: 10.1126/science.aah5043.
8. Zhang L, Yu L. The role of the microscopic world: Exploring the role and potential of intratumoral microbiota in cancer immunotherapy. *Medicine (Baltimore)*. 2024 May 17;103(20):e38078. doi: 10.1097/MD.00000000000038078.
9. Kwon SY, Thi-Thu Ngo H, Son J, et al. Exploiting bacteria for cancer immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2024 Aug;21(8):569-589. doi: 10.1038/s41571-024-00908-9.
10. Kyriazi AA, Karaglanı M, Agelaki S, et al. Intratumoral Microbiome: Foe or Friend in Reshaping the Tumor Microenvironment Landscape? *Cells*. 2024 Jul 30;13(15):1279. doi: 10.3390/cells13151279.
11. Abed, J., Emgård, J. E., Zamir, G., et al. Fap2 mediates *Fusobacterium nucleatum* colorectal adenocarcinoma enrichment by binding to tumor-expressed Gal-GalNAc. *Cell host & microbe*, 2016: 20(2), 215-225.
12. Neuzillet C, Marchais M, Vacher S, et al. Prognostic value of intratumoral *Fusobacterium nucleatum* and association with immune-related gene expression in oral squamous cell carcinoma patients. *Sci Rep*. 2021 Apr 12;11(1):7870. doi: 10.1038/s41598-021-86816-9.
13. Chiba A, Bawaneh A, Velazquez C, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Shifts Breast Tumor Microbiota Populations to Regulate Drug Responsiveness and the Development of Metastasis. *Mol Cancer Res*. 2020 Jan;18(1):130-139. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-19-0451.
14. Luo M, Liu Y, Hermida LC, et al. Race is a key determinant of the human intratumor microbiome. *Cancer Cell*. 2022 Sep 12;40(9):901-902. doi: 10.1016/j.ccell.2022.08.007.
15. Mao Q, Ma W, Wang Z, et al. Differential flora in the microenvironment of lung tumor and paired adjacent normal tissues. *Carcinogenesis*. 2020 Aug 12;41(8):1094-1103. doi: 10.1093/carcin/bgaa044.
16. Lee SH, Sung JY, Yong D, et al. Characterization of microbiome in bronchoalveolar lavage fluid of patients with lung cancer comparing with benign mass like lesions. *Lung Cancer*. 2016 Dec;102:89-95. doi: 10.1016/j.lungcan.2016.10.016.
17. Huang JH, Wang J, Chai XQ, et al. The Intratumoral Bacterial Metataxonomic Signature of Hepatocellular Carcinoma. *Microbiol Spectr*. 2022 Oct 26;10(5):e0098322. doi: 10.1128/spectrum.00983-22.
18. Abed J, Maalouf N, Manson AL, et al. Colon Cancer-Associated *Fusobacterium nucleatum* May Originate From the Oral Cavity and Reach Colon Tumors via the Circulatory System. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020; 10: 400.
19. Komiya Y, Shimomura Y, Higurashi T, et al. Patients with colorectal cancer have identical strains of *Fusobacterium nucleatum* in their colorectal cancer and oral cavity. *Gut*. 2019; 68: 1335-1337.
20. Peng R, Liu S, You W, et al. Gastric Microbiome Alterations Are Associated with Decreased CD8+ Tissue-Resident Memory T Cells in the Tumor Microenvironment of Gastric Cancer. *Cancer Immunol Res*. 2022 Oct 4;10(10):1224-1240. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-22-0107.
21. Tzeng, A., Sangwan, N., Jia, M. et al. Human breast microbiome correlates with prognostic features and immunological signatures in breast cancer. *Genome Med* 13, 60 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13073-021-00874-2>
22. Elango, A., Nesam, V.D., Sukumar, P. et al. Postbiotic butyrate: role and its effects for being a potential drug and biomarker to pancreatic cancer. *Arch Microbiol* 206, 156 (2024). <https://doi.org/10.1007/s00203-024-03914-8>

23. Pushalkar, S. Mautin Hundeyin, Donnele Daley, et al. The pancreatic cancer microbiome promotes oncogenesis by induction of innate and adaptive immune suppression. *Cancer Discov.* 8, 403-416 (2018). Doi:10.1158/2159-8290.CD-17-1134.
24. Guo X, Wang P, Li Y, et al. Microbiomes in pancreatic cancer can be an accomplice or a weapon. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2024 Feb;194:104262. doi: 10.1016/j.critrevonc.2024.104262.
25. Aykut, B., Pushalkar, S., Chen, R. et al. The fungal mycobiome promotes pancreatic oncogenesis via activation of MBL. *Nature* 574, 264-267 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1608-2>
26. Chung L., Liang J., Lin C., et al. Cancer risk in patients with candidiasis: a nationwide population-based cohort study. *Oncotarget.* 2017; 8: 63562-63573. <https://www.oncotarget.com/article/18855/text/>
27. Zhu F, Willette-Brown J, Song NY, et al. Autoreactive T cells and chronic fungal infection drive esophageal carcinogenesis. *Cell Host Microbe.* 2017; 21:478-93.
28. Dejea CM, Fathi P, Craig JM, et al. Patients with familial adenomatous polyposis harbor colonic biofilms containing tumorigenic bacteria. *Science.* 2018 Feb 2;359(6375):592-597. doi: 10.1126/science.aah3648.
29. Fu A, Yao B, Dong T, et al. Tumor-resident intracellular microbiota promotes metastatic colonization in breast cancer. *Cell.* 2022 Apr 14;185(8):1356-1372.e26. doi: 10.1016/j.cell.2022.02.027.
30. Yu T, Guo F, Yu Y, et al. *Fusobacterium nucleatum* Promotes Chemoresistance to Colorectal Cancer by Modulating Autophagy. *Cell.* 2017 Jul 27;170(3):548-563.e16. doi: 10.1016/j.cell.2017.07.008.
31. Savage TM, Vincent RL, Rae SS, et al. Chemokines expressed by engineered bacteria recruit and orchestrate antitumor immunity. *Sci Adv.* 2023 Mar 10;9(10):eadc9436. doi: 10.1126/sciadv.adc9436.
32. Ahmed SG, Oliva G, Shao M, et al. Intratumoral injection of schwannoma with attenuated *Salmonella typhimurium* induces antitumor immunity and controls tumor growth. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2022 Jun 14;119(24):e2202719119. doi: 10.1073/pnas.2202719119.

Mikrobiyom, mikropları, genomlarını ve ait oldukları çevreyi tanımlayan bir terimdir¹. İnsan mikrobiyomunun insan genomuna göre çok daha çeşitlilik içermesi nedeniyle anlaşılması için büyük çalışmalar yapılmaktadır. İnsan mikrobiyom projesi nazal, oral, deri, gastrointestinal ve ürogenital bölgelerin mikrobiyomunu çalışmayı amaçlamaktadır. Referans mikrobiyomların tanımlanmasıyla hastalık durumlarına neden olan potansiyel nedenler ve birliktelikler karşılaştırılabilecektir. Bu amaçla "İnsan Genom Projesi"ne paralel 2008'de "Uluslararası İnsan Mikrobiyom Konsorsiyumu" kurulmuş ve Avrupa İnsan Barsak Kanalı Metagenomu (MetaHIT) insan mikrobiyomuna yönelik araştırmaları teşvik etmek ve daha geniş bilimsel kitlelere kaynak sağlamak amacıyla başlatılmıştır^{1,2}.

Deri Mikrobiyomu

Deri, insan vücudunun en büyük organı olarak seboreik, nemli ve kuru olmak üzere mikroçevreler içerir. 16SrRNA dizileme çalışmalarına göre mikrobiyotanın %90'ını Actinobacteria, Firmicutes ve Proteobacteria oluşturur. Gastrointestinal kanaldakinin tersine deri mikrobiyomunda kişiler arası ve aynı kişide bölgeler arası farklılıklar vardır³⁻⁶. Deri mikrobiyotasını kalıcı-uzun süreli üyelerle geçici-kısa süreli üyeler oluşturur⁷. Stafilkokoklar, propionibakteriler, mikrokoklar, korinebakteriler, brevbakteriler ve acinetobakterler kalıcı mikrobiyota üyeleridir. Stafilkokokus epidermidis ve propionibakterilerin aknenin iki temel kommensal türü olduğu düşünülmektedir. Her iki tür de kültürde üretilmiş ve genomlarının tümü dizilenmiştir. *S. epidermidis*'in *S. aureus* gibi diğer patojenlerin kolonizasyonunu önlediği düşünülmektedir fakat bir yandan da intravenöz kateter enfeksiyonlarının önemli bir nedenidir ayrıca biyofilm oluşturabilmektedir. *P. aknenin* ise izole edilmiş yüzlerce zinciri olmasına rağmen sadece bir zincir tamamen dizilenmiştir⁸.

Sağlıklı Derinin Mikrobiyomu

Deri, yağlı/yağsız, kıllı/kılsız, nemli/kuru, katlantılı/pürüzsüz bölgeler gibi fizyolojik ve topografik olarak farklı koşullarda yaşayan mikrobiyal toplulukları içeren bir ekosistemdir^{9,10}. Kıl folikülleri, sebace bezler, ektrin ve apokrin bezler kendi mikrobiyotasına sahip mikroçevreler oluştururlar.

İnsan genom projesinde deri, geniş bir sağlıklı birey grubunda çalışılmak için seçilen bölgelerdendir. Derinin bakteriyel toplulukları doğum şekline göre değişir: Vajinal yolla doğan bebeklerde derideki 16SrRNA bulguları vajinal bakterilere benzerken (*Lactobacillus* ve *Prevotella* yoğunluk-

ması, virüslerin hızlı değişiklik geçirmeleri nedeniyle viral genom veri bankalarının oluşturulamasıdır⁶²⁻⁶⁵.

Deri mikrobiyomunda artopodlardan ise en önemlisi demodeks akarı olup lipofiliktir. D. folliculorum kıl folliküllerinde, D. brevis sebase bezler ve göz kapağı kenarındaki meibomial bezlerde bulunur⁶⁶.

Kaynaklar

1. Marchesi JR, Ravel J. The vocabulary of microbiome research: a proposal. 2015 Jul 30;3:31. doi: 10.1186/s40168-015-0094-5.
2. Human Microbiome Project Consortium. Collaborators (248). Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012 Jun 13;486(7402):207-14. doi: 10.1038/nature11234.
3. Grice EA et al. A diversity profile of the human skin microbiota. *Genome Res*. 2008 Jul;18(7):1043-50. doi: 10.1101/gr.075549.107. Epub 2008 May 23.
4. Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JI, Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science*. 2009 Dec 18;326(5960):1694-7. doi: 10.1126/science.1177486. Epub 2009 Nov 5.
5. Fierer N, Hamady M, Lauber CL, Knight R. The influence of sex, handedness, and washing on the diversity of hand surface bacteria. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Nov 18;105(46):17994-9. doi: 10.1073/pnas.0807920105.
6. Grice EA et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science*. 2009 May 29;324(5931):1190-2. doi: 10.1126/science.1171700.
7. Holland KT1, Bojar RA. Cosmetics: what is their influence on the skin microflora? *Am J Clin Dermatol*. 2002;3(7):445-9.
8. *Metagenomics of the Human Body* Editor: Karen E. Nelson. ISBN 978-1-4419-7089-3 (eBook). Springer New York Dordrecht Heidelberg London. DOI10.1007/978-1-4419-7089-3.
9. Grice EA1, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2011 Apr;9(4):244-53. doi: 10.1038/nrmicro2537.
10. Scharschmidt TC1, Fischbach MA. What Lives On Our Skin: Ecology, Genomics and Therapeutic Opportunities Of the Skin Microbiome. *Drug Discov Today Dis Mech*. 2013 Dec 1;10(3-4). pii: e83-e89.
11. Dominguez-Bello MG et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Jun 29;107(26):11971-5. doi: 10.1073/pnas.1002601107. Epub 2010 Jun 21.
12. Shin H et al. The first microbial environment of infants born by C-section: the operating room microbes. *Microbiome*. 2015 Dec 1;3:59. doi: 10.1186/s40168-015-0126-1.
13. Capone KA, Dowd SE, Stamatas GN, Nikolovski J. Diversity of the human skin microbiome early in life. *J Invest Dermatol*. 2011 Oct;131(10):2026-32. doi: 10.1038/jid.2011.168. Epub 2011 Jun 23.
14. SanMiguel A, Grice EA. Interactions between host factors and the skin microbiome. *Cell Mol Life Sci* 2015; 72: 1499-1515.
15. Kong HH, Segre JA. Skin microbiome: looking back to move forward. *J Invest Dermatol* 2012; 132: 933-939.
16. Widhiati S, Purnomosari D, Wibawa T, Soebono H. The role of gut microbiome in inflammatory skin disorders: A systematic review. *Dermatol Reports*. 2021 Dec 28;14(1):9188. doi: 10.4081/dr.2022.9188.
17. Musthaq S, Mazuy A, Jakus J. The microbiome in dermatology. *Clin Dermatol*. 2018 May-Jun;36(3):390-398. doi: 10.1016/j.clindermatol.2018.03.012.
18. Goodarzi A, Mozafarpour S, Bodaghabadi M, Mohamadi M. The potential of probiotics for treating acne vulgaris: A review of literature on acne and microbiota. *Dermatol Ther*. 2020 May;33(3):e13279. doi: 10.1111/dth.13279.
19. Thomas CL, Fernández-Peñas P. The microbiome and atopic eczema: More than skin deep. *Australas J Dermatol* 2017;58:18-24.
20. Zheng H, Liang H, Wang Y, et al.. Altered Gut Microbiota Composition Associated with Eczema in Infants. *PLoS ONE* 2016;11:1-13.
21. Lee MJ, Kang MJ, Lee SY, et al.. Perturbations of gut microbiome genes in infants with atopic dermatitis according to feeding type. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1310-9
22. Rendon A, Schakel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci* 2019;20.

23. Zeng J, Luo S, Huang Y, Lu Q. Critical role of environmental factors in the pathogenesis of psoriasis. *J Dermatol* 2017;44:863-72.
24. Komine M. Recent Advances in Psoriasis Research; the Clue to Mysterious Relation to Gut Microbiome. *Int J Mol Sci* 2020;21.
25. Langan EA, Griffiths CEM, Solbach W, et al.. The role of the microbiome in psoriasis: moving from disease description to treatment selection? *Br J Dermatol* 2018;178:1020-7.
26. Hidalgo-Cantabrana C, Gómez J, Delgado S, et al.. Gut microbiota dysbiosis in a cohort of patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2019;181:1287-95.
27. Huang L, Gao R, Yu N, et al.. Dysbiosis of gut microbiota was closely associated with psoriasis. *Sci China Life Sci* 2019;62:807-15.
28. Shapiro J, Cohen NA, Shalev V, et al.. Psoriatic patients have a distinct structural and functional fecal microbiota compared with controls. *J Dermatol* 2019;46:595-603.
29. Chen YJ, Ho HJ, Tseng CH, et al.. Intestinal microbiota profiling and predicted metabolic dysregulation in psoriasis patients. *Exp Dermatol* 2018;27:1336-43.
30. Smith PM, Howitt MR, Panikov N, et al.. The microbial metabolites, shortchain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science* 2013;341:569-73.
31. Codoñer FM, Ramírez-Bosca A, Climent E, et al.. Gut microbial composition in patients with psoriasis. *Sci Rep* 2018;8:3812.
32. Scher JU, Ubeda C, Artacho A, et al.. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:128-39.
33. Dei-Cas I, Giliberto F, Luce L, et al.. Metagenomic analysis of gut microbiota in non-treated plaque psoriasis patients stratified by disease severity: development of a new Psoriasis- Microbiome Index. *Sci Rep* 2020;10:1-11.
34. Yegorov S, Babenko D, Kozhakhmetov S, et al.. Psoriasis Is Associated With Elevated Gut IL-1 α and Intestinal Microbiome Alterations. *Front Immunol* 2020;11:571319.
35. Tan L, Zhao S, Zhu W, et al.. The Akkermansia muciniphila is a gut microbiota signature in psoriasis. *Exp Dermatol* 2018;27:144-9. A1
36. Lu T, Chen Y, Guo Yet al. Altered gut microbiota diversity and composition in chronic urticaria. *Dis. Markers*.2019;2019:6417471.
37. Wang D, Guo S, He Het al. Gut microbiome and serum meta-bolome analyses identify unsaturated fatty acids and butanoate metabolism induced by gut microbiota in patients with chronic spontaneous urticaria. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*2020;10:24.
38. Zhang X, Zhang J, Chu Zet al. Gut microbiome alterations and functional prediction in chronic spontaneous urticaria patients. *J. Microbiol. Biotechnol.*2021;31: 747-55.
39. Yüksekak G, Sevimli Dikicier B, Koku Aydın B, Yılmaz K, Altındış M, Köroğlu M. Investigation of intestinal microbiome in chronic spontaneous urticaria patients. *Int J Dermatol.* 2022 Aug;61(8):988-994. doi: 10.1111/ijd.16054. Epub 2022 Jan 31. PMID: 35100439.
40. Polkowska-Pruszyńska B, Gerkowicz A, Krasowska D. The gut microbiome alterations in allergic and inflammatory skin diseases - an update. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Mar;34(3):455-464. doi: 10.1111/jdv.15951.
41. Han J, Liu T, Zhang M, Wang A. The relationship between inflammatory bowel disease and rosacea over the lifespan: a meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2018; 43: 497-502.
42. Holmes AD, Spoenclin J, Chien AL, Baldwin H, Chang ALS. Evidence- based update on rosacea comorbidities and their common physiologic pathways. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78: 156-166.
43. Li S, Cho E, Drucker AM, Qureshi AA, Li WQ. Obesity and risk for incident rosacea in US women. *J Am Acad Dermatol* 2017; 77: 1083-1087.e5.
44. Akin Belli A, Ozbas Gok S, Akbaba G, Etku F, Dogan G. The relationship between rosacea and insulin resistance and metabolic syndrome. *Eur J Dermatol* 2016; 26: 260-264.
45. Nam JH, Yun Y, Kim HS et al. Rosacea and its association with enteral microbiota in Korean females. *Exp Dermatol* 2018; 27: 37-42.
46. Egeberg A, Weinstock LB, Thyssen EP, Gislason GH, Thyssen JP. Rosacea and gastrointestinal disorders: a population-based cohort study. *Br J Dermatol* 2017; 176: 100-106.

47. Parodi A, Paolino S, Greco A. Small intestinal bacterial overgrowth in rosacea: clinical effectiveness of its eradication. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 759-764.
48. Drago F, Ciccarese G, Parodi A. Effects of the treatment for small intestine bacterial overgrowth on rosacea. *J Dermatol* 2017; 44: e321.
49. Weinstock LB, Steinhoff M. Rosacea and small intestinal bacterial overgrowth: prevalence and response to rifaximin. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 875-876.
50. Gravina A, Federico A, Ruocco E et al. Helicobacter pylori infection but not small intestinal bacterial overgrowth may play a pathogenic role in rosacea. *United European Gastroenterol J* 2015; 3: 17-24.
51. Yilmaz K, Altindis M, Dikicier BS, Yüksekal G, Köroglu M. Is there a relationship between rosacea with gut dysbiosis?. *Dermatol Sin* 2020;38:88-93
52. Vinkel C, Thomsen SF. Hidradenitis suppurativa: causes, features, and current treatments. *J Clin Aesthet Dermatol* 2018; 11: 17-23.
53. Maarouf M, Platto JF, Shi VY. The role of nutrition in inflammatory pilosebaceous disorders: Implication of the skin-gut axis. *Australas J Dermatol* 2018; 60: E90-E98.
54. Principi M, Cassano N, Contaldo A et al. Hidradenitis suppurativa and inflammatory bowel disease: an unusual, but existing association. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 4802-4811.
55. Deckers IE, Benhadou F, Koldijk MJ et al. Inflammatory bowel disease is associated with hidradenitis suppurativa: results from a multicenter cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 49-53
56. h5. Eppinga H, Sperna Weiland CJ, Thio HB et al. Similar depletion of protective faecalibacterium prausnitzii in psoriasis and inflammatory bowel disease, but not in hidradenitis suppurativa. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 1067-1075.
57. Principi M, Cassano N, Contaldo A et al. Hidradenitis suppurativa and inflammatory bowel disease: an unusual, but existing association. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 4802-4811.
57. Matusiak Ł, Bieniek A, Szepietowski JC. Bacteriology of hidradenitis suppurativa - which antibiotics are the treatment of choice? *Acta Derm Venereol* 2014; 94: 699-702.
58. Cannistra C, Finocchi V, Trivisonno A, Tambasco D. New perspectives in the treatment of hidradenitis suppurativa: surgery and brewer's yeast- exclusion diet. *Surgery* 2013; 154: 1126-1130.
59. Biedermann L, Zeitz J, Mwinyi J et al. Smoking cessation induces profound changes in the composition of the intestinal microbiota in humans. *PLoS ONE* 2013; 8: e59260.
60. Matsuoka K, Kanai T. The gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Semin Immunopathol* 2015; 37: 47-55.
61. Gardner SE, Hillis SL, Heilmann K, Segre JA, Grice EA. The neuropathic diabetic foot ulcer microbiome is associated with clinical factors. *Diabetes*. 2013 Mar;63(3):923-30. doi: 10.2337/db12-0771. Epub 2012 Nov 8.
62. Findley K et al. Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin. *Nature*. 2013 Jun 20;498(7454):367-70. doi: 10.1038/nature12171. Epub 2013 May 22.
63. Hannigan GD et al. The human skin double-stranded DNA virome: topographical and temporal diversity, genetic enrichment, and dynamic associations with the host microbiome. *MBio*. 2015 Oct 20;6(5):e01578-15. doi: 10.1128/mBio.01578-15.
64. Kong HH, Segre JA. The molecular revolution in cutaneous biology: Investigating the skin microbiome. *J Invest Dermatol*. 2017 May; 137(5): e119-e122. doi: 10.1016/j.jid.2016.07.045. Review.
65. Akoğlu G. Mikrobiyom ve deri mikrobiyomuna genel bakış. *Dermatoz*. <http://www.dermatoz.org.tr/2017/1/dermatoz17081d2.pdf>
66. Lacey N, Kavanagh K, Tseng SC. Under the lash: Demodex mites in human diseases. *Biochem (Lond)* 2009; 31: 2-6.

*İbrahim Tekeoğlu**Emre Uzun*

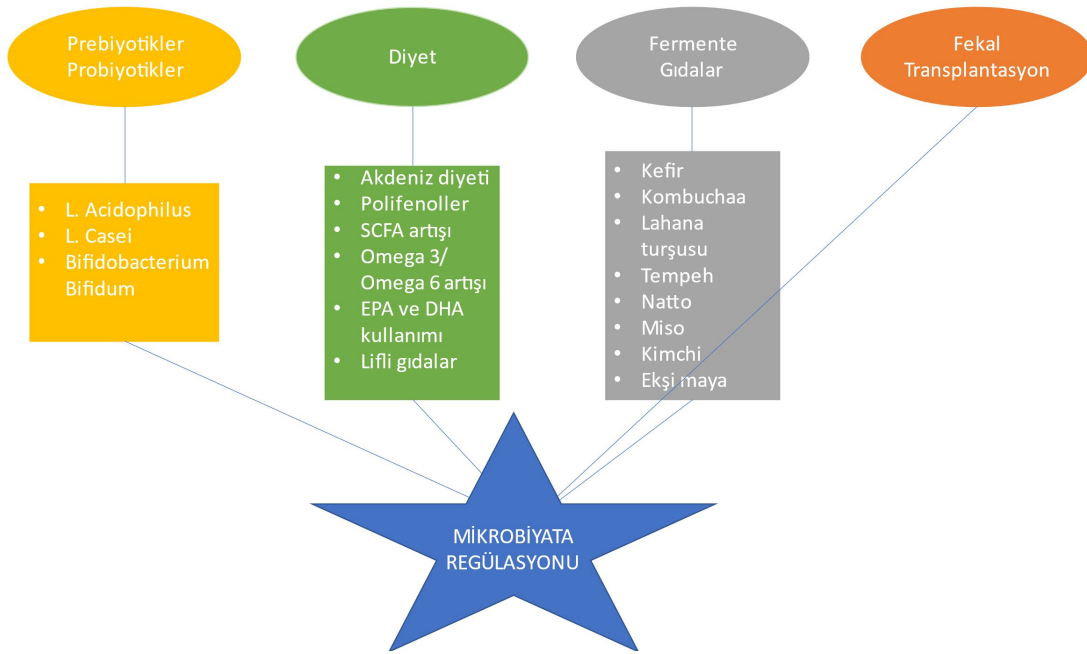
Mikrobiyal DNA dizilişinin (DNA sequencing) ve mukozal bağışıklığın daha iyi anlaşılmasına paralel olarak, mikrobiyal etkenler ile vücudumuz arasındaki etkileşim hakkındaki bilgilerimiz katlanarak artmıştır. Daha önceleri sadece hastalığa etken olan spesifik ajanlar üzerinde durulurken, son yıllarda yapılan çalışmalar sayesinde romatizmal otoimmün hastalıkların etyopatogenezi de rol oynayabilecek bakteri ve virüslerin araştırılmasına karşı merak ortaya çıkmıştır. Human Microbiome'un bir disiplin olarak gelişmesiyle, insan mikrobiyotasının romatizmal hastalığın patogeneziindeki potansiyel katılımını gösteren önemli kanıtlar ortaya çıkmıştır. Bu derin, çift yönlü etkileşim ve bunun hastalıklardaki sonuçları yepyeni bir araştırma alanına yol açmıştır.

Burada en çok romatoid artrit (RA), sedef hastalığı (PsO), inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBH) ve ilgili spondiloartrit (SpA), ankilozan spondilit (AS), reaktif artrit (ReA) ve SpA'daki bağırsak mikrobiyomunun rolüne odaklanan hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen verileri eleştirel olarak gözden geçireceğiz. Bu makaleyi terapötik amaçlı sindirim sistemine mikrobik manipülasyon uygulamasının inflamatuvar hastalıklara etkisini açıklayarak sonuçlandıracağız.

Mikrobiyota, Mikrobiyom ve Disbiyozis Nedir?

Mikrobiyota insanlarla birlikte yaşayan özel mikrobiyal türlerinin tamamını, mikrobiyom ise insanlarla kommensal olarak yaşayan mikroorganizmaların genlerini ifade etmektedir. Mikrobiyotanın dengesinin bozularak patojenlerin artmasına ve organizmaya zarar vermesine disbiyozis denir.¹

Mikrobiyomlar bireyler arasında değişmekle birlikte, temsil edilen bakteri türlerinde ailesel ve işlevsel benzerlikler bulunmaktadır.² Sağlıklı insan popülasyonlarında bağırsak mikrobiyolojisi analizinde yaklaşık 1150 bakteri türü ortaya çıkmıştır. Çoğunluk (%50-75) firmicutesler, onu takiben de bacteroidetes (%10-50) ve actinobacteria (%1-10) ile daha az %1'i proteobakterilerden oluşmaktadır. Her organın mikrobiyotaya bileşimi organın pH'sına ve hücresel mekanizmalarına göre değişiklik arz etmektedir (Şekil 1).³ Farklı coğrafyalarda bağırsak mikrobiyomunun bileşimi, özellikle beslenme alışkanlıkları ile ilişkili olarak değişiklik göstermektedir.⁴



Şekil 2. Mikrobiyota düzenlenmesi ile ilgili yaklaşımlar

Mikrobiyotanın yapısının ve ona yönelik manuplasyonların eninde sonunda RA, PsA veya SpA'nın tedavisi için adapte edilip edilemeyeceğini anlamak için iyi tasarlanmış klinik araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç

Yapılan çalışmalar ile intestinal mikrobiyotanın önemi daha iyi anlaşılmış, bu karmaşık sistemin aydınlatılması ile çok ciddi sonuçlar ortaya çıkmıştır. Disbiyozis tablosunun eşlik ettiği hastalıkların araştırılması ve intestinal mikrobiyota kompozisyonundaki değişikliklerle ilişkilendirilmesi, patogenezi tam olarak açıklanamamış birçok hastalığın tedavisi için de umut vericidir. İntestinal mikrobiyotanın etkileri ve önemi anlaşıldıkça, mikrobiyota manipülasyonunun ve özellikle de FMT'nin bir tedavi modeli olarak kullanılabilirliği gün geçtikçe kabul görmektedir.

Kaynaklar

1. K. Yılmaz and M. Altındış, "Sindirim sistemi mikrobiyotası ve fekal transplantasyon," *Nobel Medicus*, vol. 13, no. 1, pp. 9-15, 2017.
2. P. J. Turnbaugh *et al.*, "A core gut microbiome in obese and lean twins," *Nature*, vol. 457, no. 7228, pp. 480-484, 2009.
3. C. Manichanh, N. Borruel, F. Casellas, and F. Guarner, "The gut microbiota in IBD," *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, vol. 9, no. 10, pp. 599-608, 2012.
4. D. Rothschild *et al.*, "Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota," *Nature*, vol. 555, no. 7695, pp. 210-215, 2018.
5. J. L. Round and S. K. Mazmanian, "The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease," *Nat Rev Immunol*, vol. 9, no. 5, pp. 313-323, 2009.
6. T. van de Wiele, J. T. van Praet, M. Marzorati, M. B. Drennan, and D. Elewaut, "How the microbiota shapes rheumatic diseases," *Nat Rev Rheumatol*, vol. 12, no. 7, pp. 398-411, 2016.
7. T. Tanoue, K. Atarashi, and K. Honda, "Development and maintenance of intestinal regulatory T cells," *Nat Rev Immunol*, vol. 16, no. 5, pp. 295-309, 2016.
8. P. J. Turnbaugh, R. E. Ley, M. Hamady, C. M. Fraser-Liggett, R. Knight, and J. I. Gordon, "The human microbiome project," *Nature*, vol. 449, no. 7164, pp. 804-810, 2007.

9. X. C. Morgan *et al.*, "Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment," *Genome Biol.*, vol. 13, no. 9, pp. 1-18, 2012.
10. L. Peng, Z.-R. Li, R. S. Green, I. R. Holzman, and J. Lin, "Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers," *J Nutr.*, vol. 139, no. 9, pp. 1619-1625, 2009.
11. A. Koh, F. de Vadder, P. Kovatcheva-Datchary, and F. Bäckhed, "From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites," *Cell*, vol. 165, no. 6, pp. 1332-1345, 2016.
12. R. W. Johnstone, "Histone-deacetylase inhibitors: novel drugs for the treatment of cancer," *Nat Rev Drug Discov.*, vol. 1, no. 4, pp. 287-299, 2002.
13. R. Wall, R. P. Ross, G. F. Fitzgerald, and C. Stanton, "Fatty acids from fish: the anti-inflammatory potential of long-chain omega-3 fatty acids," *Nutr Rev.*, vol. 68, no. 5, pp. 280-289, 2010.
14. S. Pettersson, E. Philippou, C. Rodomar, and E. Nikiphorou, "The Mediterranean diet, fish oil supplements and Rheumatoid arthritis outcomes: Evidence from clinical trials," *Autoimmun Rev.*, vol. 17, no. 11, pp. 1105-1114, 2018.
15. E. Dourado, M. Ferro, C. Sousa Guerreiro, and J. E. Fonseca, "Diet as a modulator of intestinal microbiota in rheumatoid arthritis," *Nutrients*, vol. 12, no. 11, p. 3504, 2020.
16. S. de Santis, E. Cavalcanti, M. Mastronardi, E. Jirillo, and M. Chieppa, "Nutritional keys for intestinal barrier modulation," *Front Immunol.*, vol. 6, p. 612, 2015.
17. S. C. Bischoff *et al.*, "Intestinal permeability-a new target for disease prevention and therapy," *BMC Gastroenterol.*, vol. 14, no. 1, pp. 1-25, 2014.
18. H. van Spaendonk *et al.*, "Regulation of intestinal permeability: The role of proteases," *World J Gastroenterol.*, vol. 23, no. 12, pp. 2106-2123, Mar. 2017, doi: 10.3748/wjg.v23.i12.2106.
19. M. Bordin, F. D'Atri, L. Guillemot, and S. Citi, "Histone deacetylase inhibitors up-regulate the expression of tight junction proteins," *Molecular Cancer Research*, vol. 2, no. 12, pp. 692-701, 2004.
20. S. Guglielmetti *et al.*, "Effect of a polyphenol-rich dietary pattern on intestinal permeability and gut and blood microbiomics in older subjects: Study protocol of the MaPLE randomised controlled trial," *BMC Geriatr.*, vol. 20, no. 1, pp. 1-10, 2020.
21. S. Bernardi *et al.*, "Polyphenols and intestinal permeability: rationale and future perspectives," *J Agric Food Chem.*, vol. 68, no. 7, pp. 1816-1829, 2019.
22. M. C. Opazo *et al.*, "Intestinal microbiota influences non-intestinal related autoimmune diseases," *Front Microbiol.*, vol. 9, p. 432, 2018.
23. C. Mackay, "SP0178 Gut dysbiosis and other challenges precipitate arthritis." BMJ Publishing Group Ltd, 2017.
24. C. C. Warden, "THE TOXEMIC FACTOR IN RHEUMATOID ARTHRITIS," *Cal State J Med.*, vol. 7, no. 8, pp. 299-301, Aug. 1909, [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18734746>
25. B. S. Reis, D. P. H. van Konijnenburg, S. I. Grivennikov, and D. Mucida, "Transcription factor T-bet regulates intraepithelial lymphocyte functional maturation," *Immunity*, vol. 41, no. 2, pp. 244-256, 2014.
26. R. G. Caccese, J. L. Zimmerman, and R. P. Carlson, "Bacterial lipopolysaccharide potentiates type II collagen-induced arthritis in mice," *Mediators Inflamm.*, vol. 1, no. 4, pp. 273-279, 1992.
27. A. Kalinkovich and G. Livshits, "A cross talk between dysbiosis and gut-associated immune system governs the development of inflammatory arthropathies," in *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 2019, vol. 49, no. 3, pp. 474-484.
28. M. Brink *et al.*, "Rheumatoid factor isotypes in relation to antibodies against citrullinated peptides and carbamylated proteins before the onset of rheumatoid arthritis," *Arthritis Res Ther.*, vol. 18, no. 1, pp. 1-11, 2016.
29. A. Picchianti-Diamanti *et al.*, "Analysis of gut microbiota in rheumatoid arthritis patients: disease-related dysbiosis and modifications induced by etanercept," *Int J Mol Sci.*, vol. 19, no. 10, p. 2938, 2018.
30. X. Zhang *et al.*, "The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment," *Nat Med.*, vol. 21, no. 8, pp. 895-905, 2015.
31. X. Wu, J. Liu, L. Xiao, A. Lu, and G. Zhang, "Alterations of gut microbiome in rheumatoid arthritis," *Osteoarthritis Cartilage*, vol. 25, pp. S287-S288, 2017.
32. J. U. Scher *et al.*, "Periodontal disease and the oral microbiota in new-onset rheumatoid arthritis," *Arthritis Rheum.*, vol. 64, no. 10, pp. 3083-3094, 2012.
33. König MF, Abusleme L, Reinholdt J, Palmer RJ, Teles RP, Sampson K, Rosen A, Nigrovic PA, Sokolove J, Giles JT, Moutsopoulos NM. Aggregatibacter actinomycetemcomitans-induced hypercitrullination links periodontal infection to autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Science translational medicine.* 2016 Dec 14;8(369):369ra176

34. M. K. Demoruelle *et al.*, "Brief Report: Airways abnormalities and rheumatoid arthritis-related autoantibodies in subjects without arthritis: Early injury or initiating site of autoimmunity?," *Arthritis Rheum*, vol. 64, no. 6, pp. 1756-1761, 2012.
35. O. Kohashi, Y. Kohashi, T. Takahashi, A. Ozawa, and N. Shigematsu, "Reverse effect of gram-positive bacteria vs. gram-negative bacteria on adjuvant-induced arthritis in germfree rats," *Microbiol Immunol*, vol. 29, no. 6, pp. 487-497, 1985.
36. Lee N, Kim WU. Microbiota in T-cell homeostasis and inflammatory diseases. *Experimental & molecular medicine*. 2017 May;49(5):e340
37. Scher JU, Joshua V, Artacho A, Abdollahi-Roodsaz S, Öckinger J, Kullberg S, Sköld M, Eklund A, Grunewald J, Clemente JC, Ubeda C. The lung microbiota in early rheumatoid arthritis and autoimmunity. *Microbiome*. 2016 Dec;4:1-0.
38. A. Gomez *et al.*, "Loss of sex and age driven differences in the gut microbiome characterize arthritis-susceptible* 0401 mice but not arthritis-resistant* 0402 mice," *PLoS One*, vol. 7, no. 4, p. e36095, 2012.
39. E. Eerola *et al.*, "Intestinal flora in early rheumatoid arthritis," *Rheumatology*, vol. 33, no. 11, pp. 1030-1038, 1994.
40. M. Abdulrazaq, J. K. Innes, and P. C. Calder, "Effect of ω -3 polyunsaturated fatty acids on arthritic pain: A systematic review," *Nutrition*, vol. 39, pp. 57-66, 2017.
41. I. Garcia-Mantrana, M. Selma-Royo, C. Alcantara, and M. C. Collado, "Shifts on gut microbiota associated to mediterranean diet adherence and specific dietary intakes on general adult population," *Front Microbiol*, vol. 9, p. 890, 2018.
42. A. A. Berbert, C. R. M. Kondo, C. L. Almendra, T. Matsuo, and I. Dichi, "Supplementation of fish oil and olive oil in patients with rheumatoid arthritis," *Nutrition*, vol. 21, no. 2, pp. 131-136, 2005.
43. E. A. Miles and P. C. Calder, "Influence of marine n-3 polyunsaturated fatty acids on immune function and a systematic review of their effects on clinical outcomes in rheumatoid arthritis," *British Journal of Nutrition*, vol. 107, no. S2, pp. S171-S184, 2012.
44. C. Hill *et al.*, "The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic," *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, vol. 11, no. 8, pp. 506-514, 2014, doi: 10.1038/nrgastro.2014.66.
45. D. Davani-Davari *et al.*, "Prebiotics: definition, types, sources, mechanisms, and clinical applications," *Foods*, vol. 8, no. 3, p. 92, 2019.
46. G. la Fata, P. Weber, and M. H. Mohajeri, "Probiotics and the gut immune system: indirect regulation," *Probiotics Antimicrob Proteins*, vol. 10, no. 1, pp. 11-21, 2018.
47. Marietta EV, Murray JA, Luckey DH, Jeraldo PR, Lamba A, Patel R, Luthra HS, Mangalam A, Taneja V. Suppression of inflammatory arthritis by human gut-derived *Prevotella histicola* in humanized mice. *Arthritis & rheumatology*. 2016 Dec;68(12):2878-88.
48. Balakrishnan B, Luckey D, Bodhke R, Chen J, Marietta E, Jeraldo P, Murray J, Taneja V. *Prevotella histicola* protects from arthritis by expansion of allobaculum and augmenting butyrate production in humanized mice. *Frontiers in immunology*. 2021 May 4;12:609644.
49. Mandel DR, Eichas K, Holmes J. *Bacillus coagulans*: a viable adjunct therapy for relieving symptoms of rheumatoid arthritis according to a randomized, controlled trial. *BMC complementary and alternative medicine*. 2010 Dec;10:1-7.
50. Abhari K, Shekarforoush SS, Hosseinzadeh S, Nazifi S, Sajedianfard J, Eskandari MH. The effects of orally administered *Bacillus coagulans* and inulin on prevention and progression of rheumatoid arthritis in rats. *Food & nutrition research*. 2016 Jan 1;60(1):30876.
51. B. Zamani *et al.*, "Clinical and metabolic response to probiotic supplementation in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial," *Int J Rheum Dis*, vol. 19, no. 9, pp. 869-879, 2016.
52. E. Vaghef-Mehrabany, B. Alipour, A. Homayouni-Rad, S.-K. Sharif, M. Asghari-Jafarabadi, and S. Zavvari, "Probiotic supplementation improves inflammatory status in patients with rheumatoid arthritis," *Nutrition*, vol. 30, no. 4, pp. 430-435, 2014.
53. B. Alipour *et al.*, "Effects of *Lactobacillus casei* supplementation on disease activity and inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis patients: a randomized double-blind clinical trial," *Int J Rheum Dis*, vol. 17, no. 5, pp. 519-527, 2014.
54. Drosos AA, Venetsanopoulou AI, Voulgari PV. Axial Spondyloarthritis: evolving concepts regarding the disease's diagnosis and treatment. *Eur J Intern Med*. 2023; 117: 21-27.
55. M. L. Stoll, "Gut microbes, immunity, and spondyloarthritis," *Clinical immunology*, vol. 159, no. 2, pp. 134-142, 2015.
56. Chen YJ, Teng CT, Tsai YF, Wei JC. Spondyloarthritis and the microbiota: Where are we now?. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2024 Mar;27(3):e15130.

57. Wang L, Wang Y, Zhang P, et al. Gut microbiota changes in patients with spondyloarthritis: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2022; 52:151925.
58. Chen YJ, Teng CT, Tsai YF, Wei JC. Spondyloarthritis and the microbiota: Where are we now?. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2024 Mar;27(3):e15130.
59. H. Mielants *et al.*, "The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. II. Histological aspects.," *J Rheumatol*, vol. 22, no. 12, pp. 2273-2278, 1995.
60. S. L. Arvikar and M. C. Fisher, "Inflammatory bowel disease associated arthropathy," *Curr Rev Musculoskelet Med*, vol. 4, no. 3, pp. 123-131, 2011.
61. R. E. Hammer, S. D. Maika, J. A. Richardson, J.-P. Tang, and J. D. Taurog, "Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human β 2m: an animal model of HLA-B27-associated human disorders," *Cell*, vol. 63, no. 5, pp. 1099-1112, 1990.
62. S. Glatigny *et al.*, "Proinflammatory Th17 cells are expanded and induced by dendritic cells in spondylarthritis-prone HLA-B27-transgenic rats," *Arthritis Rheum*, vol. 64, no. 1, pp. 110-120, 2012.
63. H. C. Rath *et al.*, "Normal luminal bacteria, especially *Bacteroides* species, mediate chronic colitis, gastritis, and arthritis in HLA-B27/human beta2 microglobulin transgenic rats.," *J Clin Invest*, vol. 98, no. 4, pp. 945-953, 1996.
64. L. van Praet *et al.*, "Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model," *Ann Rheum Dis*, vol. 72, no. 3, pp. 414-417, 2013.
65. M. L. Stoll *et al.*, "Altered microbiota associated with abnormal humoral immune responses to commensal organisms in enthesitis-related arthritis," *Arthritis Res Ther*, vol. 16, no. 6, pp. 1-10, 2014.
66. S. Stebbings *et al.*, "Comparison of the faecal microflora of patients with ankylosing spondylitis and controls using molecular methods of analysis," *Rheumatology*, vol. 41, no. 12, pp. 1395-1401, 2002.
67. Y. P. Singh, A. K. Singh, A. Aggarwal, and R. Misra, "Evidence of cellular immune response to outer membrane protein of *Salmonella typhimurium* in patients with enthesitis-related arthritis subtype of juvenile idiopathic arthritis," *J Rheumatol*, vol. 38, no. 1, pp. 161-166, 2011.
68. T. Gill, M. Asquith, J. T. Rosenbaum, and R. A. Colbert, "The intestinal microbiome in spondyloarthritis," *Curr Opin Rheumatol*, vol. 27, no. 4, p. 319, 2015.
69. J. U. Scher *et al.*, "Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease," *Arthritis & rheumatology*, vol. 67, no. 1, pp. 128-139, 2015.
70. Vallier M, Segurens B, Larssonneur E, Meyer V, Ferreira S, Caloustian C, Deleuze JF, Dougados M, Chamaillard M, Miceli-Richard C. Characterisation of gut microbiota composition in patients with axial spondyloarthritis and its modulation by TNF inhibitor treatment. *RMD open*. 2023 Mar 1;9(1):e002794.
71. Zeng L, Deng Y, He Q, Yang K, Li J, Xiang W, Liu H, Zhu X, Chen H. Safety and efficacy of probiotic supplementation in 8 types of inflammatory arthritis: A systematic review and meta-analysis of 34 randomized controlled trials. *Frontiers in Immunology*. 2022 Sep 23;13:961325.
72. Sanges M, Valente G, Rea M, Della Gatta R, De Franchis G, Sollazzo R, D'Arienzo A. Probiotics in spondyloarthropathy associated with ulcerative colitis: a pilot study. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2009;13(3):233-4.
73. Jenks K, Stebbings S, Burton J, Schultz M, Herbison P, Highton J. Probiotic therapy for the treatment of spondyloarthritis: a randomized controlled trial. *The Journal of rheumatology*. 2010 Oct 1;37(10):2118-25.
74. L. Dethlefsen and D. A. Relman, "Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 108, no. supplement_1, pp. 4554-4561, 2011.
75. F. Hoentjen *et al.*, "Reduction of colitis by prebiotics in HLA-B27 transgenic rats is associated with microflora changes and immunomodulation," *Inflamm Bowel Dis*, vol. 11, no. 11, pp. 977-985, 2005.
76. E. van Nood *et al.*, "Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*," *New England Journal of Medicine*, vol. 368, no. 5, pp. 407-415, 2013.
77. R. J. Colman and D. T. Rubin, "Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis," *J Crohns Colitis*, vol. 8, no. 12, pp. 1569-1581, 2014.
78. F. Melini, V. Melini, F. Luziatelli, A. G. Ficca, and M. Ruzzi, "Health-promoting components in fermented foods: an up-to-date systematic review," *Nutrients*, vol. 11, no. 5, p. 1189, 2019.

79. E. Dimidi, S. R. Cox, M. Rossi, and K. Whelan, "Fermented foods: definitions and characteristics, impact on the gut microbiota and effects on gastrointestinal health and disease," *Nutrients*, vol. 11, no. 8, p. 1806, 2019.
80. L. T. Stiemsma, R. E. Nakamura, J. G. Nguyen, and K. B. Michels, "Does consumption of fermented foods modify the human gut microbiota?," *J Nutr*, vol. 150, no. 7, pp. 1680-1692, 2020.

MİKROBİYOTANIN VİRAL HEPATİTLER VE
DİĞER KARACİĞER HASTALIKLARI İLE İLİŞKİSİ*Tuba Dal**Ahmet Murat Yavaş**Ferzan Arslan**Özge Nur Arıcasoy*

Bağırsak mikrobiyotası (BM), bakteri, protozoa, archaea, mantar ve virüslerden oluşan bir ekosistemdir. Bağırsak mikrobiyotası, sindirim sistemi dışında böbrekler, beyin, kardiyovasküler sistem, kemik ve eklem sistemi gibi ekstraintestinal organ ve sistemlerle de ilişkilidir. Bağırsak-karaciğer aksı insan yaşamı için hayatı bir önem taşır. Son yıllarda bağırsak mikrobiyotasının ve disbiyozisin viral hepatitler, alkolik karaciğer hastalığı (AKH), non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), non alkolik steatohepatit (NASH), karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinom (HSK) gibi karaciğer hastalıklarının etiopatogenezinde ve seyrinde rol alabileceğine dair çalışmalar mevcuttur. Bu bölümde mikrobiyotanın viral hepatitler ve karaciğer hastalıkları ile ilişkisi güncel literatür eşliğinde değerlendirilmiştir.

Giriş

Bağırsak mikrobiyotası insan sağlığının fizyolojisi ve insana ait patolojik durumlar, sindirim, B vitamini sentezi, immünomodülasyon, anjiyogenez ve sinir fonksiyonu üzerinde etkilidir. Bağırsak mikrobiyotasının gastrointestinal, hepatik, kardiyovasküler, endokrin sistem ve solunum sisteminde gelişen birçok hastalığın patogenezi üzerinde bir etkisi olduğu günümüzde kabul görmektedir. Bağırsak mikrobiyotasının çoğunu anerobik ve zor üreyen mikroorganizmalar oluşturmaktadır. Günümüzde filogenetik belirteçler olan 16S/18S ribozomal RNA dizilimine dayalı yeni nesil dizileme sistemlerinin gelişimi ile birlikte mikrobiyota çalışmalarında büyük yol katedilmiştir. Bağırsak mikrobiyotasının 100 trilyondan fazla bakteriden oluştuğu ve insan genomundan 150 kat daha fazla gen içerdiği belirlenmiştir¹. Bağırsak mikrobiyotasının baskın bakterileri arasında Firmicutes filumu (%79,4) (*Ruminococcus*, *Clostridium* ve *Eubacteria*), *Bacteroidetes* (%16,9) (*Porphyromonas*, *Prevotella*), *Actinobacteria* (%2,5) (*Bifidobacterium*), *Proteobacteria* (%2,5) ve *Verruimicrobia* (%0,1) baskın olan bakteri grubunu oluşturmaktadır^{2,3}. Laktobasiller, Streptokoklar ve *Escherichia coli* bağırsakta daha az sayıda bulunan bakterilerdir. Bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonu genetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Örneğin, normal doğumla doğan çocuklar, annenin bağırsak florasının yaklaşık %40'ını miras alırken, sezeryan ile doğan bebeklerde mikrobiyota annenin cilt florasından, hastane ortamından ve diğer çevresel faktörlerden etkilenebilir. Yaşamın ilk iki yılında BM'ni belirleyen en belirgin faktör diyettir. Yaşa, diyet, ilaçlara ve çevreye bağlı olarak insanlar arasında mikrobiyota farklılık göstermekle birlikte çekirdek (core) mikroorganizma türleri genellikle ortaktır. Bağırsak mikrobiyotasının, *Clostridium difficile* enfeksiyonu, enflamatuvar barsak hastalığı, irritabl bağırsak sendromu, kolorektal karsinom ve diğer

doğrulansa da, bu tedavi seçeneklerinin güvenilirliği ile ilgili veriler ve mikrobiyota-konak etkileşimleri üzerindeki etkileri ile ilgili çalışmalar yetersizdir. Mikrobiyotaya dayalı tedavilerin endikasyonlarının, kontrendikasyonlarının, tedavi sürelerinin ve dozlarının belirlenmesi için geniş spektrumlu prospektif kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Chassaing B, Etienne-Mesmin L, Gewirtz AT. Microbiota-liver axis in hepatic disease. *Hepatology* 2014;59:328-339
2. Kho ZY, Lal SK. The Human Gut Microbiome—A Potential Controller of Wellness and Disease. *Front Microbiol* 2018;9:1835.
3. Tao Z, Siew CN. The Gut Microbiota in the Pathogenesis and Therapeutics of Inflammatory Bowel Disease. *Front Microbiol* 2018;9:2247.
4. Russo E, Amedei A, *Frontiers in Anti-Infective Drug Discovery*. Volume 7 Bentham Science Publishers; Emirate of Sharjah, UAE: 2018. The Role of the Microbiota in the Genesis of Gastrointestinal Cancers
5. Al Khodor S, Shatat FI. Gut microbiome and kidney disease: A bidirectional relationship. *Pediatr. Nephrol* 2017;32:921-931.
6. Baothman OA, Zamzami MA, Taher I, Abubaker J, Abu-Farha M. The role of Gut Microbiota in the development of obesity and Diabetes. *Lipids Health Dis* 2016;15:108.
7. Russo E, Bacci G, Chiellini C, Fagorzi C, Nicolai E, Taddei A, Ricci F, Ringressi MN, Borrelli R, Melli F, et al. Preliminary Comparison of Oral and Intestinal Human Microbiota in Patients with Colorectal Cancer: A Pilot Study. *Front Microbiol* 2018;8:2699.
8. Ye C, Li Z, Ye C, Yuan L, Wu K, Zhu C. Association between Gut Microbiota and Biological Aging: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Microorganisms*. 2024 Feb 11;12(2):370.
9. Milosevic I, Vujovic A, Barac A, Djelic M, Korac M, Radovanovic Spurnic A, Gmizic I, Stevanovic O, Djordjevic V, Lekic N, Russo E, Amedei A. Gut-liver axis, gut microbiota, and its modulation in the management of liver diseases: a review of the literature. *Int J Mol Sci* 2019;17:2.
10. Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, Sanyal AJ, White MB, Monteith P, Noble NA, Unser AB, Daita K, Fisher AR, et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *J Hepatol* 2014;60:940-947.
11. Chou HH, Chien WH, Wu LL, Cheng CH, Chung CH, Horng JH, Ni YH, Tseng HT, Wu D, Lu X, et al. Age-related immune clearance of hepatitis B virus infection requires the establishment of gut microbiota. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;112:2175-2180.
12. Preveden T, Scarpellini E, Milić N, Luzza F, Abenavoli L. Gut microbiota changes and chronic hepatitis C virus infection. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;11:813-819.
13. Milosevic I, Russo E, Vujovic A, Barac A, Stevanovic O, Gitto S, Amedei A. Microbiota and viral hepatitis: State of the art of a complex matter. *World J Gastroenterol* 2021 7;27(33):5488-5501.
14. Liu Q, Li F, Zhuang Y, Xu J, Wang J, Mao X, Zhang Y, Liu X. Alteration in gut microbiota associated with hepatitis B and non-hepatitis virus related hepatocellular carcinoma. *Gut Pathog* 2019;11:1.
15. Ren Z, Li A, Jiang J, Zhou L, Yu Z, Lu H, Xie H, Chen X, Shao L, Zhang R, Xu S, Zhang H, Cui G, Sun R, Wen H, Lerut JP, Kan Q, Li L, Zheng S. Gut microbiome analysis as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for early hepatocellular carcinoma. *Gut*. 2019;68:1014-1023
16. Lu H, Wu Z, Xu W, Yang J, Chen Y, Li L. Intestinal microbiota was assessed in cirrhotic patients with hepatitis B virus infection. *Intestinal microbiota of HBV cirrhotic patients*. *Microb Ecol*. 2011;61:693-703.
17. Lee MH, Yang HI, Yuan Y, L'Italien G, Chen CJ. Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2017;20:9270-9280.
18. Voukelatou P, Vrettos I, Kalliakmanis A. Neurologic symptoms as the only manifestation of B12 deficiency in a young patient with normal hematocrit, MCV, peripheral blood smear and homocysteine levels. *Oxf Med Case Reports* 2016;2016:omw091.
19. Ren YD, Ye ZS, Yang LZ, Jin LX, Wei WJ, Deng YY, Chen XX, Xiao CX, Yu XF, Xu HZ, Xu LZ, Tang YN, Zhou F, Wang XL, Chen MY, Chen LG, Hong MZ, Ren JL, Pan JS. Fecal microbiota transplantation induces hepatitis B virus e-antigen (HBeAg) clearance in patients with positive HBeAg after long-term antiviral therapy. *Hepatology* 2017 May;65(5):1765-1768.

20. Chen Y, Yang F, Lu H, Wang B, Chen Y, Lei D, Wang Y, Zhu B, Li L. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2011;54:562-572.
21. Wei X, Yan X, Zou D, Yang Z, Wang X, Liu W, Wang S, Li X, Han J, Huang L, Yuan J. Abnormal fecal microbiota community and functions in patients with hepatitis B liver cirrhosis as revealed by a metagenomic approach. *BMC Gastroenterol* 2013;13:175.
22. Zhang Q, Zhou J, Zhang X, Mao R, Zhang C. Mendelian randomization supports causality between gut microbiota and chronic hepatitis B. *Front Microbiol.* 2023 Aug 16;14:1243811.
23. Yang X, Mai H, Zhou J, Li Z, Wang Q, Lan L, Lu F, Yang X, Guo B, Ye L, Cui P, Liang H, Huang J. Alterations of the gut microbiota associated with the occurrence and progression of viral hepatitis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023 Jun 5;13:1119875.
24. Heidrich B, Vital M, Plumeier I, Döscher N, Kahl S, Kirschner J, Ziegert S, Solbach P, Lenzen H, Potthoff A, et al. Intestinal microbiota in patients with chronic hepatitis C with and without cirrhosis compared with healthy controls. *Liver Int* 2018;38:50-58.
25. Aly AM, Adel A, El-Gendy AO, Essam TM, Aziz RK. Gut microbiome alterations in patients with stage 4 hepatitis C. *Gut Pathog* 2016;8:42.
26. Bajaj JS, Sterling RK, Betrapally NS, Nixon DE, Fuchs M, Daita K, Heuman DM, Sikaroodi M, Hylemon PB, White MB, et al. HCV eradication does not impact gut dysbiosis or systemic inflammation in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:638-643.
27. Munteanu D, Negru A, Radulescu M, Mihailescu R, Arama SS, Arama V. Evaluation of bacterial translocation in patients with chronic HCV infection. *Rom. J Intern Med* 2014;52:91-96.
28. Cassard AM, Ciocan D. Microbiota, a key player in alcoholic liver disease. *Clin. Mol. Hepatol* 2017;24:100-107.
29. Bajaj JS, Kassam Z, Fagan A, Gavis EA, Liu E, Cox IJ, Kheradman R, Heuman D, Wang J, Gurry T, Williams R, Sikaroodi M, Fuchs M, Alm E, John B, Thacker LR, Riva A, Smith M, Taylor-Robinson SD, Gillevet PM. Fecal microbiota transplant from a rational stool donor improves hepatic encephalopathy: A randomized clinical trial. *Hepatology* 2017;66:1727-1738.
30. Mizutani T, Ishizaka A, Koga M, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H. Role of Microbiota in Viral Infections and Pathological Progression. *Viruses* 2022 1;14(5):950.
31. Szabo G. Gut-liver axis in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 2014;148:30-36.
32. Xie G, Zhong W, Zheng X, Li Q, Qiu Y, Li H, Chen H, Zhou Z, Jia W. Chronic ethanol consumption alters mammalian gastrointestinal content metabolites. *J Proteome Res* 2013;12:3297-3306.
33. Dubinkina VB, Tyakht AV, Odintsova VY, Yarygin KS, Kovarsky BA, Pavlenko AV, Ischenko DS, Popenko AS, Alexeev DG, Taraskina AY, et al. Links of gut microbiota composition with alcohol dependence syndrome and alcoholic liver disease. *Microbiome* 2017;5:141.
34. Younossi ZM, Marchesini G, Pinto-Cortez H, Petta S. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: Implications for Liver Transplantation. *Transplantation* 2018;30335697.
35. Boppidi H, Daram SR. Nonalcoholic fatty liver disease: Hepatic manifestation of obesity and the metabolic syndrome. *Postgrad Med* 2008;120:1-7.
36. Gentric G, Mailliet V, Paradis V, Couton D, L'Hermitte A, Panasyuk G, Fromenty B, Celton-Morizur S, Desdouets C. Oxidative stress promotes pathologic polyploidization in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* 2015;125:981-992.
37. Chakraborti CK. New-found link between microbiota and obesity. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2015;6:110-119.
38. Zhu L, Baker SS, Gill C, Liu W, Alkhouri R, Baker R.D, Gill SR. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: A connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology* 2013;57:601-609.
39. Poeta M, Pierri L, Vajro P. Gut-Liver Axis Derangement in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Children* 2017;4:66.
40. Sinal CJ, Tohkin M, Miyata M, Ward JM, Lambert G, Gonzalez FJ. Targeted disruption of the nuclear receptor FXR/BAR impairs bile acid and lipid homeostasis. *Cell* 2000;102:731-744.
41. Goodwin B, Jones SA, Price RR, Watson MA, McKee DD, Moore LB, Galardi C, Wilson JG, Lewis MC, Roth ME, et al. A regulatory cascade of the nuclear receptors FXR, SHP-1, and LRH-1 represses bile acid biosynthesis. *Mol. Cell.* 2000;6:517-526.
42. Leung DH, Yimlamai D. The intestinal microbiome and paediatric liver disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:446-455.
43. Zhu Y, Li F, Guo GL. Tissue-specific function of farnesoid X receptor in liver and intestine. *Pharmacol. Res.* 2011;63:259-265.

44. Shaik FB, Prasad DV, Narala VR. Role of farnesoid X receptor in inflammation and resolution. *Inflamm Res* 2015;64:9-20.
45. Inagaki T, Moschetta A, Lee YK, Peng L, Zhao G, Downes M, Yu RT, Shelton JM, Richardson JA, Repa JJ, et al. Regulation of antibacterial defense in the small intestine by the nuclear bile acid receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:3920-3925.
46. Oliveira MC, Gilgioni EH, Boer BA, Waart DR, Salgueiro CL, Ishii-Iwamoto EL, Oude Elferink RPJ, Gaemers IC. Bile acid receptor agonists INT747 and INT777 decrease oestrogen deficiency-related postmenopausal obesity and hepatic steatosis in mice. *Biochim Biophys Acta* 2016;1862:2054-2062.
47. Chávez-Talavera O, Tailleux A, Lefebvre P, Staels B. Bile acid control of metabolism and inflammation in obesity, type 2 diabetes, dyslipidemia, and nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2017;152:1679-1694.
48. Häussinger D, Schliess F. Pathogenetic mechanisms of hepatic encephalopathy. *Gut* 2008;57:1156-1165.
49. Rai R, Saraswat VA, Dhiman RK. Gut microbiota: Its role in hepatic encephalopathy. *J. Clin Exp Hepatol* 2015;5:29-36.
50. Oikonomou T, Papatheodoridis GV, Samarkos M, Goulis I, Cholongitas E. Clinical impact of microbiome in patients with decompensated cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2018;24:3813-3820.
51. Nordenstedt H, White DL, El-Serag H.B. The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2010;42:206-214.
52. Cholankeril G, Patel R, Khurana S, Satapathy SK. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis: Current knowledge and implications for management. *World J Hepatol* 2017;9:533-543.
53. Grat M, Wronka KM, Krasnodebski M, Masior L, Lewandowski Z, Kosinska I, Grat K, Stypulkowski J, Rejowski S, Wasilewicz M, et al. Profile of gut microbiota associated with the presence of hepatocellular cancer in patients with liver cirrhosis. *Transplant Proc* 2016;48:1687-1691.
54. Zhang HL, Yu LX, Yang W, Tang L, Lin Y, Wu H, Zhai B, Tan YX, Shan L, Liu Q, et al. Profound impact of gut homeostasis on chemically induced pro-tumorigenic inflammation and hepatocarcinogenesis in rats. *J. Hepatol* 2012;57:803-812.
55. Lu H, Ren Z, Li A, Zhang H, Jiang J, Xu S, Luo Q, Zhou K, Sun X, Zheng S, et al. Deep sequencing reveals microbiota dysbiosis of tongue coat in patients with liver carcinoma. *Sci Rep* 2016;6:33142.
56. Dapito DH, Mencin A, Gwak GY, Pradere JP, Jang MK, Mederacke I, Caviglia JM, Khiabanian H, Adeyemi A, Bataller R, et al. Promotion of hepatocellular carcinoma by the intestinal microbiota and TLR4. *Cancer Cell* 2012;21:504-516.
57. Ferrere G, Wrzosek L, Cailleux F, Turpin W, Puchois V, Spatz M, Ciocan D, Rainteau D, Humbert L, Hugot C, et al. Fecal microbiota manipulation prevents dysbiosis and alcohol-induced liver injury in mice. *J Hepatol* 2017;66:806-815.
58. Gøbel RJ, Larsen N, Jakobsen M, Mølgaard C, Michaelsen KF. Probiotics to adolescents with obesity: Effects on inflammation and metabolic syndrome. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr* 2012;55:673-678.
59. Larsen N, Vogensen FK, Gøbel RJ, Michaelsen KF, Forssten SD, Lahtinen SJ, Jakobsen M. Effect of *Lactobacillus salivarius* Ls-33 on fecal microbiota in obese adolescents. *Clin Nutr* 2013;32:935-940.
60. Aller R, De Luis DA, Izaola O, Conde R, Gonzalez SM, Primo D, De La Fuente B, Gonzalez J. Effect of a probiotic on liver aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease patients: A double blind randomized clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011;15:1090-1095.
61. Musa-Veloso K, Venditti C, Lee HY, Darch M, Floyd S, West S, Simon R. Systematic review and meta-analysis of controlled intervention studies on the effectiveness of long-chain Ω -3 fatty acids in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Rev* 2018;76:581-602.
62. Robertson RC, Kaliannan K, Strain R, Ross RP., Stanton C, Kang JX. Maternal Ω -3 fatty acids regulate offspring obesity through persistent modulation of gut microbiota. *Microbiome* 2018;6:95.
63. Costantini L, Molinari R, Farinon B, Merendino N. Impact of omega-3 fatty acids on the gut microbiota. *Int J Mol Sci* 2017;18:2645.
64. Grat M, Wronka KM, Krasnodebski M, Masior L, Lewandowski Z, Kosinska I, Grat K, Stypulkowski J, Rejowski S, Wasilewicz M, et al. Profile of gut microbiota associated with the presence of hepatocellular cancer in patients with liver cirrhosis. *Transplant Proc* 2016;48:1687-1691.
65. Bajaj JS, Fagan A, Sikaroodi M, White MB, Sterling RK, Gilles H, Heuman D, Stravitz RT, Matherly SC, Siddiqui MS, et al. Liver transplant modulates gut microbial dysbiosis and cognitive function in cirrhosis. *Liver Transpl* 2017;23:907-914.
66. Loguercio C, Federico A, Tuccillo C, Terracciano F, D'Auria MV, De Simone C, Del Vecchio Blanco C. Beneficial effects of a probiotic VSL#3 on parameters of liver dysfunction in chronic liver diseases. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39(6):540-543.

67. McGee RG, Bakens A, Wiley K, Riordan SM, Webster AC. Probiotics for patients with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;11:CD008716.
68. Lunia MK, Sharma BC, Sharma P, Sachdeva S, Srivastava S. Probiotics prevent hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: A randomized controlled trial. *Clin. Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1003-1008.
69. Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, Sanyal AJ, Puri P, Sterling RK, Luketic V, Stravitz RT, Siddiqui MS, Fuchs M, Thacker LR, Wade JB, Daita K, Sistrun S, White MB, Noble NA, Thorpe C, Kakiyama G, Pandak WM, Sikaroodi M, Gillevet PM. Randomised clinical trial: Lactobacillus GG modulates gut microbiome, metabolome and endotoxemia in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39(10):1113-25.
70. Kumar M, Verma V, Nagpal R, Kumar A, Gautam SK, Behare PV, Grover CR, Aggarwal PK. Effect of probiotic fermented milk and chlorophyllin on gene expressions and genotoxicity during AFB1-induced hepatocellular carcinoma. *Gene* 2011;490:54-59.
71. Dapito DH, Mencin A, Gwak GY, Pradere JP, Jang MK, Mederacke I, Caviglia JM, Khiabani H, Adeyemi A, Bataller R, et al. Promotion of hepatocellular carcinoma by the intestinal microbiota and TLR4. *Cancer Cell* 2012;21:504-516.
72. Karabudak S, Ari O, Durmaz B, Dal T, Basyigit T, Kalcioğlu MT, Durmaz R. Analysis of the effect of smoking on the buccal microbiome using next-generation sequencing technology. *J Med Microbiol.* 2019 Aug;68(8):1148-1158.
73. Adawi D, Kasravi FB, Molin G, Jeppsson B. Effect of Lactobacillus supplementation with and without arginine on liver damage and bacterial translocation in an acute liver injury model in the rat. *Hepatology* 1997; 25(3):642-647.
74. Philips CA, Pande A, Shasthry SM, Jamwal KD, Khillan V, Chandel SS, Kumar G, Sharma MK, Maiwall R, Jindal A, Choudhary A, Hussain MS, Sharma S, Sarin SK. Healthy Donor Fecal Microbiota Transplantation in Steroid-Ineligible Severe Alcoholic Hepatitis: A Pilot Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15(4):600-602.
75. Bajaj JS, Kassam Z, Fagan A, Gavis EA, Liu E, Cox IJ, Kheradman R, Heuman D, Wang J, Gurry T, Williams R, Sikaroodi M, Fuchs M, Alm E, John B, Thacker LR, Riva A, Smith M, Taylor-Robinson SD, Gillevet PM. Fecal microbiota transplant from a rational stool donor improves hepatic encephalopathy: A randomized clinical trial. *Hepatology* 2017; 66(6):1727-1738.
76. Pamukçu U, Yıldız FN, Dal T, Peker İ. Oral Mikrobiyota Araştırmaları Işığında Ağız Sağlığına Yeni Bakış Açısı: *Journal of BSHR* 2018; 2(3):128 - 137.
77. Role of baicalin as a potential therapeutic agent in hepatobiliary and gastrointestinal disorders: A review. *Ganguly R, Gupta A, Pandey AK. World J Gastroenterol.* 2022 Jul 14;28(26):3047-3062.

NON ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI (NASH) VE
MİKROBİYOTA*Bilal Toka**Ahmet Tarık Eminler***Giriş**

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) alkol kullanımı gibi başka bir neden yokken ortaya çıkan karaciğer yağlanması ile karakterize bir hastalıktır¹. Eşlik eden inflamasyon veya fibrozis olmaksızın hepatositlerde basit yağ birikiminden inflamasyon, nekroz ve fibrozisle seyredilen steatohepatite kadar değişen bir histolojik spektrumu kapsar^{2,3}. Belirgin inflamasyon olmayan karaciğer yağlanması nonalkolik yağlı karaciğer (NAFL), alkolik steatohepatitten histolojik olarak ayırt edilemeyen bir hepatik inflamasyon ile karakterize hâli ise nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NASH) olarak adlandırılır. NASH hastalarının karaciğerinde meydana gelen inflamasyon hastaların yaklaşık %20'sinde fibrozis ve siroza ilerler, dolayısıyla kriptojenik sirozun en önemli nedenlerinden biri olarak gösterilmektedir⁴. Sedarer yaşam tarzının da etkisi ile metabolik sendrom, obezite ve diyabetin hızla arttığı günümüz toplumunda NASH ve buna bağlı gelişen karaciğer sirozunun gittikçe daha önemli bir sağlık problemi hâline geldiği görülmektedir.

Günümüzde NAFLD karaciğerin en sık hastalıklarından olup endüstriyel açıdan gelişmiş Batı ülkelerinde daha yaygın görülmektedir. Dünya genelinde prevalansı %10 ile 45 arasında değişmektedir⁵. ABD'de yapılan çalışmalarda karaciğer biyopsilerinde NASH saptanma oranı %3 ile %5 arasında gösterilmiştir^{6,7}. Tip 2 diyabet, obezite, hipertansiyon, dislipidemi ve polikistik over sendromu olan bireyler gibi bazı hasta gruplarında NASH prevalansı daha yüksektir^{5,8,9}. Yaşla birlikte sıklığı artmakta olup çoğu hasta 40 ve 50'li yaşlarda tanı alır⁷. Cinsiyet ile ilişkisi ise tartışmalıdır, bazı çalışmalar kadınlarda¹⁰, diğer bazı çalışmalar ise erkeklerde¹¹ daha sık görüldüğünü raporlamaktadır.

NAFLD patogenezi henüz tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Genetik faktörler, çevresel faktörler, insülin direnci ve bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin etyolojisinde rol alan başlıca faktörler olduğu düşünülmektedir¹². Bu faktörler arasındaki etkileşim, bozulmuş lipid metabolizması ve hepatositlerde aşırı lipid birikimi ile NAFLD gelişimine yol açar¹³. İnsülin direnci, hepatik yağlanma ve steatohepatit gelişiminde anahtar role sahiptir^{14,15}. Ayrıca steatohepatitin inflamatuvar bileşeninin ortaya çıkmasında hepatositlerde oksidatif hasarın da etkili olduğu öne sürülmektedir¹⁶.

Bağırsak mikrobiyotası vücutta pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinler arasındaki dengenin sağlanmasında rol oynar. Kişinin mikrobiyota özellikleri ve bu mikrobiyotada meydana gelen değişimler potansiyel bir oksidatif stres kaynağı olarak NASH patogenezinde önem taşır. Yapılan

Sonuç

NASH, sıklığı tüm dünyada gittikçe artan, siroz ve hepatosellüler karsinoma yol açabilen oldukça yaygın ve ciddi bir hastalıktır. Yapılan çalışmalar bağırsak mikrobiyotasının NASH patogenezinde rolünün oldukça önemli olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla NASH tedavisinde en önemli potansiyel hedeflerden birinin de bağırsak mikrobiyotası olduğu düşünülmektedir. Günümüzde gittikçe artan sayıda klinik çalışma mikrobiyota odaklı tedavilerin NASH'te etkinliğini göstermektedir. Ancak bu konuda geliştirilen terapotik ajanlar henüz prelinik aşamadır. Mikrobiyota hedefli tedavilerde uygun formülasyonların geliştirilmesi ve etkinliğinin gösterilmesi için geniş kapsamlı randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Ahmed A, Wong RJ, Harrison SA. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Review: Diagnosis, Treatment, and Outcomes. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Nov;13(12):2062-70.
2. Machado MV, Diehl AM. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2016 Jun;150(8):1769-77.
3. Nasr P, Ignatova S, Kechagias S, Ekstedt M. Natural history of nonalcoholic fatty liver disease: A prospective follow-up study with serial biopsies. *Hepatol Commun*. 2018;2:199-210.
4. Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, et al. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology*. 1999;29:664-9.
5. Ounossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15:11-20.
6. Lazo M, Hernaiz R, Eberhardt MS, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol*. 2013;178:38-45.
7. Williams CD, Stengel J, Asike MI, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology*. 2011;140:124-31.
8. Sayiner M, Koenig A, Henry L, Younossi ZM. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States and the Rest of the World. *Clin Liver Dis* 2016;20:205-14.
9. Sobhonslidsuk A, Pulsombat A, Kaewdoug P, Petraksa S. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and significant hepatic fibrosis defined by non-invasive assessment in patients with type 2 diabetes. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16:1789-94.
10. Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Hum Pathol*. 1989;20:594-8.
11. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004;40:1387-95.
12. Arab JP, Karpen SJ, Dawson PA, Arrese M, Trauner M. Bile acids and nonalcoholic fatty liver disease: Molecular insights and therapeutic perspectives. *Hepatology*. 2017;65:350-62.
13. Kolodziejczyk AA, Zheng D, Shibolet O, Elinav E. The role of the microbiome in NAFLD and NASH. *EMBO Mol Med* 2019 Feb;11(2).
14. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology*. 2001;120:1183-92.
15. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology*. 2002 Feb;35(2):373-9.
16. Baskol G, Baskol M, Kocer D. Oxidative stress and antioxidant defenses in serum of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Biochem*. 2007;40:776-80.
17. Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB, et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*. 2001;48:206-11.
18. Miele L, Valenza V, La Torre G, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009;49:1877-87.

19. Boursier J, Mueller O, Barret M, et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology* 2016; 63:764.
20. Caussy C, Hsu C, Lo MT, et al. Link between gut-microbiome derived metabolite and shared gene-effects with hepatic steatosis and fibrosis in NAFLD. *Hepatology*. 2018;68:918-32.
21. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015;149:367-78.
22. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010;51:121-9.
23. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 52:79-104.
24. Belel O, Olariu L, Dobrescu A, Marcovici T, Marginean O. The relationship between non-alcoholic fatty liver disease and small intestinal bacterial overgrowth among overweight and obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;30:1161-8
25. Qian M, Hu H, Yao Y, Zhao D, et al. Coordinated changes of gut microbiome and lipidome differentiates nonalcoholic steatohepatitis (NASH) from isolated steatosis. *Liver Int*. 2019;29;10.1111/liv.14316
26. Mouzaki M, Comelli EM, Arendt BM, et al. Intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2013;58:120-7.
27. Boursier J, Mueller O, Barret M, et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology*. 2016;63:764-75.
28. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012;486:222-7.
29. Jegatheesan P, Beutheu S, Freese K, et al. Preventive effects of citrulline on Western diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in rats. *Br J Nutr*. 2016;116:191-203.
30. Abdelmalek MF, Suzuki A, Guy C, et al. Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;51:1961-71.
31. Zeng H, Liu J, Jackson MI, et al. Fatty liver accompanies an increase in lactobacillus species in the hind gut of C57BL/6 mice fed a high-fat diet. *J Nutr* 2013;143:627-31.
32. Raman M, Ahmed I, Gillevet PM, et al. Fecal microbiome and volatile organic compound metabolome in obese humans with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(7):868-75.e753.
33. Del Chierico F, Nobili V, Vernocchi P, et al. Gut microbiota profiling of pediatric nonalcoholic fatty liver disease and obese patients unveiled by an integrated meta-omics-based approach. *Hepatology*. 2017;65:451-64.
34. Brandl K, Schnabl B. Intestinal microbiota and nonalcoholic steatohepatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017;33:128-33.
35. Wilms E, Troost FJ, Elizalde M, et al. Intestinal barrier function is maintained with aging - a comprehensive study in healthy subjects and irritable bowel syndrome patients. *Sci Rep*. 2020;10(1):475.
36. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010;464:59-65.
37. Robinson CJ, Bohannan BJ, Young VB. From structure to function: the ecology of host-associated microbial communities. *Microbiol Mol Biol Rev* 2010;74:453-76.
38. Shin NR, Whon TW and Bae JW. Proteobacteria: Microbial signature of dysbiosis in gut microbiota. *Trends Biotechnol* 2015;33:496-503.
39. L. Zhu, L., Baker, S. S., Gill, C., et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: A connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology*, 2013;57:601-9.
40. Kirsch R, Clarkson V, Verdonk RC, et al. Rodent nutritional model of steatohepatitis: effects of endotoxin (lipopolysaccharide) and tumor necrosis factor alpha deficiency. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21:174-82.
41. Yu J, Marsh S, Hu J, Feng W, Wu C. The Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Interplay between Diet, Gut Microbiota, and Genetic Background. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:1-13.
42. Andersen K, Kesper MS, Marschner JA, et al. Intestinal dysbiosis, barrier dysfunction, and bacterial translocation account for CKD-related systemic inflammation. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:76-83.
43. Tilg H, Cani PD, Mayer EA. Gut microbiome and liver diseases. *Gut*. 2016;65:2035-44.

44. Schnabl B, Brenner DA. Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases. *Gastroenterology*. 2014;146:1513-24.
45. Fitriakusumah Y, Lesmana CRA, Bastian WP, et al. The role of Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO) in Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) patients evaluated using Controlled Attenuation Parameter (CAP) Transient Elastography (TE): a tertiary referral center experience. *BMC Gastroenterol*. 2019;19(1):43.
46. Rafiei R, Bemanian M, Rafiei F, et al. Liver disease symptoms in non-alcoholic fatty liver disease and small intestinal bacterial overgrowth. *Rom J Intern Med* 2018;56:85-9.
47. Bouhnik Y, Alain S, Attar A, et al. Bacterial populations contaminating the upper gut in patients with small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1327-31.
48. Quigley EM, Stanton C, Murphy E. The gut microbiota and the liver. Pathophysiological and clinical implications. *J Hepatol*. 2013;58:1020-7.
49. Kapil S, Duseja A, Sharma BK, et al. Small intestinal bacterial overgrowth and toll-like receptor signaling in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31:213-21.
50. Zuo T, Ng SC. The Gut Microbiota in the Pathogenesis and Therapeutics of Inflammatory Bowel Disease. *Front Microbiol*. 2018;9:2247.
51. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012;143: 913-916.e7.
52. Liu Q, Liu S, Chen L, et al. Role and effective therapeutic target of gut microbiota in NAFLD/NASH. *Exp Ther Med*. 2019 Sep;18(3):1935-44.
53. Ruiz AG, Casafont F, Crespo J, et al. Lipopolysaccharide-binding protein plasma levels and liver TNF-alpha gene expression in obese patients: Evidence for the potential role of endotoxin in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Obes Surg* 2007;17:1374-80.
54. Chu H, Williams B, Schnabl B. Gut microbiota, fatty liver disease, and hepatocellular carcinoma. *Liver Res*. 2018;2:43-51.
55. Sinal CJ, Tohkin M, Miyata M, et al. Targeted disruption of the nuclear receptor FXR/BAR impairs bile acid and lipid homeostasis. *Cell* 2000;102:731-44.
56. Chávez-Talavera O, Tailleux A, Lefebvre P, Staels B. Bile Acid Control of Metabolism and Inflammation in Obesity, Type 2 Diabetes, Dyslipidemia, and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2017;152:1679-94.e3.
57. Park MY, Kim SJ, Ko EK, Ahn SH, Seo H, Sung MK. Gut microbiota-associated bile acid deconjugation accelerates hepatic steatosis in ob/ob mice. *J Appl Microbiol*. 2016;121:800-10.
58. Janssen AWF, Houben T, Katiraei S, et al: Modulation of the gut microbiota impacts nonalcoholic fatty liver disease: A potential role for bile acids. *J Lipid Res* 2017;58:1399-416.
59. Puri P, Daita K, Joyce A, et al. The presence and severity of nonalcoholic steatohepatitis is associated with specific changes in circulating bile acids. *Hepatology*. 2018;67:534-48.
60. Ferslew BC, Xie G, Johnston CK, et al. Altered bile acid metabolome in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci* 2015;60:3318-28.
61. Zeisel SH, da Costa KA. Choline: an essential nutrient for public health. *Nutr Rev* 2009;67:615-23.
62. Li Z, Vance DE. Phosphatidylcholine and choline homeostasis. *J Lipid Res* 2008;49:1187-94.
63. Wieland A, Frank DN, Harnke B, Bambha K. Systematic review: microbial dysbiosis and nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:1051-63.
64. Hebbard L, George J. Animal models of nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8:35-44.
65. Zeisel SH, Wishnok JS, Blusztajn JK Formation of methylamines from ingested choline and lecithin. *J Pharmacol Exp Ther* 1983;225:320-24
66. Romano KA, Vivas EI, Amador-Noguez D, Rey FE. Intestinal microbiota composition modulates choline bioavailability from diet and accumulation of the proatherogenic metabolite trimethylamine-N-oxide. *mBio*. 2015;6(2):e02481.
67. Dumas M-E, Barton RH, Toye A, et al Metabolic profiling reveals a contribution of gut microbiota to fatty liver phenotype in insulin-resistant mice. *Proc Natl Acad Sci* 2006;103: 12511-16.
68. Geiger O, López-Lara IM, Sohlenkamp C. Phosphatidylcholine biosynthesis and function in bacteria. *Biochim Biophys Acta* 2013;1831: 503-13.
69. Zakim D, Alexander D, Sleisenger MH. The effect of ethanol on hepatic secretion of triglycerides into plasma. *J Clin Invest* 1965; 44:1115.

70. Adachi M, Brenner DA. Clinical syndromes of alcoholic liver disease. *Dig Dis* 2005; 23:255-63.
71. You M, Fischer M, Deeg MA, Crabb DW. Ethanol induces fatty acid synthesis pathways by activation of sterol regulatory element-binding protein (SREBP). *J Biol Chem* 2002; 277:29342-47.
72. Hoyles L, Fernández-Real J-M, Federici M, et al. Molecular phenomics and metagenomics of hepatic steatosis in non-diabetic obese women. *Nat Med* 2018;24:1070-80.
73. Gaggini M, Carli F, Rosso C, et al. Altered amino acid concentrations in NAFLD: impact of obesity and insulin resistance. *Hepatology* 2018;67: 145-58.
74. Ozturk, Z.A., Kadayıfçı A. Insulin sensitizers for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Hepatol.* 2014;6:199-206.
75. Nseir W, Hellou E, Assy N. Role of diet and lifestyle changes in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(28):9338-44.
76. Walsh CJ, Guinane CM, O'Toole PW, Cotter PD. Beneficial modulation of the gut microbiota. *FEBS Lett.* 2014;588:4120-30.
77. Kootte RS, Vrieze A, Holleman F, et al. The therapeutic potential of manipulating gut microbiota in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obes Metab.* 2012;14:112-20.
78. Patidar KR, Bajaj JS. Covert and Overt Hepatic Encephalopathy: Diagnosis and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:2048-61.
79. Scarpignato C, Pelosini I. Rifaximin, a poorly absorbed antibiotic: pharmacology and clinical potential. *Chemotherapy.* 2005;51:36-66.
80. Abdel-Razik A, Mousa N, Shabana W, et al. Rifaximin in nonalcoholic fatty liver disease: hit multiple targets with a single shot. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30:1237-46.
81. Cunha BA. Antibiotic side effects. *Med Clin North Am.* 2001;85(1):149-85.
82. Loguercio C, Federico A, Tuccillo C, et al. Beneficial effects of a probiotic VSL#3 on parameters of liver dysfunction in chronic liver diseases. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:540-3.
83. Manzhali E, Virchenko O, Falalyeyeva T, Beregova T, Stremmel W. Treatment efficacy of a probiotic preparation for non-alcoholic steatohepatitis: A pilot trial. *J Dig Dis.* 2017;18:698-703.
84. Eslamparast T, Poustchi H, Zamani F, et al. Synbiotic supplementation in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Am J Clin Nutr.* 2014;99:535-42.
85. Arai N, Miura K, Aizawa K, Sekiya M, Nagayama M, Sakamoto H, Maeda H, Morimoto N, Iwamoto S, Yamamoto H. Probiotics suppress nonalcoholic steatohepatitis and carcinogenesis progression in hepatocyte-specific PTEN knockout mice. *Sci Rep.* 2022;12(1):16206.
86. Hu H, Lin A, Kong M, et al. Intestinal microbiome and NAFLD: molecular insights and therapeutic perspectives. *J Gastroenterol.* 2020;55:142-58.
87. Beleu O, Olariu L, Dobrescu A, Marcovici T, Marginean O. The relationship between non-alcoholic fatty liver disease and small intestinal bacterial overgrowth among overweight and obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2017;30:1161-8.
88. Alves CC, Waitzberg DL, de Andrade LS, et al. Prebiotic and Synbiotic Modifications of Beta Oxidation and Lipogenic Gene Expression after Experimental Hypercholesterolemia in Rat Liver. *Front Microbiol.* 2017;8:2010.
89. Raso GM, Simeoli R, Iacono A, et al: Effects of a *Lactobacillus paracasei* B21060 based synbiotic on steatosis, insulin signaling and toll-like receptor expression in rats fed a high-fat diet. *J Nutr Biochem* 2014;25:81-90.
90. Flint HJ, Scott KP, Louis P, Duncan SH. The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9:577-89.
91. Kok N, Roberfroid M, Delzenne N. Dietary oligofructose modifies the impact of fructose on hepatic triacylglycerol metabolism. *Metabolism* 1996;45:1547-50.
92. Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia* 2007;50:2374-83.
93. Zheng J, Cheng G, Li Q, et al. Chitin oligosaccharide modulates gut microbiota and attenuates high-fat-diet-induced metabolic syndrome in mice. *Mar Drugs* 2018;16:66.
94. Parnell J.A., Raman M., Rioux K.P., Reimer R.A. The Potential Role of Prebiotic Fibre for Treatment and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Associated Obesity and Insulin Resistance. *Liver Int.* 2012;32:701-11.

95. Daubioul C.A., Horsmans Y., Lambert P., Danse E., Delzenne N.M. Effects of Oligofructose on Glucose and Lipid Metabolism in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis: Results of a Pilot Study. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2005;59:723-6.
96. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012;143(4):913-916.e7.
97. Zhou D, Pan Q, Shen F, et al. Total fecal microbiota transplantation alleviates high-fat diet-induced steatohepatitis in mice via beneficial regulation of gut microbiota. *Sci Rep.* 2017;8;7(1):1529.

BÖLÜM A29

ALKOL, KARACİĞER HASTALIĞI VE BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI

Mustafa Altındış

Bilal Toka

Kerem Yılmaz

Alkol bağımlılığı, etkilenen bireylerde ve ailelerde yaşam kalitesini ve süresini olumsuz etkileyen multisistemik bir durumdur. Dünya çapında oldukça yaygındır ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki yetişkinler arasında tahmini yaşam boyu yaygınlık oranı yüzde 18'dir. Diğer birçok organ sistemi gibi karaciğeri de etkiler ve bazı hastalarda alkolik karaciğer hastalığı gelişimine yol açar. Alkolik karaciğer hastalığı basit steatozla seyredebileceği gibi karaciğerde ortaya çıkan inflamasyon sonucu alkolik hepatit ve siroza ilerleyebilir. Dünya çapında morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerindedir.

Alkol alımı, henüz karaciğer hastalığı olmayanlarda da bağırsak mikrobiyotasında değişikliklere yol açabilir. Bu değişiklikler karaciğer hastalığının gelişimi ve ilerlemesi ile daha da belirginleşir ve hatta hastalığın ilerlemesinde rol alır. Hepatik safra asidi üretimi ve bakteriyel biyotransformasyon gibi fonksiyonel mikrobiyal özellikler karaciğer hastalığının evrelerine paralel olarak değişir ve aktif alkol alımına devam eden sirozlu hastalar ile siroz olmayanlar arasında da farklılıklar gösterir. Bu değişiklikler alkolik karaciğer hastalığı olmayan hastalarda alkolün kesilmesinden sonra düzelebilir. Alkol alımı devam etmesi hâlinde ise alkolik karaciğer hastalığı gelişir.

Alkolik karaciğer hastalığının tedavisinde probiyotikler, fekal mikrobiyal transplantasyonu ve antibiyotikler ile bağırsak mikrobiyotasında oluşturulan değişikliklerin etkili olabileceğini gösteren kanıtlar mevcuttur. Bağırsak mikrobiyota değişiklikleri santral sinir sistemi fonksiyonlarını da değiştirebilir ve bağırsak-beyin eksenini alkolü bırakanlarda tekrar başlama riskini azaltmak için potansiyel bir hedef olabilir.

Alkolik karaciğer hastalığının tedavisinde alkolün bırakılması dışında tedavi seçenekleri sınırlıdır. Bu hastaların birçoğu alkolü bırakmamakta ve aktif alkol kullanımını nedeniyle hastalık siroza ilerlediğinde karaciğer transplantasyonu için aday olamamaktadır. Tedavi seçeneklerini sınırlayan bu durum göz önüne alındığında bağırsak-karaciğer ekseninin araştırılması ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır. Bu multisistemik hastalığın tedavisinde hem alkolün kesilmesini hem de mikrobiyota değişimini ele alan yeni stratejilere ihtiyaç vardır.

Bu bölümde, alkolün ve alkolik karaciğer hastalığının barsak mikrobiyotası ile olan ilişkisi incelenmiştir.

Sonuç

Yapılan çalışmalar kronik alkol tüketimi disbiyozise neden olduğunu göstermektedir. Oluşan disbiyozis, karaciğer hastalıklarının oluşumuna neden olabilmektedir. Alkol ve AKH gibi alkolizmle ilişkilendirilmiş hastalıkların tanı ve tedavisinde bağırsak mikrobiyotası gelecekte önemli bir parametre olarak kullanılacaktır. Aynı zamanda disbiyozis ile ilişkilendirilen birçok hastalıkta kullanım alanı bulan prebiyotikler, probiyotikler, sinbiyotikler ve polifenoller AKH gibi alkol ile ilişkilendirilen durumların tedavisinde de kullanılabilir. Daha fazla çalışma ile alkolün bağırsak mikrobiyotası üzerine etkileri çok daha iyi anlaşılabilir ve mikrobiyal kompozisyon replasmanları tedavide daha etkili kullanım alanı bulacaktır.

Kaynaklar

1. World Health Organization (WHO). Global Status Report: Alcohol Policy. Geneva: Department of Mental Health and Substance Abuse, WHO, 2004.
2. Engen, Phillip A., et al. "The Gastrointestinal Microbiome: Alcohol Effects on the Composition of Intestinal Microbiota." *Alcohol research: current reviews* 37.2 (2015): 223-236.
3. Yılmaz K and Altindis M. "Sindirim Sistemi Mikrobiyotası ve Fekal Transplantasyon." *Nobel Medicus Journal* 13.1 (2017).
4. Bode, J.C.; Bode, C.; Heidelberg, R., et al. Jejunal microflora in patients with chronic alcohol abuse. *Hepatogastroenterology* 31(1):30-34, 1984.
5. Rimola, A. Infections in liver disease. In: *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*. Oxford, England; Oxford University Press, 1991.
6. Mutlu, E.; Keshavarzian, A.; Engen, P.; et al. Intestinal dysbiosis: A possible mechanism of alcohol-induced endotoxemia and alcoholic steatohepatitis in rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 33(10):1836-1846, 2009.
7. Mutlu, E.A.; Gillevet, P.M.; Rangwala, H.; et al. Colonic microbiome is altered in alcoholism. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology* 302(9):G966-G978, 2012.
8. Chen, Y.; Yang, F.; Lu, H.; et al. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 54(2):562-572, 2011. PMID: 21574172
9. Guarner, C.; Runyon, B.A.; Young, S.; et al. Intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *Journal of Hepatology* 26(6):1372-1378, 1997.
10. Liu, Q.; Duan, Z.P.; Ha, D.K.; et al. Synbiotic modulation of gut flora: Effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology* 39(5):1441-1449, 2004.
11. Guarner, F., and Malagelada, J.R. Gut flora in health and disease. *Lancet* 361(9356): 512-519, 2003.
12. Queipo-Ortuno, M.I.; Boto-Ordonez, M.; Murri, M.; et al. Influence of red wine polyphenols and ethanol on the gut microbiota ecology and biochemical biomarkers. *American Journal of Clinical Nutrition* 95(6):1323-1334, 2012.
13. Gibson, G.R.; Beatty, E.R.; Wang, X.; and Cummings, J.H. Selective stimulation of bifidobacteria in the human colon by oligofructose and inulin. *Gastroenterology* 108(4):975-982, 1995.
14. Lozupone, C.A.; Stombaugh, J.I.; Gordon, J.I.; et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature* 489(7415):220-230, 2012.
15. Keshavarzian, A.; Holmes, E.W.; Patel, M.; et al. Leaky gut in alcoholic cirrhosis: A possible mechanism for alcohol-induced liver damage. *American Journal of Gastroenterology* 94(1):200-207, 1999.
16. Leibel WK. Cirrhosis in the alcoholic and its relation to the volume of alcohol abuse. *Ann N Y Acad Sci*; 252:85 (1975).
17. Bala S, Marcos M, Gattu A, Catalano D, Szabo G. Acute binge drinking increases serum endotoxin and bacterial DNA levels in healthy individuals. *PLOS ONE*, e96864 (2014).
18. Voigt RM, Forsyth CB, Shaikh M, et al. Diurnal variations in intestinal barrier integrity and liver pathology in mice: implications for alcohol binge. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 314, G131-G141 (2018).
19. Bull-Otterson L, Feng W, Kirpich I, et al. Metagenomic analyses of alcohol induced pathogenic alterations in the intestinal microbiome and the effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG treatment. *PLOS ONE* 8, e53028 (2013).
20. Bajaj JS, Kakiyama G, Zhao D, et al. Continued alcohol misuse in human cirrhosis is associated with an impaired gut-liver axis. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 41, 1857-1865 (2017).

21. Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *J. Hepatol.* 60, 940-947 (2014).
22. Kakiyama G, Hylemon PB, Zhou H, et al. Colonic inflammation and secondary bile acids in alcoholic cirrhosis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 306, G929-G937 (2014).
23. Zakim D, Alexander D, Sleisenger MH. The effect of ethanol on hepatic secretion of triglycerides into plasma. *J Clin Invest*; 44:1115. (1965).
24. Leclercq S, Matamoros S, Cani PD, et al. Intestinal permeability, gut-bacterial dysbiosis, and behavioral markers of alcohol-dependence severity. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 111, E4485-E4493 (2014).
25. Lowe PP, Gyongyosi B, Satishchandran A, et al. Alcohol-related changes in the intestinal microbiome influence neutrophil infiltration, inflammation and steatosis in early alcoholic hepatitis in mice. *PLoS ONE.* 2017;12(3):e0174544.
26. Ciocan, D., Voican, C. S., Wrzosek, L. et al. Bile acid homeostasis and intestinal dysbiosis in alcoholic hepatitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 48(9), 961-974 (2018).
27. Llopis M, Cassard AM, Wrzosek L, et al. Intestinal microbiota contributes to individual susceptibility to alcoholic liver disease. *Gut* 65, 830-839 (2016).
28. Del Chierico F, Nobili V, Vernocchi P, et al. Gut microbiota profiling of pediatric nonalcoholic fatty liver disease and obese patients 65(2):451-464 (2017)
29. Chen P, Miyamoto Y, Mazagova M. Et al. Microbiota Protects Mice Against Acute Alcohol-Induced Liver Injury. *Alcohol Clin Exp Res.*;39(12):2313-2323 (2015)
30. Grander C, Adolph TE, Wieser V, et al. Recovery of ethanol-induced *Akkermansia muciniphila* depletion ameliorates alcoholic liver disease. *Gut* 67, 891-901 (2018).
31. Brandl K, Hartmann P, Jih LJ, et al. Dysregulation of serum bile acids and FGF19 in alcoholic hepatitis. *J. Hepatol.* 69, 396-405 (2018).
32. Puri P, Liangpunsakul S, Christensen JE, et al. The circulating microbiome signature and inferred functional metagenomics in alcoholic hepatitis. *Hepatology* 67, 1284-1302 (2018).
33. Yang AM, Inamine T, Hochrath K, et al. Intestinal fungi contribute to development of alcoholic liver disease. *J. Clin. Invest.* 127, 2829-2841 (2017).
34. Kirpich IA, Solovieva NV, Leikhter SN, et al. Probiotics restore bowel flora and improve liver enzymes in human alcohol-induced liver injury: a pilot study. *Alcohol* 42, 675-682 (2008).
35. Han SH, Suk KT, Kim DJ, et al. Effects of probiotics (cultured *Lactobacillus subtilis*/*Streptococcus faecium*) in the treatment of alcoholic hepatitis: randomized-controlled multicenter study. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 27, 1300-1306 (2015).
36. Philips CA, Pande A, Shasthry SM, et al. Healthy donor fecal microbiota transplantation in steroid-ineligible severe alcoholic hepatitis: a pilot study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 15, 600-602 (2017).

*Yasemin Ertaş Öztürk**Efsun Karabudak**Ödül Eğritiş Gürkan*

Giriş

Çölyak hastalığı, genetik olarak yatkınlığı bulunan bireylerde gluten ve ilişkili prolaminler tarafından tetiklenen ve glutene bağlı klinik manifestoların varlığı ile karakterize immün-aracılı sistemik bir bozukluktur¹. Çölyak hastaları anemi, osteopeni, nöropatiler, gibi ekstraintestinal semptomlar ile tiroid hastalıkları, otoimmün hepatit ve Tip 1 diyabet gibi otoimmün hastalıkların artmış riski altındadır^{2,3}. Gerek tanının konulmasında, gerek tedavinin etkin bir şekilde uygulanmasında karşılaşılan güçlükler hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler^{4,5}.

Ülkeden ülkeye değişiklik gösterse de epidemiyolojik veriler çölyak hastalığının her 100 bireyden ortalama birini etkilediğini göstermektedir^{6,7}. Hastalığın prevalansı her geçen gün artmaktadır ve bu artışta tanı yöntemlerindeki gelişmelerin yanı sıra çevresel faktörlerdeki değişikliklerin de payının göz ardı edilmemesi gerektiğine vurgu yapılmaktadır⁸. Zira genetik yatkınlığa sahip her bireyde çölyak hastalığının görülmemesi hastalığın patogenezinde çevresel faktörlerin rolüne işaret etmektedir⁹ ve gün geçtikçe genetik, immünolojik ve çevresel etmenlerin birlikte rol oynadığı bu hastalığın oluşumuna katkı veren fizyolojik süreçlere yönelik çalışmalar derinleşmektedir. Bu noktada intestinal mikrobiyotada oluşan disbiyozis ve konakçı mikrobiyom ilişkileri çölyakın gelişiminde çevresel bir risk faktörü olarak ele alınmaktadır¹⁰. Yapılan çalışmalarda yeni çölyak tanısı alan ve tedavi altındaki çocukların mikrobiyotalarında farklı takson düzeylerinde ayrışmalar olduğu ortaya konmuş ve hastalığın aktif döneminde potansiyel patojen mikroorganizmalarda artış, potansiyel yararlı türlerde ise azalmalar saptanmıştır¹¹⁻¹³.

Hayat boyu sıkı bir şekilde uygulanması gereken glutensiz diyet tedavisi çölyak hastalığında etkinliği kanıtlanmış tek tedavi şeklidir. Diyetten glutenin çıkarılması hızlı bir şekilde semptomların gerilemesini sağlar¹⁴. Ancak glutensiz diyetler iyi planlanmadığı takdirde besin ögesi dağılımında dengesizlikler ve yetersizlikler görülebilmektedir¹⁵. Bu durum intestinal mikrobiyotayı etkileyebilmektedir¹⁶. Dolayısıyla ince bağırsaktaki mikrobiyota değişimlerine hastanın diyetindeki değişimlerin kendisi de katkı verebilmektedir. Böylece tedavi süresince gözlemlenen mikrobiyota değişimlerinin hastalığın gerilemesi nedeniyle mi yoksa glutensiz diyet içeriğinin etkisiyle mi gerçekleştiğinin ayrımını yapmak güçleşmektedir^{9,10}.

Sonuç ve Öneriler

Çölyak hastalığı, prevalansı her geçen gün artan patogenezinde genetik, immün ve çevresel faktörlerin bir arada etkili olduğu ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen bir hastalıktır. Bağırsak mikrobiyotasındaki değişimlerin hastalığın patogenezinde rolü olduğu düşünülmektedir. Henüz çölyak hastalığına özgü bir bağırsak mikrobiyotası tanımlanamamış olsa da elde edilen veriler bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin modülasyonuna yönelik potansiyel tedavilerin faydalı olabileceğine işaret etmektedir. Bu alanda yapılacak takipli çalışmaların artırılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Bai JC, Ciacci C. World gastroenterology organisation global guidelines: Celiac disease February 2017. *Journal of clinical gastroenterology*. 2017;51(9):755-768.
2. Leffler DA, Green PH, Fasano A. Extraintestinal manifestations of coeliac disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2015;12(10):561-571.
3. Lundin KE, Wijmenga C. Coeliac disease and autoimmune disease-genetic overlap and screening. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2015;12(9):507-515.
4. Norström F, Lindholm L, Sandström O, Nordyke K, Ivarsson A. Delay to celiac disease diagnosis and its implications for health-related quality of life. *BMC gastroenterology*. 2011;11(1):118-126.
5. Mearns ES, Taylor A, Boulanger T, et al. Systematic Literature Review of the Economic Burden of Celiac Disease. *Pharmacoeconomics*. 2019;37(1):45-61.
6. Lionetti E, Gatti S, Pulvirenti A, Catassi C. Celiac disease from a global perspective. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2015;29(3):365-379.
7. Singh P, Arora A, Strand TA, et al. Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018;16(6):823-836.
8. Lebowitz B, Ludvigsson JF, Green PH. Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *British Medical Journal*. 2015;351:4347-4360.
9. Verdu EF, Galipeau HJ, Jabri B. Novel players in coeliac disease pathogenesis: role of the gut microbiota. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2015;12(9):497-506.
10. Chander AM, Yadav H, Jain S, Bhadada SK, Dhawan DK. Cross-Talk Between Gluten, Intestinal Microbiota and Intestinal Mucosa in Celiac Disease: Recent Advances and Basis of Autoimmunity. *Frontiers in Microbiology*. 2018;9:2597-2613.
11. Girbovan A, Sur G, Samasca G, Lupan I. Dysbiosis a risk factor for celiac disease. *Medical Microbiology and Immunology*. 2017;206(2):83-91.
12. Marasco G, Di Biase AR, Schiumerini R, et al. Gut microbiota and celiac disease. *Digestive Diseases and Sciences*. 2016;61(6):1461-1472.
13. Sanz Y, Palma GD, Laparra M. Unraveling the ties between celiac disease and intestinal microbiota. *International Reviews of Immunology*. 2011;30(4):207-218.
14. Nachman F, Maurino E, Vazquez H, et al. Quality of life in celiac disease patients: prospective analysis on the importance of clinical severity at diagnosis and the impact of treatment. *Digestive and Liver Disease*. 2009;41(1):15-25.
15. Gobetti M, Pontonio E, Filannino P, Rizzello CG, De Angelis M, Di Cagno R. How to improve the gluten-free diet: The state of the art from a food science perspective. *Food Research International*. 2018;110:22-32.
16. Bonder MJ, Tigchelaar EF, Cai X, et al. The influence of a short-term gluten-free diet on the human gut microbiome. *Genome Medicine*. 2016;8(1):45-56.
17. Lee GJ, Kao JY. Recent advances in pediatric celiac disease. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2017;11(6):583-592.
18. Lionetti E, Castellana S, Francavilla R, et al. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(14):1295-1303.
19. Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, et al. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(14):1304-1315.
20. Jansen MA, Tromp II, Kieft-de Jong JC, et al. Infant feeding and anti-tissue transglutaminase antibody concentrations in the Generation R Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2014;100(4):1095-1101.
21. Størdal K, White RA, Eggesbø M. Early feeding and risk of celiac disease in a prospective birth cohort. *Pediatrics*. 2013;132(5):1202-1209.
22. Walker WA, Iyengar RS. Breast milk, microbiota, and intestinal immune homeostasis. *Pediatric Research*. 2015;77(1-2):220-228.

23. Szajewska H, Shamir R, Mearin L, et al. Gluten introduction and the risk of coeliac disease: a position paper by the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2016;62(3):507-513.
24. Szajewska H, Shamir R, Chmielewska A, et al. Systematic review with meta-analysis: early infant feeding and coeliac disease-update 2015. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2015;41(11):1038-1054.
25. Borba VV, Sharif K, Shoenfeld Y. Breastfeeding and autoimmunity: Programming health from the beginning. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2017;79(1):12778-12789.
26. Olivares M, Benítez-Páez A, de Palma G, et al. Increased prevalence of pathogenic bacteria in the gut microbiota of infants at risk of developing coeliac disease: the PROFICEL study. *Gut Microbes*. 2018;9(6):551-558.
27. De Palma G, Capilla A, Nova E, et al. Influence of milk-feeding type and genetic risk of developing coeliac disease on intestinal microbiota of infants: the PROFICEL study. *PLoS One*. 2012;7(2):30791-30801.
28. Pozo-Rubio T, Capilla A, Mujico JR, et al. Influence of breastfeeding versus formula feeding on lymphocyte subsets in infants at risk of coeliac disease: the PROFICEL study. *European Journal of Nutrition*. 2013;52(2):637-646.
29. Pozo-Rubio T, De Palma G, Mujico JR, et al. Influence of early environmental factors on lymphocyte subsets and gut microbiota in infants at risk of coeliac disease; the PROFICEL study. *Nutricion Hospitalaria*. 2013;28(2):464-473.
30. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science*. 2012;336(6086):1268-1273.
31. McLean MH, Dieguez D, Miller LM, Young HA. Does the microbiota play a role in the pathogenesis of autoimmune diseases? *Gut*. 2015;64(2):332-341.
32. Collado MC, Calabuig M, Sanz Y. Differences between the Fecal Microbiota of Coeliac Infants and Healthy Controls. *Current Issues in Intestinal Microbiology*. 2007;8(1):9-14.
33. Sanz Y, Sanchez E, Marzotto M, Calabuig M, Torriani S, Dellaglio F. Differences in faecal bacterial communities in coeliac and healthy children as detected by PCR and denaturing gradient gel electrophoresis. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*. 2007;51(3):562-568.
34. Collado MC, Donat E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Imbalances in faecal and duodenal Bifidobacterium species composition in active and non-active coeliac disease. *BMC microbiology*. 2008;8:232-241.
35. Collado MC, Donat E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Specific duodenal and faecal bacterial groups associated with paediatric coeliac disease. *Journal of clinical pathology*. 2009;62(3):264-249.
36. Di Cagno R, Rizzello CG, Gagliardi F, et al. Different fecal microbiotas and volatile organic compounds in treated and untreated children with coeliac disease. *Applied and environmental microbiology*. 2009;75(12):3963-3971.
37. Di Cagno R, De Angelis M, De Pasquale I, et al. Duodenal and faecal microbiota of coeliac children: molecular, phenotype and metabolome characterization. *BMC microbiology*. 2011;11:219-230.
38. Sanchez E, Donat E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Intestinal Bacteroides species associated with coeliac disease. *Journal of clinical pathology*. 2010;63(12):1105-1111.
39. Schippa S, Iebba V, Barbato M, et al. A distinctive 'microbial signature' in coeliac pediatric patients. *BMC microbiology*. 2010;10:175-185.
40. De Palma G, Nadal I, Medina M, et al. Intestinal dysbiosis and reduced immunoglobulin-coated bacteria associated with coeliac disease in children. *BMC microbiology*. 2010;10:63-70.
41. Sanchez E, Laparra JM, Sanz Y. Discerning the role of Bacteroides fragilis in coeliac disease pathogenesis. *Applied and environmental microbiology*. 2012;78(18):6507-6515.
42. Nadal I, Donat E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Imbalance in the composition of the duodenal microbiota of children with coeliac disease. *Journal of medical microbiology*. 2007;56(12):1669-1674.
43. Sanchez E, Nadal I, Donat E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Reduced diversity and increased virulence-gene carriage in intestinal enterobacteria of coeliac children. *BMC gastroenterology*. 2008;8:50-57.
44. Sanchez E, Donat E, Ribes-Koninckx C, Fernandez-Murga ML, Sanz Y. Duodenal-mucosal bacteria associated with coeliac disease in children. *Applied and environmental microbiology*. 2013;79(18):5472-5479.
45. Olivares M, Walker AW, Capilla A, et al. Gut microbiota trajectory in early life may predict development of coeliac disease. *Microbiome*. 2018;6(1):36-47.
46. Rintala A, Riikonen I, Toivonen A, et al. Early fecal microbiota composition in children who later develop coeliac disease and associated autoimmunity. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2018;53(4):403-409.
47. Salamon D, Kowalska-Duplaga K, Krawczyk A, Duplaga M, Gurgul A, Gosiewski T. Are there new biomarkers of the gastroduodenal microbiota useful in the diagnosis of coeliac disease in children? A pilot study. *Beneficial Microbes*. 2024;1(aop):1-13.
48. González-García BP, Mari S, Cilleros-Portet A, et al. Two-Sample Mendelian Randomization detects bidirectional causality between gut microbiota and coeliac disease in individuals with high genetic risk. *Frontiers in immunology*. 2023;14:1082862.
49. Li T, Feng Y, Wang C, et al. Assessment of causal associations among gut microbiota, metabolites, and coeliac disease: a bidirectional Mendelian randomization study. *Frontiers in Microbiology*. 2023;14:1087622.

50. Tjellstrom B, Stenhammar L, Hogberg L, et al. Gut microflora associated characteristics in children with celiac disease. *American Journal of Gastroenterology*. 2005;100(12):2784-2788.
51. Tjellstrom B, Hogberg L, Stenhammar L, et al. Faecal short-chain fatty acid pattern in childhood coeliac disease is normalised after more than one year's gluten-free diet. *Microbial ecology in health and disease*. 2013;24:20905-20910.
52. Bascunan KA, Vespa MC, Araya M. Celiac disease: understanding the gluten-free diet. *European Journal of Nutrition*. 2017;56(2):449-459.
53. Melini V, Melini F. Gluten-Free Diet: Gaps and Needs for a Healthier Diet. *Nutrients*. 2019;11(1):170-191.
54. Vici G, Belli L, Biondi M, Polzonetti V. Gluten free diet and nutrient deficiencies: A review. *Clinical Nutrition*. 2016;35(6):1236-1241.
55. Sanz Y. Microbiome and gluten. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2015;67(2):27-42.
56. Sanz Y. Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult humans. *Gut Microbes*. 2010;1(3):135-137.
57. Hansen LB, Roager HM, Sønderby NB, et al. A low-gluten diet induces changes in the intestinal microbiome of healthy Danish adults. *Nature Communications*. 2018;9(1):4630-4643.
58. Caminero A, Meisel M, Jabri B, Verdu EF. Mechanisms by which gut microorganisms influence food sensitivities. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2019;16(1):7-18.
59. Drabinska N, Jarocka-Cyrta E, Markiewicz LH, Krupa-Kozak U. The Effect of Oligofructose-Enriched Inulin on Faecal Bacterial Counts and Microbiota-Associated Characteristics in Celiac Disease Children Following a Gluten-Free Diet: Results of a Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. 2018;10(2):3-11.
60. Leinonen H, Kivela L, Lahdeaho ML, Huhtala H, Kaukinen K, Kurppa K. Daily Life Restrictions are Common and Associated with Health Concerns and Dietary Challenges in Adult Celiac Disease Patients Diagnosed in Childhood. *Nutrients*. 2019;11(8):1718-1728.
61. Imran Aziz, Kate E Evans, Vasiliki Papageorgiou, Sanders DS. Are patients with coeliac disease seeking alternative therapies to a gluten-free diet? *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. 2011;20(1):27-31.
62. Ribeiro M, Nunes FM, Rodriguez-Quijano M, Carrillo JM, Branlard G, Igrejas G. Next-generation therapies for celiac disease: The gluten-targeted approaches. *Trends in Food Science & Technology*. 2018;75(2018):56-71.
63. D'Arienzo R, Maurano F, Luongo D, et al. Adjuvant effect of Lactobacillus casei in a mouse model of gluten sensitivity. *Immunology Letters*. 2008;119(1-2):78-83.
64. D'arianzo R, Stefanile R, Maurano F, et al. Immunomodulatory Effects of Lactobacillus casei Administration in a Mouse Model of Gliadin-Sensitive Enteropathy. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2011;74(4):335-341.
65. Laparra JM, Olivares M, Gallina O, Sanz Y. Bifidobacterium longum CECT 7347 modulates immune responses in a gliadin-induced enteropathy animal model. *PLoS One*. 2012;7(2):30744-30754.
66. Olivares M, Laparra M, Sanz Y. Oral administration of Bifidobacterium longum CECT 7347 modulates jejunal proteome in an in vivo gliadin-induced enteropathy animal model. *Journal of Proteomics*. 2012;77(2012):310-320.
67. Papista C, Gerakopoulos V, Kourelis A, et al. Gluten induces coeliac-like disease in sensitised mice involving IgA, CD71 and transglutaminase 2 interactions that are prevented by probiotics. *Laboratory Investigation*. 2012;92(4):625-635.
68. Klemenak M, Dolinšek J, Langerholc T, Di Gioia D, Mičetić-Turk D. Administration of Bifidobacterium breve Decreases the Production of TNF- α in Children with Celiac Disease. *Digestive Diseases and Sciences*. 2015;60(11):3386-3392.
69. Olivares M, Castillejo G, Varea V, Sanz Y. Double-blind, randomised, placebo-controlled intervention trial to evaluate the effects of Bifidobacterium longum CECT 7347 in children with newly diagnosed coeliac disease. *British Journal of Nutrition*. 2014;112(1):30-40.
70. Primec M, Klemenak M, Di Gioia D, et al. Clinical intervention using Bifidobacterium strains in celiac disease children reveals novel microbial modulators of TNF- α and short-chain fatty acids. *Clinical Nutrition*. 2019;38(3):1373-1381.
71. Quagliariello A, Aloisio I, Bozzi Cionci N, et al. Effect of Bifidobacterium breve on the intestinal microbiota of coeliac children on a gluten free diet: a pilot study. *Nutrients*. 2016;8(10):660-676.
72. Pinto-Sánchez MI, Smecuol EC, Temprano MP, et al. Bifidobacterium infantis NLS super strain reduces the expression of α -defensin-5, a marker of innate immunity, in the mucosa of active celiac disease patients. *Journal of clinical gastroenterology*. 2017;51(9):814-817.
73. Francavilla R, Piccolo M, Francavilla A, et al. Clinical and microbiological effect of a multispecies probiotic supplementation in celiac patients with persistent IBS-type symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Journal of clinical gastroenterology*. 2019;53(3):e117.
74. Mozafarybazargany M, Khonsari M, Sokoty L, Ejtahed H-S, Qorbani M. The effects of probiotics on gastrointestinal symptoms and microbiota in patients with celiac disease: A systematic review and meta-analysis on clinical trials. *Clinical and Experimental Medicine*. 2023;23(6):2773-2788.
75. Zoghi S, Abbasi A, Heravi FS, et al. The gut microbiota and celiac disease: Pathophysiology, current perspective and new therapeutic approaches. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2024;64(8):2176-2196.

BÖLÜM A31

İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI VE BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI

Alpaslan Tanoğlu

Taner Akyol

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH); genetik zemini olan, kronik inflamasyonun hâkim olduğu, aktivasyon ve remisyon dönemleriyle karakterize bir hastalık grubudur. Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK) olmak üzere iki ana klinik formu ile daha nadir olarak rastlanılan “indeterminate kolit”ten oluşmaktadır. Batılı ülkelerde daha sık rastlanmakla birlikte, hastalık insidensi tüm dünyada artmaktadır. İBH etyolojisi üzerine odaklanan bilimsel çalışmalar; konağın genetik özellikleri ve immün cevaplar, mikrobiyota ve çevresel etmenler üzerine yoğunlaşmaktadır^{1,3}.

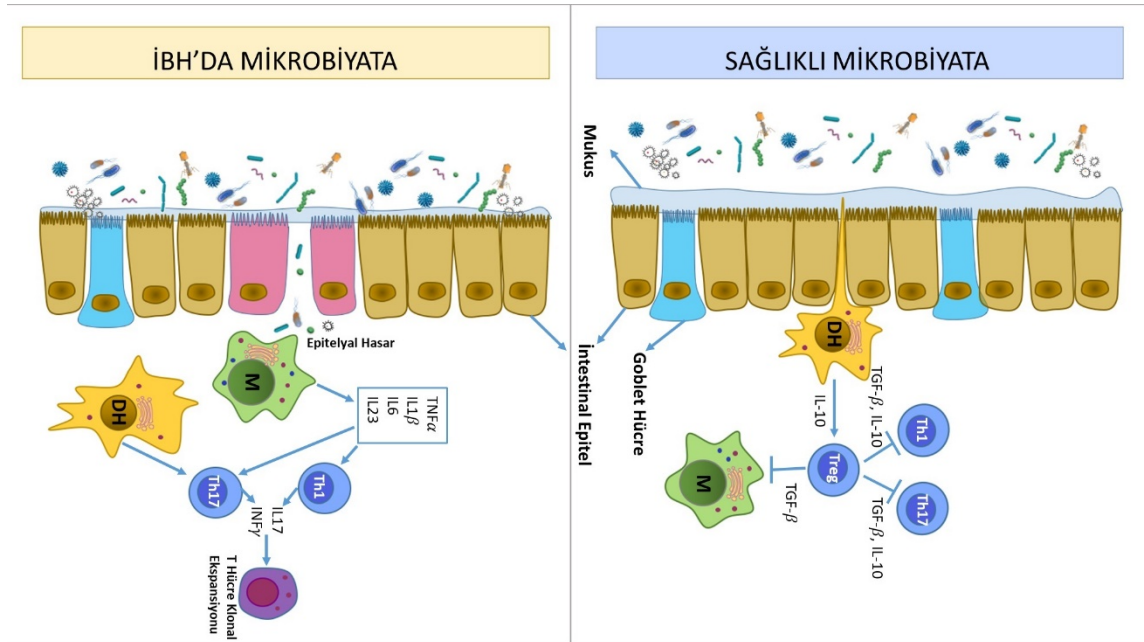
Bağırsak mikrobiyotası içerdiği bakteri, fungus, virus ve diğer mikroorganizma çeşitleri ile konağı için ikincil bir organ sistemi gibi davranmakta ve çeşitli kritik roller üstlenmektedir. Son dönemlerde elde edilen bilimsel veriler, bağırsak mikrobiyotasındaki “disbiyoz” olarak adlandırılan bozuklukların İBH ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur⁴⁻⁶. Yeni nesil dizileme tekniklerinin kullanıma girmesiyle birlikte, mikrobiyotadaki değişimlerin daha hassas belirlenebilmesi bu ilişkiyi destekler verilerin alınmasını kolaylaştırmıştır.

Bağırsak Mikrobiyotası ile İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı İlişkisi

Bakteriyel Mikrobiyota

Bağırsak mikrobiyotasında baskın olan komponent bakterilerdir. Bağırsaklarda yaklaşık 1000 çeşit bakteri türü olduğu ve bu türlerin sahip oldukları genlerin, insan genomuna göre 100 kat fazla olduğu, tahmin edilmektedir.⁷⁻⁸ Bu kadar çeşitlilik gösteren ve geniş bir genom yapısına sahip olan bu bakteriyel içerik, sindirim faaliyetlerine katılmak ve zararlı mikroorganizmaların baskılanması gibi faaliyetlerde rol almanın yanı sıra bağırsakta immün sistem ile de etkileşime girmektedir.⁹⁻¹⁰ Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria ve Verrucomicrobia türleri sağlıklı bağırsak mikrobiyotasında baskın olan bakteri türleri olmakla birlikte, hangi türlerin bağırsaklardaki düzeylerinin değişmesine bağlı inflamatuvar barsak hastalığı geliştiği net olarak cevaplanmayı bekleyen önemli bir soru olarak karşımızda durmaktadır.^{11, 12}

Bağırsak mikrobiyotası; proksimal ya da distal bağırsaklardaki yerleşimine göre ve mukozal-lüminal içerik etkileşimlerine bağlı olarak bireylerarası değişim gösterebilen bir yapıdır.^{13, 14} Doğumla birlikte gelişmeye başlayan bağırsak florası, yaşamın ilk yıllarında çeşitli besin ürünlerinin diyetle girmesiyle birlikte daha karmaşık bir hâle gelmektedir. Ancak ilerleyen yaşlarla birlikte; diğer çevresel etmenler, beslenme alışkanlıkları, antibiyotik kullanımı ve pre-probiyotik tüketimine



Şekil 1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında İmmün Yanıt Süreci ve Bağırsak Mikrobiyotası ile İlişkisi: Bağırsak mikrobiyotası, konakçı bağışıklık sistemi üzerinde belirgin ve spesifik etkilere sahiptir ve bağışıklık homeostazında anahtar rol oynar. Normal bağırsak mikrobiyotasından doğrudan etkilenen, pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinlerle karakterize edilen T helper 1(Th1), Th17 ve T regülatuar (Treg) hücreleri inflamatuvar bağırsak hastalığı patogeneğinde aktif rol oynarlar. Bağırsak mikrobiyotasında disbiyozu neden olan mikrobiyal ajanlar kaynaklı antijenlerin Th1 ve Th17 hücrelerini aktive etmesi sonucu, bağırsak mukus tabakasında yapısal olarak bozulma gözlenir, bağırsak dokularında mikrobiyal penetrasyon gelişir ve bağırsak epitelyal ve mukozal dokusu hasarlanarak İBH hastalığı ortaya çıkar.

DH: Dendritik hücre

M: Makrofaj

TGF: Transforme Edici Büyüme Faktörü

Th: T yardımcı hücreler

Treg: T regülatuar hücreler

Kaynaklar

1. Guan Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res.* 2019;2019:7247238.
2. Orr MR, Kocurek KM, Bakos YJ, et al. A restoration ecology perspective on the treatment of inflammatory bowel disease. *Evol Med Public Health.* 2019;2019(1):217-220.
3. Kumar M, Garand M, Al Khodor S. Integrating omics for a better understanding of Inflammatory Bowel Disease: a step towards personalized medicine. *J Transl Med.* 2019;17(1):419.
4. Lenti MV, Cococcia S, Ghorayeb J, et al. Stigmatisation and resilience in inflammatory bowel disease. *Intern Emerg Med.* 2019 Dec 31. [Epub ahead of print]
5. Abraham B, Quigley EMM. Antibiotics and probiotics in inflammatory bowel disease: when to use them? *Frontline Gastroenterol.* 2020;11(1):62-69.
6. Ocansey DKW, Wang L, Wang J, et al. Mesenchymal stem cell-gut microbiota interaction in the repair of inflammatory bowel disease: an enhanced therapeutic effect. *Clin Transl Med.* 2019;8(1):31.
7. Pierrard J, Seront E. Impact of the gut microbiome on immune checkpoint inhibitor efficacy-a systematic review. *Curr Oncol.* 2019;26(6):395-403.

8. Rahbar Saadat Y, Niknafs B, Hosseiniyan Khatibi SM et al. Gut microbiota; an overlooked effect of phosphate binders. *Eur J Pharmacol.* 2020;868:172892.
9. Lasheras I, Seral P, Latorre E, et al. Microbiota and gut-brain axis dysfunction in autism spectrum disorder: Evidence for functional gastrointestinal disorders. *Asian J Psychiatr.* 2019;47:101874.
10. Bull-Larsen S, Mohajeri MH. The Potential Influence of the Bacterial Microbiome on the Development and Progression of ADHD. *Nutrients.* 2019;11(11). pii: E2805.
11. Zimmermann P, Curtis N. The effect of antibiotics on the composition of the intestinal microbiota - a systematic review. *J Infect.* 2019;79(6):471-489.
12. Dalile B, Van Oudenhove L, Vervliet B, et al. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(8):461-478
13. Bäckhed F, Fraser CM, Ringel Y, et al. Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications. *Cell Host Microbe* 2012; 12, 611-622.
14. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalog established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464, 59-65.
15. Nyangahu DD, Jaspan HB. Influence of maternal microbiota during pregnancy on infant immunity. *Clin Exp Immunol.* 2019;198(1):47-56.
16. Dong LN, Wang M, Guo J, et al. Role of intestinal microbiota and metabolites in inflammatory bowel disease. *Chin Med J (Engl).* 2019;132(13):1610-1614.
17. Fritsch J, Abreu MT. The Microbiota and the Immune Response: What Is the Chicken and What Is the Egg? *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2019;29(3):381-393.
18. Pellicciotta M, Rigoni R, Falcone EL, et al. The microbiome and immunodeficiencies: Lessons from rare diseases. *J Autoimmun.* 2019;98:132-148.
19. De Sire R, Talocco C, Petito V, et al. Microbiota and inflammatory bowel disease: an update. *Recenti Prog Med.* 2018;109(12):570-573.
20. Knox NC, Forbes JD, Van Domselaar G, et al. The Gut Microbiome as a Target for IBD Treatment: Are We There Yet? *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2019;17(1):115-126.
21. Zuo T, Ng SC. The Gut Microbiota in the Pathogenesis and Therapeutics of Inflammatory Bowel Disease. *Front Microbiol.* 2018;9:2247.
22. Manichanh C, Rigottier-Gois L, Bonnaud, E. et al. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut* 2006; 55, 205-211.
23. Sepehri S, Kotlowski R, Bernstein CN, et al. Microbial diversity of inflamed and noninflamed gut biopsy tissues in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2007; 13, 675-683.
24. Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, et al. The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe* 2014;15, 382-392.
25. Zuo T, Ng SC. The gut microbiota in the pathogenesis and therapeutics of inflammatory bowel disease. *Front Microbiol.* 2018;9:2247.
26. Zuo T, Kamm MA, Colombel JF, Ng SC. Urbanization and the gut microbiota in health and inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15(7):440-452.
27. Benjamin JL, Hedin CR, Koutsoumpas A, et al. Smokers with active Crohn's disease have a clinically relevant dysbiosis of the gastrointestinal microbiota. *Inflamm. Bowel Dis.* 2012;18,1092-1100.
28. Ohkusa T, Sato N, Ogihara T, et al. *Fusobacterium varium* localized in the colonic mucosa of patients with ulcerative colitis stimulates species-specific antibody. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2002;17, 849-853.
29. Ohkusa T, Okayasu I, Ogihara et al. Induction of experimental ulcerative colitis by *Fusobacterium varium* isolated from colonic mucosa of patients with ulcerative colitis. *Gut* 2003; 52, 79-83.
30. Guandalini S, Sansotta N. Probiotics in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1125:101-107.
31. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an antiinflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2008; 105, 16731-16736.
32. Papamichael, K., Konstantopoulos, P., and Mantzaris, G. J. (2014). *Helicobacter pylori* infection and inflammatory bowel disease: is there a link? *World J. Gastroenterol.* 20:6374.

33. Rokkas T, Gisbert JP, Niv Y, et al. The association between *Helicobacter pylori* infection and inflammatory bowel disease based on meta-analysis. *United Eur Gastroenterol. J.* 2015; 3, 539-550.
34. Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, et al. T-reg induction by a rationally selected mixture of *Clostridia* strains from the human microbiota. *Nature* 2013; 500, 232-236.
35. Kelly D, Campbell JI, King TP, et al. Commensal anaerobic gut bacteria attenuate inflammation by regulating nuclear-cytoplasmic shuttling of PPAR- γ and RelA. *Nat. Immunol.* 2004; 5, 104-112.
36. De Zuani M, Dal Secco C, Frossi B. Mast cells at the crossroads of microbiota and IBD. *Eur J Immunol.* 2018;48(12):1929-1937.
37. Serena G, Fasano A. Use of Probiotics to Prevent Celiac Disease and IBD in Pediatrics. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1125:69-81.
38. Underhill DM, Iliiev ID. The mycobiota: interactions between commensal fungi and the host immune system. *Nat. Rev. Immunol.* 2014;14, 405-416.
39. Fiers WD, Gao IH, Iliiev ID. Gut mycobiota under scrutiny: fungal symbionts or environmental transients? *Curr Opin Microbiol.* 2019;50:79-86.
40. Li XV, Leonardi I, Iliiev ID. Gut Mycobiota in Immunity and Inflammatory Disease. *Immunity.* 2019;50(6):1365-1379.
41. Hoffmann C, Dollive S, Grunberg S, et al. Archaea and fungi of the human gut microbiome: correlations with diet and bacterial residents. *PLoS ONE* 2013;8:e66019.
42. Sokol H, Leducq V, Aschard H, et al. Fungal microbiota dysbiosis in IBD. *Gut* 2017; 66, 1039-1048.
43. Liguori G, Lamas B, Richard ML, et al. Fungal dysbiosis in mucosa-associated microbiota of Crohn's disease patients. *J. Crohns Colitis* 2016;10, 296-305.
44. Iliiev ID, Funari VA, Taylor KD, et al. Interactions between commensal fungi and the C-type lectin receptor dectin-1 influence colitis. *Science* 2012; 336, 1314-1317.
45. Sutton TDS, Hill C. Gut Bacteriophage: Current Understanding and Challenges. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:784.
46. Sabino J, Hirten RP, Colombel JF. Review article: bacteriophages in gastroenterology-from biology to clinical applications. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(1):53-63.
47. Perez-Brocail V, Garcia-Lopez R, Vazquez-Castellanos JF, et al. Study of the viral and microbial communities associated with Crohn's disease: a metagenomic approach. *Clin. Transl. Gastroen.* 2013;4:e36.
48. Norman JM, Handley SA, Baldrige MT, et al. Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease. *Cell* 2015;160, 447-460.
49. Wagner J, Maksimovic J, Farries G, et al. Bacteriophages in gut samples from pediatric Crohn's disease patients: metagenomic analysis using 454 pyrosequencing. *Inflamm. Bowel Dis.* 2013;19, 1598-1608.
50. Shkoporov AN, Hill C. Bacteriophages of the Human Gut: The "Known Unknown" of the Microbiome. *Cell Host Microbe.* 2019;25(2):195-209.
51. Moyat M, Coakley G, Harris NL. The interplay of type 2 immunity, helminth infection and the microbiota in regulating metabolism. *Clin Transl Immunology.* 2019;8(11):e01089.
52. Cortés A, Peachey L, Scotti R, et al. Helminth-microbiota cross-talk - A journey through the vertebrate digestive system. *Mol Biochem Parasitol.* 2019;233:111222.
53. Ramanan D, Bowcutt R, Lee SC, et al. Helminth infection promotes colonization resistance via type 2 immunity. *Science* 2016; 352, 608-612.
54. Lee SC, Tang MS, Lim YA, et al. Helminth colonization is associated with increased diversity of the gut microbiota. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2014;8:e2880.
55. Kim B, Choi HN, Yim JE. Effect of Diet on the Gut Microbiota Associated with Obesity. *J Obes Metab Syndr.* 2019;28(4):216-224.
56. Albenberg LG, Wu GD. Diet and the intestinal microbiome: associations, functions, and implications for health and disease. *Gastroenterology* 2014; 146, 1564-1572.
57. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2010; 107, 14691-14696.
58. Griffin NW, Ahern PP, Cheng J, et al. Prior dietary practices and connections to a human gut microbial metacommunity alter responses to diet interventions. *Cell Host Microbe* 2017;21,84-96.

59. Kim MS, Bae JW. Spatial disturbances in altered mucosal and luminal gut viromes of diet-induced obese mice. *Environ. Microbiol.* 2016;18, 1498-1510.
60. Trush EA, Poluektova EA, Beniashvili AG, et al. The Evolution of Human Probiotics: Challenges and Prospects. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2020 Jan 7. doi: 10.1007/s12602-019-09628-4. [Epub ahead of print].
61. Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, et al. *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig Dis Sci.* 2000;45(7):1462-4.
62. Fedorak RN, Gionchetti P, Campieri M et al. VSL#3 probiotic mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 124: A: 377.
63. Hijová E, Bertková I, Štofilová J. Dietary fibre as prebiotics in nutrition. *Cent Eur J Public Health.* 2019;27(3):251-255.
64. Sakin YS, Tanoglu A. Prebiotics and Their Effects on Human Health. *Medicine Science* 2016;5(Supp):210-23.
65. Kekilli, M, Tanoglu A. Inflammatory Bowel Disease Is Frequently Encountered in Turkey and Iran but Less in North and West Europe. *Ann Colorectal Res.* 2013; 1(3): 111.
66. Beyazit Y, Sayilir A, Tanoglu A, et al. Plasma Thrombin-activatable Fibrinolysis Inhibitor Levels Correlate with the Disease Activity of Ulcerative Colitis. *Intern Med.* 2016;55(14):1831-6.
67. Kekilli M, Tanoglu A, Karaahmet F, et al. Midkine level may be used as a noninvasive biomarker in Crohn's disease. *Turk J Med Sci.* 2020;50(2):324-329.
68. Lindsay JO, Whelan K, Stagg AJ, et al. Clinical, microbio-logical, and immunological effects of fructo-oligosaccharide in patients with Crohn's disease. *Gut* 2006; 55: 348-355.
69. Hanai H, Kanauchi O, Mitsuyama K, et al. Germinated barley foodstuff prolongs remission in patients with ulcerative colitis. *Int J Mol Med* 2004; 13: 643-647.
70. Desai MS, Seekatz AM., Koropatkin N, et al. A dietary fiber-deprived gut microbiota degrades the colonic mucus barrier and enhances pathogen susceptibility. *Cell* 2016; 167, 1339-1353.e21.

Tanı

Huzursuz Bağırsak Sendromu veya İrritabl Bağırsak Sendromu (İBS), organik bir hastalığın dışlandığı durumlarda semptomlara dayalı olarak tanısı konulan fonksiyonel bir hastalıktır. İBS yapısal veya biyokimyasal anomalilik içermez. Tanı koydurucu bulguları semptomlarıdır. İBS tanı kriterleri 1978'de Manning kriterlerinin yayımlanması ile gelişmeye başlamıştır. Manning kriterleri tanı koymada yetersiz olduğunda; 1989'da Rome kriterleri, 1999'da Rome II kriterleri, 2006'da Rome III kriterleri, 2016'da Rome IV kriterleri konulmuştur. Rome IV kriterlerine göre; son 3 ay içerisinde, haftada en az 1 gün olan karın ağrısına 3 bulgudan en az 2'sinin eşlik etmesi (semptomların defekasyonla hafiflemesi, dışkılama sıklığında değişmesi, dışkının şekil ve görünümünde değişme olması) ile İBS tanısı konulmaktadır. Semptomların hasta başvurmadan en az 6 ay önce başlamış olması gerekmektedir. ROME-II'de destekleyici bulgular olarak gösterilen acil defekasyon, ıkınma, yetersiz boşalma, mukuslu dışkılama ve şişkinlik, karında gerginlik hissi destekleyici bulguların sorgulanması İBS tanısı için yardımcı olabilir¹.

Etiyoloji

Visseral hipersensitivite: Genellikle hastalar, karında şişkinlik hissini çok fazla gaz oluşmasına bağlı olduğunu düşünür. Aslında çoğunlukla gaz miktarı normaldir ancak İBS'li hastalar çok gaz varmış gibi algılar. Çünkü gaza karşı hipersensitivite mevcuttur². Visseral hipersensitivite, kendini allodini (ağrılı olmayan uyarıyı ağrılıymış gibi algılamak) veya hiperaleji (ağrılı uyarıyı olması gerekenden çok daha abartılı algılamak) şeklinde gösterebilir. İBS'li olgularda rektal balonla distansiyonda, İBS'li olguların ağrı eşiklerinin kontrol grubundan daha düşük olduğu tespit edilmiştir³.

Gıda intoleransı: Hastalar, bazı gıda ürünleri ile semptomlarının arttığını hatta atak geçirdiklerini ifade etmektedirler. Bunlar arasında yağlı gıdalar, gaz üreten gıdalar, bakliyatlar, alkol, kafein, gazlı içecekler, laktoz, fruktoz ve bazen çözünmeyen fiber sayılabilir. Gıda eliminasyon diyeti yapanlarda, dışkılama sıklığı, ağrı ve yaşam kalitesinde düzelme olduğu tespit edilmiştir⁴. Gıdalar tüm İBS semptomlarından sorumlu değildir. Ancak farklı diyet uygulamaları İBS hastalarında düzelme sağlayabilmektedir.

Psikososyal faktörler: İBS'de, gastrointestinal semptomların, psikososyal süreçlerle beynin bağırsak aksını etkilemesi sonucu oluştuğu düşünülmektedir⁵.

göre fekal *Lactobacillus* ve *Bifidobakter*lerde çok anlamlı bir azalma varken ($p < 0,01$), fekal *Escherichia Coli*'de çok anlamlı ($p < 0,01$) bir yükselme olduğu ($p < 0,01$) rapor edilmiştir. Fekal Enterobakterilerde ise İBS hastalarında sınırdaki ($p=0,05$) bir anlamlı yükselme olduğu tespit edilmiştir¹⁸. Fekal *Bacteriodes* ve *Enterococcus* bakımından İBS hastaları ve sağlıklı kontroller arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır (sırasıyla $P=0,18$, $P=0,68$). Subgrup analizi yapıldığında ise gerek konstipasyon dominant-İBS, gerekse diyare dominant-İBS hastalarının fekal mikrobiyota sonuçları primer sonuçlarla tutarlı olduğu gösterilmiştir. Yalnız sadece Çin çalışmalarında İBS hastalarında sağlıklı kontrollere göre sadece fekal *Bacteriodes* sonuçlarında anlamlı artış bulunmuştur ($p < 0,01$)¹⁸.

İBS'de SİBO'da gördüğümüz metan üreten bakterilerin daha çok kabızlık yaptığı, bağırsak transit zamanını arttırdığını görmekte iken hidrojen üreten bakterilerin daha çok ishal tipi İBS yaptığını görmekteyiz¹⁹. İBS'nin ishal dominant tipinde bakterilerin, kontrol grubuna göre kolonositlerin enerji kaynağı olan butiratı ise daha az ürettiği görülmüştür²⁰. Başka bir çalışmada ise *Faecalibacterium prausnitzii* seviyelerinin ise anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır²¹.

Sonuç olarak İBS bağırsak mikrobiyota disbiyozisi ile karakterize bir hastalıktır. Prospektif daha geniş skala içeren çalışmalar İBS'de görülen disbiyozise daha da ışık tutacaktır.

Kaynaklar

1. Bai T, Xia J, Jiang Y, et al. Comparison of the Rome IV and Rome III criteria for IBS diagnosis: A cross-sectional survey. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(5):1018-1025.
2. Martínez-Vázquez MA, Vázquez-Elizondo G, González-González JA, et al. Effect of antispasmodic agents, alone or in combination, in the treatment of Irritable Bowel Syndrome: systematic review and meta-analysis. *Rev Gastroenterol Mex*. 2012;77: 82-90.
3. Bouin M, Plourde V, Boivin M, et al. Rectal distention testing in patients with irritable bowel syndrome: sensitivity, specificity, and predictive values of pain sensory thresholds. *Gastroenterology*. 2002;122:1771-7.
4. Drisko J, Bischoff B, Hall M, McCallum R. Treating irritable bowel syndrome with a food elimination diet followed by food challenge and probiotics. *J Am Coll Nutr*. 2006;25: 514-22.
5. Surdea-Bлага T, Băban A, Dumitrascu DL. Psychosocial determinants of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2012;18: 616-26
6. Sadeghi A, Biglari M, Nasser Moghaddam S. Post-infectious Irritable Bowel Syndrome: A Narrative Review. *Middle East J Dig Dis*. 2019 Apr;11(2):69-75.
7. Spiller R, Garsed K. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2009;136(6):1979-88.
8. Pylaris E, Giamarellos-Bourboulis EJ, Tzivras D, et al. The prevalence of overgrowth by aerobic bacteria in the small intestine by small bowel culture: relationship with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*. 2012 May;57(5):1321-9
9. Ghoshal UC, Ranjan P. Post-infectious irritable bowel syndrome: the past, the present and the future. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26 Suppl 3:94-101.
10. Marshall JK, Thabane M, Garg AX, Clark WF, et al. Walkerton Health Study Investigators. Eight year prognosis of postinfectious irritable bowel syndrome following waterborne bacterial dysentery. *Gut* 2010;59(5):605-11.
11. Pimentel M, Morales W, Rezaie A, et al. Development and validation of a biomarker for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome in human subjects. *PLoS One*. 2015;10(5).
12. Rezaie A, Park SC, Morales W, et al. Assessment of Anti-vinculin and Anti-cytolethal Distending Toxin B Antibodies in Subtypes of Irritable Bowel Syndrome. *Dig Dis Sci*. 2017 Jun;62(6):1480-1485.
13. Card T, Enck P, Barbara G, et al. Post-infectious IBS: Defining its clinical features and prognosis using an internet-based survey. *United European Gastroenterol J*. 2018;6(8):1245-1253.
14. Grace E, Shaw C, Whelan K, Andreyev HJ. Review article: small intestinal bacterial overgrowth--prevalence, clinical features, current and developing diagnostic tests, and treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(7):674-88.

15. Shah ED, Basseri RJ, Chong K, Pimentel M. Abnormal breath testing in IBS: a meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2010;55(9):2441-9.
16. Sundin J, Ohman L, Simrén M. Understanding the Gut Microbiota in Inflammatory and Functional Gastrointestinal Diseases. *Psychosom Med.* 2017;79(8):857-867.
17. Brint EK, MacSharry J, Fanning A, Shanahan F, Quigley EM. Differential expression of toll-like receptors in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(2):329-36.
18. Wang L, Alammari N, Singh R, et al. Gut Microbial Dysbiosis in the Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *J Acad Nutr Diet.* 2019;28. pii: S2212-2672(19)30472-1.
19. Triantafyllou K, Chang C, Pimentel M. Methanogens, Methane and Gastrointestinal Motility. *J Neurogastroenterol Motil* 2014; 20(1): 31-40.
20. Chassard C, Dapoigny M, Scott KP, Crouzet L, Del'homme C, Marquet P, et al. Functional dysbiosis within the gut microbiota of patients with constipated-irritable bowel syndrome. *Alimentary pharmacology & therapeutics.* 2012;35(7):828-38.
21. Carroll IM, Ringel-Kulka T, Siddle JP, Ringel Y. Alterations in composition and diversity of the intestinal microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology & Motility.* 2012;24(6): 521-e248.

BÖLÜM A33

GIDA KATKI MADDELERİNİN MİKROBİYOTA VE METABOLİZMA ÜZERİNE ETKİLERİ

*Fatih Gültekin
Manolya Eser Öner
Hasan Basri Savaş
Bora Doğan
Sümeyye Akın*

Giriş

Gıda katkı maddeleri gıdaların üretim süreci içerisinde gıdaların renk, tat, koku, besin değeri ve raf ömrü gibi özelliklerini iyileştirmek amacıyla gıdalara katılan maddelerdir. Bu maddeler gıda paketleri üzerindeki etiketlerde “içindekiler” kısmında belirtilmektedir. Gıda katkı maddelerinin kullanılmasına izin verilmeden önce birçok toksikolojik araştırma yapılmaktadır. Bu araştırmalar sonucunda öncelikle hayvanlar için güvenli miktarlar belirlenir, daha sonra emniyet katsayısı olan 100’e bölünerek insanlar için güvenli olan ADI (günlük alınmasına izin verilen) düzeyler belirlenir. Bu düzey üzerinden gıdalarda hangi miktarlarda kullanılacağı hesaplanır. Gıdalarda kullanılmaya başlandıktan sonra herhangi bir olumsuz etkiye yol açıp açmadığı takip edilir. Yapılan araştırmalar belirli periyotlarda değerlendirilerek olumsuz etkiye yol açan dozlar dikkate alınarak ADI değerleri düşürülebilir veya ciddi bir yan etki söz konusu ise kullanımı yasaklanır. Dolayısıyla kullanılmasına izin verilen katkı maddeleri orta düzeyde güvenli kabul edilir.

Yeni teknikler ve araştırma konuları ortaya çıktıkça katkı maddelerinin yan etkilerine ilişkin yeni bulgular ortaya koyulabilmektedir. Mikrobiyota konusu da son yıllarda üzerinde daha yoğun çalışılmaya başlanılan bir konudur. Mikrobiyota ve gıda katkı maddeleri ilişkisi yeni araştırmalara konu olmaktadır.

İnsan, %10 insan ve %90 mikrobiyal hücrelerin birleşiminden oluşan bir süperorganizmadır¹. İnsan ve mikrobiyal genomlar (hologenom) zaman içerisinde beraber gelişmiş, metabolizmaları ve varlıklarını sürdürebilme özellikleri ayrılmaz şekilde birbirlerine karışmıştır. Bakteriler, virüsler ve bazı tek hücreli ökaryotların oluşturduğu mikroorganizmaların bir arada toplanması ile mikrobiyota meydana gelir.

Bağırsak mikrobiyota genomu 3,3 milyondan fazla geni kodlamaktadır. Bu miktar yaklaşık olarak insan genomunun 150 katına tekabül etmektedir. Bağırsak mikrobiyomunda *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* ve *Verrucomicrobia* olmak üzere 6 bakteri şubesine (filumuna) ait binlerce tür bulunmaktadır. Bağırsak mikrobiyotası genotiplere, yaşanan

Sonuç

Günümüze kadar çok az sayıdaki katkı maddesinin mikrobiyota üzerine etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmalarda katkı maddelerinin çoğunluğu olumsuz, az bir kısmının ise olumlu gibi görünen etkiler göstermişlerdir. Çalışılanların büyük çoğunluğunu tatlandırıcılar oluşturmaktadır. Bu yüzden tatlandırıcılarla ilgili nisbeten bazı çıkarımlar yapılabilmektedir.

Sentetik tatlandırıcılar mikrobiyotayı etkilemekte ve mikrobiyotada oluşan değişiklik glikoz intoleransına ve muhtemel kilo artışına yol açmaktadır. Kalori değeri olmayan sentetik tatlandırıcıların yol açtığı bu sonuçlar aslında beklenin tersi yöndedir. Bununla beraber kilo vermek amacıyla sentetik tatlandırıcı kullanmanın faydasız olduğunu gösteren birçok çalışmanın da bir anlamda izahı yapılmış olmaktadır. Tatlandırıcılardan şeker alkollerine ise sentetik tatlandırıcıların aksine büyük oranda mikrobiyotayı olumlu yöne etkilemekte ve bir prebiyotik gibi davranmaktadır. Eritritol gibi istisnaları bir kenara koyarsak mikrobiyota açısından bu katkıların kullanılması olumlu bir etki yapmaktadır. Bunun yanında fazla kullanılması bağırsaklarda gaz oluşumunu artıracak ve özellikle spastik kolon gibi hastalığı olanlarda rahatsızlık oluşturabilecektir.

Tatlandırıcılar dışındaki katkı maddelerinin çokluğu, yapılan araştırma sayısının azlığı ve deney hayvanlarının ve modellerinin farklılığı nedeniyle net bir sonuç çıkarılamamaktadır. Bu yüzden gıda katkı maddelerinin birçoğu kullanılarak insanlar üzerinde yapılacak çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Lederberg J. Infectious history. Science. 2000; 288(5464): 287-93.
2. Jin Y, Wu S, Zeng Z, Fu Z. Effects of environmental pollutants on gut microbiota. Environ Pollut. 2017; 222: 1-9.
3. Gültekin F, Öner ME, Savaş HB, Doğan B. Tatlandırıcılar, Glikoz İntoleransı ve Mikrobiyota. J Biotechnol and Strategic Health Res. 2017;1 (Special issue): 34-38.
4. Suez J, Korem T, Zeevi D, Zilberman-Schapiro G, Thaiss C.A, Maza O, Israeli D, Zmora N, Gilad S, Weinberger A, Kuperman Y, Harmelin A, Kolodkin-Gal I, Shapiro H, Halpern Z, Segal E, Elinav E. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. Nature. 2014; 514: 181-186.
5. Romo-Romo A, Aguilar-Salinas CA, Brito-Córdova GX, Gómez-Díaz RA, Almeda-Valdes P. Sucralose decreases insulin sensitivity in healthy subjects: a randomized controlled trial, The American Journal of Clinical Nutrition, 2018; 108, 3: 485-491.
6. Grotz VL, Pi-Sunyer X, Porte D, Roberts A, Richard Trout, A 12-week randomized clinical trial investigating the potential for sucralose to affect glucose homeostasis, Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2017; 88: 22-33.
7. Frankenfeld CL, Sikaroodi M, Lamb E, Shoemaker S, Gillevet PM. High-intensity sweetener consumption and gut microbiome content and predicted gene function in a cross-sectional study of adults in the United States. Ann Epidemiol. 2015; 25(10): 736-42
8. Bian X, Chi L, Gao B, Tu P, Ru H, Lu K. The artificial sweetener acesulfame potassium affects the gut microbiome and body weight gain in CD-1 mice. PLOS ONE, 2017; 12(6): e0178426. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178426>.
9. Palmnäs MS, Cowan TE, Bomhof MR, Su J, Reimer RA, Vogel HJ, Hittel DS, Shearer J. Low-dose aspartame consumption differentially affects gut microbiota-host metabolic interactions in the diet-induced obese rat. PLoS One. 2014; 14: 9(10)
10. Pepino MY. Metabolic Effects of Non-Nutritive Sweeteners, Physiology & Behavior, 2015; 152: 450-455. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.06.024>
11. Daly K, Darby AC, Hall N, Nau A, Bravo D, Shirazi-Beechey SP. Dietary supplementation with lactose or artificial sweetener enhances swine gut *Lactobacillus* population abundance. Br J Nutr. 2014; 111 Suppl 1: 30-5
12. Abou-Donia MB, El-Masry EM, Abdel-Rahman AA, McLendon RE, Schiffman SS. Splenda alters gut microflora and increases intestinal p-glycoprotein and cytochrome p-450 in male rats, J Toxicol Environ Health A. 2008; 71(21): 1415-1429.

13. Thabuis C, Herbomez AC, Desailly F, Florence R, Wils D, Guérin-Deremaux L. Prebiotic like effects of Sweet Pearle maltitol through changes in caecal and fecal parameters. *Food Nutr Sci.* 2012; 3: 1375-1381.
14. Oku T, Akiba M, Lee MH, Moon SJ, Hosoya N. Metabolic fate of ingested [¹⁴C]-maltitol in man. *J Nutr Sci Vitaminol.* 1991; 37: 529-544.
15. Salminen S, Salminen E, Koivistoinen P, Bridges J, Marks V. Gut microflora interactions with xylitol in the mouse, rat and man. *Food Chem Toxicol.* 1985; 23: 985-990.
16. Tamura M, Hoshi C, Hori S. Xylitol affects the intestinal microbiota and metabolism of daidzein in adult male mice. *Int J Mol Sci.* 2013;14: 23993-24007.
17. Yebra MJ, Perez-Martinez G. Cross-talk between the L-sorbose and D-sorbitol (D-glucitol) metabolic pathways in *Lactobacillus casei*. *Microbiology.* 2002; 148:2351-2359.
18. Rhodes MW, Kator, H. Sorbitol-fermenting *bifidobacteria* as indicators of diffuse human faecal pollution in estuarine watersheds. *J Appl Microbiol.* 1999; 87: 528-535.
19. Farnworth ER. In: Wildman REC (Ed.), *Handbook of Nutraceuticals and Functional Foods.* 2001; 407-422. Boca Raton, FL: CRC Press.
20. Salminen S, Salminen E, Bridges J, Marks V. The effects of sorbitol on the gastrointestinal microflora in rats. *Z Ernährungswiss.* 1986; 25: 91-95.
21. Sarmiento-Rubiano LA, Zúñiga M, Pérez-Martínez G, Yebra MJ. Dietary supplementation with sorbitol results in selective enrichment of lactobacilli in rat intestine. *Res Microbiol.* 2007; 158(8-9): 694-701.
22. Goossens J, Röper H. Erythritol: a new sweetener. *Food Sci Technol Today.* 1994; 8: 144-149.
23. Bernt WO, Borzelleca JF, Flamm G, Munro IC. Erythritol: A review of biological and toxicological studies. *Regul Toxicol Pharmacol.* 1996; 24: 191-197.
24. Bornet FRJ, Blayo A, Dauchy F, Slama G. Plasma and urine kinetics of erythritol after oral ingestion by healthy humans. *Regul Toxicol Pharmacol.* 1996; 24: 280-285.
25. Ishikawa M, Miyashita M, Kawashima Y, Nakamura T, Saitou N, Modderman J. Effects of oral administration of erythritol on patients with diabetes. *Regul Toxicol Pharmacol.* 1996; 24: 303-308.
26. Noda K, Oku T. Metabolism and deposition of erythritol after oral administration to rats. *J Nutr.* 1992; 122: 1266-1272.
27. Arrigoni E, Brouns F, Amadó R. Human gut microbiota does not ferment erythritol. *Br J Nutr.* 2005; 94: 643-646.
28. Chassaing B, Koren O, Goodrich JK, Poole AC, Srinivasan S, Ley RE, Gewirtz AT. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature.* 2015; 519: 92-96.
29. Singh RK, Wheildon N, Ishikawa S. Food additive P-80 impacts mouse gut microbiota promoting intestinal inflammation, obesity and liver dysfunction. *SOJ Microbiol Infect Dis,* 2016; 4(1): 1-10.
30. Dimitrijevic D, Shaw AJ, Florence AT. Effects of some non-ionic surfactants on transepithelial permeability in Caco-2 cells. *J Pharm Pharmacol.* 2000; 52(2): 157-62.
31. Mercier-Bonin M, Despax B, Raynaud P, Houdeau E, Thomas M. Mucus and microbiota as emerging players in gut nanotoxicology: The example of dietary silver and titanium dioxide nanoparticles. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2016; 14:0.
32. Zhukova LV, Kiwi J, Nikandrov VV. TiO₂ nanoparticles suppress *Escherichia coli* cell division in the absence of UV irradiation in acidic conditions. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2012; 97: 240-247.
33. Taylor AA, Marcus IM, Guysi RL, Walker SL. Metal oxide nanoparticles induce minimal phenotypic changes in a model colon gut microbiota. *Environ Eng Sci.* 2015; 32: 602-612.
34. Liu P, Duan W, Wang Q, Li X. The damage of outer membrane of *Escherichia coli* in the presence of TiO₂ combined with UV light. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2010; 78: 171-176.
35. Kumar A, Pandey AK, Singh SS, Shanker R, Dhawan A. Engineered ZnO and TiO₂ nanoparticles induce oxidative stress and DNA damage leading to reduced viability of *Escherichia coli*. *Free Radic Biol Med.* 2011; 51: 1872-1881.
36. Mao Z, Li Y, Dong T, Zhang L, Zhang Y, Li S, et al. Exposure to Titanium Dioxide Nanoparticles During Pregnancy Changed Maternal Gut Microbiota and Increased Blood Glucose of Rat. *Nanoscale Res Lett.* 2019;14.
37. Pinget G, Tan J, Janac B, Kaakoush NO, Angelatos AS, O'Sullivan J, et al. Impact of the food additive titanium dioxide (e171) on gut microbiota-host interaction. *Front Nutr.* 2019; 14:6
38. Feng ZM, Li TJ, Wu L, Xiao DF, Blachier F, Yin YL. Monosodium L-Glutamate and dietary fat differently modify the composition of the intestinal microbiota in growing pigs. *Obes Facts.* 2015; 8(2): 87-100.
39. Gultekin F, Oner ME, Savas HB, Dogan B. Food additives and microbiota. *North Clin Istanbul*

40. Jiang T, Gao X, Wu C, Tian F, Lei Q, Bi J, Xie B, Wang HY, Chen S, Wang X. Apple-Derived Pectin Modulates Gut Microbiota, Improves Gut Barrier Function, and Attenuates Metabolic Endotoxemia in Rats with Diet-Induced Obesity. *Nutrients*. 2016; 8(3): 126. doi: 10.3390/nu8030126.
41. Jie Z, Bang-Yao L, Ming-Jie X, Hai-Wei L, Zu-Kang Z, Ting-Song W, Craig SA. Studies on the effects of polydextrose intake on physiologic functions in Chinese people. *Am J Clin Nutr*. 2000; 72: 1503-1509.
42. Hengst C, Ptok S, Roessler A, Fechner A, Jahreis G. Effects of polydextrose supplementation on different faecal parameters in healthy volunteers. *Int J Food Sci Nutr*. 2009; 60 Suppl 5: 96-105.
43. Tiihonen K, Suomalainen T, Tynkkynen S, Rautonen N. Effect of prebiotic supplementation on a probiotic bacteria mixture: comparison between a rat model and clinical trials. *Br J Nutr*. 2008; 99(4): 826-31.
44. Li M, Li G, Shang Q, Chen X, Liu W, Pi X, Zhu L, Yin Y, Yu G, Wang X. In vitro fermentation of alginate and its derivatives by human gut microbiota. *Anaerobe*. 2016; 39: 19-25.
45. Damiri H, Chaji M, Bojarpour M, Eslami M, Mamoei M. The effect of sodium bentonites on economic value of broiler chickens diet. *J Anim Vet Adv*. 2010; 9: 2668-26670.
46. Moghaddam HN, Jahanian R, Najafabadi HJ, Madaeni M. Influence of dietary zeolite supplementation on the performance and egg quality of laying hens fed varying levels of calcium and nonphytate phosphorus. *J Biol Sci*. 2008; 8(2): 328-34.
47. Prasai TP, Walsh KB, Bhattarai SP, Midmore DJ, Van TTH, Moore RJ, Stanley D. Biochar, Bentonite and Zeolite Supplemented Feeding of Layer Chickens Alters Intestinal Microbiota and Reduces *Campylobacter* Load. *Plos One*. 2016; 11(4) e.0154061
48. Yousaf MS, Boroojeni GF, Vahjen W, Männer K, Hafeez A, Ur-Rehman H, Keller S, Peris S, Zentek J. Encapsulated benzoic acid supplementation in broiler diets influences gut bacterial composition and activity. *British Poultry Science*. 2017; 58:2, 122-131.

Mendane Saka

Genetik ve çevresel faktörlere duyarlı olan bağırsak mikrobiyotası hem enerji dengesi hem de enerjinin depolanmasını direkt veya indirekt sinyaller ile etkileyerek obezite gelişimine katkı sağlar^{1, 2}. Enerji alımı ve harcanması arasındaki dengesizlik nedeni ile gelişen obezite koroner kalp hastalığı, tip 2 diyabet ve non alkolik karaciğer yağlanması gibi çeşitli hastalıkların gelişimi ile ilişkili kompleks ve multifaktoriyel bir hastalıktır ve majör halk sağlığı sorunudur^{3, 4}.

Mikrobiyota enerji dengesini düzenleyen önemli bir çevresel faktördür. Besinlerden enerji oluşumunu artırır. Kısa zincirli yağ asitleri (KZYA), sekonder safra asitleri ve lipopolisakkarit gibi mikrobiyal ürünler ve metabolitler üreterek iştah, bağırsak motilitesi, enerji alımı ve depolanması ile enerji harcamasını etkilemektedir². Germ free farelerin konvansiyonel farelerden daha zayıf oldukları ve diyet nedenli obeziteden korundukları belirlenmiştir. Zayıf bireyler obezler ile karşılaştırıldığında obezlerde bağırsak mikrobiyotasının değişmiş ve daha az mikrobiyal çeşitlilik ile karakterize olduğu, obezlerden steril farelere mikrobiyota transferi ise obez fenotip transferi ile sonuçlanmıştır².

Gastrointestinal sistemde, tüm vücutta bulunan hücrelerin yaklaşık 10 katı kadar mikroorganizma bulunmakta ve insan genomundan 150 kat daha fazla gen çeşitliliğine sahip olduğu düşünülmektedir. Vücudumuzda 2000 bakteri ailesi ve 15.000-35.000 türün üzerinde bakteri bulunmaktadır ve bunların çok büyük bir kısmı bağırsaklarda yerleşmiştir⁵⁻⁷. İnsan Mikrobiyom Projesinde bağırsak mikrobiyotasının binlerce tür içerdiği ve bu türlerin kişiye bağlı olarak değişiklik gösterdiği bulunmuştur^{8, 9}. Mikrobiyota bireye göre farklılık gösterse de temel tür genleri birçok bireyde benzer olduğu görülmektedir⁸. Ancak hastalıklara bağlı olarak mikrobiyal gen aktivasyonlarının değişmesi nedeniyle kişilerarası mikrobiyal çeşitlilik artmaktadır¹⁰.

Gastrointestinal sistemde bulunan bakterilerin türü ve konsantrasyonu, bağırsak lümeni boyunca değişen pH, oksijen ve besin içeriği gibi faktörlerden etkilenir. Mide sıvısının asidik özelliklerinden dolayı midede çok az sayıda bakteri bulunmaktadır ve bunlar esas olarak asidik dirençli Laktobasillerdir. İnce bağırsaklardan kolona doğru ilerledikçe mikroorganizma sayısı artmakta, midede aeroblar baskın iken kolonda anaeroblar ön plana çıkmakta ve mikroorganizma kompozisyonu değişmektedir¹¹.

Bireyler yaşamı boyunca bağırsak mikrobiyotasını etkileyecek birçok evreden geçmektedir. Yaşamın bebeklik, yetişkinlik ve yaşlılık dönemi ile beraber ergenlik, gebelik ve emzicilik gibi farklı

içeren bitkisel kaynaklı besinler ile doğal probiyotik kaynakları olan fermente besinler ile zenginleştirilmesi önemlidir.

Kaynaklar

1. Michael Rosenbaum, Rob Knight, Rudolph L. Leibel The gut microbiota in human energy homeostasis and obesity Trends Endocrinol Metab. 2015; 26(9): 493-501.
2. Christina N. Heiss Louise E. Olofsson Gut Microbiota-Dependent Modulation of Energy Metabolism J Innate Immun 2018;10:163-171.
3. Delzenne NM, Knudsen C, Beaumont M, Rodriguez J, Neyrinck AM, Bindels LB Contribution of the gut microbiota to the regulation of host metabolism and energy balance: a focus on the gut-liver axis. Proc Nutr Soc. 2019; 78(3):319-328.
4. Blaut M Gut microbiota and energy balance: role in obesity. Proc Nutr Soc. 2015;74(3):227-4.
5. Marchesi JR. Human distal gut microbiome. Environ Microbiol 2011;13:3088-102.
6. Garrett WS, Gallini CA, Yatsunenko T, Michaud M, DuBois A, Delaney ML, Punit S, Karlsson M, Bry L, Glickman JN et al.: Enterobacteriaceae act in concert with the gut microbiota to induce spontaneous and maternally transmitted colitis. Cell Host Microbe 2010;8:292-300.
7. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. Nature 2010;464:59-65.
8. Huttenhower C, Gevers D, Knight R, Abubucker S, Badger JH, Chinwalla AT, Creasy HH, Earl AM, Fitzgerald MG, Fulton RS et al. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. Nature 2012;486:207-214.
9. Huse SM, Ye Y, Zhou Y, Fodor AA. A core human microbiome as viewed through 16S rRNA sequence clusters. PLoS One 2012;7:e34242.
10. Manichanh C, Rigottier-Gois L, Bonnaud E, Gloux K, Pelletier E, Frangeul L, Nalin R, Jarrin C, Chardon P, Marteau P et al. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. Gut 2006;55:205-211.
11. Iannitti T, Palmieri B. Therapeutical use of probiotic formulations in clinical practice. Clin Nutr 2010;29:701-25.
12. Moreno-Indias I, Cardona F, Tinahones FJ, Queipo-Ortuno MI. Impact of the gut microbiota on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. Front Microbiol 2014;5(190):1-10.
13. Jun-Ling Han, Hui-Ling Lin. Intestinal microbiota and type 2 diabetes: from mechanism insights to therapeutic perspective, World J Gastroenterol 2014; 21; 20(47): 17737-17745.
14. Allin KH, Nielsen T, Pedersen O Mechanisms in endocrinology: Gut microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus. Eur J Endocrinol. 2015;172(4):R167-77.
15. Hiroki Sugita, Masao Kaneki, Eriko Tokunaga, Michiko Sugita, Chieko Koike, Shingo Yasuhara, Ronald G. Tompkins, J. A. Jeevendra Martyn Inducible nitric oxide synthase plays a role in LPS-induced hyperglycemia and insulin resistance Am J Physiol Endocrinol Metab, 2002;282: E386-E394.
16. Dilvin Semo, Holger Reinecke, Rinesh Godfrey, Gut microbiome regulates inflammation and insulin resistance: a novel therapeutic target to improve insulin sensitivity. Signal Transduction and Targeted Therapy. 2024; 9:35.
17. Takeuchi, T. et al. Gut microbial carbohydrate metabolism contributes to insulin resistance. Nature. 2023; 621: 389-395
18. Kristina S. Fluitman, Nicolien C. De Clercq, Bart J.F. Keijser, Marjolein Visser, Max Nieuwdorp & Richard G. IJzerman The intestinal microbiota, energy balance, and malnutrition: emphasis on the role of short-chain fatty acids Expert Review of Endocrinology & Metabolism, 2017;128(3): 215-226.
19. Ana M Valdes Role of the gut microbiota in nutrition and health, BMJ 2018;361:Sp1.
20. John K DiBaise, Daniel N Frank, Ruchi Mathur, Impact of the Gut Microbiota on the Development of Obesity: Current Concepts, The American Journal of Gastroenterology Supplements, 2012;1, 22-27.
21. Patrice D. Cani, Matthias Van Hul, Charlotte Lefort Clara Depommier Marialetizia Rastelli Amandine Everard, Microbial regulation of organismal energy homeostasis, Nature Metabolism 2019;1:34-46.
22. Moran CP, Fergus F. Gut microbiota and obesity: role in aetiology and potential therapeutic target. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2014;28(4):585-97.
23. Geurts L, Lazarevic V, Derrien M, Everard A, VanRoye M, Knauf C, et al. Altered gut microbiota and endocannabinoid system tone in obese and diabetic leptin-resistant mice: impact on apelin regulation in adipose tissue. Front Microbiol, 2011;13(2):149.
24. Backhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Semenkovich CF, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. Proc Natl Acad Sci USA 2004;101(44):15718-23.

25. Cani, Patrice D.; Delzenne, Nathalie M. The Role of the Gut Microbiota in Energy Metabolism and Metabolic Disease Current Pharmaceutical Design, 2009, 15:13.
26. Claire L. Boulangé, Ana Luisa Neves, Julien Chilloux, Jeremy K. Nicholson¹, Marc-Emmanuel Dumas, Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease, *Genome Medicine* 2016; 8:42.
27. Karina Al-Assal, Ana Cristina Martinez, Raquel Susana Torrinhas, Camila Cardinelli, Dan Waitzberg Gut microbiota and obesity, *Clinical Nutrition Experimental*, 2018;20:60e64.
28. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA. An obesity associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006;444:1027-31.
29. Gary Frost, Michelle L. Sleeth, Meliz Sahuri-Arisoylu, Blanca Lizarbe, Sebastian Cerdan, Leigh Brody, Et. al The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism *Nature Communications*, 2014;| 5:3611.
30. Huawei Zeng, Darina L Lazarova, Michael Bordonaro, Mechanisms linking dietary fiber, gut microbiota and colon cancer prevention, *World J Gastrointest Oncol*. 2014;15 6(2): 41-51.
31. Lee JY, Hwang DH. The modulation of inflammatory gene expression by lipids: mediation through tolllike receptors. *Mol Cells* 2006;21:174-85.
32. Caesar R, Fak F, Backhed F. Effects of gut microbiota on obesity and atherosclerosis via modulation of inflammation and lipid metabolism. *J Intern Med* 2010;268:320-8.
33. Ching-Hung Tseng Chun-Ying Wu The gut microbiome in obesity *Journal of the Formosan Medical Association* 2019; 118, S3eS9.
34. Magali Palau-Rodriguez, Sara Tulipani, Maria Isabel Queipo-Ortuño, Mireia Urpi-Sarda, Francisco J. Tinahones, Cristina Andres-Lacueva Metabolomic insights into the intricate gut microbial-host interaction in the development of obesity and type 2 diabetes, *Front Microbiol*. 2015; 6: 1151.
35. Muccioli GG, Naslain D, Backhed F, Reigstad CS, Lambert DM, Delzenne NM, et.al. The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis. *Mol Syst Biol* 2010;6:392.
36. Sheflin AM, Melby CL, Carbonero F, Weir TL. Linking dietary patterns with gut microbial composition and function. *Gut Microbes* 2017;8(2):113-29.
37. Graf D, Di Cagno R, Fak F, Flint HJ, Nyman M, Saarela M, Watzl B. Contribution of diet to the composition of the human gut microbiota. *Microb Ecol Health Dis* 2015;26:261-4.
38. Anne Salonen, Willem M. de Vos, Annu. Impact of Diet on Human Intestinal Microbiota and Health *Rev. Food Sci. Technol*. 2014; 5:239-62.
39. Rasnik K. Singh, Hsin-Wen Chang, Di Yan, Kristina M. Lee, Derya Ucmak, Kirsten Wong et.al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health, *Trans J Med*, 2017; 15:73.
40. Kashtanova DA, Popenko AS, Tkacheva ON, Tyakht AB, Alexeev DG, Boytsov SA Association between the gut microbiota and diet: Fetal life, early childhood, and further life. *Nutrition* 2016; 32:620-627.
41. Rowland I, Gibson G, Heinken A, Scott K, Swann J, Thiele, Tuohy K Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr*. 2018;57(1):1-24.
42. Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, Prifti E, Pons N, Le Chatelier, et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature* 2013;500:585-8.
43. Tap J, Furet JP, Bensaada M, Philippe C, Roth H, Rabot S, et al. Gut microbiota richness promotes its stability upon increased dietary fibre intake in healthy adults. *Environ Microbiol* 2015; 17:4954-64.
44. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107(33):14691-6.
45. Ou J, Carbonero F, Zoetendal EG, DeLany JP, Wang M, Newton K, Gaskins HR, O'Keefe SJD. Diet, microbiota, and microbial metabolites in colon cancer risk in rural Africans and African American. *Am J Clin Nutr* 2013;98:111-20.
46. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 2012;486: 222-7.
47. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA et al. Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes. *Science* 2011;334(6052): 105-8.
48. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014;505(7484):559-63.
49. O'Keefe SJ, Li JV, Lahti L, Ou J, Carbonero F, Mohammed K, et al. Fat, fibre and cancer risk in African Americans and rural Africans. *Nature Commun* 2015;28(6):6342.
50. Marlow G, Ellett S, Ferguson IR, Zhu S, Karunasinghe N, Jesuthasan AC, et al. Transcriptomics to study the effect of a Mediterranean-inspired diet on inflammation in Crohn's disease patients. *Hum Genomics*. 2013 Nov 27;7:24.

51. De Filippis F, Pellegrini N, Vannini L, Jeffery IB, La Storia A, Laghi L, et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut*. 2016; 65(11):1812-1821.
52. Ferrocino I, Di Cagno R, De Angelis M, Turroni S, Vannini L, Bancalari E, et al. Fecal microbiota in healthy subjects following omnivore, vegetarian and vegan diets: culturable populations and rRNA DGGE profiling. *PLoS One*. 2015 2;10(6):e0128669.
53. Carvalho-Wells AL, Helmholz K, Nodet C, Molzer C, Leonard C, McKeivith B, et al. Determination of the in vivo prebiotic potential of a maize-based whole grain breakfast cereal: a human feeding study. *Br J Nutr*. 2010;104(9):1353-6.
54. Vulevic J, Juric A, Tzortzis G, Gibson GR. A mixture of trans-galactooligosaccharides reduces markers of metabolic syndrome and modulates the fecal microbiota and immune function of overweight adults. *J Nutr*. 2013 Mar;143(3):324-31.
55. Kassem Makki, Edward C. Deehan, Jens Walter, Fredrik Bäckhed, The Impact of Dietary Fiber on Gut Microbiota in Host Health and Disease, *Cell Host Microbe*. 2018 13;23(6):705-715.
56. Windey K, de Preter V, Verbeke K. Relevance of protein fermentation to gut health. *Mol Nutr Food Res*. 2012;56(1):184-196.
57. Binder HJ. Role of colonic short-chain fatty acid transport in diarrhea. *Annu Rev Physiol*. 2010;72:2973-13.
58. Fung KYC, Cosgrove L, Lockett T, Head R, Topping DL. A review of the potential mechanisms for the lowering of colorectal oncogenesis by butyrate. *Br. J. Nutr*. 2012;108:820-831.
59. Louis P, Young P, Holtrop G et al. Diversity of human colonic butyrate-producing bacteria revealed by analysis of the butyryl-CoA:acetate CoA-transferase gene. *Environ Microbiol* 2010;12:304-314.
60. Louis P, Flint HJ. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *FEMS Microbiol Lett*. 2009 May;294(1):1-8.
61. Khan MT, Duncan SH, Stams AJM et al. The gut anaerobe *Faecalibacterium prausnitzii* uses an extracellular electron shuttle to grow at oxic-anoxic interphases. *ISME J*. 2012 Aug;6(8):1578-85.
62. Duncan SH, Belenguer A, Holtrop G, Johnstone AM, Flint HJ, Lobley GE. Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. *Appl Environ Microbiol*. 2007;73(4):1073-8.
63. Gibson GR, Probert HM, Van Loo J, Rastall RA, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutr Res Rev*. 2004;17(2):259-75
64. Davis L, Martínez I, Walter J, Goin C, Hutkins RW. Barcoded pyrosequencing reveals that consumption of galactooligosaccharides results in a highly specific bifidogenic response in humans. *PLoS One*. 2011;6(9):e25200.
65. Macfarlane GT, Steed H, Macfarlane S. Bacterial metabolism and health-related effects of galactooligosaccharides and other prebiotics. *J Appl Microbiol*. 2008;104(2):305-44.
66. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, McCartney AL, Rastall R, Rowland I, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr*. 2010;104 Suppl 2:S1-63.
67. Davis LMG, Martínez I, Walter J, Hutkins R. A dose dependent impact of prebiotic galactooligosaccharides on the intestinal microbiota of healthy adults. *Int J Food Microbiol*. 2010 15;144(2):285-92.
68. Ramirez-Farias C, Slezak K, Fuller Z, Duncan A, Holtrop G, Louis P. Effect of inulin on the human gut microbiota: stimulation of *Bifidobacterium adolescentis* and *Faecalibacterium prausnitzii*. *British Journal of Nutrition* 2009;101:541-50.
69. Van den Abbeele P, Gérard P, Rabot S, Bruneau A, El Aïdy S, Derrien M et al. Arabinoxylans and inulin differentially modulate the mucosal and luminal gut microbiota and mucin-degradation in humanized rats. *Environmental Microbiology* 2011;13:2667-80.
70. Moreira APB, Texeira TFS, Ferreira AB, Peluzio Mdo C, Alfenas Rde C. Influence of a high-fat diet on gut microbiota, intestinal permeability and metabolic endotoxaemia. *Br. J. Nutr*. 2012;108:801-809.
71. Ou J, de Lany JP, Zhang M, Sharma S, O'Keefe SJD. Association between low colonic short-chain fatty acids and high bile acids in high colon cancer risk populations. *Nutr Cancer*. 2012;64(1):34-40.
72. Brinkworth GD, Noakes M, Clifton PM, Bird AR. Comparative effects of very low-carbohydrate, high-fat and high-carbohydrate, low-fat weight-loss diets on bowel habit and faecal short-chain fatty acids and bacterial populations. *Br J Nutr*. 2009;101(10):1493-502.
73. Murphy EA, Velazquez KT, Herbert KM. Influence of high-fat diet on gut microbiota: a driving force for chronic disease risk. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015;18:515-20.
74. Chaplin A, Parra P, Serra F, Palou A. Conjugated linoleic acid supplementation under a high-fat diet modulates stomach protein expression and intestinal microbiota in adult mice. *PLoS One*. 2015 27;10(4):e0125091.
75. den Besten G, Bleeker A, Gerding A, van Eunen K, Havinga R, van Dijk TH, et al. Short-chain fatty acids protect against high fat diet-induced obesity via a PPAR γ -dependent switch from lipogenesis to fat oxidation. *Diabetes* 2015;64:2398-408.

76. Roopchand DE, Carmody RN, Kuhn P, Moskal K, Rojas-Silva P, Turnbaugh PJ, et al. Dietary polyphenols promote growth of the gut bacterium *Akkermansia muciniphila* and attenuate high fat diet-induced metabolic syndrome. *Diabetes* 2015; 64:2847-58.
77. Venkatesh Mani, James H Hollis, Nicholas K Gabler Dietary oil composition differentially modulates intestinal endotoxin transport and postprandial endotoxemia, *Nutr Metab* 2013 10;10(1):6.
78. Fava F, Gitau R, Griffin BA, Gibson GR, Tuohy KM, Lovegrove JA. The type and quantity of dietary fat and carbohydrate alter faecal microbiome and short-chain fatty acid excretion in a metabolic syndrome 'at-risk' population, *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(2):216-23.
79. Matthias Van Hul, Patrice D. Cani, The gut microbiota in obesity and weight management: microbes as friends or foe? *Nature Reviews Endocrinology*. 2023;19: 258-271.
80. Johnstone AM. Safety and efficacy of high-protein diets for weight loss. *Proc Nutr Soc* 2012;71:339-49.
81. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014;505:559-63.
82. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, Britt EB, Fu X, Wu Y, Li L et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat. Med.* 2013;19:576-585.

*Gülsüm Kaya**Aysun Kaya*

Diyabetes mellitus (DM) insidansı dünya çapında artmaktadır. 2019'da 463 milyon kişinin DM'li olduğu ve bu sayının 2030'a kadar 578 milyona ve 2045'e kadar 700 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Zaman içinde insan ve mikrobiyal genomlar birlikte gelişmiş, metabolizmaları ve varlıklarını sürdürülebilir özellikleri ayrılmaz şekilde birbirlerine karışmıştır. Bağırsak mikrobiyotası, bakteriler, virüsler ve bazı tek hücreli ökaryotların oluşturduğu mikroorganizmaların bir arada toplanmasıyla meydana gelir. Bağırsak mikrobiyotası ile birçok hastalık arasında mekanistik bağlantı sağlayan hayvan ve insan çalışmaları bilinmekteydi. Fakat son yıllarda toplanan kanıtlar göstermiştir ki bağırsak mikrobiyotasında bulunan bakteriler çeşitli hastalıkların oluşumunda ve tedavisinde rol oynamaktadır. Faydalı bakterilerin azalması ve zararlı bakterilerin artması olarak tanımlanan mikrobiyal disbiyozis ile DM'nin ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Mikrobiyal disbiyoziste karbonhidrat ve proteinlerin fermantasyonu yoluyla zararlı metabolitler artmakta ve safra asitlerinin bileşiminde değişiklikler oluşmaktadır. Bağırsak mikrobiyotasının vücut ağırlığı, safra asidi metabolizması, proenflamatuar aktivite ve insülin direnci ve bağırsak hormonlarının modülasyonu üzerindeki etkisi yoluyla konağı etkilediğine dair açık kanıtlar vardır. Bununla birlikte bağırsak mikrobiyotasının probiyotikler, prebiyotikler, antibiyotikler ve fekal mikrobiyota transplantasyonu kullanılarak modüle edilmesi, konakçıda glikoz metabolizmasında ve insülin direncinde iyileşme için faydalara sahip olabilir. Son yıllarda bağırsak mikrobiyotasının hastalık ve sağlık üzerine etkileri büyük ilgi görmüştür. Bağırsak mikrobiyotası ve DM arasındaki etkileşimin anlaşılması, hastalığın önlenmesi ve tedavisine önemli katkılar sağlayacaktır.

Bağırsak Mikrobiyotası

"Tüm hastalıklar bağırsakta başlar." Hipokrat, MÖ 400¹

Zaman içerisinde insan ve mikrobiyal genomlar birlikte gelişmiş, metabolizmaları ve varlıklarını sürdürülebilir özellikleri ayrılmaz şekilde birbirlerine karışmıştır. Bağırsak mikrobiyotası, bakteriler, virüsler ve bazı tek hücreli ökaryotların oluşturduğu mikroorganizmaların bir arada toplanmasıyla meydana gelir. Mikrobiyota, insanlarda bulunan mikroorganizmaların tamamı; mikrobiyom ise mikroorganizmaların genomudur². İnsan, %10 insan ve %90 mikrobiyal hücrelerin birleşmesiyle oluşan bir süperorganizmadır^{1,3}. İnsandaki gen sayısı 35.000 iken bakteriyel genom sayısı 2 milyondan fazladır. Bir başka deyişle vücudumuzdaki bakteri genomu, insan genomundan 150

romlu hastalar, butirat üreten bağırsak mikrobiyotasındaki artışla birlikte periferik ve hepatik insülin hassasiyetinde bir iyileşme gösterdiği bildirilmiştir⁵⁶.

Sonuç olarak, 21. yüzyılın en hızlı büyüyen küresel sağlık acilerinden biri DM'dir. Bağırsak mikrobiyotası ile DM ve obezitenin ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar dikkatleri bu konunun üzerine çekmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar ile bağırsak mikrobiyotasının önemi daha iyi anlaşılmış, DM'nin patogenezinde bu karmaşık sistemin aydınlatılması ile mikrobiyotanın hangi mekanizmalar ile konağın enerji metabolizmasına etki ettiği ortaya çıkarılmıştır. Mikrobiyotanın patogenezi ve önemi açığa kavuşturulmuş, gelecekte mikrobiyota bir belirteç olarak tanıda veya tedavide kullanılacaktır. Bağırsak mikrobiyotasının probiyotikler, prebiyotikler, antibiyotikler ve FT kullanılarak modüle edilmesi, konakçıda glikoz metabolizmasını ve insülin direncini iyileştirmede faydalara sahip olabilir. DM'nin bağırsak mikrobiyotası değişimi üzerindeki etkilerini daha iyi anlamak ve DM'de yeni tedavilerin geliştirilmesini sağlamak için daha fazla ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Blandino G, Inturri R, Lazzara F, et al. Review Impact of gut microbiota on diabetes mellitus. *Diyabet Metab.* 2016; 42 (5): 303-315. doi: 10.1016/j.diabet.2016.04.004. EPUB 2016 11 Mayıs.
2. Altuntaş Y, Batman A. Mikrobiyota ve metabolik sendrom. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2017;45(3):286-296 doi: 10.5543/tkda.2016.72461
3. Brown JM, Hazen SL. The gut microbial endocrine organ: bacterially derived signals driving cardiometabolic diseases. *Annu Rev Med.* 2015;66:343-59.
4. Yılmaz K, Altındış M. Sindirim sistemi mikrobiyotası ve fekal transplantasyon. *Nobel Med.* 2017; 13(1): 9-15
5. Allin KH, Nielsen T, Pedersen O. Gut microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus. *European Journal of Endocrinology.* 2015;172, R167-R177
6. Burcelin R, Serino M, Chabo C, Blasco-Baque V, Amar J. Gut microbiota and diabetes: from pathogenesis to therapeutic perspective. *Acta Diabetol.* 2011;48:257-273 DOI 10.1007/s00592-011-0333-6
7. Kuzu F. Bağırsak mikrobiyotasının obezite, insülin direnci ve diyabetteki rolü. *Journal of BSHR.* 2017;1(Special Issue):68-80
8. Emoto T, Yamashita T, Sasaki N, et al. Analysis of gut microbiota in coronary artery disease patients: a possible link between gut microbiota and coronary artery disease. *J Atheroscler Thromb.* 2016;1;23(8):908-21.
9. Karlsson FH, Fåk F, Nookaew I, et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nat Commun.* 2012;3:1245.
10. Özbay HN, Yeşil E. Bağırsak mikrobiyotasının diyabetteki rolü. *Güncel gastroenteroloji* 23/1. <http://guncel.tgv.org.tr/journal/77/pdf/100609.pdf> Erişim Tarihi: 18.05.2024
11. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* 2012; 486: 222-227.
12. Patterson E, Ryan PM, Cryan JF, et al. Gut microbiota, obesity and diabetes. *Postgrad Med J.* 2016;92:286-300. doi:10.1136/postgradmedj-2015-133285
13. Ottman N, Smidt H, Vos WM, et al. The function of our microbiota: who is out there and what do they do?. *Front Cell Infect Microbiol.* 2012;9;2:104. doi: 10.3389/fcimb.2012.00104. eCollection 2012.
14. Kim B, Cgoi HN, Yim JE. Effect of Diet on the Gut Microbiota Associated with Obesity. *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome.* 2019;28:216-224 <https://doi.org/10.7570/jomes.2019.28.4.216>
15. Yetkin İ, Satış H, Satış NK. Bağırsak mikrobiyotasının insülin direnci, diyabetes mellitus ve obezite ile ilişkisi. *Türk J Diab Obes.* 2018; 1: 1-8 DOI: 10.25048/tjdo.2018.22
16. Huda MN, Kim M, Bennett BJ. Modulating the Microbiota as a Therapeutic Intervention for Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;7;12:632335. doi: 10.3389/fendo.2021.632335. PMID: 33897618; PMCID: PMC8060771.
17. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 2011;12;473(7346):174-80

18. Ding, T. Dynamics and associations of microbial community types across the human body. *Nature*. 2014;15;509(7500):357-60
19. Yamashita T. Intestinal immunity and gut microbiota in atherogenesis. *J Atheroscler Thromb*. 2017; 24: 000-000
20. Ju F, Zhang T. 16S rRNA gene high-throughput sequencing data mining of microbial diversity and interactions. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2015;99(10):4119-29. doi: 10.1007/s00253-015-6536-y. Epub 2015 Mar 27. PMID: 25808518.
21. Thomas T, Gilbert J, Meyer F. Metagenomics - a guide from sampling to data analysis. *Microb Inform Exp*. 2012;9;2(1):3. doi: 10.1186/2042-5783-2-3. PMID: 22587947; PMCID: PMC3351745.
22. Ong DV, Gopinath SCB, Arshad MK, et al. Identification of conserved and non-served regions among 16S r RNA for bacterial probe designing. *AIP Conf. Proc.* 2045, 020024-1-020024-8; <https://doi.org/10.1063/1.5080837>
23. Çelik M, Yalçın SS. Aşılarda ve mikrobiyotada. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2019; 4: 310-323 DOI: 10.12956/tchd.509182
24. Lynch SV, Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N Engl J Med*. 2016;5;375(24):2369-2379
25. Çelebi G, Uygun A. İntestinal mikrobiyotada ve fekal transplantasyon. *Güncel Gastroenterol Derg*. 2013; 17: 148-157
26. He C, Shan Y, Song W. Targeting gut microbiota as a possible therapy for diabetes. *Nutr Res*. 2015;35:361-7
27. Yang JY, Kweon MN. The gut microbiota: a key regulator of metabolic diseases. *BMB Rep*. 2016;49:536-41
28. Schippa S, Conte MP. Dysbiotic events in gut microbiota: impact on human health. *Nutrients*. 2014 Dec 11;6(12):5786-805. doi: 10.3390/nu6125786. PMID: 25514560; PMCID: PMC4276999.
29. Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, et al. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature*. 2011;474:327-36
30. Vrieze A, Holleman F, Zoetendal EG, et al. The environment within: how gut microbiota may influence metabolism and body composition. *Diabetologia*. 2010; 53: 606-613
31. Han JL, Lin HL. Intestinal microbiota and type 2 diabetes: from mechanism insights to therapeutic perspective. *World J Gastroenterol*. 2014;20:17737-45.
32. Hernandez E, Bargiela R, Diez MS, et al. Functional consequences of microbial shifts in the human gastrointestinal tract linked to antibiotic treatment and obesity. *Gut Microbes*. 4:4, 306-315; July/August 2013; c 2013 Landes Bioscience
33. Zhang L, Chu J, Hao W, et al. Gut Microbiota and Type 2 Diabetes Mellitus: Association, Mechanism, and Translational Applications. *Mediators Inflamm*. 2021;17;2021:5110276. doi: 10.1155/2021/5110276. PMID: 34447287; PMCID: PMC8384524.
34. Scheithauer TPM, Rampanelli E, Nieuwdorp M, et al. Gut microbiota as a trigger for metabolic inflammation in obesity and Type 2 Diabetes. *Front Immunol*. 2020; 16;11:571731. doi: 10.3389/fimmu.2020.571731. PMID: 33178196; PMCID: PMC7596417.
35. IDF Diabetes Atlas 10th Edition 2022, <https://diabetesatlas.org/resources/> ET: 18.05.2024
36. Yang G, Wei J, Liu P, et al. Role of the gut microbiota in type 2 diabetes and related diseases. *Metabolism*. 2021;117:154712. doi: 10.1016/j.metabol.2021.154712. Epub 2021 Jan 23. PMID: 33497712.
37. Bäckhed F, Ding H, Wang T. et al. The gut microbiota as an environmental that regulates fat storage. *PNAS*. 2004;101 15718-15723. (doi:10.1073/pnas.0407076101)
38. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013 Aug 29;500(7464):541-6. doi: 10.1038/nature12506. PMID: 23985870.
39. Wu X, Ma C, Han L, et al. Molecular characterisation of the faecal microbiota in patients with type II diabetes. *Curr Microbiol*. 2010;61(1):69-78.
40. Gurung M, Li Z, You H, et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine*. 2020;51:102590. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.11.051. Epub 2020 Jan 3. PMID: 31901868; PMCID: PMC6948163
41. Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One*. 2010;5;5(2):e9085. doi: 10.1371/journal.pone.0009085. PMID: 20140211; PMCID: PMC2816710.
42. Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012;4;490(7418):55-60. doi: 10.1038/nature11450. Epub 2012 Sep 26. PMID: 23023125.
43. Zhang X, Shen D, Fang Z, et al. Human gut microbiota changes reveal the progression of glucose intolerance. *PLoS One*. 2013;8:e71108

44. Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature*. 2013;6:498(7452):99-103. doi: 10.1038/nature12198. Epub 2013 May 29. PMID: 23719380.
45. Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature*. 2015;10:528(7581):262-266. doi: 10.1038/nature15766. Epub 2015 Dec 2. Erratum in: *Nature*. 2017 May 3;545(7652):116. PMID: 26633628; PMCID: PMC4681099
46. Perry RJ, Peng L, Barry NA, et al. Acetate mediates a microbiome-brain- β -cell axis to promote metabolic syndrome. *Nature*. 2016 Jun 9;534(7606):213-7. doi: 10.1038/nature18309. PMID: 27279214; PMCID: PMC4922538.
47. Yoshida N, Emoto T, Yamashita T, et al. *Bacteroides vulgatus* and *Bacteroides dorei* Reduce Gut Microbial Lipopolysaccharide Production and Inhibit Atherosclerosis. *Circulation*. 2018 Nov 27;138(22):2486-2498. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033714. PMID: 30571343.
48. Sikalidis AK, Maykish A. The Gut Microbiome and Type 2 Diabetes Mellitus: Discussing a Complex Relationship. *Biomedicines*. 2020 Jan 7;8(1):8. doi: 10.3390/biomedicines8010008. PMID: 31936158; PMCID: PMC7168169.
49. Chassaing B, Raja SM, Lewis JD, et al. Colonic Microbiota Encroachment Correlates With Dysglycemia in Humans. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2017 Apr 13;4(2):205-221. doi: 10.1016/j.jcmgh.2017.04.001. PMID: 28649593; PMCID: PMC5472192.
50. Ringel Y. The Gut Microbiome in Irritable Bowel Syndrome and Other Functional Bowel Disorders. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017 Mar;46(1):91-101. doi: 10.1016/j.gtc.2016.09.014. PMID: 28164856.
51. Moller DE. Potential role of TNF-alpha in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends Endocrinol Metab*. 2000 Aug;11(6):212-7. doi: 10.1016/s1043-2760(00)00272-1. PMID: 10878750.
52. Crudele L, Piccinin E, Moschetta A. Visceral Adiposity and Cancer: Role in Pathogenesis and Prognosis. *Nutrients*. 2021 Jun 19;13(6):2101. doi: 10.3390/nu13062101. PMID: 34205356; PMCID: PMC8234141.
53. Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*. 2012 Sep 13;489(7415):242-9. doi: 10.1038/nature11552. PMID: 22972297.
54. Allin KH, Tremaroli V, Caesar R, et al. Aberrant intestinal microbiota in individuals with prediabetes. *Diabetologia*. 2018;61(4):810-820. doi: 10.1007/s00125-018-4550-1. Epub 2018 Jan 29. PMID: 29379988; PMCID: PMC6448993.
55. Sun L, Xie C, Wang G, et al. Gut microbiota and intestinal FXR mediate the clinical benefits of metformin. *Nat Med*. 2018;24(12):1919-1929. doi: 10.1038/s41591-018-0222-4. Epub 2018 Nov 5. PMID: 30397356; PMCID: PMC6479226.
56. Wu H, Esteve E, Tremaroli V, et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naive type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat Med*. 2017;23(7):850-858. doi: 10.1038/nm.4345. Epub 2017 May 22. PMID: 28530702.
57. Takagi T, Naito Y, Kashiwagi S, et al. Changes in the Gut Microbiota are Associated with Hypertension, Hyperlipidemia, and Type 2 Diabetes Mellitus in Japanese Subjects. *Nutrients*. 2020 Sep 30;12(10):2996. doi: 10.3390/nu12102996. PMID: 33007825; PMCID: PMC7601322.
58. Wu H, Tremaroli V, Schmidt C, et al. The Gut Microbiota in Prediabetes and Diabetes: A Population-Based Cross-Sectional Study. *Cell Metab*. 2020 Sep 1;32(3):379-390.e3. doi: 10.1016/j.cmet.2020.06.011. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32652044.
59. Doumatey AP, Adeyemo A, Zhou J, et al. Gut Microbiome Profiles Are Associated With Type 2 Diabetes in Urban Africans. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Feb 25;10:63. doi: 10.3389/fcimb.2020.00063. PMID: 32158702; PMCID: PMC7052266.
60. Zhao L, Lou H, Peng Y, et al. Elevated levels of circulating short-chain fatty acids and bile acids in type 2 diabetes are linked to gut barrier disruption and disordered gut microbiota. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Nov;169:108418. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108418. Epub 2020 Sep 4. PMID: 32891692.
61. Vangipurapu J, Fernandes Silva L, Kuulasmaa T, et al. Microbiota-Related Metabolites and the Risk of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2020 Jun;43(6):1319-1325. doi: 10.2337/dc19-2533. Epub 2020 Apr 15. PMID: 32295805.
62. Kulkarni P, Devkumar P, Chattopadhyay I. Could dysbiosis of inflammatory and anti-inflammatory gut bacteria have an implications in the development of type 2 diabetes? A pilot investigation. *BMC Res Notes*. 2021 Feb 6;14(1):52. doi: 10.1186/s13104-021-05466-2. PMID: 33549142; PMCID: PMC7868023.
63. Balvers M, Deschasaux M, van den Born BJ, et al. Analyzing Type 2 Diabetes Associations with the Gut Microbiome in Individuals from Two Ethnic Backgrounds Living in the Same Geographic Area. *Nutrients*. 2021 Sep 21;13(9):3289. doi: 10.3390/nu13093289. PMID: 34579166; PMCID: PMC8468640.
64. Hung WC, Hung WW, Tsai HJ, et al. The Association of Targeted Gut Microbiota with Body Composition in Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Med Sci*. 2021 Jan 1;18(2):511-519. doi: 10.7150/ijms.51164. PMID: 33390820; PMCID: PMC7757146.

65. Molinaro A, Bel Lassen P, Henricsson M, et al. Imidazole propionate is increased in diabetes and associated with dietary patterns and altered microbial ecology. *Nat Commun.* 2020 Nov 18;11(1):5881. doi: 10.1038/s41467-020-19589-w. Erratum in: *Nat Commun.* 2020 Dec 21;11(1):6448. PMID: 33208748; PMCID: PMC7676231.
66. Al-Muhanna FA, Dowdell AK, Al Eleq AH, et al. Gut microbiota analyses of Saudi populations for type 2 diabetes-related phenotypes reveals significant association. *BMC Microbiol.* 2022 Dec 13;22(1):301. doi: 10.1186/s12866-022-02714-8. PMID: 36510121; PMCID: PMC9746012.
67. Xiang K, Zhang JJ, Xu YY, et al. Genetically Predicted Causality of 28 Gut Microbiome Families and Type 2 Diabetes Mellitus Risk. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Feb 3;13:780133. doi: 10.3389/fendo.2022.780133. PMID: 35185792; PMCID: PMC8851667.
68. Huang X, Qiu Y, Gao Y, et al. Gut microbiota mediate melatonin signalling in association with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2022 Oct;65(10):1627-1641. doi: 10.1007/s00125-022-05747-w. Epub 2022 Jun 30. PMID: 35768541.
69. Polidori I, Marullo L, Ialongo C, et al. Characterization of Gut Microbiota Composition in Type 2 Diabetes Patients: A Population-Based Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Nov 29;19(23):15913. doi: 10.3390/ijerph192315913. PMID: 36497987; PMCID: PMC9740005.
70. Du Y, Neng Q, Li Y, et al. Gastrointestinal Autonomic Neuropathy Exacerbates Gut Microbiota Dysbiosis in Adult Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Feb 8;11:804733. doi: 10.3389/fcimb.2021.804733. PMID: 35211420; PMCID: PMC8861497.
71. Guo W, Zhang Z, Li L, et al. Gut microbiota induces DNA methylation via SCFAs predisposing obesity-prone individuals to diabetes. *Pharmacol Res.* 2022 Aug;182:106355. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106355. Epub 2022 Jul 14. PMID: 35842183.
72. Liu S, Cao R, Liu L, et al. Correlation Between Gut Microbiota and Testosterone in Male Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Mar 25;13:836485. doi: 10.3389/fendo.2022.836485. PMID: 35399957; PMCID: PMC8990747.
73. Neri-Rosario D, Martínez-López YE, Esquivel-Hernández DA, et al. Dysbiosis signatures of gut microbiota and the progression of type 2 diabetes: a machine learning approach in a Mexican cohort. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Jun 27;14:1170459. doi: 10.3389/fendo.2023.1170459. PMID: 37441494; PMCID: PMC10333697.
74. Esquivel-Hernández DA, Martínez-López YE, Sánchez-Castañeda JP, et al. A network perspective on the ecology of gut microbiota and progression of type 2 diabetes: Linkages to keystone taxa in a Mexican cohort. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Apr 12;14:1128767. doi: 10.3389/fendo.2023.1128767. PMID: 37124757; PMCID: PMC10130651.
75. Carrizales-Sánchez AK, Tamez-Rivera O, Rodríguez-Gutiérrez NA, et al. Characterization of gut microbiota associated with metabolic syndrome and type-2 diabetes mellitus in Mexican pediatric subjects. *BMC Pediatr.* 2023 May 3;23(1):210. doi: 10.1186/s12887-023-03983-6. PMID: 37138212; PMCID: PMC10155456.
76. Guo XJ, Dai SX, Lou JD, et al. Distribution characteristics of oral microbiota and its relationship with intestinal microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Mar 16;14:1119201. doi: 10.3389/fendo.2023.1119201. PMID: 37025407; PMCID: PMC10072265.
77. Uygun A, Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu (FMT). *J Biotechnol and Strategic Health Res.* 2017;1 (Special issue):132-140
78. Demirci H. Fekal mikrobiyota transplantasyonu. *Tip Fakültesi Klinikleri Dergisi*, 2019; 2 (4), 127-129
79. Korkut E, Özden A. Fekal transplantasyon. *Güncel Gastroenterol Dergisi.* 2012; 16: 143-146.

Giriş

Pek çok organizmanın zamana bağlı olarak dış dünyada tekrar eden etkenlere karşı döngüsel olarak biyokimyasal, fiziksel ve davranışsal olarak gösterdikleri değişikliklere biyolojik ritim adı verilmektedir. Biyolojik ritimler döngü sürelerine göre sirkadiyen, infradiyen, ultradiyen gibi alt gruplara ayrılmaktadır¹. Latince “*circa diem*” olarak ifade edilen sirkadiyen, kelime anlamı olarak yaklaşık bir gün olarak tanımlanmaktadır. Sirkadiyen ritim ise dünyanın kendi eksenini etrafında yaklaşık 24 saat süren dönüşünün canlılar üzerinde oluşturduğu ritimlerin bir gün içinde tekrar edilmesidir. Sirkadiyen ritimler bakteriler, mantarlar, bitkiler ve hayvanlar dâhil birçok organizmada bulunan 24 saatlik ritim kalıplarıdır ve organizma içerisinde endojen olarak üretilirler². Sirkadiyen saatler hücrelerin, organların, sistemlerin ve davranışların 24 saatlik fonksiyonlarını düzenler. Organizmanın 24 saatlik yaşam periyodu, aktif olunan zamanlar, dinlenme zamanları, açlık-tokluk döngüleri, gastrointestinal fonksiyon, metabolik süreçler ve hücrel transkripsiyonlar ile translayonlar gibi çok çeşitli hücrel adaptasyonları kapsar³. Bireyin genel sağlık ve fizyolojik homeostazini belirlemede önemli role sahip olan sirkadiyen ritmin ana zamanlayıcısı anterior hipotalamusta bulunan suprakiazmatik çekirdektir. Ana merkez olan suprakiazmatik çekirdeğin (SCN) otonom sinir sistemi yolu ile periferel dokularda yer alan saatleri de senkronize ettiği, karaciğer, böbrek, pankreas ve bağırsaklar gibi periferel dokularda meydana gelen metabolik olaylarla birlikte karanlık-aydınlık ve uyku-uyanıklık döngülerinin koordinasyonunda rol aldığı bildirilmektedir⁵. Sirkadiyen ritimin, periferel saatlerden birisi olan gastrointestinal sistem saat fonksiyonları üzerinde geniş etkisi olduğu, bağırsak mikrobiyotasının da günlük ritimsel varyasyonlar gösterdiği ve vardiyalı çalışma, jet lag gibi sirkadiyen ritim bozukluklarına neden olan etmenlerin disbiyozise yol açtığı belirtilmektedir. Diğer taraftan bağırsak mikrobiyotasının da sirkadiyen ritmi etkilediği belirtilmektedir. Özellikle besin alımı zamanları bağırsak mikrobiyotasındaki günlük salınımları belirlemede ve beslenme gastrointestinal periferel saati için potansiyel bir zamanlayıcı olarak değerlendirilmektedir^{5,6}.

Sirkadiyen Ritimin Moleküler Mekanizması

Hücrel düzeyde sirkadiyen ritim, pozitif ve negatif geri bildirimler içeren moleküler bir ağ tarafından kontrol edilir (Şekil 1). Bu ağın pozitif geri bildirim döngüsündeki moleküler genler CLOCK ve BMAL1 isimli transkripsiyon faktörü kodlayan genlerdir. CLOCK (circadian locomotor output cycles kaput) bir histon asetil transferaz olup BMAL 1 (brain and muscle arnt like pro-

aktiviteyi değiştirebilen diyet ve beslenme zamanı ile dzenlenir. Bağırsak saatimizin doğru çalışması günlük osilasyon gösteren sağlıklı mikrobiyotaya, mikrobiyotaya da bireye özgü planlanan doğru zamanda ve içerikteki diyet planlamasına ihtiyaç duyar.

Kaynaklar

- Oike H, Oishi K, Kobori M. Nutrients, clock genes and chrononutrition. *Current Nutrition Reports*. 2014; 3(3): 204-12.
- Hastings, M.H., Reddy, A.B., and Maywood ES. A clockwork web: Circadian timing in brain and periphery, in health and disease. *Nature Reviews Neuroscience*.2003; 4(8), 649-661.
- Reddy, A. B., and O'Neill, J. S. Healthy clocks, healthy body, healthy mind. *Trends in Cell Biology*. 2010; 20(1), 36-44.
- Huang, W., Ramsey, K.M., Marcheva, B., and Bass, J. Circadian rhythms, sleep, and metabolism. *Journal of Clinical Investigation*. 2011; 121, 2133-2141.
- Thaiss, C.A., Zeevi, D., Levy, M., Halpern, Z., Segal, E., Elinav, E. Transkingdom Control of Microbiota Diurnal Oscillations Promotes Metabolic Homeostasis. *Cell* 2014; 159, 514-529.
- Zarrinpar, A., Chaix, A., Yooshep, S., Panda, S. Diet and feeding pattern affect the diurnal dynamics of the gut microbiome. *Cell Metabolism*. 2014; 20(6), 1006-1017.
- Bass, J., and Takahashi, J.S. Circadian integration of metabolism and energetics. *Science* 2011; 330(6009), 1349-1354.
- Froy, O. Metabolism and Circadian Rhythms-Implications for Body Weight. *The Open Neuroendocrinology Journal* 2010; 3: 28-37.
- Atmaca H., Uzunoğlu S. Kanserde sirkadiyan ritim genlerinin rolü. *Journal of Cell and Molecular Biology* 2011; 9(2):1-10.
- L. Robinson, A.B. Reddy. Molecular mechanisms of the circadian clockwork in mammals. *FEBS Letters* 2014; 588:2477-2483
- Voigt R.M., Forsyth C.B., Green S.J., Engen P.A., Keshavarzian A.. Circadian Rhythm and the Gut Microbiome. *International Review of Neurobiology* 2016; 131:193-205.
- Cermakian, N.Boivin, D. B., A molecular perspective of human circadian rhythm disorders. *Brain Res Brain Res Rev*. 2003; 42, 204-220.
- West AC. Bechtold DA. The cost of circadian desynchrony: Evidence, insights and open questions. *Bioessays*, 2015; 37(7), 777-788.
- Sulli G., Manoogian ENC, Taub PR, Panda S. Training the Circadian Clock, Clocking the Drugs, and Drugging the Clock to Prevent, Manage, and Treat Chronic Diseases. *Trends Pharmacol Sci*. 2018; Sep;39(9):812-827.
- Izac, SM, Eeg TR. Basic Anatomy and Physiology of Sleep. *Am J Electroneurodiagnostic Technol*. 2006; 46,18-38.
- Keser, A. Karataş E. Sirkadiyen ritim ve metabolizma: obezite üzerine etkileri. *Sağlık Bilimleri Dergisi* 2015; 24:113-119.
- Akıncı E., Orhan .F. Sirkadiyen Ritim Uyku Bozuklukları. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry* 2016;8(2):178-189.
- Reiter, R. J., Rosales-Corral, S., Coto-Montes, A., Boga, J. A., Tan, D. X., Davis, J. M., Konturek, P. C., Konturek, S. J, Brzozowski, T. The photoperiod, circadian regulation and chronodisruption: the requisite interplay between the suprachiasmatic nuclei and the pineal and gut melatonin. *J Physiol Pharmacol*. 2011; 62, 269-274.
- Serin Y., Acar Tek N. Effect of Circadian Rhythm on Metabolic Processes and the Regulation of Energy Balance. *Ann Nutr Metab* 2019;74:322-330.
- Stenvers D.J., Scheer F., Schrauwen P., E.la Fleur S., Kalsbeek A. Circadian clocks and insulin resistance. *Nature Reviews, Endocrinology* 2019; 15: 75-89.
- Nakahata, Y., Sahar, S., Astarita, G., Kaluzova, M., and Sassone- Corsi, P. Circadian control of the NADC salvage pathway by CLOCK-SIRT1. *Science* 2009; 324, 654-7.
- Albrecht U. Timing to perfection: the biology of central and peripheral circadian clocks. *Neuron*. 2012;74(2):246-60.
- Zelinski E.L., Deibel S.H., McDonald R.J. The trouble with circadian clock dysfunction: Multiple deleterious effects on the brain and body. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2014;40: 80-101.
- Roenneberg, T., Allebrandt, K.V., Mellow, M., and Vetter, C. Social jetlag and obesity. *Current Biology* 2012; 22(10), 939-943.
- Asher, G., and Sassone-Corsi, P. Time for food: the intimate interplay between nutrition, metabolism, and the circadian clock. *Cell* 2015; 161, 84-92.

26. Leone, V., Gibbons, S.M., Martinez, K., Hutchison, A.L., Huang, E.Y., Cham, C.M., Pierre, J.F., Heneghan, A.F., Nadimpalli, A., Hubert, N., Zale, E., Wang, Y., Huang, Y., Theriault, B., Dinner, A.R., Musch, M.W., Kudsk, K.A., Prendergast, B.J., Gilbert, J.A., Chang, E.B. Effects of diurnal variation of gut microbes and high-fat feeding on host circadian clock function and metabolism. *Cell Host Microbe* 2015; 17(5), 681-689.
27. Yüksel A. Sirkadiyen Ritim ile Yeme Zamanı İlişkisi. *Sağlık Profesyonelleri Araştırma Dergisi* 2019; 1(1):38-43.)
28. Bailey SM, Udoh US, Young ME. Circadian regulation of metabolism. *J Endocrinol* 2014;222(2):R75-96.
29. Almoosawi S, Vingeliene S, Gachon F, Voortman T, Palla L, Johnston JD, Van Dam RM, Darimont C, Karagounis LG. Chronotype: Implications for Epidemiologic Studies on Chrono-Nutrition and Cardiometabolic Health. *Adv Nutr.* 2019; Jan 1;10(1):30-42. doi: 10.1093/advances/nmy070.
30. Branecky, K.L., Niswender, K.D., Pendergast, J.S. Disruption of Daily rhythms by high-fat diet is reversible. *PLoS One.* 2015;10(9), e0137970.
31. Ribas-Latre, A., Bas, J.M. Del, Baselga-Escudero, L., Casanova, E., Arola- Arnal, A., Salvadó, M.J., Arola, L., Bladé, C. Dietary proanthocyanidins modulate melatonin levels in plasma and the expression pattern of clock genes in the hypothalamus of rats. *Molecular Nutrition & Food Research* 2015; 59(5), 865-878.
32. Mortaş H. Vardiyalı Çalışanlarda Sirkadiyen Ritim, Bağırsak Mikrobiyotası ve Beslenme Durumu Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Ankara, Mayıs 2019.
33. Hatori, M., Vollmers, C., Zarrinpar, A., DiTacchio, L., Bushong, E.A., Gill, S., Leblanc, M., Chaix, A., Joens, M., Fitzpatrick, J.A., Ellisman, M.H., Panda, S. Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet. *Cell Metabolism* 2012; 15(6), 848e 860.
34. Chaix, A., Zarrinpar, A., Miu, P., and Panda, S. Time-restricted feeding is a preventative and therapeutic intervention against diverse nutritional challenges. *Cell Metabolism* 2014; 20, 991-1005.
35. Eckel-Mahan, K.L., Patel, V.R., de Mateo, S., Orozco-Solis, R., Ceglia, N.J., Sahar, S., Dilag-Penilla, S.A., Dyar, K.A., Baldi, P., Sassone-Corsi, P. Reprogramming of the circadian clock by nutritional challenge. *Cell* 2013; 155(7), 1464-1478.
36. Hussain, M.M., Pan, X. Circadian regulators of intestinal lipid absorption. *J. Lipid Res.* 2015;56, 761-770.
37. Özdemir A., Demirel Büyüktüncer Z. Beslenme ve Mikrobiyota İlişkisi. *J Biotechnol and Strategic Health Res.* 2017;1 (Special issue): 25-33.
38. Voigt, R.M., Forsyth, C.B., Green, S.J., Mutlu, E., Engen, P., Vitaterna, M.H., Turek, F.W., Keshavarzian, A. Circadian disorganization alters intestinal microbiota. *PLOS ONE* 2014; 9(5), e97500.
39. Liang, X., Bushman, F. D., FitzGerald. Rhythmicity of the intestinal microbiota is regulated by gender and the host circadian clock. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2015; 112(33), 10479-10484.
40. Cohen, S.E., and Golden, S.S. (2015). Circadian rhythms in cyanobacteria. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 2015; 79(4), 373-385.
41. G.S Parkar, Kalsbeek A., Cheeseman F.J. Potential Role for the Gut Microbiota in Modulating Host Circadian Rhythms and Metabolic Health. *Microorganisms* 2019; 7, 41.
42. Liang, X., FitzGerald, G.A. Timing the Microbes: The Circadian Rhythm of the Gut Microbiome. *Journal of Biological Rhythms* 2017; 1- 11.
43. Barateau, L., Jaussent, I., Lopez, R., Boutrel, B., Leu-Semenescu, S., Arnulf, I., Dauvilliers, Y. Smoking, alcohol, drug use, abuse and dependence in narcolepsy and idiopathic hypersomnia: a case-control study. *Sleep* 2016; 39, 573-80.
44. Markwald, R.R., Melanson, E.L., Smith, M.R., Higgins, J., Perreault, L., Eckel, R.H., Wright, K.P. Impact of insufficient sleep on total daily energy expenditure, food intake, and weight gain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2013;110, 5695-700.
45. Shan, Z., Ma, H., Xie, M., Yan, P., Guo, Y., Bao, W., Rong, Y., Jackson, C.L., Hu, F.B., and Liu, L. Sleep duration and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 2015; 38, 529-37.
46. Peplonska, B., Burdelak, W., Kryszka, J., Bukowska, A., Marcinkiewicz, A., Sobala, W., Klimecka-Muszyńska, D., Rybicka, M. Night shift work and modifiable lifestyle factors. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health* 2014; 27, 693-706.
47. Summa, K. C., Voigt, R. M., Forsyth, C.B., Shaikh, M., Cavanaugh, K., Tang, Y., Vitaterna, M.H., Song, S., Turek, F.W., Keshavarzian, A. Disruption of the circadian clock in mice increases intestinal permeability and promotes alcohol-induced hepatic pathology and inflammation. *PLoS One* 2013; 8(6), e67102.

48. Maslanik, T., Tannura, K., Mahaffey, L., Loughridge, A. B., Benninson, L., Ursell, L., Greenwood, B.N., Knight, R., Fleshner, M. Commensal bacteria and MMAPs are necessary for stress-induced increases in IL-1 β and IL-18 but not IL-6, IL-10 or MCP-1. *PLoS One* 2012; 7, e50636.
49. Reynolds, A.C., Paterson, J.L., Ferguson, S.A., Stanley, D., Wright, K.P., Dawson, D. The shift work and health research agenda: Considering changes in gut microbiota as a pathway linking shift work, sleep loss and circadian misalignment, and metabolic disease. *Sleep Medicine Reviews* 2017; 34, 3-9.
50. Poroyko, V.A., Carreras, A., Khalyfa, A., Khalyfa, A.A., Leone, V., Peris, E., Almendros, I., Gileles-Hillel, A., Qiao, Z., Hubert, N., Farré, R., Chang, E.B., Gozal, D. Chronic sleep disruption alters gut microbiota, induces systemic and adipose tissue inflammation and insulin resistance in mice. *Scientific Reports* 2016; 6, 35405.
51. Garaulet, M., Ordovas, J.M., Madrid, J.A. The chronobiology, etiology and pathophysiology of obesity. *International Journal of Obesity* 2010; 34, 1667-1683.
52. Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med* 2004; 1: e62.
53. Lowden, A., Moreno, C., Holmback, U., Lennernas, M., Tucker, P. Eating and shift work effects on habits, metabolism and performance. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 2010; 36: 150-162.
54. Benedict, C., Vogel, H., Jonas, W., Woting, A., Blaut, M., Schürmann, A., and Cedernaes, J. Gut microbiota and glucometabolic alterations in response to recurrent partial sleep deprivation in normal-weight young individuals. *Molecular Metabolism* 2016; 5(12), 1175-1186.
55. Turnbaugh, P.J., Hamady, M., Yatsunenko, T., Cantarel, B.L., Duncan, A., Ley, R.E., Sogin, M.L., Jones, W.J., Roe, B.A., Affourtit, J.P., Egholm, M., Henrissat, B., Heath, A.C., Knight, R., Jeffrey, I. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009; 457, 480-487.
56. Ismail, N.A., Ragab, S.H., ElBaky, A.A., Shoeib, A.R.S., Alhosary, Y., and Fekry, D. Frequency of Firmicutes and Bacteroidetes in gut microbiota in obese and normal weight Egyptian children and adults. *Archives of Medical Science* 2011; 7(3), 501-507.
57. Voigt, R.M., Summa, K.C., Forsyth, C.B., Green, S.J., Engen, P., Naqib, A., Vitaterna, M.H., Turek, F.W., Keshavarzian, A. The Circadian Clock Mutation Promotes Intestinal Dysbiosis. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2016; 40(2), 335-347.
58. Adamovich, Y., Rousso-Noori, L., Zwihaft, Z., Neufeld-Cohen, A., Golik, M., Kraut-Cohen, J., Wang, M., Han, X., and Asher, G. Circadian clocks and feeding time regulate the oscillations and levels of hepatic triglycerides. *Cell Metabolism*, 2014; 19, 319-330.
59. Zak-Golab, A., Kocełak, P., Aptekorz, M., Zientara, M., Juszczyk, L., Martirosian, G., Chudek, J., Olszanecka-Glinianowicz, M. Gut microbiota, microinflammation, metabolic profile, and zonulin concentration in obese and normal weight subjects. *International Journal of Endocrinology* 2013; 674106. doi: 10.1155/2013/674106.
60. Jayashree, B., Bibin, Y.S., Prabhu, D., Shanthirani, C.S., Gokulakrishnan, K., Lakshmi, B.S., Mohan, V., Balasubramanyam, M. Increased circulatory levels of lipopolysaccharide (LPS) and zonulin signify novel biomarkers of proinflammation in patients with type 2 diabetes. *Molecular Cell Biochemistry* 2014; 388, 203-10.
61. Malago, J. J. Contribution of microbiota to the intestinal physicochemical barrier. *Beneficial Microbes* 2015; 6(3), 295-311.
62. Rosselot, A.E., Hong, C.I., Moore, S.R. Rhythm and bugs: Circadian clocks, gut microbiota, and enteric infections. *Current Opinion Gastroenterology* 2016; 32(1), 7-11.
63. Cermakian, N., Westfall, S., and Kiessling S. Circadian clocks and inflammation: Reciprocal regulation and shared mediators. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis* 2014; 62(4), 303-318.
64. Curtis, A. M., Bellet, M. M., Sassone-Corsi P, O'Neill LA. Circadian clock proteins and immunity. *Immunity* 2014; 40(2), 178-186.

Aybala Neslihan Alagöz

İnsan bağırsağı; bakteriler, mantarlar, parazitler ve virüsler gibi çeşitli mikroorganizmaları içerir ve mikrobiyota; insanlarla birlikte yaşayan özel türlerin tamamını ifade eder. Pekçok iç ve dış etken sonucu gelişebilen sağlıklı mikrobiyota için, “disbiyozis” terimi kullanılmaktadır. Beyin ve bağırsak; enterik sinir sistemi (ESS), vagus siniri, immün sistem veya bağırsak mikroorganizmalarının metabolik süreçleri de dâhil olmak üzere çeşitli yollarla bağlanabilir. Disbiyozis durumunda, bu yollarda gelişen değişiklikler; nörodejenerasyonun, Alzheimer hastalığı (AH), Parkinson hastalığı (PH) ve Multipl Sklerozis (MS) gibi birçok nörolojik hastalığın gelişimine katkıda bulunabilir. Bağırsak-beyin aksı ve nörodejenerasyon arasındaki ilişkinin açıklığa kavuşması; prebiyotikler, probiyotikler ve diyet müdahaleleri, fekal transplantasyon gibi tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından önem arz etmektedir.

Giriş

Mikrobiyota

İnsan bağırsağı; bakteriler, mantarlar, parazitler ve virüsler gibi çeşitli mikroorganizmaları içerir ve vücudumuzdaki ökaryotik hücrelerin sayısının 10-100 katı kadar olan, 100 milyondan fazla bakteri, insan gastrointestinal kanalında bulunur. İnsan vücudu; yıllar süren ortak gelişimden sonra, bağırsak bakterileri ile karşılıklı yarar sağlayan simbiyotik bir hâle gelmiştir. Bağırsak bakterileri esas olarak; Firmikutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinomycetes, Verrucomicrobia ve Fusobacteria olarak altı ana filum içerir; Bacteroidetes ve Firmicutes baskın olan floralar^{1,2}.

Son yıllarda mikrobiyom ve mikrobiyota terimleri sıklıkla kullanılmaktadır. Mikrobiyota; insanlarla birlikte yaşayan özel türlerin tamamını, mikrobiyom ise insanlarla kommensal olarak yaşayan mikroorganizmaların taşıdıkları genleri ifade etmektedir^{3,4}.

İnsan vücuduyla simbiyotik olan mikrobiyota organizmaları, karmaşık bir mikro-ekolojik sistemi oluşturur ve bağırsak mikroorganizması popülasyonunun miktarı ve kalitesindeki bir değişiklik, bağırsak bariyer işlevini etkileyebilir, toksik maddelerin salgılanmasını artırıp insan vücuduna faydalı maddelerin salgılanması azaltabilir; enteral ve diğer hastalıklara yol açabilir¹.

Özellikle yaş ve beslenme, bağırsak mikrobiyolojisi üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir ve sayısız insan ve hayvan çalışması, farklı diyetlerin mikrobiyotada önemli bir değişikliğe neden olabileceğini göstermiştir. Enfeksiyon ve hastalık, aynı zamanda, konağın normal bağırsak florası

da daha yüksek düzeyde Akkermansia muciniphila ve Acinetobacter calcoaceticus ve daha düşük miktarda Parabacterioides distatonis olduğu bulunmuştur. Parabacterioides distatonis ile kolonize edilmiş farelerde, daha yüksek seviyelerde Treg lenfositlerin gözlenmesi ve koruyucu rolü olduğu hipotezini ortaya çıkarmıştır⁵⁸.

Hem sağlık hem de hastalık sürecinde, bağırsak mikrobiyotasının konak üzerindeki etkileri son zamanlarda üzerinde çokça çalışılan konulardandır. Bağırsak mikroorganizmalarının bileşimindeki ve miktarındaki bozukluklar, hem ESS'ni hem de MSS'ni etkileyebilir. Bağırsak-beyin arasındaki bu iki yönlü iletişim; AH, PH ve MS gibi pekçok nörolojik hastalıkta rol oynamaktadır. Geçmiş yıllarda yapılan geniş kapsamlı araştırmalara rağmen nörodejeneratif hastalıkların patolojik süreci ve progresyonlarını önleyici etkin tedaviler, büyük oranda bilinmemektedir. Bağırsak-beyin aksı ve nörodejenerasyon arasındaki ilişkinin açıklığa kavuşması; prebiyotikler, probiyotikler ve diyet müdahaleleri, fekal transplantasyon gibi tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından önem arz etmektedir⁵⁹.

Kaynaklar

1. Zhu X, Han Y, Du J, Liu R, Jin K, Yi W. Microbiota-gut-brain axis and the central nervous system. *Oncotarget*. 2017 May 10;8(32):53829-53838.
2. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, Gill SR, Nelson KE, Relman DA. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005; 308:1635-1638.
3. Yılmaz K, Altundiş M. Sindirim sistemi mikrobiyotası ve fekal transplantasyon. *Nobel Med* 2017; 13(1): 9-15.
4. Xu Z, Knight R. Dietary effects on human gut microbiome diversity. *Br J Nutr* 2015; 113: 1-5.
5. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez- Bello MG, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Baldassano RN, Anokhin AP, Heath AC, Warner B, Reeder J, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012; 486:222-227.
6. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, Ling AV, Devlin AS, Varma Y, Fischbach MA, Biddinger SB, Dutton RJ, Turnbaugh PJ. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014; 505:559-563.
7. O'Mahony SM, Felice VD, Nally K, Savignac HM, Claesson MJ, Scully P, Woznicki J, Hyland NP, Shanahan F, Quigley EM, Marchesi JR, O'Toole PW, Dinan TG, et al. Disturbance of the gut microbiota in early-life selectively affects visceral pain in adulthood without impacting cognitive or anxiety-related behaviors in male rats. *Neuroscience*. 2014; 277:885-901.
8. Yalçın S.S, Kanatlı M.Ç. İntestinal mikrobiyotaya transplantasyonu; neden, kime, nasıl?. *Pamukkale Medical Journal* 2015;8(1):148-54.
9. Smits LP, Bouter KE, de Vos WM, Borody TJ, Nieuwdorp M. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation. *Gastroenterology* 2013;145:946-953.
10. Mandal RS, Saha S, Das S (2015) Metagenomic surveys of gut microbiota. *Genom Proteom Bioinform* 13:148-158.
11. Friedland RP (2015) Mechanisms of molecular mimicry involving the microbiota in neurodegeneration. *J Alzheimers Dis* 45:349-362.
12. Westfall S, Lomis N, Kahouli I, Dia SY, Singh SP, Prakash S. Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: deciphering the gut brain axis. *Cell Mol Life Sci*. 2017 Jun 22.
13. Mulak A, Bonaz B. Irritable bowel syndrome: a model of the brain-gut interactions. *Med Sci Monit*. 2004; 10:RA55-62.
14. Forsythe P, Bienenstock J, Kunze WA. Vagal pathways for microbiome-brain-gut axis communication. *Adv Exp Med Biol*. 2014; 817:115-133.
15. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, Bienenstock J, Cryan JF. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108:16050-16055.
16. Forsythe P, Bienenstock J. Immunomodulation by commensal and probiotic bacteria. *Immunol Invest*. 2010; 39:429-448.

17. Erny D, Hrade de Angelis AL, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E, Keren-Shaul H, Mhlahkoi T, Jakobshagen K, Buch T, Schwierzeck V, Utermohlen O, Chun E, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci.* 2015; 18:965-977.
18. Barrett E, Ross RP, O'Toole PW, Fitzgerald GF, Stanton C. gamma-Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol.* 2012; 113:411-417.
19. Zhao C, Deng W, Gage FH. Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. *Cell.* 2008; 132:645-660.
20. Luczynski P, McVey Neufeld K-A, Oriach CS et al (2016) Growing up in a bubble: using germ-free animals to assess the influence of the gut microbiota on brain and behavior. *Int J Neuropsychopharmacol* 19(8):234-248.
21. Houlden A, Goldrick M, Brough D et al (2016) Brain injury induces specific changes in the caecal microbiota of mice via altered autonomic activity and mucoprotein production. *Brain Behav Immun* 57:10-20.
22. Zhu X, Li B, Lou P. et al. (2021) The relationship between the gut microbiome and neurodegenerative diseases. *Oct;37(10):1510-1522.Doi:10.1007/s12264-021-00730-8.*
23. Catanzaro R, Anzalone MG, Calabrese F et al (2014) The gut microbiota and its correlations with the central nervous system disorders. *Panminerva Med* 57(3):127-143.
24. Jyothi HJ, Vidyadhara DJ, Mahadevan A et al (2015) Aging causes morphological alterations in astrocytes and microglia in human substantia nigra pars compacta. *Neurobiol Aging* 36:3321-3333.
25. Sampson TR, Debelius JW, Thron T et al (2016) Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease. *Cell* 167(1469-1480):e12.
26. Tse JKY. (2017) Gut microbiota, nitric oxide, and microglia as prerequisites for neurodegenerative disorders. *ACS Chem Neurosci.* Jul 19;8(7):1438-1447.
27. Murphy MP (2009) How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem J* 417:1-13.
28. Mitsuma T, Odajima H, Momiyama Z et al (2008) Enhancement of gene expression by a peptide p(CHWPR) produced by *Bifidobacterium lactis* BB-12. *Microbiol Immunol* 52:144-155.
29. Zhu X, Raina AK, Lee H-G et al (2004) Oxidative stress signaling in Alzheimer's disease. *Brain Res* 1000:32-39.
30. Franceschi C, Campisi J (2014) Chronic inflammation (inflamm-aging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 69(Suppl 1):S4-S9.
31. Jiang C, Li G, Huang P, Liu Z, Zhao B. The gut microbiota and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2017;58(1):1-15.
32. Knopman DS. Alzheimer disease: Preclinical Alzheimer disease - the new frontier. *Nat Rev Neurol.* 2016 Nov;12(11):620-621.
33. Rashad Alkasir, Jing Li, Xudong Li, Miao Jin, and Baoli Zhu. Human gut microbiota: the links with dementia development. *Protein Cell.* 2017 Feb; 8(2): 90-102.
34. Bruce-Keller AJ, Salbaum JM, Luo M, Blanchard Et, Taylor CM, Welsh DA, Berthoud HR. Obese-type gut microbiota induce neurobehavioral changes in the absence of obesity. *Biol Psychiatry.* 2015; 77:607-615.
35. Zhang R, Miller RG, Gascon R, Champion S, Katz J, Lancero M, Narvaez A, Honrada R, Ruvalcaba D, McGrath MS. Circulating endotoxin and systemic immune activation in sporadic amyotrophic lateral sclerosis (sALS). *J Neuroimmunol.* 2009; 206:121-124.
36. Hill JM, Lukiw WJ. Microbial-generated amyloids and Alzheimer's disease (AD). *Front Aging Neurosci.* 2015; 7:9.
37. Cirrito JR, Disabato BM, Restivo JL, Verges DK, Goebel WD, Sathyan A, Hayreh D, D'Angelo G, Benzinger T, Yoon H, Kim J, Morris JC, Mintun MA, Sheline YI. Serotonin signaling is associated with lower amyloid- beta levels and plaques in transgenic mice and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011; 108:14968-14973.
38. Bairam D, Sha S, Rolhion N. Et al. (2022) Microbiota in neuroinflammation and synaptic dysfunction: a focus on Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener.* Mar 5;17(1):19.
39. Moustafa SA, Mohammed S, Dawood A. et al. (2021) Gut brain axis: an insight into microbiota role in Parkinson's disease. *Metabolic Brain Disease* 36:1545-1557.
40. Houser MC, Tansey MG. The gut-brain axis: is intestinal inflammation a silent driver of Parkinson's disease pathogenesis? *NPJ Parkinsons Dis.* 2017 Jan 11;3:3.
41. Pereira P.A.B, Aho V.T.E, Paulin L, Pekkonen E, Auvinen P, Scheperjans F. Oral and nasal microbiota in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 2017;38:61-7.
42. Rocha, N. P., de Miranda, A. S. & Teixeira, A. L. Insights into Neuroinflammation in Parkinson's Disease: From Biomarkers to Anti-Inflammatory Based Therapies. *Biomed. Res. Int.* 2015, 628192 (2015).

43. Kelly, L. P. et al. Progression of intestinal permeability changes and alpha-synuclein expression in a mouse model of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 29, 999-1009 (2014).
44. Devos, D. et al. Colonic inflammation in Parkinson's disease. *Neurobiol. Dis.* 50, 42-48 (2013).
45. Bu, X. L. et al. The association between infectious burden and Parkinson's disease: a case-control study. *Parkinsonism. Relat. Disord.* 21, 877-881 (2015).
46. Lindqvist, D. et al. Nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease correlations with inflammatory cytokines in serum. *PLoS ONE* 7, e47387 (2012).
47. Lema Tome, C. M. et al. Inflammation and alpha-synuclein's prion-like behavior in Parkinson's disease--is there a link?. *Mol. Neurobiol.* 47, 561-574 (2013).
48. Holmqvist, S. et al. Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats. *Acta Neuropathol.* 128, 805-820 (2014).
49. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, et al. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 1998; 338(5), 278-285.
50. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol* 2009;27:485-517.
51. Amedei A, Prisco D, D'Elios MM. Multiple sclerosis: the role of cytokines in pathogenesis and in therapies. *Int J Mol Sci* 2012;13:13438-13460.
52. Sato W, Yamamura T. Multiple sclerosis: Possibility of a gut environment-induced disease, *Neurochem Int.* 2019 May 30:104475.
53. Grenham S, Clarke G, Cryan JF, Dinan TG. Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front Physiol* 2011; 2: 94.
54. Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota. *J Clin Invest* 2015; 125: 926-938.
55. Castillo-Álvarez F, Marzo-Sola ME, Disease of the holobiont, the example of multiple sclerosis, *Med Clin (Barc).* 2019 Feb 15;152(4):147-153.
56. Jangi S, Gandhi R, Cox LM, et al. Alterations of the human microbiome in multiple sclerosis. *Nat Commun.* 2016;7:12015.
57. Berer K, Gerdes LA, Cekanaviciute E, et al. Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalitis in mice. *Proc.Natl Acad Sci U S A* 2017;114:10713-10718.
58. Cekanaviciute E, Yoo BB, Runia TF, et al. Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017; 114:10713-10718.
59. Alagöz A. Mikrobiyota ve Nörodejenerasyon. *J Biotechnology and Strategic Health Res.* 2017;1:112-115.

Nöromusküler Kavşak Bozuklukları

Nöromusküler kavşak, motor sinir terminalinden kas lifine elektriksel sinyali taşıyan kimyasal bir sinaptir. Presinaptik terminalin depolarizasyonundan sonra, presinaptik terminalden asetilkolin molekülleri sinaptik aralığa dökülür ve postsinaptik membranda asetilkolin reseptörlerine bağlanarak lokal bir son plak potansiyeli oluşturur. Eğer bu son plak potansiyeli eşiği geçerse, membran boyunca yayılan bir aksiyon potansiyeli ve böylece kas kontraksiyonu oluşur.

Normalde kas membranında, güvenlik faktörü olarak, eşikten daha fazla bir depolarizasyon oluşur. Nöromusküler bileşke bozukluklarının hepsinde temel sorun, değişik nedenlerle bu güvenlik faktörünün azalmış olmasıdır.

Nöromusküler kavşağın presinaptik, sinaptik ve postsinaptik bölümlerini etkileyen bozukluklar, edinsel otoimmün veya toksik süreçlerin yanı sıra bir grup genetik mutasyonlar sonucu da oluşabilir. Nöromusküler kavşakta geçiş bozukluğuna yol açan edinsel bozuklukların çoğu otoimmün doğadadır.

Nöromusküler kavşak bozukluğu olan hastaların büyük çoğunluğunda ya Miyastenia Gravis (MG) ya da Lambert-Eaton Miyastenik Sendromu vardır. Bu iki hastalık da nöromusküler kavşakta kritik rolü olan iyon kanallarına karşı otoantikörlerin oluşumu ile karakterizedir.

Bu bölümde, nöromusküler kavşak hastalıklarında mikrobiyota ilişkisi incelenecektir. Şu ana kadar literatürde nöromusküler kavşak bozuklukları ile ilgili mikrobiyota çalışmaları henüz MG ile sınırlı bulunmaktadır.

Miyastenia Gravis

Nöromusküler bozukluklarının en büyük grubunu MG temsil eder ve prevalansı yaklaşık 10.000'de 1'dir, kadınlar erkeklerden yaklaşık iki kat daha sık etkilenirler.¹ MG, hareketle artan kas güçsüzlüğü (bitkinliği) ile karakterize, öncelikle okülobulber kasları tutan, postsinaptik yerleşimli nikotinik asetilkolin reseptörlerinin (AChR) hedef alındığı otoimmün kökenli bir hastalıktır. Normal bir nöromusküler iletim, presinaptik sinir terminalinden salınan asetilkolinin postsinaptik yerleşimli asetilkolin reseptörü ile birleşmesi sonucu sağlanır. Antikörler, bu iletimin gerçekleşmesini engelleyerek hastalığa neden olurlar.

Kaynaklar

1. Bodkin C, Pascuzzi RM. Update in the Management of Myasthenia Gravis and Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. *Neurol Clin.* 2021 Feb;39(1):133-146.
2. Jayam Truth A., Dabi A., Solieman N., Kurukumbi M., Kalyanam J. Myasthenia gravis: A review. *Autoimmune Dis.* 2012;2012:874680. doi: 10.1155/2012/874680.
3. Christadoss P., Goluszko E. Treatment of experimental autoimmune myasthenia gravis with recombinant human tumor necrosis factor receptor Fc protein. *J. Neuroimmunol.* 2002;122:186-190. doi: 10.1016/S0165-5728(01)00473-8.
4. Feferman T., Maiti P.K., Berrih-Aknin S., Bismuth J., Bidault J., Fuchs S., Souroujon M.C. Overexpression of IFN-induced protein 10 and its receptor CXCR3 in myasthenia gravis. *J. Immunol.* 2005;174:5324-5331. doi: 10.4049/jimmunol.174.9.5324.
5. Shi F.-D., Wang H.-B., Li H., Hong S., Taniguchi M., Link H., Van Kaer L., Ljunggren H.-G. Natural killer cells determine the outcome of B cell-mediated autoimmunity. *Nat. Immunol.* 2000;1:245-251. doi: 10.1038/79792.
6. Conti-Fine B.M., Milani M., Kaminski H.J. Myasthenia gravis: Past, present, and future. *J. Clin. Investig.* 2006;116:2843-2854. doi: 10.1172/JCI29894.
7. Jander S., Stoll G. Increased serum levels of the interferon- γ -inducing cytokine interleukin-18 in myasthenia gravis. *Neurology.* 2002;59:287-289. doi: 10.1212/WNL.59.2.287.
8. Eymard B. Anticorps dans la myasthenie (Antibodies in myasthenia gravis). *Rev Neurol (Paris).* 2009 Feb;165(2):137-43
9. Meriggioli MN. Myasthenia gravis with anti-acetylcholine receptor antibodies. *Front Neurol Neurosci.* 2009;26:94-108.
10. Monte G, Spagni G, Damato V, Iorio R, Marino M, Evoli A. Acetylcholine receptor antibody positivity rate in ocular myasthenia gravis: a matter of age? *J Neurol.* 2021 May;268(5):1803-1807.
11. Bubuioc AM, Kudebayeva A, Turuspekova S, Lisnic V, Leone MA. The epidemiology of myasthenia gravis. *J Med Life.* 2021 Jan-Mar;14(1):7-16.
12. Avidan N, Le Panse R, Berrih-Aknin S, Miller A. Genetic basis of myasthenia gravis - a comprehensive review. *J Autoimmun.* 2014 Aug;52:146-153.
13. Maggi L, Mantegazza R. Treatment of myasthenia gravis: focus on pyridostigmine. *Clin Drug Invest.* 2011;31:691-701.
14. Sieb JP. Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clin Exp Immunol.* 2014 Mar;175(3):408-418.
15. Jani-Acsadi A, Lisak RP. Myasthenic crisis: guidelines for prevention and treatment. *J Neurol Sci.* 2007;261:127-133.
16. Thomas AM, Segata N. Multiple levels of the unknown in microbiome research. *BMC Biol.* 2019 Jun 12;17(1):48.
17. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, Sogin ML, Jones WJ, Roe BA, Affourtit JP, Egholm M, Henrissat B, Heath AC, Knight R, Gordon JI. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature.* 2009 Jan 22;457(7228):480-484.
18. Tap J, Mondot S, Levenez F, Pelletier E, Caron C, Furet JP, Ugarte E, Muñoz-Tamayo R, Paslier DL, Nalin R, Dore J, Leclerc M. Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core. *Environ Microbiol.* 2009 Oct;11(10):2574-2584.
19. Zheng P., Li Y., Wu J., Zhang H., Huang Y., Tan X., Pan J., Duan J., Liang W., Yin B., et al. Perturbed Microbial Ecology in Myasthenia Gravis: Evidence from the Gut Microbiome and Fecal Metabolome. *Adv. Sci.* 2019;6:1901441. doi: 10.1002/advs.201901441.
20. Qiu D., Xia Z., Jiao X., Deng J., Zhang L., Li J. Altered Gut Microbiota in Myasthenia Gravis. *Front. Microbiol.* 2018;9:2627. doi: 10.3389/fmicb.2018.02627.
21. Atarashi K., Tanoue T., Shima T., Imaoka A., Kuwahara T., Momose Y., Cheng G., Yamasaki S., Saito T., Ohba Y. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species. *Science.* 2011;331:337-341. doi: 10.1126/science.1198469.
22. Cong Y., Feng T., Fujihashi K., Schoeb T.R., Elson C.O. A dominant, coordinated T regulatory cell-IgA response to the intestinal microbiota. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009;106:19256-19261. doi: 10.1073/pnas.0812681106.
23. Kuhn K.A., Stappenbeck T.S. Peripheral education of the immune system by the colonic microbiota. *Semin. Immunol.* 2013;25:364-369. doi: 10.1016/j.smim.2013.10.002.
24. Shin D.S., Jordan A., Basu S., Thomas R.M., Bandyopadhyay S., De Zoeten E.F., Wells A.D., Macian F. Regulatory T cells suppress CD 4⁺ T cells through NFAT-dependent transcriptional mechanisms. *EMBO Rep.* 2014;15:991-999. doi: 10.15252/embr.201338233.

25. Furusawa Y., Obata Y., Fukuda S., Endo T.A., Nakato G., Takahashi D., Nakanishi Y., Uetake C., Kato K., Kato T. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature*. 2013;504:446-450. doi: 10.1038/nature12721.
26. Narushima S., Sugiura Y., Oshima K., Atarashi K., Hattori M., Suematsu M., Honda K. Characterization of the 17 strains of regulatory T cell-inducing human-derived Clostridia. *Gut Microbes*. 2014;5:333-339. doi: 10.4161/gmic.28572.
27. Cummings J., Macfarlane G. The control and consequences of bacterial fermentation in the human colon. *J. Appl. Bacteriol.* 1991;70:443-459. doi: 10.1111/j.1365-2672.1991.tb02739.x.
28. Duncan S.H., Louis P., Flint H.J. Lactate-utilizing bacteria, isolated from human feces, that produce butyrate as a major fermentation product. *Appl. Environ. Microbiol.* 2004;70:5810-5817. doi: 10.1128/AEM.70.10.5810-5817.2004.
29. Maslowski K.M., Vieira A.T., Ng A., Kranich J., Sierro F., Yu D., Schilter H.C., Rolph M.S., Mackay F., Artis D. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature*. 2009;461:1282-1286. doi: 10.1038/nature08530.
30. Atarashi K., Tanoue T., Oshima K., Suda W., Nagano Y., Nishikawa H., Fukuda S., Saito T., Narushima S., Hase K. T reg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature*. 2013;500:232-236. doi: 10.1038/nature12331.
31. Maeda T., Towatari M., Kosugi H., Saito H. Up-regulation of costimulatory/adhesion molecules by histone deacetylase inhibitors in acute myeloid leukemia cells. *Blood J. Am. Soc. Hematol.* 2000;96:3847-3856.
32. Lührs H., Gerke T., Müller J., Melcher R., Schaubert J., Boxberger F., Scheppach W., Menzel T. Butyrate inhibits NF- κ B activation in lamina propria macrophages of patients with ulcerative colitis. *Scand. J. Gastroenterol.* 2002;37:458-466. doi: 10.1080/003655202317316105.
33. Miyake S., Kim S., Suda W., Oshima K., Nakamura M., Matsuoka T., Chihara N., Tomita A., Sato W., Kim S.-W. Dysbiosis in the gut microbiota of patients with multiple sclerosis, with a striking depletion of species belonging to clostridia XIVa and IV clusters. *PLoS ONE*. 2015;10:e0137429. doi: 10.1371/journal.pone.0137429.
34. Kaci G., Lakhdari O., Doré J., Ehrlich S.D., Renault P., Blottière H.M., Delorme C. Inhibition of the NF-kappaB pathway in human intestinal epithelial cells by commensal *Streptococcus salivarius*. *Appl. Environ. Microbiol.* 2011;77:4681-4684. doi: 10.1128/AEM.03021-10.
35. Couvigny B., de Wouters T., Kaci G., Jacouton E., Delorme C., Dore J., Renault P., Blottière H.M., Guédon E., Lapaque N. Commensal *Streptococcus salivarius* modulates PPAR γ transcriptional activity in human intestinal epithelial cells. *PLoS ONE*. 2015;10:e0125371. doi: 10.1371/journal.pone.0125371.
36. Cipolletta D., Feuerer M., Li A., Kamei N., Lee J., Shoelson S.E., Benoist C., Mathis D. PPAR- γ is a major driver of the accumulation and phenotype of adipose tissue Treg cells. *Nature*. 2012;486:549-553. doi: 10.1038/nature11132.
37. Berger J.P. Role of PPAR γ , transcriptional cofactors, and adiponectin in the regulation of nutrient metabolism, adipogenesis and insulin action: View from the chair. *Int. J. Obes.* 2005;29(Suppl. S1):S3-S4. doi: 10.1038/sj.ijo.0802904.
38. Choi J.-M., Bothwell A.L.M. The nuclear receptor PPARs as important regulators of T-cell functions and autoimmune diseases. *Mol. Cells*. 2012;33:217-222. doi: 10.1007/s10059-012-2297-y.
39. Moris G., Arboleya S., Mancabelli L., Milani C., Ventura M., de Los Reyes-Gavilán CG, Gueimonde M. Fecal microbiota profile in a group of myasthenia gravis patients. *Sci Rep*. 2018 Sep 26;8(1):14384.
40. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012 Jun 13;486(7402):207-214.
41. Tan X, Huang Y, Chai T, Zhao X, Li Y, Wu J, Zhang H, Duan J, Liang W, Yin B, Cheng K, Yu G, Zheng P, Xie P. Differential Gut Microbiota and Fecal Metabolites Related With the Clinical Subtypes of Myasthenia Gravis. *Front Microbiol.* 2020 Sep 8;11:564579.
42. Shi J, Yi M, Xie S, Wang Z, Zhang X, Tan X, Tao D, Liu Y, Yang Y. Mendelian randomization study revealed a gut microbiota-neuromuscular junction axis in myasthenia gravis. *Sci Rep*. 2024 Jan 30;14(1):2473.
43. Chen P, Tang X. Gut Microbiota as Regulators of Th17/Treg Balance in Patients With Myasthenia Gravis. *Front Immunol.* 2021 Dec 23;12:803101.
44. He L, Zhong Z, Wen S, Li P, Jiang Q, Liu F. Gut microbiota-derived butyrate restores impaired regulatory T cells in patients with AChR myasthenia gravis via mTOR-mediated autophagy. *Cell Commun Signal.* 2024 Apr 3;22(1):215.
45. Rinaldi E, Consonni A, Guidesi E, Elli M, Mantegazza R, Baggi F. Gut microbiota and probiotics: novel immune system modulators in myasthenia gravis? *Ann N Y Acad Sci.* 2018 Feb;1413(1):49-58.

46. Schirò G, Iacono S, Balistreri CR. The Role of Human Microbiota in Myasthenia Gravis: A Narrative Review. *Neurol Int.* 2023 Mar 10;15(1):392-404.
47. Thye AY, Law JW, Tan LT, Thurairajasingam S, Chan KG, Letchumanan V, Lee LH. Exploring the Gut Microbiome in Myasthenia Gravis. *Nutrients.* 2022 Apr 14;14(8):1647.

BÖLÜM A39 EPILEPSİ VE MİKROBİYOTA

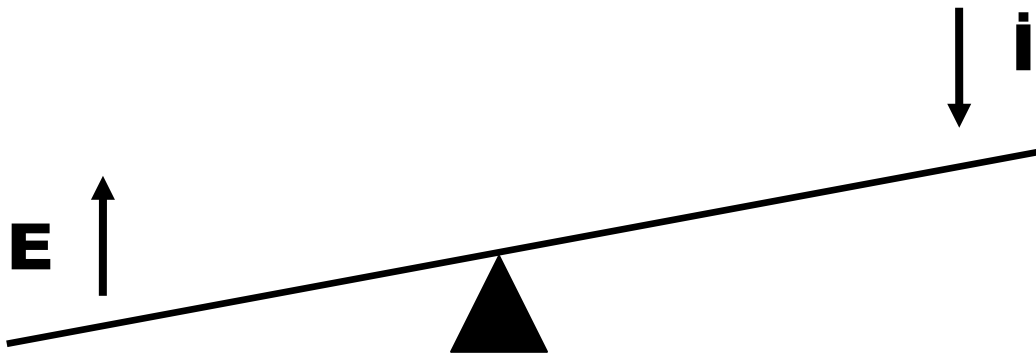
*Arife Derda Yücel Şen
Kürşat Bora Çarman*

Epilepsi Nedir?

Epilepsi tüm dünyada yaygın olarak görülen, kronik nörolojik bir hastalıktır. Epilepsi insidansı 20-70/100.000 arasında değişmektedir. Türkiye’de yapılan bir çalışmada 0-16 yaş arası çocuklarda yapılan bir çalışmada epilepsi prevalansı %0,8 olarak tespit edilmiştir.

Epilepsi esas olarak serebral korteksi etkileyen, tekrarlayan ve provoke edilmemiş epileptik nöbetlere yol açan, hüresel ve moleküler değişikliklerin neden olduğu çeşitli nöbet bozuklukları grubunu kapsar. Altta yatan nedene bakılmaksızın, bir epileptik nöbet eksitator ve inhibitör nörotansmitter olan glutamat ve gamma aminobütirik asit (GABA) arasındaki dengesizlik sonucu oluşur (Şekil 1).

Serebral malformasyon, enfeksiyon, travma, inme ve genetik mutasyonlar epilepside bireysel yatkınlığa katkıda bulunur ancak çoğu epilepsi vakasının kesin nedenleri belirsizliğini korumaktadır.



Şekil 1. Nöbet oluşumunun artmış eksitasyon (E) ve/veya azalmış inhibisyon (İ) sonucu meydana geldiğini gösteren basitleştirilmiş şekil

Epilepsi Etiyopatogenezi ve Mikrobiyota

Her bireyin mikrobiyotasının bir parçası olarak bağırsaklarında yaşayan trilyonlarca bakteriye sahip olduğu tahmin edilmektedir. Gastrointestinal sistemin kalın bağırsağı, mikroorganizmaların büyük çoğunluğuna barınak sağlar. Her insanın tamamen benzersiz bir mikrobiyomu vardır ve

Kaynaklar

1. Fisher RS, Acevedo C, arzymanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55:475-482
2. Badawy RA, Harvey AS, Macdonell RA. Cortical hyperexcitability and epileptogenesis: understanding the mechanisms of epilepsy - part 1. *J Clin Neurosci*. 2009;16(3):355-365. doi:10.1016/j.jocn.2008.08.026
3. Shahab M, Shahab N. Coevolution of the Human Host and Gut Microbiome: Metagenomics of Microbiota. *Cureus*. 2022;14(6):e26310. Published 2022 Jun 24. doi:10.7759/cureus.26310
4. Thursby E, Jhu N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal* 2017; 474:1823-1836
5. Laue HE, Coker MO, Madan JC. The Developing Microbiome From Birth to 3 Years: The Gut-Brain Axis and Neurodevelopmental Outcomes. *Front Pediatr*. 2022 Mar 7;10:815885. doi: 10.3389/fped.2022.815885.
6. Dong L, Zheng Q, Cheng Y, et al. Gut Microbial Characteristics of Adult Patients With Epilepsy. *Front Neurosci*. 2022;16:803538. Published 2022 Feb 16. doi:10.3389/fnins.2022.803538
7. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol*. 2004;558:263-75
8. Medel-Matus JS, Shin D, Dorfman E, Sankar R, Mazarati A. Facilitation of kindling epileptogenesis by chronic stress may be mediated by intestinal microbiome. *Epilepsia Open*. 2018;3:290-294
9. He Z, Cui BT, Zhang T, Li P, Long CY, Ji GZ et al. Fecal microbiota transplantation cured epilepsy in a case with Crohn's disease: The first report. *World J Gastroenterol*. 2017;23:3565-3568
10. Braakman HMH, van Ingen J. Can epilepsy be treated by antibiotics? *J Neurol*. 2018;265:1934-1936
11. Şafak B, Altunan B, Topçu B, Eren Topkaya A. The gut microbiome in epilepsy. *Microb Pathog*. 2020;139:103853. doi:10.1016/j.micpath.2019.103853
12. Peng A, Qiu X, Lai W, Li W, Zhang L, Zhu X et al. Altered composition of the gut microbiome in patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Res*. 2018;147:102-107.
13. Lee H, Lee S, Lee DH, Kim DW. A comparison of the gut microbiota among adult patients with drug-responsive and drug-resistant epilepsy: An exploratory study. *Epilepsy Res*. 2021;172:106601. doi:10.1016/j.epilepsyres.2021.106601
14. Xie G, Zhou Q, Qiu CZ, Dai WK, Wang HP, Li YH et al. Ketogenic diet poses a significant effect on imbalanced gut microbiota in infants with refractory epilepsy. *World J Gastroenterol*. 2017;23:6164-6171
15. Gong SZ, Qiu J, Wu LW, Tan LH. Change in intestinal flora after treatment in children with focal epilepsy. 局灶性癫痫患儿治疗前后肠道菌群的变化及意义. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2022;24(3):290-296. doi:10.7499/j.issn.1008-8830.2109134
16. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:500-506
17. Lambrechts DAJE, de Kinderen RJA, Vles JSH, de Louw AJA, Aldenkamp AP, Majoie HJM. A randomized controlled trial of ketogenic diet in refractory childhood epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2017; 231-239
18. Olson CA, Vuong HE, Yano JM, Liang QY, Nussbaum DJ, Hsiao EY. The Gut Microbiota Mediates the Anti-Seizure Effects of the Ketogenic Diet. *Cell*. 2018;173:1728-1741
19. Miljanovic N, Potschka H. The impact of Scn1a deficiency and ketogenic diet on the intestinal microbiome: A study in a genetic Dravet mouse model. *Epilepsy Res*. 2021;178:106826. doi:10.1016/j.epilepsyres.2021.106826
20. Zhang Y, Zhou S, Zhou Y, Yu L, Zhang L, Wang Y. Altered gut microbiome composition in children with refractory epilepsy after ketogenic diet. *Epilepsy Res*. 2018;145:163-168
21. Gómez-Eguílaz M, Ramón-Traperó JL, Pérez-Martínez L, Blanco JR. The beneficial effect of probiotics as a supplementary treatment in drug-resistant epilepsy: a pilot study. *Benef Microbes*. 2018;9(6):875-881
22. Mu C, Nikpoor N, Tompkins TA, et al. Targeted gut microbiota manipulation attenuates seizures in a model of infantile spasms syndrome. *JCI Insight*. 2022;7(12):e158521. Published 2022 Jun 22. doi:10.1172/jci.insight.158521
23. Dahlin M, Prast-Nielsen S. The gut microbiome and epilepsy. *EBioMedicine*. 2019;44:741-746

Otizm Spektrum Bozuklukları (OSB) sosyal iletişim ve etkileşim sorunları, tekrarlayan ve sınırlı ilgi alanları ve davranışlarla kendini gösteren nörogelişimsel bir bozukluktur¹. Tüm dünyadaki prevalansının yaklaşık olarak %1,5 civarında olduğu tahmin edilmektedir² ve bilinmeyen nedenlerle görülme sıklığının zamanla arttığı düşünülmektedir³. Erkeklerde kızlara göre 4 kat daha fazla görülmektedir⁴. OSB etiolojisinde çevresel ve genetik birçok faktörün etkili olduğu düşünülmektedir⁵. OSB semptomları üzerinde yeterince etkinliği kanıtlanmış bir tedavi de bulunmamaktadır. Semptomları hedef alan davranışsal ve eğitimsel yöntemler tedavinin temelini oluşturmaktadır. Eşlik eden sorunlara yönelik ilaç tedavilerinin ise kullanım alanları sınırlıdır⁶.

Mikrobiyotanın insan fizyolojisini etkilediği uzun süredir düşünülmekteydi. Son yıllarda gelişen teknoloji ve tetkik yöntemleri ile birlikte bu ilişkinin değerlendirilmesi mümkün hâle gelmiştir. Bu alanda elde edilen sonuçlarla mikrobiyota; konağın metabolizması, bağışıklık sistemi ve davranışında önemli etkileri olan bir faktör olarak kabul edilmektedir⁷.

Otizm Spektrum Bozukluklarının multifaktöryel bir etiolojisinin olduğu bildirilmektedir. Son yıllarda ortaya çıkan kanıtlar çevresel faktörlerin OSB etiolojisinde tahmin edilenden çok daha fazla etkili olduğunu göstermektedir⁸. Perinatal enfeksiyonlar, hastane yatışı ve erken antibiyotik maruziyeti gibi OSB’de potansiyel risk faktörleri mikrobiyota ile ilişkilendirilmiştir⁹. OSB tanısı alan çocuklarda gastrointestinal semptomların çok fazla olması ve bu semptomların hastalık semptomları ile korelasyon göstermesi de dikkatin bu alana yoğunlaşmasına neden olmuştur¹⁰. Bunun OSB ile birlikte görülen bir durum mu olduğu ya da bir neden mi olduğu henüz bilinmemektedir. Mikrobiyotadaki değişikliklerin OSB’de davranışsal sorunların gelişmesinde önemli bir rolü olduğu ileri sürülmektedir. Ancak bunun hangi mekanizmalarla gerçekleştiği, hangi moleküllerin anne karnında ve doğumdan sonra beyin gelişimini olumsuz etkilediği yeterince bilinmemektedir¹¹.

Gelişimsel Süreçte Mikrobiyota

Gebelik döneminde fetüsün büyük oranda steril bir ortamda olduğu ve doğumla birlikte mikrobiyotanın kolonize olmaya başladığı kabul edilmektedir. Ancak mikrobiyotanın insan yavrusu üzerine ilk etkileri prenatal dönemde başlar. Çünkü hamilelik sürecinde fetüs annenin mikrobiyotasındaki mikrobiyal ürünlere ve metabolitlere maruz kalmaktadır⁷. Annenin mikrobiyota özelliklerinin

Mikrobiyotada değişim sağlamayı hedefleyen tedavilerle yapılan ilk çalışma sonuçları OSB’de sık görülen gastrointestinal semptomlar ve davranışsal sorunlar üzerine faydalarının olabileceğini düşündürmüştür. Bu alanda yapılmış tedavi çalışmalarının çoğunluğunun çok küçük örneklemlerde yapılması, kullanılan tedavilerin içeriği ve süresi ile ilgili standartlarının olmaması, çalışmalarda tedavilerin uzun dönem etkilerinin ve yan etkilerinin değerlendirilmemesi gibi çok önemli kısıtlılıkları bulunmaktadır. Mevcut alışma bulgularıyla bu tedavilerin OSB temel semptomları üzerinde olumlu etkilerinin olduğunu söylemek ya da bir tedavi seçeneği olarak sunmak mümkün değildir.

Kaynaklar

1. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-V. Washington, D.C., American Psychiatric Association, 2013.
2. Lyall K, Croen L, Daniels J, et al. The Changing Epidemiology of Autism Spectrum Disorders. *Annu Rev Public Health*. 2017; 38: 81-102.
3. Kałuźna-Czaplińska J, Źurawicz E, Jzwick-Pruska J. Focus on the Social Aspect of Autism. *J Autism Dev Disord*. 2018; 48(5), 1861-1867.
4. Werling DM, Geschwind DH. Sex differences in autism spectrum disorders. *Curr Opin Neurol*. 2013; 26(2): 146-153.
5. Risch N, Hoffmann TJ, Anderson M, et al. Familial recurrence of autism spectrum disorder: evaluating genetic and environmental contributions. *Am J Psychiatry*. 2014; 171(11): 1206-1213.
6. Masi A, DeMayo MM, Glozier N, et al. An Overview of Autism Spectrum Disorder, Heterogeneity and Treatment Options. *Neuroscience bulletin*. 2017; 33(2): 183-193.
7. Heiss CN, Olofsson LE. The role of the gut microbiota in development, function and disorders of the central nervous system and the enteric nervous system. *J Neuroendocrinol*. 2019; 31(5): 2684.
8. Fattorusso A, Di Genova L, Dell’Isola GB, et al. Autism spectrum disorders and the gut microbiota. *Nutrients*. 2019;11(3): 521.
9. Erny D, Hrabě de Angelis AL, Prinz M. Communicating systems in the body: how microbiota and microglia cooperate. *Immunology*. 2017; 150(1): 7-15.
10. Hologue C, Newill C, Lee LC, et al. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: A review of the literature on ascertainment and prevalence. *Autism Res*. 2018; 11(1): 24-36.
11. Pulikkan J, Mazumder A, Grace T. Role of the gut microbiome in autism spectrum disorders. *Adv Exp Med Biol*. 2019; 1118: 253-269.
12. Thion MS, Low D, Silvin A, et al. Microbiome influences prenatal and adult microglia in a sex-specific manner. *Cell*. 2018;172: 516.
13. Ferretti P, Pasolli E, Tett A, et al. Mother-to-infant microbial transmission from different body sites shapes the developing infant gut microbiome. *Cell Host Microbe*. 2018; 24:135.
14. David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014; 505: 559-563.
15. Xu Z, Knight R. Dietary effects on human gut microbiome diversity. *Br J Nutr*. 2015; 113: 1-5.
16. Parracho HM, Bingham MO, Gibson GR, et al. Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. *J Med Microbiol*. 2005; 54:987-991.
17. Finegold SM. *Desulfovibrio* species are potentially important in regressive autism. *Med Hypotheses*. 2011; 77: 270-274.
18. Tomova A, Husarova V, Lakatosova S, et al. Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia. *Physiol. Behav*. 2015;138:179-187.
19. Williams BL, Hornig M, Parekh T, et al. Application of novel PCR-based methods for detection, quantitation, and phylogenetic characterization of *Sutterella* species in intestinal biopsy samples from children with autism and gastrointestinal disturbances. *MBio*. 2012; 3(1): e00261-11.
20. Wang L, Christophersen CT, Sorich MJ, et al. Increased abundance of *Sutterella* spp. and *Ruminococcus torques* in feces of children with autism spectrum disorder. *Mol Autism*. 2013; 4(1): 42.
21. Kang DW, Park JG, Ilhan ZE, et al. Reduced incidence of Prevotella and other fermenters in intestinal micro- lora of autistic children. *PLoS One*, 2013; 8(7): e68322.

22. Ding HT, Taur Y, Walkup JT. Gut microbiota and autism: key concepts and findings. *J Autism Dev Disord.* 2017; 47(2): 480-489.
23. Finegold SM, Molitoris D, Song Y. Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism. *Clin Infect Dis.* 2002; 35:6-16.
24. Song Y, Liu C, Finegold SM. Real-time PCR quantitation of clostridia in feces of autistic children. *Appl Environ Microbiol.* 2004; 70: 6459-6465.
25. Raymond F, Ouameur AA, Deraspe M. The initial state of the human gut microbiome determines its reshaping by antibiotics. *ISME J.* 2016; 10: 707-720.
26. Li G, Yang M, Zhou K. Diversity of duodenal and rectal microbiota in biopsy tissues and luminal contents in healthy volunteers. *J Microbiol Biotechnol.* 2015; 25:1136-1145.
27. Atarashi K, Tanoue T, Ando M. Th17 cell induction by adhesion of microbes to intestinal epithelial cells. *Cell.* 2015;163: 367-380.
28. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell.* 2015; 161(2): 264-276.
29. Frye RE, Rossignol DA. Identification and Treatment of Pathophysiological Comorbidities of Autism Spectrum Disorder to Achieve Optimal Outcomes. *Clin Med Insights Pediatr.* 2016; 10:43-56.
30. Gorrindo P, Williams KC, Lee EB, et al. Gastrointestinal dysfunction in autism: parental report, clinical evaluation, and associated factors. *Autism Res.* 2012; 5(2): 101-108.
31. Marler S, Ferguson BJ, Lee EB, et al. Association of Rigid-Compulsive Behavior with Functional Constipation in Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord.* 2017; 47(6): 1673-1681.
32. de Magistris L, Familiari V, Pascotto A, et al. Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. *J Pediatr Gastr Nutr.* 2010; 51(4): 418-424.
33. Fetisov SO, Averina OV, Danilenko VN. Neuropeptides in the microbiota-brain axis and feeding behavior in autism spectrum disorder. *Nutrition.* 2018.
34. Kałużna-Czaplińska J, Błaszczak S. The level of arabinitol in autistic children after probiotic therapy. *Nutrition.* 2012; 28: 124-126.
35. Whiteley P, Shattock P, Knivsberg AM, et al. Gluten and casein-free dietary intervention for autism spectrum conditions. *Front Hum Neurosci.* 2013; 6: 344.
36. Klingelhofer L, Reichmann H. Pathogenesis of Parkinson disease the gut-brain axis and environmental factors. *Nat Rev Neurol.* 2015; 11(11): 625-636.
37. Foster JA, Neufeld KA. Gut-brain axis: How the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci.* 2013; 36: 305-312.
38. Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota. *J Clin Invest.* 2015; 125(3): 926-938.
39. Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci.* 2011; 108: 3047-3052.
40. Clarke G, Grenham S, Scully P, et al. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry.* 2013; 18: 666-673.
41. Ogbonnaya ES, Clarke G, Shanahan F, et al. Adult hippocampal neurogenesis is regulated by the microbiome. *Biol Psychiatry.* 2015; 78: e7-9.
42. Hoban AE, Stilling RM, Ryan FJ, et al. Regulation of prefrontal cortex myelination by the microbiota. *Transl Psychiatry.* 2016; 6: 774.
43. Donia MS, Fischbach MA. Small molecules from the human microbiota. *Science.* 2015; 349(6246): 1254766.
44. Liu S, da Cunha AP, Rezende RM, et al. The host shapes the gut microbiota via fecal microRNA. *Cell Host Microbe.* 2016; 19: 32-43.
45. Sahley TL, Panksepp J. Brain opioids and autism: an updated analysis of possible linkages. *J Autism Dev Disord.* 1987; 17(2): 201-216.
46. Cani PD, Plovier H, Van Hul M, et al. Endocannabinoids at the crossroads between the gut microbiota and host metabolism. *Nat Rev Endocrinol.* 2016; 12: 133-143.
47. Rousseaux C, Thuru X, Gelot A, et al. Lactobacillus acidophilus modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nat Med.* 2007;13: 35-37.
48. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science.* 2012; 336:1262-1267.

51. Erny D, Hrabě de Angelis AL, Jaitin D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci.* 2015; 18: 965-977.
52. Breton J, Tennoune N, Lucas N, et al. Gut commensal *E. coli* proteins activate host satiety pathways following nutrient-induced bacterial growth. *Cell Metab.* 2016; 23: 324-334.
53. Gaspar P, Cases O, Maroteaux L. The developmental role of serotonin: news from mouse molecular genetics. *Nat Rev Neurosci.* 2003; 4(12): 1002-1012.
54. Israelyan N, Margolis KG. Reprint of: Serotonin as a link between the gut-brain-microbiome axis in autism spectrum disorders. *Pharmacol res.* 2019; 140: 115-120.
55. Gabriele S, Sacco R, Persico AM. Blood serotonin levels in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014; 24(6): 919-929.
56. Marler S, Ferguson BJ, Lee EB, et al. Brief Report: Whole Blood Serotonin Levels and Gastrointestinal Symptoms in Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord.* 2016; 46(3): 1124-1130.
57. Wikoff WR, Anfora AT, Liu J, Schultz PG, et al. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proc Natl Acad Sci.* 2009; 106(10): 3698-3703.
58. Reigstad CS, Salmons CE, Rainey JF, et al. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells. *FASEB J.* 2015; 29(4): 1395-1403.
59. Meyza KZ, Defensor EB, Jensen AL, et al. The BTBR T+ tf/J mouse model for autism spectrum disorders in search of biomarkers. *Behav Brain Res.* 2013; 251: 25-34.
60. Sherwin E, Rea K, Dinan TG, et al. A gut (microbiome) feeling about the brain. *Curr Opin Gastroenterol.* 2016; 32: 96-102.
61. Ghaleiha A, Alikhani R, Kazemi MR, et al. Minocycline as adjunctive treatment to risperidone in children with autistic disorder: A randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2016; 26(9): 784-791.
62. Hajizadeh-Zaker R, Ghajar A, Mesgarpour B, et al. l-Carnosine as an adjunctive therapy to risperidone in children with autistic disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2018; 28(1):74-81.
63. Khalaj M, Saghadzadeh A, Shirazi E, et al. Palmitoylethanolamide as adjunctive therapy for autism: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *J Psychiatr Res.* 2018; 103:104-111.
64. Zhang XC, Shu LQ, Zhao XS, et al. Autism spectrum disorders: autistic phenotypes and complicated mechanisms. *World J Pediatr.* 2019; 15(1): 17-25.
65. Jyonouchi H, Geng L, Streck DL, et al. Children with autism spectrum disorders (ASD) who exhibit chronic gastrointestinal (GI) symptoms and marked fluctuation of behavioral symptoms exhibit distinct innate immune abnormalities and transcriptional profiles of peripheral blood (PB) monocytes. *J Neuroimmunol.* 2011; 238(1-2): 73-80.
66. Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell.* 2013; 155(7): 1451-1463.
67. Furness JB. The enteric nervous system and neurogastroenterology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012; 9: 286-294.
68. Collins J, Borojevic R, Verdu EF, et al. Intestinal microbiota influence the early postnatal development of the enteric nervous system. *Neurogastroenterol Motil.* 2014; 26: 98-107.
69. Kaelberer MM, Buchanan KL, Klein ME, et al. A gut-brain neural circuit for nutrient sensory transduction. *Science.* 2018; 361: pii: eaat5236
70. Atasoy D, Betley JN, Su HH, et al. Deconstruction of a neural circuit for hunger. *Nature.* 2012; 488: 172-177.
71. Poutahidis T, Kearney SM, Levkovich T, et al. Microbial symbionts accelerate wound healing via the neuropeptide hormone oxytocin. *PLoS One.* 2013; 8:78898.
72. Sandler RH, Finegold SM, Bolte ER, et al. Short-term benefit from oral vancomycin treatment of regressive-onset autism. *J child neurol.* 2000; 15(7): 429-435.
73. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14: 491-502.
74. Ng QX, Loke W, Venkatanarayanan N, et al. A Systematic Review of the Role of Prebiotics and Probiotics in Autism Spectrum Disorders. *Medicina.* 2019; 55(5):129.
75. Grimaldi R, Gibson GR, Vulevic J, et al. A prebiotic intervention study in children with autism spectrum disorders (ASDs). *Microbiome.* 2018; 6:133.

76. Sanctuary MR, Kain JN, Chen SY, et al. Pilot study of probiotic/colostrum supplementation on gut function in children with autism and gastrointestinal symptoms. *PLoS one*. 2019; 14(1): e0210064.
77. West R, Roberts E, Sichel LS, et al. Improvements in gastrointestinal symptoms among children with autism spectrum disorder receiving the Delpro® Probiotic and immunomodulator formulation. *J Prob Health*. 2013; 1:102.
78. Shaaban SY, El Gendy YG, Mehanna NS, et al. The role of probiotics in children with autism spectrum disorder: A prospective, open-label study. *Nutr Neurosci*. 2018; 21: 676-681.
79. Parracho HM, Gibson GR, Knott F, et al. A double-blind, placebo-controlled, crossover-designed probiotic feeding study in children diagnosed with autistic spectrum disorders. *Int J Probiotics Prebiotics*. 2010; 5: 69-74.
80. Zhou Y, Xu H, Huang H, et al. Are There Potential Applications of Fecal Microbiota Transplantation beyond Intestinal Disorders? *Biomed Res Int*. 2019.
81. Kang DW, Adams JB, Gregory AC, et al. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome*. 2017; 5(1):10.
82. Romeo MG, Romeo DM, Trovato L, et al. Role of probiotics in the prevention of the enteric colonization by *Candida* in preterm newborns: Incidence of late-onset sepsis and neurological outcome. *J Perinatol*. 2011; 31: 63-69.

BÖLÜM A41

PSİKİYATRİK BOZUKLUKLAR VE MİKROBİYOTA

Ayşe Erdoğan Kaya

Esra Yazıcı

Giriş

Son yıllarda mikrobiyota ve beyin üzerine yapılan araştırmalar barsak mikrobiyotasının barsak-beyin eksenini üzerindeki etkisini ve bunun merkezî sinir sistemi ile ilişkili durumlar ve nöropsikiyatrik bozukluklarda potansiyel rol oynadığını gündeme getirmiştir.¹ Altta yatan biyolojik mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamış olsa da araştırmalar barsak mikrobiyotası ve Santral Sinir Sistemi (SSS) arasında çift yönlü bir etkileşimin olduğunu düşündürmektedir. Bu etkileşim başlıca otonomik, nöroendokrin ve immün yollarla sağlanmaktadır. Bu yollarındaki karşılıklı bilgi akışını ise vagus siniri, SSS sinyalizasyon sistemleri, nörotransmitter ve nörotrofinlerin üretimi-kontrolü sağlamaktadır.²

İnsan ve hayvan çalışmaları sonucunda biriken kanıtlar barsak mikrobiyotasının normal beyin fonksiyonları, anksiyete bozuklukları, depresyon, şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar, yeme bozuklukları ve otizm spektrum bozuklukları üzerinde rol oynadığını göstermektedir.³

Her ne kadar probiyotik formülasyonların ruh sağlığını iyileştirebileceğine dair kanıtlardan 20. yüzyılın başlarından itibaren bahsedilse de, barsak mikrobiyotasının psikiyatrik bozuklukların patofizyolojisindeki rolü ancak DNA/RNA sekanslama teknolojilerindeki ilerlemelerin ardından fark edilmiştir.^{4, 5} Aşağıda ayrıntılandıracağımız ve çoğunluğu prelinik düzeydeki çalışmalar, çeşitli psikiyatrik hastalıklara sahip bireylerden alınan dışkı mikrobiyota örneklerinin, Germ free farelerde denenmesi sonrasında davranışsal ve fizyolojik profillerde değişimler ortaya çıkardığını tutarlı bir şekilde göstermiştir. Bu durum, psikiyatrik bozuklukların, bir biyobelirteç görevi görebilecek mikrobiyal bozulma modeli ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Diğer yandan psikopatolojilerin ortaya çıkmasında mikrobiyota etkisi konusunda elde edilen tutarlı kanıtlara rağmen hastalıklara spesifik mikrobiyom türlerinin belirlenmesine yönelik çalışmalar oldukça yetersizdir. Bu bağlamda kültür temelli ve moleküler temelli mikrobiyom analiz sonuçlarının psikopatolojilere sahip bireylerde araştırılmasına yönelik çalışmalar son yıllarda artış göstermiştir.⁶

Tüm dünyada milyonlarca insanın psikiyatrik hastalıklardan etkilenmesi nedeniyle bu hastalıkların mikrobiyota ile ilişkilendirilmesi büyük bir önem taşımaktadır. Bu bölümde major psikiyatrik

Bipolar Bozukluk ve bağırsak mikrobiyomu arasındaki bağlantıyı ortaya çıkarmak amacıyla 2021 yılında 13 araştırmanın dâhil edildiği sistematik bir derlemenin sonuçlarına göre; Bipolar Bozuklukta sağlıklı kontrol grubuna oranla barsaklarda daha az alfa çeşitlilik tespit edilmiş olup, raporlanan en belirgin taksonomik bulgu, dört çalışmada belirli bir mikroorganizma dalının (Ruminococcaceae familyası, Faecalibacterium cinsi ve Faecalibacterium prausnitzii türü) hasta ve sağlıklı grup arasında barsak mikrobiyotasını ayırt etmesiydi. Bütirat üretimi ile bilinen bu dalın üyeleri, üç çalışmada sağlıklı kontrol grubuna göre Bipolar Bozukluk grubunda düşük miktarda tespit edilmiş ancak dördüncü çalışmada bu bulguların tam tersi elde edilmiştir. Ek olarak, Bacteroides-Prevotella grubu türleri iki çalışmada hasta grupta anlamlı olarak yüksekken, bir çalışmada daha düşük olarak bulunmuştur⁸⁶. Bu derleme ayrıca Faecalibacterium ve Bacteroides bolluğuna göre düşük α -çeşitliliğinin ve disbiyozisin Bipolar Bozukluğa karakterize mikrobiyal özellik olabileceğini düşündürmektedir. Azalan mikrobiyal zenginlik ve bütirat üretimi, aynı zamanda, Bipolar Bozukluğun altında yatan inflamatuvar patofizyolojiye dair kanıtları da beslemektedir.⁸⁶

Birçok veri tabanından güncel yayınları analiz eden sistematik bir derleme bulgularına göre analiz edilen çalışmaların çoğu, bipolar hastalarda sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında bağırsak mikrobiyota bileşiminde genel bir farklılık saptamış ancak bu bulguların tutarlı olmadığını öne sürmüştür. Kontrollerle karşılaştırıldığında bipolar bozuklukta Lactobacillus, Faecalibacterium ve Ruminococcus bolluğundaki farklılıkların en tutarlı kanıtlar olduğu ancak bunların bağırsak-beyin eksenini üzerindeki etkilerinin çelişkili olduğu vurgulanmıştır. Probiyotik takviyesinin hastaların hastaneye yatışlarını azalttığı ve bipolar bozuklukta depresif ve bilişsel sorunlara önemli ölçüde yarar sağlayabileceğini öne sürmüştür.⁸⁷

Sonuç olarak, hem metabolik hem psikiyatrik bozukluklarda barsak sağlığının önemli olduğu artık bilinmektedir. Fakat mikrobiyota konusunda araştırma yapmak metodolojik zorluklar ve araştırmaların mali yükü nedeniyle nispeten güç gibi görünmektedir. Yeni çalışmaların mikrobiyota kompozisyonundaki dinamik değişimleri ve de bunların metabolik etkilerini kombine etmesi daha gerçekçi sonuçlar için yardımcı olacaktır. Mikrobiyom dalgalanmalarının günlük olarak haritalandırılması semptomlardaki dalgalanma ile ilişkilendirilebilirse barsak mikrobiyotasının beden zihin etkileşimine etkisi ortaya çıkabilir. Özetle; ruh sağlığı ve mikrobiyota ilişkisini araştırmak için yeterli neden bulunmakla birlikte klinik uygulamalarda mikrobiyotaya müdahale eden teknikleri kullanmak için daha fazla kanıtı ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Cryan, J.F. and T.G. Dinan, *Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour*. Nature reviews neuroscience, 2012. **13**(10): p. 701.
2. Foster, J.A. and K.-A.M. Neufeld, *Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression*. Trends in neurosciences, 2013. **36**(5): p. 305-312.
3. Rieder, R., et al., *Microbes and mental health: a review*. Brain, behavior, and immunity, 2017. **66**: p. 9-17.
4. ; Available from: www.datawrapper.de.
5. Kelly, J.R., et al., *Transferring the blues: depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat*. Journal of psychiatric research, 2016. **82**: p. 109-118.
6. Di Lodovico, L., et al., *Anorexia nervosa and gut microbiota: A systematic review and quantitative synthesis of pooled microbiological data*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2021. **106**: p. 110114.
7. Pyykkönen, A.-J., et al., *Subjective sleep complaints are associated with insulin resistance in individuals without diabetes: the PPP-Botnia Study*. Diabetes care, 2012. **35**(11): p. 2271-2278.

8. Dinan, T.G. and J.F. Cryan, *Gut-brain axis in 2016: Brain-gut-microbiota axis—mood, metabolism and behaviour*. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2017. **14**(2): p. 69.
9. Furness, J.B., W.A. Kunze, and N. Clerc, II. *The intestine as a sensory organ: neural, endocrine, and immune responses*. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, 1999. **277**(5): p. G922-G928.
10. Drossman, D.A., *Gastrointestinal illness and the biopsychosocial model*. Psychosomatic medicine, 1998. **60**(3): p. 258-267.
11. Vrieze, A., et al., *Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome*. Gastroenterology, 2012. **143**(4): p. 913-916. e7.
12. Ridaura, V.K., et al., *Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice*. Science, 2013. **341**(6150): p. 1241214.
13. Sherwin, E., et al., *May the force be with you: the light and dark sides of the microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatry*. CNS drugs, 2016. **30**(11): p. 1019-1041.
14. Grenham, S., et al., *Brain-gut-microbe communication in health and disease*. Frontiers in physiology, 2011. **2**: p. 94.
15. Wang, X., et al., *Evidences for vagus nerve in maintenance of immune balance and transmission of immune information from gut to brain in STM-infected rats*. World journal of gastroenterology, 2002. **8**(3): p. 540.
16. Forsythe, P. and W.A. Kunze, *Voices from within: gut microbes and the CNS*. Cellular and molecular life sciences, 2013. **70**(1): p. 55-69.
17. Bercik, P., S. Collins, and E. Verdu, *Microbes and the gut-brain axis*. Neurogastroenterology & Motility, 2012. **24**(5): p. 405-413.
18. Higuchi, T., H. Hayashi, and K. Abe, *Exchange of glutamate and gamma-aminobutyrate in a Lactobacillus strain*. Journal of bacteriology, 1997. **179**(10): p. 3362-3364.
19. Molloy, C.A. and P. Manning-Courtney, *Prevalence of chronic gastrointestinal symptoms in children with autism and autistic spectrum disorders*. Autism, 2003. **7**(2): p. 165-171.
20. Mayer, E.A., K. Tillisch, and A. Gupta, *Gut/brain axis and the microbiota*. The Journal of clinical investigation, 2015. **125**(3): p. 926-938.
21. Finegold, S.M., et al., *Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children*. Anaerobe, 2010. **16**(4): p. 444-53.
22. Adams, J.B., et al., *Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism-comparisons to typical children and correlation with autism severity*. BMC gastroenterology, 2011. **11**(1): p. 1-13.
23. Sorboni, S.G., et al., *A comprehensive review on the role of the gut microbiome in human neurological disorders*. Clinical Microbiology Reviews, 2022. **35**(1): p. e00338-20.
24. Kang, D.-W., et al., *Reduced incidence of Prevotella and other fermenters in intestinal microflora of autistic children*. PLoS one, 2013. **8**(7): p. e68322.
25. Sonnenburg, J.L. and F. Bäckhed, *Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism*. Nature, 2016. **535**(7610): p. 56.
26. Kang, D.-W., et al., *Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study*. Microbiome, 2017. **5**(1): p. 10.
27. Hsiao, E.Y., *Immune dysregulation in autism spectrum disorder*. Int Rev Neurobiol, 2013. **113**: p. 269-302.
28. Prosperi, M., et al., *Interventions on Microbiota: Where Do We Stand on a Gut-Brain Link in Autism? A Systematic Review*. Nutrients, 2022. **14**(3): p. 462.
29. Li, H., et al., *Alteration of the gut microbiota profile in children with autism spectrum disorder in China*. Frontiers in Microbiology, 2024. **14**: p. 1326870.
30. Wang, H., et al., *Interaction between XRN2 mutation and gut microbiota on the risks of autism spectrum disorder*. Research in Autism Spectrum Disorders, 2024. **110**: p. 102297.
31. Caputi, V., et al., *Functional contribution of the intestinal microbiome in autism spectrum disorder, attention deficit hyperactivity disorder, and Rett syndrome: a systematic review of pediatric and adult studies*. Frontiers in Neuroscience, 2024. **18**: p. 1341656.
32. Vetulani, J., *Early maternal separation: a rodent model of depression and a prevailing human condition*. Pharmacological reports, 2013. **65**(6): p. 1451-1461.

33. Li, N., et al., *Fecal microbiota transplantation from chronic unpredictable mild stress mice donors affects anxiety-like and depression-like behavior in recipient mice via the gut microbiota-inflammation-brain axis*. *Stress*, 2019. **22**(5): p. 592-602.
34. Sternbach, H. and R. State, *Antibiotics: neuropsychiatric effects and psychotropic interactions*. *Harvard review of psychiatry*, 1997. **5**(4): p. 214-226.
35. Hoban, A.E., et al., *Behavioural and neurochemical consequences of chronic gut microbiota depletion during adulthood in the rat*. *Neuroscience*, 2016. **339**: p. 463-477.
36. Zheng, P., et al., *Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism*. *Molecular psychiatry*, 2016. **21**(6): p. 786.
37. Lin, P., et al., *Prevotella and Klebsiella proportions in fecal microbial communities are potential characteristic parameters for patients with major depressive disorder*. *Journal of affective disorders*, 2017. **207**: p. 300-304.
38. Jiang, H., et al., *Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder*. *Brain, behavior, and immunity*, 2015. **48**: p. 186-194.
39. Naseribafrouei, A., et al., *Correlation between the human fecal microbiota and depression*. *Neurogastroenterology & Motility*, 2014. **26**(8): p. 1155-1162.
40. Aizawa, E., et al., *Possible association of Bifidobacterium and Lactobacillus in the gut microbiota of patients with major depressive disorder*. *Journal of affective disorders*, 2016. **202**: p. 254-257.
41. Sun, L., et al., *Fluoxetine ameliorates dysbiosis in a depression model induced by chronic unpredicted mild stress in mice*. *International journal of medical sciences*, 2019. **16**(9): p. 1260.
42. Maes, M., et al., *Increased IgA and IgM responses against gut commensals in chronic depression: further evidence for increased bacterial translocation or leaky gut*. *Journal of affective disorders*, 2012. **141**(1): p. 55-62.
43. Sanada, K., et al., *Gut microbiota and major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis*. *Journal of Affective Disorders*, 2020. **266**: p. 1-13.
44. Simpson, C.A., et al., *The gut microbiota in anxiety and depression-A systematic review*. *Clinical Psychology Review*, 2021. **83**: p. 101943.
45. Zou, Q., et al., *Alleviating effect of vagus nerve cutting in Salmonella-induced gut infections and anxiety-like behavior via enhancing microbiota-derived GABA*. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2024.
46. Messaoudi, M., et al., *Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in rats and human subjects*. *Br J Nutr*, 2011. **105**(5): p. 755-64.
47. Tillisch, K., et al., *Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity*. *Gastroenterology*, 2013. **144**(7): p. 1394-401, 1401 e1-4.
48. Liu, W.-H., et al., *Alteration of behavior and monoamine levels attributable to Lactobacillus plantarum PS128 in germ-free mice*. *Behavioural brain research*, 2016. **298**: p. 202-209.
49. Ng, Q.X., et al., *A meta-analysis of the use of probiotics to alleviate depressive symptoms*. *Journal of affective disorders*, 2018. **228**: p. 13-19.
50. Goh, K.K., et al., *Effect of probiotics on depressive symptoms: A meta-analysis of human studies*. *Psychiatry Research*, 2019. **282**: p. 112568.
51. Brown, A.S. and E.J. Derkits, *Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies*. *American Journal of Psychiatry*, 2010. **167**(3): p. 261-280.
52. Golofast, B. and K. Vales, *The connection between microbiome and schizophrenia*. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2020. **108**: p. 712-731.
53. Schwarz, E., et al., *Analysis of microbiota in first episode psychosis identifies preliminary associations with symptom severity and treatment response*. *Schizophr Res*, 2018. **192**: p. 398-403.
54. Davey, K.J., et al., *Antipsychotics and the gut microbiome: olanzapine-induced metabolic dysfunction is attenuated by antibiotic administration in the rat*. *Transl Psychiatry*, 2013. **3**: p. e309.
55. Bahr, S.M., et al., *Use of the second-generation antipsychotic, risperidone, and secondary weight gain are associated with an altered gut microbiota in children*. *Transl Psychiatry*, 2015. **5**: p. e652.
56. Morgan, A.P., et al., *The antipsychotic olanzapine interacts with the gut microbiome to cause weight gain in mouse*. *PLoS One*, 2014. **9**(12): p. e115225.

57. Mortensen, P.B., et al., *Toxoplasma gondii* as a risk factor for early-onset schizophrenia: analysis of filter paper blood samples obtained at birth. *Biol Psychiatry*, 2007. **61**(5): p. 688-93.
58. Molloy, M.J., et al., *Intraluminal containment of commensal outgrowth in the gut during infection-induced dysbiosis*. *Cell Host Microbe*, 2013. **14**(3): p. 318-28.
59. Severance, E.G., et al., *Discordant patterns of bacterial translocation markers and implications for innate immune imbalances in schizophrenia*. *Schizophr Res*, 2013. **148**(1-3): p. 130-7.
60. Zheng, P., et al., *The gut microbiome from patients with schizophrenia modulates the glutamate-glutamine-GABA cycle and schizophrenia-relevant behaviors in mice*. *Science advances*, 2019. **5**(2): p. eaau8317.
61. Xu, R., et al., *Altered gut microbiota and mucosal immunity in patients with schizophrenia*. *Brain, behavior, and immunity*, 2020. **85**: p. 120-127.
62. Zhu, F., et al., *Metagenome-wide association of gut microbiome features for schizophrenia*. *Nature communications*, 2020. **11**(1): p. 1-10.
63. Heijtz, R.D., et al., *Normal gut microbiota modulates brain development and behavior*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2011. **108**(7): p. 3047-3052.
64. He, Y., et al., *Gut microbiome and magnetic resonance spectroscopy study of subjects at ultra-high risk for psychosis may support the membrane hypothesis*. *European Psychiatry*, 2018. **53**: p. 37-45.
65. Li, S., et al., *Altered gut microbiota associated with symptom severity in schizophrenia*. *PeerJ*, 2020. **8**: p. e9574.
66. Li, Z., et al., *Alterations of the gut microbiota in patients with schizophrenia*. *Frontiers in Psychiatry*, 2024. **15**: p. 1366311.
67. Davey, K.J., et al., *Gender-dependent consequences of chronic olanzapine in the rat: effects on body weight, inflammatory, metabolic and microbiota parameters*. *Psychopharmacology*, 2012. **221**(1): p. 155-169.
68. Bahr, S., et al., *Use of the second-generation antipsychotic, risperidone, and secondary weight gain are associated with an altered gut microbiota in children*. *Translational psychiatry*, 2015. **5**(10): p. e652-e652.
69. Gorwood, P., et al., *New insights in anorexia nervosa*. *Frontiers in Neuroscience*, 2016. **10**: p. 256.
70. Morita, C., et al., *Gut Dysbiosis in Patients with Anorexia Nervosa*. *PLoS One*, 2015. **10**(12): p. e0145274.
71. Sudo, N., *Possible role of the gut microbiota in the pathogenesis of anorexia nervosa*. *Biopsychosoc Med*, 2021. **15**(1): p. 25.
72. Armougom, F., et al., *Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in *Lactobacillus* in obese patients and *Methanogens* in anorexic patients*. *PLoS One*, 2009. **4**(9): p. e7125.
73. Mack, I., et al., *Weight gain in anorexia nervosa does not ameliorate the faecal microbiota, branched chain fatty acid profiles, and gastrointestinal complaints*. *Sci Rep*, 2016. **6**: p. 26752.
74. Coates, M.E., et al., *A comparison of the growth of chicks in the Gustafsson germ-free apparatus and in a conventional environment, with and without dietary supplements of penicillin*. *Br J Nutr*, 1963. **17**: p. 141-50.
75. Goodrich, J.K., et al., *Human genetics shape the gut microbiome*. *Cell*, 2014. **159**(4): p. 789-799.
76. Kleiman, S.C., et al., *The Intestinal Microbiota in Acute Anorexia Nervosa and During Renourishment: Relationship to Depression, Anxiety, and Eating Disorder Psychopathology*. *Psychosom Med*, 2015. **77**(9): p. 969-81.
77. de Clercq, N.C., et al., *Weight Gain after Fecal Microbiota Transplantation in a Patient with Recurrent Underweight following Clinical Recovery from Anorexia Nervosa*. *Psychother Psychosom*, 2019. **88**(1): p. 58-60.
78. Sharma, S., et al., *The interplay of gut microbiota and eating disorders: exploring potential links and treatment implications*. *Scientific Collection «InterConf+»*, 2024(42 (189)): p. 264-281.
79. Sudo, N., et al., *Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice*. *J Physiol*, 2004. **558**(Pt 1): p. 263-75.
80. O'Mahony, S.M., et al., *Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis*. *Behav Brain Res*, 2015. **277**: p. 32-48.
81. Mengheri, E., *Health, probiotics, and inflammation*. *J Clin Gastroenterol*, 2008. **42 Suppl 3 Pt 2**: p. S177-8.
82. Evans, S.J., et al., *The gut microbiome composition associates with bipolar disorder and illness severity*. *J Psychiatr Res*, 2017. **87**: p. 23-29.
83. Flowers, S.A., et al., *Interaction Between Atypical Antipsychotics and the Gut Microbiome in a Bipolar Disease Cohort*. *Pharmacotherapy*, 2017. **37**(3): p. 261-267.

84. Painold, A., et al., *A step ahead: Exploring the gut microbiota in inpatients with bipolar disorder during a depressive episode*. Bipolar Disord, 2019. **21**(1): p. 40-49.
85. Aizawa, E., et al., *Bifidobacterium and Lactobacillus Counts in the Gut Microbiota of Patients With Bipolar Disorder and Healthy Controls*. Front Psychiatry, 2018. **9**: p. 730.
86. Sublette, M.E., et al., *Bipolar disorder and the gut microbiome: A systematic review*. Bipolar Disord, 2021. **23**(6): p. 544-564.
87. Obi-Azuike, C., et al., *A systematic review on gut-brain axis aberrations in bipolar disorder and methods of balancing the gut microbiota*. Brain and behavior, 2023. **13**(6): p. e3037.

*Hacı İbrahim Çimen**Hasan Salih Sağlam*

İdrar yolunun steril olduğu dogması yüzyıldan fazla sürdü. Yeni yüksek verimli dizilim teknolojileri ve mikrobiyom araştırmaları için modifiye edilmiş kültür protokolleri sayesinde idrar yolunda değişken bir mikrobiyal spektrum keşfedildi. Üriner sistem mikrobiyotasının varlığı üzerine yapılan çalışmalar sonucunda bazı ürolojik hastalıkların tedavisinde probiyotik ve prebiyotiklerin kullanılıp kullanılmayacağı sorgulanmaya başlandı. Cinsel fonksiyon birçok faktörden etkilenmektedir. Bu faktörler üzerine mikrobiyomun etkileri bu bölümde tartışılarak, ilerleyen dönemlerdeki çalışmalar için yol gösterici olmak amaçlanmıştır.

Giriş

Sağlıklı bir insan vücudunun bakteri, mantar, virüs ve protozoa gibi çeşitli mikroorganizmaları barındırdığı bilinmektedir. Aslında vücut kendi hücrelerinden yaklaşık 10 kat daha fazla mikrobik hücre barındırır. Mikrobiyota terimi bir bireyin içinde ve üzerinde yaşayan mikroorganizmaları belirtirken; mikrobiyom terimi ise belirli bir konakta bulunan mikroorganizmaların genomları, genleri ve tüm ürünlerinin toplamını belirtir¹⁻³. Bunların büyük çoğunluğu bağırsaklarda yaşar⁴. Fakat cilt, üst solunum sistemi ve ürogenital sistemde de bulunur⁵. Canlılar sınıflamasında üst grupta yer alan insanlarda mikrobiyota büyük ölçüde korunmuş iken daha alt sınıflara doğru gittikçe değişkenlik artmaktadır. Tarihsel gelişimi içinde insanoğlu barındırdığı bakteri sayısı ve çeşitliliği ile genetik ve epigenetik farklılığını biriktirmiştir⁶.

Sağlıklı yetişkinlerin mikrobiyotalarını kapsamlı bir şekilde belirlemek, mikrobiyotanın hastalıktaki ve sağlıklıdaki rollerini tespit etmek için 2008 yılında İnsan Mikrobiyom Projesi (HMP) kuruldu. Başlangıçta gastrointestinal sistem, oral kavite, cilt, solunum sistemi ve vajinadan örneklemeler yapıldı. Üretral kontaminasyon nedeniyle suprapubik aspirasyon ve mesane biyopsisi gibi yöntemlerle örnek toplamanın yaratacağı etik sorunlar ayrıca şimdye kadar steril olduğu düşünülen bir sistemde değişik mikroorganizmaları araştırmanın zorlukları nedeniyle ilk başta mesane mikrobiyotası çalışmaya dâhil edilmedi⁷⁻⁹. Ancak moleküler biyolojideki gelişmelerle yapılan idrar analizlerinde “idrara steril olduğu” dogması çürütülmüştür¹⁰. Sonrasında yapılan çalışmalarda sağlıklı bireylerin üriner mikrobiyom kompozisyonu çıkarılmaya çalışılmıştır (Tablo 1).

Kronik Prostatit

Son 6 ayın en az 3'ünde devam eden, üriner semptomlarla ilişkili pelvik bölgede ağrı ya da rahatsızlık hissi olarak tanımlanan kronik prostatitin (KP) erkeklerde ED ile ilişkisi gösterilmiştir. Buna göre semptomlar şiddetlendikçe ED'nin şiddeti de artmaktadır⁶³. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada KP'li erkeklerde bakteriyel çeşitliliğin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu, *Clostridia* ve *Bacteriodes* tiplerinin aşırı miktarda ancak *Bacili* tip bakterilerin ise daha az yoğunlukta olduğu gösterilmiştir⁶⁴. Buna ek olarak KP'li hastalarda kültürleri çok yapılmayan ve tedavi edilmeyen anaerob bakteri yoğunluğunun yine kontrol grubuna göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada yüksek semptom skoru olan hastalarda *Sphingomonas* türünün, düşük semptom skoru olanlarda ise *Faecalibacterium* türlerinin baskın olduğu gösterilmiştir. Eş zamanlı gastrointestinal semptomları olanlarda *Bacteriodes*, olmayanlarda ise *Corynebacterium*'un baskın tip olduğu gösterilmiştir.

Özetle KP hastalarında anaerob bakteri yoğunluğu daha fazladır ve üriner mikrobiyotaları daha fazla bakteriyel çeşitliliğe sahiptir. Belirli mikrobiyotalarla belirli semptomlar baskınlık göstermektedir.

Sonuç

Sağlıklı bir cinsel fonksiyon için birçok faktörün de sağlıklı bir şekilde işlemesi gerekmektedir. Üriner ve barsak mikrobiyotası cinsel fonksiyon sağlığını etkileyen bu faktörlerin hemen hemen hepsinde etkili gibi görünmektedir. Gelecekteki çalışmalar sağlıklı cinsel fonksiyonu olan insanlarla cinsel disfonksiyonu olan insanların mikrobiyotası arasındaki farklılıklara odaklanmalı ve bu bozukluğun tedavisi için harcanan milyarlarca Doların basit bir barsak düzenlenmesi ile düzeltilme ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır. Unutulmamalıdır ki, mikrobiyota doğumdan başlayıp yaşadığımız süre esnasında karşılaştığımız birçok faktörden etkilenen dinamik bir yapıdır. Cinsel fonksiyonların korunmasının temelinde gastrointestinal ve üriner mikrobiyotanın sağlıklı olması yatmaktadır, diye görünmektedir.

Kaynaklar

1. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, et al. The human microbiome project. Nature 2007;449:804-10.
2. Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. Cell 2006;124: 837-48.
3. Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, et al. Host- bacterial mutualism in the human intestine. Science 2005;307: 1915-20.
4. Aragón IM, Herrera-Imbroda B, Queipo-Ortuño MI, et al. The Urinary Tract Microbiome in Health and Disease. Eur Urol Focus 2018; 4: 128-138.
5. Grice EA, Kong HH, Conlan S, et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. Science. 2009; 29;324(5931):1190-2.
6. Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. Nat Rev Genet 2012;13:260-70.
7. Alfano M, Canducci F, Nebuloni M, et al. The interplay of extracellular matrix and microbiome in urothelial bladder cancer. Nat Rev Urol 2016;13:77-90.
8. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. Nature 2012;486:207- 14.
9. Human Microbiome Project Consortium. A framework for human microbiome research. Nature 2012;486:215-21.
10. Magistro G, Stief GC. The urinary tract microbiome: the answer to all our open questions? Eur Urol Focus 2019; 5(1): 36-.
11. Nelson DE, Van Der Pol B, Dong Q, et al. Characteristic male urine microbiomes associate with asymptomatic sexually transmitted infection. PLoS One 2010; 5(11):e14116.
12. Dong Q, Nelson DE, Toh E, et al. The microbial communities in male first catch urine are highly similar to those in paired urethral swab specimens. PLoS One 2011;6:e19709.

13. Siddiqui H, Nederbragt AJ, Lagesen K, et al. Assessing diversity of the female urine microbiota by high through-put sequencing of 16S rDNA amplicons. *BMC Microbiol* 2011;11:244.
14. Fouts DE, Pieper R, Szpakowski S, et al. Integrated next-generation sequencing of 16S rDNA and metaproteomics differentiate the healthy urine microbiome from asymptomatic bacteriuria in neuropathic bladder associated with spinal cord injury. *J Transl Med* 2012;10:174.
15. Nelson DE, Dong Q, Van der Pol B, et al. Bacterial communities of the coronal sulcus and distal urethra of adolescent males. *PLoS One* 2012;7:e36298.
16. Lewis DA, Brown R, Williams J, et al. The human urinary microbiome; bacterial DNA in voided urine of asymptomatic adults. *Front Cell Infect Microbiol* 2013;3:41.
17. Pearce MM, Hilt EE, Rosenfeld AB, et al. The female urinary microbiome: a comparison of women with and without urgency urinary incontinence. *MBio* 2014;5, e01283-14.
18. Karakan T, Akgül KT, Ağras K. Üriner mikrobiyota. *Yeni Üroloji Dergisi* 2019; 14(1): 65-70.
19. Lewis DA, Brown R, Williams J, et al. The human urinary microbiome; bacterial DNA in voided urine of asymptomatic adults. *Front Cell Infect Microbiol*. 2013 Aug 15;3:41.
20. Hilt EE, McKinley K, Pearce MM, et al. Urine is not sterile: use of enhanced urine culture techniques to detect resident bacterial flora in the adult female bladder. *J Clin Microbiol* 2014;52:871-6.
21. Pearce MM, Zilliox MJ, Rosenfeld AB, et al. The female urinary microbiome in urgency urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2015 Sep;213(3):347.e1-11.
22. Keleş İ. Erkek ürogenital hastalıkları ve mikrobiyota. *J Biotechnol and Strategic Health Res* 2017; 1:86-94.
23. David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014;505:559-63.
24. Kunc M, Gabrych A, Witkowski M. Microbiome impact on metabolism and function of sex, thyroid, growth and parathyroid hormones. *Acta Biochim Pol* 2016; 63(2): 189-201.
25. Eldere Van J, Robben J, De Pauw G, et al. Isolation and identification of intestinal steroid-desulfating bacteria from rats and humans. *Appl Environ Microbiol* 1988; 54: 2112-2117.
26. Macdonald IA, Bokkenheuser VD, Winter J, et al. Degradation of steroids in the human gut. *J Lipid Res* 1983; 24: 675-700.
27. Kisiela M, Skarka A, Ebert B, et al. Hydroxysteroid dehydrogenases (HSDs) in bacteria: a bioinformatic perspective. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2012; 129: 31-46.
28. Debas HT. The colon as an endocrine organ. *Dig Dis Sci* 1981; 26: 193-194.
29. Ajo R, Segura A, Mira L, et al. The relationship of salivary testosterone and male sexual dysfunction in opioid-associated androgen deficiency (OPIAD). *Aging Male* 2016;18:1-8.
30. Markle JG, Frank DN, Mortin-Toth S, et al. Sex differences in the gut microbiome drive hormone-dependent regulation of autoimmunity. *Science* 2013;339:1084-8.
31. Yurkovetskiy L, Burrows M, Khan AA, et al. Gender bias in autoimmunity is influenced by microbiota. *Immunity* 2013;39:400-12.
32. Tekin A, Meriç C, Sağbilge E, et al. The relationship between childhood sexual/physical abuse and sexual dysfunction in patients with social anxiety disorder. *Nord J Psychiatry* 2016;70:88-92.
33. Neufeld KM, Kang N, Bienenstock J, et al. Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterol Motil* 2011;23:255-64.
34. Dinan TG, Cryan JF. Regulation of the stress response by the gut microbiota: implications for psychoneuroendocrinology. *Psychoneuroendocrinology* 2012;37:1369-78.
35. Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation [*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175] in rats and human subjects. *Brit J Nutr* 2011;105:755-64.
36. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol*. 2004; 558: 263-275.
37. Esposito K, Giugliano F, Ciotola M, et al. Obesity and sexual dysfunction, male and female. *Int J Impot Res* 2008;20:358-65.
38. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006;444:1022-3.
39. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science* 2013;341(6150):1241214.
40. Fei N, Zhao L. An opportunistic pathogen isolated from the gut of an obese human causes obesity in germ free mice. *ISME J* 2013;7:880-4.
41. Shiri R, Koskimäki J, Tammela TL, Häkkinen J, Auvinen A, Hakama M. Bidirectional relationship between depression and erectile dysfunction.; *J Urol*. 2007 Feb;177(2):669-673.

42. Maes M, Kubera M, Leunis JC. The gut-brain barrier in major depression: intestinal mucosal dysfunction with an increased translocation of LPS from gram negative enterobacteria, (leaky gut) plays a role in the inflammatory pathophysiology of depression. *Neuro Endocrinol Lett.* 2008; 29:117-24.
43. Maes M, Kubera M, Leunis JC, et al. Increased IgA and IgM responses against gut commensals in chronic depression: further evidence for increased bacterial translocation or leaky gut. *J Affect Disord.* 2012;141:55-62.
44. Maes M, Kubera M, Leunis JC, et al. In depression, bacterial translocation may drive inflammatory responses, oxidative and nitrosative stress, (O&NS), and autoimmune responses directed against O&NS-damaged neoepitopes. *Acta Psychiatr Scand* 2013; 127:344-54.
45. Barrett E, Ross RP, O'Toole PW, Fitzgerald GF, Stanton C. γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol.* 2012; 113:411-7.
46. Cummings JH, Pomare EW, Branch WJ, Naylor CP, Macfarlane GT. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Gut* 1987; 28:1221-7.
47. Guida F, Turco F, Iannotta M, De Gregorio D, Palumbo I, Sarnelli G, et al. Antibiotic-induced microbiota perturbation causes gut endocannabinoidome changes, hippocampal neuroglial reorganization and depression in mice. *Brain Behav Immun.* 2018; 67:230-45.
48. Kelly JR, Borre Y, O'Brien C, et al. Transferring the blues: depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *J Psychiatr Res.* 2016; 82:109-18.
49. Zheng P, Zeng B, Zhou C, et al. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Mol Psychiatry* 2016; 21:786- 96.
50. O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, et al. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis, *Behav Brain Res* 2015; 277: 32-48.
51. Gaspar P, Cases O, Maroteaux L, et al. The developmental role of serotonin: news from mouse molecular genetics. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4(12): 1002-12.
52. Homberg JR, Kolk SM, Schubert D, et al. Editorial perspective of the Research Topic "Deciphering serotonin's role in neurodevelopment", *Front Cell Neurosci* 2013; 7: 212.
53. Gershon MD. 5-Hydroxytryptamine (serotonin) in the gastrointestinal tract. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013; 20(1): 14-21.
54. Kizilay F, Gali HE, Serefoglu EC. Diabetes and Sexuality, Sex. *Med Rev* 2017;5:45-51.
55. Wen L, Ley RE, Volchkov PY, et al. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes. *Nature* 2008;455:1109-13.
56. Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012;490:55-60.
57. Li H, Qi T, Huang ZS, et al. Relationship between gut microbiota and type 2 diabetic erectile dysfunction in Sprague-Dawley rats. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2017; 37:523-530.
58. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbiota metabolism of l-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nature Medicine* 2013; 19(5):576e585.
59. Rubin RS, Malphrus E. Intersitisyel sistitis and sexual dysfunction: diagnostic accuracy is essential. *Current Sexual Health Reports* 2018; 10: 104-108.
60. Simon JA, Goldstein I, Kim NN, et al. The role of androgens in the treatment of genitourinary syndrome of menopause (GSM): International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) expert consensus panel review. *Menopause* 2018;25:837-47.
61. Gardella B, Porru D, Nappi RE, et al. Interstitial cystitis is associated with vulvodynia and sexual dysfunction-a case-control study. *J Sex Med.* 2011;8:1726-34.
62. Abernethy MG, Rosenfeld A, White JR, et al. Urinary Microbiome and Cytokine levels in women with interstitial cystitis. *Obstet Gynecol.* 2017;129:500-6.
63. Zang Y, Zheng T, Tu X, et al. Erectile Dysfunction in Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome: Outcomes from a Multi-Center Study and Risk Factor Analysis in a Single Center. *Plos One* 2016; 11:e0153054.
64. Shoskes D, Altemus J, Polackwich A, et al. The urinary microbiome differs significantly between patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and controls as well as between patients with different clinical phenotypes. *Urology* 2016;92:26-32.

BÖLÜM A43

ERKEK MİKROBİYOTASI VE İNFERTİLİTE

Anıl Erdik

Ahmet Gökçe

Giriş

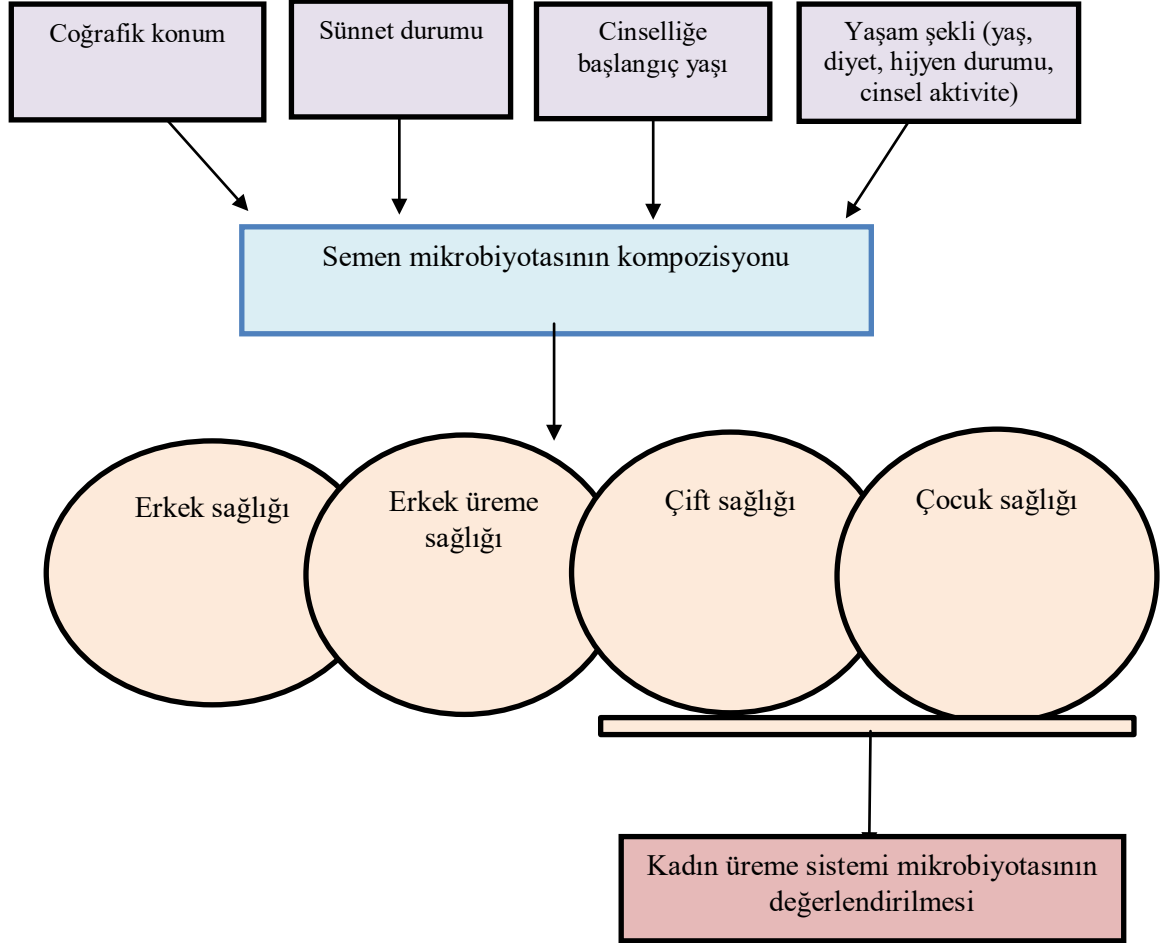
İnsan mikrobiyotasının bakteri, virüs, mantar ve protozoa topluluklarından meydana geldiği bilinmektedir. Bu toplulukların genetik yükü ve çevre ile etkileşimi mikrobiyomu oluşturur. Bir başka ifadeyle mikrobiyom, mikrobiyotanın sahip olduğu genetik materyale verilen isimdir ve insan genomundan daha karmaşıktır. Moleküler biyolojideki yeni gelişmeler sayesinde şimdiye kadar steril olduğu düşünülen üriner sistemde dahi değişik seviyelerde mikrobiyal spektrumun olduğu gözlenmiştir. Mikrobiyotanın doğumdan önce bile insan fizyolojisini ve/veya patolojisini etkileyebileceği, infertilite de dâhil olmak üzere çeşitli hastalıklarda rol oynayabileceği saptanmıştır. Yapılan bazı çalışmalarda özellikle seminal vezikül mikrobiyotasının çiftlerin cinsel sağlığını, gebeliği ve yenidoğan sağlığını etkileyebilecek önemli bir faktör olduğu öne sürülmüştür. Sonuç olarak, son yıllarda mikrobiyomun daha ayrıntılı incelenebilmesiyle insan hastalıklarında mikrobiyotanın katkısı daha iyi anlaşılabilmiş ve hastalıkların tanı ve tedavisinde yeni yöntemlerin araştırılması daha fazla klinisyenin bu konuya ilgisini artırmıştır.

Erkek Genital Sistem Mikrobiyotası

İnsan vücudu kendi hücrelerinden 10 kat daha fazla mikrobik hücreye ev sahipliği yapmaktadır. Bunların çoğunun bağırsaklarda yaşadığı bilinmektedir¹. Ayrıca cilt, üst solunum sistemi ve ürogenital sistemde de yaşayan mikrobik hücreler bulunur². Daha öncesinde üriner sistemin steril olduğu düşünülse de yeni bakteri tanımlama yöntemlerinin gelişmesiyle burada da mikrobiyomların olduğu ifade edilmiştir². Fakat günümüzde üriner sistemde saptanan mikrobiyomların insanlar üzerindeki hastalıklar, çevresel ve mevsimsel faktörlerle ilişkisi henüz net olarak ortaya konulamamıştır^{3,4}.

Ejakülatta bakteri mikrobiyotasını göz önünde bulundurmadan seminal sıvı kültürü temel alınarak yapılan ilk çalışmalar; daha önce bilinen patojenleri tespit etmeye ve tanımlamaya odaklanmış^{5,6,7} ve bakteriyosperminin fertilitiyi olumsuz yönde etkilediği fikri ortaya atılmıştır⁸. Bu çalışmaların semen mikrobiyolojisi hakkında önemli bilgiler sağlamalarına karşın, birçok bakteri türü kültürde ekime karşı dirençli olduğu için sınırlı kalmıştır. Bu sorunun üstesinden gelebilmek ve mikrobiyal çeşitliliği araştırabilmek maksadıyla organizmaların tespitinde kültürde üretilmesine gerek duyulmayan yöntemlerin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmuştur.

Sonuç olarak, semen mikrobiyotası insanlarda tanımlanmıştır ve sağlık durumunun korunmasında rol oynadığı görülmektedir^{13, 19}. Semen mikrobiyom disbiyozu erkek cinsel sağlığını etkileyerek infertiliye yol açabilecek düzeyde sorunlara neden olabilir⁶¹. Yakın gelecekte semen mikrobiyomu ile ilgili yeni bilgiler keşfedildikçe, çiftlerin fertilité sorunlarını iyileştirebilmek için kadın partner mikrobiyotasının da değerlendirilmesi ayrıca önem kazanacaktır⁶¹ (Şekil 1).



Şekil 1. Semen mikrobiyota kompozisyonunu etkileyen kişiye ait faktörler ve semen mikrobiyotasının rol oynadığı ileri sürülen süreçler^{11, 13, 27, 119, 120, 121, 122, 123}. Şekil ve açıklama referanstan uyarlanmıştır⁶¹.

Kaynaklar

1. I. M. Aragón *et al.*, "The Urinary Tract Microbiome in Health and Disease.," *Eur. Urol. Focus*, vol. 4, no. 1, pp. 128-138, Jan. 2018, doi: 10.1016/j.euf.2016.11.001.
2. E. A. Grice *et al.*, "Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome.," *Science*, vol. 324, no. 5931, pp. 1190-1192, May 2009, doi: 10.1126/science.1171700.
3. M. Benner, G. Ferwerda, I. Joosten, and R. G. van der Molen, "How uterine microbiota might be responsible for a receptive, fertile endometrium.," *Hum. Reprod. Update*, vol. 24, no. 4, pp. 393-415, Jul. 2018, doi: 10.1093/humupd/dmy012.
4. J. M. Baker, D. M. Chase, and M. M. Herbst-Kralovetz, "Uterine Microbiota: Residents, Tourists, or Invaders?," *Front. Immunol.*, vol. 9, p. 208, 2018, doi: 10.3389/fimmu.2018.00208.

5. C. E. Swenson, A. Toth, C. Toth, L. Wolfgruber, and W. M. O'Leary, "Asymptomatic bacteriospermia in infertile men.," *Andrologia*, vol. 12, no. 1, pp. 7-11, 1980, doi: 10.1111/j.1439-0272.1980.tb00567.x.
6. F. Busolo, R. Zanchetta, E. Lanzone, and R. Cusinato, "Microbial flora in semen of asymptomatic infertile men.," *Andrologia*, vol. 16, no. 3, pp. 269-275, 1984, doi: 10.1111/j.1439-0272.1984.tb00282.x.
7. D. M. Rodin, D. Larone, and M. Goldstein, "Relationship between semen cultures, leukospermia, and semen analysis in men undergoing fertility evaluation.," *Fertil. Steril.*, vol. 79 Suppl 3, pp. 1555-1558, Jun. 2003, doi: 10.1016/s0015-0282(03)00340-6.
8. F. Gimenes *et al.*, "Male infertility: a public health issue caused by sexually transmitted pathogens.," *Nat. Rev. Urol.*, vol. 11, no. 12, pp. 672-687, Dec. 2014, doi: 10.1038/nrurol.2014.285.
9. P. C. Y. Woo, S. K. P. Lau, J. L. L. Teng, H. Tse, and K.-Y. Yuen, "Then and now: use of 16S rDNA gene sequencing for bacterial identification and discovery of novel bacteria in clinical microbiology laboratories.," *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 14, no. 10, pp. 908-934, Oct. 2008, doi: 10.1111/j.1469-0691.2008.02070.x.
10. S.-L. Weng *et al.*, "Bacterial communities in semen from men of infertile couples: metagenomic sequencing reveals relationships of seminal microbiota to semen quality.," *PLoS One*, vol. 9, no. 10, p. e110152, 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0110152.
11. R. Mändar *et al.*, "Complementary seminovaginal microbiome in couples.," *Res. Microbiol.*, vol. 166, no. 5, pp. 440-447, Jun. 2015, doi: 10.1016/j.resmic.2015.03.009.
12. M. Alfano *et al.*, "Testicular microbiome in azospermic men-first evidence of the impact of an altered microenvironment.," *Hum. Reprod.*, vol. 33, no. 7, pp. 1212-1217, Jul. 2018, doi: 10.1093/humrep/dey116.
13. S. Altmäe, J. M. Franasiak, and R. Mändar, "The seminal microbiome in health and disease.," *Nat. Rev. Urol.*, vol. 16, no. 12, pp. 703-721, Dec. 2019, doi: 10.1038/s41585-019-0250-y.
14. M. Willén, E. Holst, E. B. Myhre, and A. M. Olsson, "The bacterial flora of the genitourinary tract in healthy fertile men.," *Scand. J. Urol. Nephrol.*, vol. 30, no. 5, pp. 387-393, Oct. 1996, doi: 10.3109/00365599609181315.
15. S. L. Hillier, L. K. Rabe, C. H. Muller, P. Zarutskie, F. B. Kuzan, and M. A. Stenchever, "Relationship of bacteriologic characteristics to semen indices in men attending an infertility clinic.," *Obstet. Gynecol.*, vol. 75, no. 5, pp. 800-804, May 1990.
16. G. K. Ronquist *et al.*, "Prostasomal DNA characterization and transfer into human sperm.," *Mol. Reprod. Dev.*, vol. 78, no. 7, pp. 467-476, Jul. 2011, doi: 10.1002/mrd.21327.
17. A. B. Javurek *et al.*, "Discovery of a Novel Seminal Fluid Microbiome and Influence of Estrogen Receptor Alpha Genetic Status.," *Sci. Rep.*, vol. 6, p. 23027, Mar. 2016, doi: 10.1038/srep23027.
18. M. Jodar, E. Sendler, and S. A. Krawetz, "The protein and transcript profiles of human semen.," *Cell Tissue Res.*, vol. 363, no. 1, pp. 85-96, Jan. 2016, doi: 10.1007/s00441-015-2237-1.
19. C. Monteiro *et al.*, "Characterization of microbiota in male infertility cases uncovers differences in seminal hyperviscosity and oligoasthenoteratozoospermia possibly correlated with increased prevalence of infectious bacteria.," *Am. J. Reprod. Immunol.*, vol. 79, no. 6, p. e12838, Jun. 2018, doi: 10.1111/aji.12838.
20. R. Koedooder *et al.*, "Identification and evaluation of the microbiome in the female and male reproductive tracts.," *Hum. Reprod. Update*, vol. 25, no. 3, pp. 298-325, May 2019, doi: 10.1093/humupd/dmy048.
21. K. Kermes, M. Punab, K. Lõivukene, and R. Mändar, "Anaerobic seminal fluid micro-flora in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome patients.," *Anaerobe*, vol. 9, no. 3, pp. 117-123, Jun. 2003, doi: 10.1016/S1075-9964(03)00085-4.
22. S. J. Jeon *et al.*, "Blood as a route of transmission of uterine pathogens from the gut to the uterus in cows.," *Microbiome*, vol. 5, no. 1, p. 109, Aug. 2017, doi: 10.1186/s40168-017-0328-9.
23. H. Chen, T. Luo, T. Chen, and G. Wang, "Seminal bacterial composition in patients with obstructive and non-obstructive azoospermia.," *Exp. Ther. Med.*, vol. 15, no. 3, pp. 2884-2890, Mar. 2018, doi: 10.3892/etm.2018.5778.
24. V. Amato *et al.*, "Differential Composition of Vaginal Microbiome, but Not of Seminal Microbiome, Is Associated With Successful Intrauterine Insemination in Couples With Idiopathic Infertility: A Prospective Observational Study.," *Open forum Infect. Dis.*, vol. 7, no. 1, p. ofz525, Jan. 2020, doi: 10.1093/ofid/ofz525.
25. D. Baud, C. Pattaroni, N. Vulliamoz, V. Castella, B. J. Marsland, and M. Stojanov, "Sperm Microbiota and Its Impact on Semen Parameters.," *Front. Microbiol.*, vol. 10, p. 234, 2019, doi: 10.3389/fmicb.2019.00234.
26. P. Brandão, M. Gonçalves-Henriques, and N. Ceschin, "Seminal and testicular microbiome and male fertility: A systematic review.," *Porto Biomed. J.*, vol. 6, no. 6, p. e151, 2021, doi: 10.1097/j.pbj.0000000000000151.

27. D. Hou *et al.*, "Microbiota of the seminal fluid from healthy and infertile men.," *Fertil. Steril.*, vol. 100, no. 5, pp. 1261-1269, Nov. 2013, doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.07.1991.
28. J. Štšepetova *et al.*, "The complex microbiome from native semen to embryo culture environment in human in vitro fertilization procedure.," *Reprod. Biol. Endocrinol.*, vol. 18, no. 1, p. 3, Jan. 2020, doi: 10.1186/s12958-019-0562-z.
29. K. S. Sfanos, S. Yegnasubramanian, W. G. Nelson, and A. M. De Marzo, "The inflammatory microenvironment and microbiome in prostate cancer development.," *Nat. Rev. Urol.*, vol. 15, no. 1, pp. 11-24, Jan. 2018, doi: 10.1038/nrurol.2017.167.
30. J. C. Nickel and J. Xiang, "Clinical significance of nontraditional bacterial uropathogens in the management of chronic prostatitis.," *J. Urol.*, vol. 179, no. 4, pp. 1391-1395, Apr. 2008, doi: 10.1016/j.juro.2007.11.081.
31. R. S. Kirby, D. Lowe, M. I. Bultitude, and K. E. Shuttleworth, "Intra-prostatic urinary reflux: an aetiological factor in abacterial prostatitis.," *Br. J. Urol.*, vol. 54, no. 6, pp. 729-731, Dec. 1982, doi: 10.1111/j.1464-410x.1982.tb13635.x.
32. K. S. Sfanos, J. Sauvageot, H. L. Fedor, J. D. Dick, A. M. De Marzo, and W. B. Isaacs, "A molecular analysis of prokaryotic and viral DNA sequences in prostate tissue from patients with prostate cancer indicates the presence of multiple and diverse microorganisms.," *Prostate*, vol. 68, no. 3, pp. 306-320, Feb. 2008, doi: 10.1002/pros.20680.
33. T. N. Mak, S.-H. Yu, A. M. De Marzo, H. Brüggemann, and K. S. Sfanos, "Multilocus sequence typing (MLST) analysis of *Propionibacterium acnes* isolates from radical prostatectomy specimens.," *Prostate*, vol. 73, no. 7, pp. 770-777, May 2013, doi: 10.1002/pros.22621.
34. J. Olsson, J. B. Drott, L. Laurantz, O. Laurantz, A. Bergh, and F. Elgh, "Chronic prostatic infection and inflammation by *Propionibacterium acnes* in a rat prostate infection model.," *PLoS One*, vol. 7, no. 12, p. e51434, 2012, doi: 10.1371/journal.pone.0051434.
35. D. B. Shinohara *et al.*, "A mouse model of chronic prostatic inflammation using a human prostate cancer-derived isolate of *Propionibacterium acnes*.," *Prostate*, vol. 73, no. 9, pp. 1007-1015, Jun. 2013, doi: 10.1002/pros.22648.
36. D.-S. Hou, W.-M. Long, J. Shen, L.-P. Zhao, X.-Y. Pang, and C. Xu, "Characterisation of the bacterial community in expressed prostatic secretions from patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and infertile men: a preliminary investigation.," *Asian J. Androl.*, vol. 14, no. 4, pp. 566-573, Jul. 2012, doi: 10.1038/aja.2012.30.
37. W. W. Hochreiter, J. L. Duncan, and A. J. Schaeffer, "Evaluation of the bacterial flora of the prostate using a 16S rRNA gene based polymerase chain reaction.," *J. Urol.*, vol. 163, no. 1, pp. 127-130, Jan. 2000.
38. C. M. Porter, E. Shrestha, L. B. Peiffer, and K. S. Sfanos, "The microbiome in prostate inflammation and prostate cancer.," *Prostate Cancer Prostatic Dis.*, vol. 21, no. 3, pp. 345-354, Sep. 2018, doi: 10.1038/s41391-018-0041-1.
39. Y. Wang and Z. Xie, "Exploring the role of gut microbiome in male reproduction.," *Andrology*, vol. 10, no. 3, pp. 441-450, Mar. 2022, doi: 10.1111/andr.13143.
40. N. M. Molina *et al.*, "Assessing the testicular sperm microbiome: a low-biomass site with abundant contamination.," *Reprod. Biomed. Online*, vol. 43, no. 3, pp. 523-531, Sep. 2021, doi: 10.1016/j.rbmo.2021.06.021.
41. A. Wilharm *et al.*, "Microbiota-dependent expansion of testicular IL-17-producing V γ 6(+) $\gamma\delta$ T cells upon puberty promotes local tissue immune surveillance.," *Mucosal Immunol.*, vol. 14, no. 1, pp. 242-252, Jan. 2021, doi: 10.1038/s41385-020-0330-6.
42. Y. Su *et al.*, "Obesity Causes Abrupt Changes in the Testicular Microbiota and Sperm Motility of Zebrafish.," *Front. Immunol.*, vol. 12, p. 639239, 2021, doi: 10.3389/fimmu.2021.639239.
43. M. Alfano *et al.*, "Impaired testicular signaling of vitamin A and vitamin K contributes to the aberrant composition of the extracellular matrix in idiopathic germ cell aplasia.," *Fertil. Steril.*, vol. 111, no. 4, pp. 687-698, Apr. 2019, doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.12.002.
44. M. J. Wasco and R. B. Shah, "Benign Diseases and Neoplasms of the Penis.," *Surg. Pathol. Clin.*, vol. 2, no. 1, pp. 161-197, Mar. 2009, doi: 10.1016/j.path.2008.07.007.
45. P. M. Fleiss, F. M. Hodges, and R. S. Van Howe, "Immunological functions of the human prepuce.," *Sex. Transm. Infect.*, vol. 74, no. 5, pp. 364-367, Oct. 1998, doi: 10.1136/sti.74.5.364.
46. J. M. Chung, C. S. Park, and S. D. Lee, "Microbiology of smegma: Prospective comparative control study.," *Investig. Clin. Urol.*, vol. 60, no. 2, pp. 127-132, Mar. 2019, doi: 10.4111/icu.2019.60.2.127.
47. N. O'Farrell, C.-K. Chung, and H. A. Weiss, "Foreskin length in uncircumcised men is associated with subpreputial wetness.," *Int. J. STD AIDS*, vol. 19, no. 12, pp. 821-823, Dec. 2008, doi: 10.1258/ijsa.2008.008106.
48. G. Kigozi *et al.*, "Foreskin surface area and HIV acquisition in Rakai, Uganda (size matters).," *AIDS*, vol. 23, no. 16, pp. 2209-2213, Oct. 2009, doi: 10.1097/QAD.0b013e328330eda8.

49. N. O'Farrell *et al.*, "Association between HIV and subpreputial penile wetness in uncircumcised men in South Africa.," *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, vol. 43, no. 1, pp. 69-77, Sep. 2006, doi: 10.1097/01.qai.0000225014.61192.98.
50. L. B. Price *et al.*, "The effects of circumcision on the penis microbiome.," *PLoS One*, vol. 5, no. 1, p. e8422, Jan. 2010, doi: 10.1371/journal.pone.0008422.
51. C. M. Liu *et al.*, "Male circumcision significantly reduces prevalence and load of genital anaerobic bacteria.," *MBio*, vol. 4, no. 2, p. e00076, Apr. 2013, doi: 10.1128/mBio.00076-13.
52. D. E. Nelson *et al.*, "Bacterial communities of the coronal sulcus and distal urethra of adolescent males.," *PLoS One*, vol. 7, no. 5, p. e36298, 2012, doi: 10.1371/journal.pone.0036298.
53. M. Carda-Diéguez, N. Cárdenas, M. Aparicio, D. Beltrán, J. M. Rodríguez, and A. Mira, "Variations in Vaginal, Penile, and Oral Microbiota After Sexual Intercourse: A Case Report.," *Frontiers in medicine*, vol. 6, p. 178, 2019, doi: 10.3389/fmed.2019.00178.
54. H. Onywera, A.-L. Williamson, J. Ponomarenko, and T. L. Meiring, "The Penile Microbiota in Uncircumcised and Circumcised Men: Relationships With HIV and Human Papillomavirus Infections and Cervicovaginal Microbiota.," *Front. Med.*, vol. 7, p. 383, 2020, doi: 10.3389/fmed.2020.00383.
55. D. E. Nelson *et al.*, "Characteristic male urine microbiomes associate with asymptomatic sexually transmitted infection.," *PLoS One*, vol. 5, no. 11, p. e14116, Nov. 2010, doi: 10.1371/journal.pone.0014116.
56. V. Bučević Popović, M. Šitum, C.-E. T. Chow, L. S. Chan, B. Roje, and J. Terzić, "The urinary microbiome associated with bladder cancer.," *Sci. Rep.*, vol. 8, no. 1, p. 12157, Aug. 2018, doi: 10.1038/s41598-018-29054-w.
57. C. M. Liu *et al.*, "Penile Microbiota and Female Partner Bacterial Vaginosis in Rakai, Uganda.," *MBio*, vol. 6, no. 3, p. e00589, Jun. 2015, doi: 10.1128/mBio.00589-15.
58. F. Cariati, V. D'Argenio, and R. Tomaiuolo, "The evolving role of genetic tests in reproductive medicine.," *J. Transl. Med.*, vol. 17, no. 1, p. 267, Aug. 2019, doi: 10.1186/s12967-019-2019-8.
59. F. Zegers-Hochschild *et al.*, "The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017.," *Hum. Reprod.*, vol. 32, no. 9, pp. 1786-1801, Sep. 2017, doi: 10.1093/humrep/dex234.
60. W. Ombelet, I. Cooke, S. Dyer, G. Serour, and P. Devroey, "Infertility and the provision of infertility medical services in developing countries.," *Hum. Reprod. Update*, vol. 14, no. 6, pp. 605-621, 2008, doi: 10.1093/humupd/dmn042.
61. R. Tomaiuolo, I. Veneruso, F. Cariati, and V. D'Argenio, "Microbiota and Human Reproduction: The Case of Male Infertility.," *High-throughput*, vol. 9, no. 2, Apr. 2020, doi: 10.3390/ht9020010.
62. *World Health Organisation. WHO Manual for the Standardised Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple.: 2000.*
63. C. Keck, C. Gerber-Schäfer, A. Clad, C. Wilhelm, and M. Breckwoldt, "Seminal tract infections: impact on male fertility and treatment options.," *Hum. Reprod. Update*, vol. 4, no. 6, pp. 891-903, 1998, doi: 10.1093/humupd/4.6.891.
64. J. Villegas, M. Schulz, L. Soto, and R. Sanchez, "Bacteria induce expression of apoptosis in human spermatozoa.," *Apoptosis*, vol. 10, no. 1, pp. 105-110, Jan. 2005, doi: 10.1007/s10495-005-6065-8.
65. S. Kaur and V. Prabha, "Receptor mediated amelioration of the detrimental effects of sperm agglutinating factor on sperm parameters.," *Andrology*, vol. 1, no. 4, pp. 624-631, Jul. 2013, doi: 10.1111/j.2047-2927.2013.00088.x.
66. R. Núñez-Calonge, P. Caballero, C. Redondo, F. Baquero, M. Martínez-Ferrer, and M. A. Meseguer, "Ureaplasma urealyticum reduces motility and induces membrane alterations in human spermatozoa.," *Hum. Reprod.*, vol. 13, no. 10, pp. 2756-2761, Oct. 1998, doi: 10.1093/humrep/13.10.2756.
67. R. Boguen, F. Treulen, P. Uribe, and J. V Villegas, "Ability of Escherichia coli to produce hemolysis leads to a greater pathogenic effect on human sperm.," *Fertil. Steril.*, vol. 103, no. 5, pp. 1155-1161, May 2015, doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.01.044.
68. X.-P. Ma and X.-Q. Gao, "The effect of Ureaplasma urealyticum on the level of P34H expression, the activity of hyaluronidase, and DNA fragmentation in human spermatozoa.," *Am. J. Reprod. Immunol.*, vol. 77, no. 1, Jan. 2017, doi: 10.1111/aji.12600.
69. F. R. Ochsendorf, "Infections in the male genital tract and reactive oxygen species.," *Hum. Reprod. Update*, vol. 5, no. 5, pp. 399-420, 1999, doi: 10.1093/humupd/5.5.399.
70. L. Simon, J. Castillo, R. Oliva, and S. E. M. Lewis, "Relationships between human sperm protamines, DNA damage and assisted reproduction outcomes.," *Reprod. Biomed. Online*, vol. 23, no. 6, pp. 724-734, Dec. 2011, doi: 10.1016/j.rbmo.2011.08.010.

71. A. Zeyad, M. Hamad, H. Amor, and M. E. Hammadeh, "Relationships between bacteriospermia, DNA integrity, nuclear protamine alteration, sperm quality and ICSI outcome.," *Reprod. Biol.*, vol. 18, no. 1, pp. 115-121, Mar. 2018, doi: 10.1016/j.repbio.2018.01.010.
72. R. Rybar *et al.*, "The effect of bacterial contamination of semen on sperm chromatin integrity and standard semen parameters in men from infertile couples.," *Andrologia*, vol. 44 Suppl 1, pp. 410-418, May 2012, doi: 10.1111/j.1439-0272.2011.01198.x.
73. M. Fraczek *et al.*, "The effect of bacteriospermia and leukocytospermia on conventional and nonconventional semen parameters in healthy young normozoospermic males.," *J. Reprod. Immunol.*, vol. 118, pp. 18-27, Nov. 2016, doi: 10.1016/j.jri.2016.08.006.
74. L. Farahani, T. Tharakan, T. Yap, J. W. Ramsay, C. N. Jayasena, and S. Minhas, "The semen microbiome and its impact on sperm function and male fertility: A systematic review and meta-analysis.," *Andrology*, vol. 9, no. 1, pp. 115-144, Jan. 2021, doi: 10.1111/andr.12886.
75. A. Barbonetti *et al.*, "Effect of vaginal probiotic lactobacilli on in vitro-induced sperm lipid peroxidation and its impact on sperm motility and viability.," *Fertil. Steril.*, vol. 95, no. 8, pp. 2485-2488, Jun. 2011, doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.03.066.
76. A. Agarwal, A. Mulgund, A. Hamada, and M. R. Chyatte, "A unique view on male infertility around the globe.," *Reprod. Biol. Endocrinol.*, vol. 13, p. 37, Apr. 2015, doi: 10.1186/s12958-015-0032-1.
77. A. E. Calogero, Y. Duca, R. A. Condorelli, and S. La Vignera, "Male accessory gland inflammation, infertility, and sexual dysfunctions: a practical approach to diagnosis and therapy.," *Andrology*, vol. 5, no. 6, pp. 1064-1072, Nov. 2017, doi: 10.1111/andr.12427.
78. P. Sabeti, S. Pourmasumi, T. Rahiminia, F. Akyash, and A. R. Talebi, "Etiologies of sperm oxidative stress.," *Int. J. Reprod. Biomed.*, vol. 14, no. 4, pp. 231-240, Apr. 2016.
79. A. T. Alahmar, "Role of Oxidative Stress in Male Infertility: An Updated Review.," *J. Hum. Reprod. Sci.*, vol. 12, no. 1, pp. 4-18, 2019, doi: 10.4103/jhrs.JHRS_150_18.
80. S. S. Du Plessis, S. Gokul, and A. Agarwal, "Semen hyperviscosity: causes, consequences, and cures.," *Front. Biosci. (Elite Ed.)*, vol. 5, no. 1, pp. 224-231, Jan. 2013, doi: 10.2741/e610.
81. L.-J. Wang, Y.-C. Wong, K.-F. Ng, C.-K. Chuang, S.-Y. Lee, and Y.-L. Wan, "Tumor Characteristics of Urothelial Carcinoma on Multidetector Computerized Tomography Urography," *J. Urol.*, vol. 183, no. 6, pp. 2154-2160, Jun. 2010, doi: 10.1016/j.juro.2010.02.028.
82. T. Balmelli, J. Stamm, M. Dolina-Giudici, R. Peduzzi, A. Piffaretti-Yanez, and M. Balerna, "Bacteroides ureolyticus in men consulting for infertility.," *Andrologia*, vol. 26, no. 1, pp. 35-38, 1994, doi: 10.1111/j.1439-0272.1994.tb00751.x.
83. A. Zeyad, M. F. Hamad, and M. E. Hammadeh, "The effects of bacterial infection on human sperm nuclear protamine P1/P2 ratio and DNA integrity.," *Andrologia*, vol. 50, no. 2, Mar. 2018, doi: 10.1111/and.12841.
84. Y. S. Nasrallah, M. Anani, H. H. Omar, and A. A. Hashem, "Microbiological profiles of semen culture in male infertility," *Hum. Androl.*, vol. 8, no. 2, pp. 34-42, 2018, doi: 10.21608/ha.2018.3207.1023.
85. M. Mashaly, D. T. Masallat, A. A. Elkholy, I. A. Abdel-Hamid, and T. Mostafa, "Seminal Corynebacterium strains in infertile men with and without leukocytospermia.," *Andrologia*, vol. 48, no. 3, pp. 355-359, Apr. 2016, doi: 10.1111/and.12457.
86. S. Ricci *et al.*, "Impact of asymptomatic genital tract infections on in vitro Fertilization (IVF) outcome.," *PLoS One*, vol. 13, no. 11, p. e0207684, 2018, doi: 10.1371/journal.pone.0207684.
87. H. Zeighami, S. N. Peerayeh, and M. Safarlu, "Detection of Ureaplasma urealyticum in semen of infertile men by PCR.," *Pakistan J. Biol. Sci. PJBS*, vol. 10, no. 21, pp. 3960-3963, Nov. 2007, doi: 10.3923/pjbs.2007.3960.3963.
88. T. Domes, K. C. Lo, E. D. Grober, J. B. M. Mullen, T. Mazzulli, and K. Jarvi, "The incidence and effect of bacteriospermia and elevated seminal leukocytes on semen parameters.," *Fertil. Steril.*, vol. 97, no. 5, pp. 1050-1055, May 2012, doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.01.124.
89. N. Ding *et al.*, "Impairment of spermatogenesis and sperm motility by the high-fat diet-induced dysbiosis of gut microbes.," *Gut*, vol. 69, no. 9, pp. 1608-1619, Sep. 2020, doi: 10.1136/gutjnl-2019-319127.
90. D. Kaur, S. Patiyal, N. Sharma, S. S. Usmani, and G. P. S. Raghava, "PRRDB 2.0: a comprehensive database of pattern-recognition receptors and their ligands.," *Database (Oxford)*, vol. 2019, Jan. 2019, doi: 10.1093/database/baz076.
91. O. Sarkar, J. Bahrainwala, S. Chandrasekaran, S. Kothari, P. P. Mathur, and A. Agarwal, "Impact of inflammation on male fertility.," *Front. Biosci. (Elite Ed.)*, vol. 3, no. 1, pp. 89-95, Jan. 2011, doi: 10.2741/e223.

92. J. G. Alvarez *et al.*, "Increased DNA damage in sperm from leukocytospermic semen samples as determined by the sperm chromatin structure assay.," *Fertil. Steril.*, vol. 78, no. 2, pp. 319-329, Aug. 2002, doi: 10.1016/s0015-0282(02)03201-6.
93. K. Tremellen, "Gut Endotoxin Leading to a Decline IN Gonadal function (GELDING) - a novel theory for the development of late onset hypogonadism in obese men.," *Basic Clin. Androl.*, vol. 26, p. 7, 2016, doi: 10.1186/s12610-016-0034-7.
94. L. Miele *et al.*, "Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease.," *Hepatology*, vol. 49, no. 6, pp. 1877-1887, Jun. 2009, doi: 10.1002/hep.22848.
95. D. J. Hawksworth and A. L. Burnett, "Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Male Sexual Dysfunction, and Infertility: Common Links, Common Problems.," *Sex. Med. Rev.*, vol. 8, no. 2, pp. 274-285, Apr. 2020, doi: 10.1016/j.sxmr.2019.01.002.
96. T. P. M. Scheithauer, G. M. Dallinga-Thie, W. M. de Vos, M. Nieuwdorp, and D. H. van Raalte, "Causality of small and large intestinal microbiota in weight regulation and insulin resistance.," *Mol. Metab.*, vol. 5, no. 9, pp. 759-770, Sep. 2016, doi: 10.1016/j.molmet.2016.06.002.
97. P. J. Torres *et al.*, "Gut Microbial Diversity in Women With Polycystic Ovary Syndrome Correlates With Hyperandrogenism.," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 103, no. 4, pp. 1502-1511, Apr. 2018, doi: 10.1210/je.2017-02153.
98. T. Lin *et al.*, "Gastrointestinal hormone secretion in women with polycystic ovary syndrome: an observational study.," *Hum. Reprod.*, vol. 30, no. 11, pp. 2639-2644, Nov. 2015, doi: 10.1093/humrep/dev231.
99. A. Sahin-Efe, F. Katsikeris, and C. S. Mantzoros, "Advances in adipokines.," *Metabolism: clinical and experimental*, vol. 61, no. 12, United States, pp. 1659-1665, Dec. 2012, doi: 10.1016/j.metabol.2012.09.001.
100. B. P. Moreira, M. P. Monteiro, M. Sousa, P. F. Oliveira, and M. G. Alves, "Insights into leptin signaling and male reproductive health: the missing link between overweight and subfertility?," *Biochem. J.*, vol. 475, no. 22, pp. 3535-3560, Nov. 2018, doi: 10.1042/BCJ20180631.
101. M. L. Barreiro and M. Tena-Sempere, "Ghrelin and reproduction: a novel signal linking energy status and fertility?," *Mol. Cell. Endocrinol.*, vol. 226, no. 1-2, pp. 1-9, Oct. 2004, doi: 10.1016/j.mce.2004.07.015.
102. L. Liu, A. Shu, Y. Zhu, and Y. Chen, "Cornuside Alleviates Diabetes Mellitus-Induced Testicular Damage by Modulating the Gut Microbiota.," *Evid. Based. Complement. Alternat. Med.*, vol. 2021, p. 5301942, 2021, doi: 10.1155/2021/5301942.
103. Y. Zhu *et al.*, "Catalpol ameliorates diabetes-induced testicular injury and modulates gut microbiota.," *Life Sci.*, vol. 267, p. 118881, Feb. 2021, doi: 10.1016/j.lfs.2020.118881.
104. J. Chosich, A. P. Bradford, A. A. Allshouse, J. E. B. Reusch, N. Santoro, and I. E. Schauer, "Acute recapitulation of the hyperinsulinemia and hyperlipidemia characteristic of metabolic syndrome suppresses gonadotropins.," *Obesity (Silver Spring)*, vol. 25, no. 3, pp. 553-560, Mar. 2017, doi: 10.1002/oby.21754.
105. N. Pitteloud *et al.*, "Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men.," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 90, no. 5, pp. 2636-2641, May 2005, doi: 10.1210/jc.2004-2190.
106. C. Dominianni *et al.*, "Sex, body mass index, and dietary fiber intake influence the human gut microbiome.," *PLoS One*, vol. 10, no. 4, p. e0124599, 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0124599.
107. C. Haro *et al.*, "Intestinal Microbiota Is Influenced by Gender and Body Mass Index.," *PLoS One*, vol. 11, no. 5, p. e0154090, 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0154090.
108. S. Choi, Y.-J. Hwang, M.-J. Shin, and H. Yi, "Difference in the Gut Microbiome between Ovariectomy-Induced Obesity and Diet-Induced Obesity.," *J. Microbiol. Biotechnol.*, vol. 27, no. 12, pp. 2228-2236, Dec. 2017, doi: 10.4014/jmb.1710.10001.
109. K. Gloux, O. Berteau, H. El Oumami, F. Béguet, M. Leclerc, and J. Doré, "A metagenomic β -glucuronidase uncovers a core adaptive function of the human intestinal microbiome.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 108 Suppl, no. Suppl 1, pp. 4539-4546, Mar. 2011, doi: 10.1073/pnas.1000066107.
110. J. G. M. Markle *et al.*, "Sex differences in the gut microbiome drive hormone-dependent regulation of autoimmunity.," *Science*, vol. 339, no. 6123, pp. 1084-1088, Mar. 2013, doi: 10.1126/science.1233521.
111. L. Schiffer, W. Arlt, and K.-H. Storbeck, "Intracrine androgen biosynthesis, metabolism and action revisited.," *Mol. Cell. Endocrinol.*, vol. 465, pp. 4-26, Apr. 2018, doi: 10.1016/j.mce.2017.08.016.
112. H. Collén *et al.*, "The gut microbiota is a major regulator of androgen metabolism in intestinal contents.," *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, vol. 317, no. 6, pp. E1182-E1192, Dec. 2019, doi: 10.1152/ajpendo.00338.2019.
113. J. M. Ridlon *et al.*, "Clostridium scindens: a human gut microbe with a high potential to convert glucocorticoids into androgens.," *J. Lipid Res.*, vol. 54, no. 9, pp. 2437-2449, Sep. 2013, doi: 10.1194/jlr.M038869.

114. E. L. Plummer *et al.*, "Combined oral and topical antimicrobial therapy for male partners of women with bacterial vaginosis: Acceptability, tolerability and impact on the genital microbiota of couples - A pilot study.," *PLoS One*, vol. 13, no. 1, p. e0190199, 2018, doi: 10.1371/journal.pone.0190199.
115. F. Dardmeh, H. Alipour, P. Gazerani, G. van der Horst, E. Brandsborg, and H. I. Nielsen, "Lactobacillus rhamnosus PB01 (DSM 14870) supplementation affects markers of sperm kinematic parameters in a diet-induced obesity mice model.," *PLoS One*, vol. 12, no. 10, p. e0185964, 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0185964.
116. D. G. Valcarce *et al.*, "Probiotic administration improves sperm quality in asthenozoospermic human donors.," *Benef. Microbes*, vol. 8, no. 2, pp. 193-206, Apr. 2017, doi: 10.3920/BM2016.0122.
117. C. Maretti and G. Cavallini, "The association of a probiotic with a prebiotic (Florotec, Bracco) to improve the quality/quantity of spermatozoa in infertile patients with idiopathic oligoasthenoteratospermia: a pilot study.," *Andrology*, vol. 5, no. 3, pp. 439-444, May 2017, doi: 10.1111/andr.12336.
118. T. Inatomi and K. Otomaru, "Effect of dietary probiotics on the semen traits and antioxidative activity of male broiler breeders.," *Sci. Rep.*, vol. 8, no. 1, p. 5874, Apr. 2018, doi: 10.1038/s41598-018-24345-8.
119. R. Mändar *et al.*, "Seminal microbiome in men with and without prostatitis.," *Int. J. Urol. Off. J. Japanese Urol. Assoc.*, vol. 24, no. 3, pp. 211-216, Mar. 2017, doi: 10.1111/iju.13286.
120. R. Mändar, S. Türk, P. Korrovits, K. Ausmees, and M. Punab, "Impact of sexual debut on culturable human seminal microbiota.," *Andrology*, vol. 6, no. 3, pp. 510-512, May 2018, doi: 10.1111/andr.12482.
121. C. Wittemer, K. Bettahar-Lebugle, J. Ohl, C. Rongières, S. Viville, and I. Nisand, "Abnormal bacterial colonisation of the vagina and implantation during assisted reproduction.," *Gynecol. Obstet. Fertil.*, vol. 32, no. 2, pp. 135-139, Feb. 2004, doi: 10.1016/j.gyobfe.2003.11.017.
122. O. J. Rando and R. A. Simmons, "I'm eating for two: parental dietary effects on offspring metabolism.," *Cell*, vol. 161, no. 1, pp. 93-105, Mar. 2015, doi: 10.1016/j.cell.2015.02.021.
123. F. Cariati, N. D'Uonno, F. Borrillo, S. Iervolino, G. Galdiero, and R. Tomaiuolo, "'Bisphenol a: an emerging threat to male fertility'.," *Reprod. Biol. Endocrinol.*, vol. 17, no. 1, p. 6, Jan. 2019, doi: 10.1186/s12958-018-0447-6.

*Zeynep Cansu Çalışkan**Işkın Pınar Zarakolu*

Mikroorganizmalar, 19. yüzyılın sonuna kadar hastalıkların etkeni olarak kabul edilmemişlerdir. Etken oldukları anlaşıldıktan sonraki ilk yüzyılda ise daha çok patojen rollerine odaklanılmıştır. Son yıllarda kommensal mikroorganizmaların insan fizyolojisine etkisini anlamaya yönelik çalışmalar hız kazanmıştır. Özellikle moleküler genetik ve tanısal mikrobiyoloji alanlarında yaşanan gelişmeler, sağlık ve hastalıkta kommensal mikroorganizmaların ve mikrobiyotanın rolünün daha iyi anlaşılmasında rol oynamıştır.

Mikrobiyota bir biyolojik nişte bulunan mikroorganizmaların tümü (bakteri, virüsler, arkea ve ökaryotik mikroorganizma); mikrobiyom ise bu mikroorganizmalar (kommensal, simbiyotik, patolojik) tarafından üretilen RNA, proteinler, metabolitler gibi gen ve gen ürünlerinin tamamı olarak tanımlanmaktadır. Bazı bilim insanları gen ürünlerini metagenom (plazmidler de dâhil olmak üzere bir popülasyonun tüm genetik materyali) olarak tanımlamakta, mikrobiyom ifadesini biyotik ve abiyotik faktörleri içeren; konakçı, mikroorganizma genomları ve çevresel koşulları kapsayan daha geniş bir tanım olarak kullanmaktadır. Mikrobiyomun insan genomundan yüzlerce kat fazla olduğu, milyonlarca farklı gen içerdiği bildirilmiştir. Sayısız çalışma, farklı doku ve organların (göz, ağız, orofarenks, nazofarenks, dış kulak yolu, mide, bağırsaklar, üretra, vajen, cilt...) işleve göre farklılık gösteren mikrobiyota ve dolayısıyla mikrobiyom içerdiğini göstermiştir.

Ulusal Sağlık Enstitüleri tarafından desteklenen İnsan Mikrobiyom Projesi (Human Microbiome Project; HMP) ve Avrupa Komisyonu tarafından desteklenen İnsan İntestinal Sistem Metagenomiği (Metagenomics of the Human Intestinal Tract; MetaHIT) gibi büyük projeler, bireylerin birden fazla vücut bölgesinden örnek alarak; insan vücudundaki tüm mikroorganizmaları belirleme, çevresel faktörlere göre bireysel mikrobiyom farklılıklarını saptama, disbiyozun hastalıklarla ilişkisini araştırma, mikrobiyom saptanmasında kullanılacak yeni biyoinformatik program ve yaklaşımlar geliştirilmesini sağlama gibi amaçlara sahiptir. Her iki proje de 2008'de başlatılmış olup HMP'de dışkı, oral ve nazal kavite, cilt, gastrointestinal sistem, vajina gibi çeşitli biyolojik nişlerdeki bakteri toplulukları, bunların sağlık ve hastalık durumundaki rolü analiz edilmiştir. Başlangıçta, standart mikrobiyolojik yöntemler kullanılarak üriner mikrobiyomun belirlenmesindeki teknik zorluklar ve steril örnekleme için gereken suprapubik aspirasyon örneklerinin alınması etik dışı bulunduğu için sağlıklı bireylerde üriner sistem uzun süre steril olarak kabul edilmiştir. Moleküler biyoloji teknik-

sistem enfeksiyonlarının tedavisi amaçlanmıştır. Ancak bu konunun aydınlatılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Son 20 yılda hızla ilerleyen çalışmalar sağlıkta ve hastalıkta mikrobiyomun rolünün daha iyi anlaşılmasına olanak sağlamıştır. Sadece enfeksiyon hastalıklarının değil birçok kronik hastalığın etkeni ya da etki eden unsuru olarak değerlendirilen mikrobiyom daha iyi anlaşıldıkça profilaksi, tanı ve tedavi açısından ihtiyaç duyulan gelişmelere ışık tutacaktır. Ürobiyomun steril olmadığı anlaşıldıktan sonra yapılan pek çok çalışma ile sağlıkta ve hastalıkta etkisi incelenmiştir. Ancak yoğunluğunun az olması, kontaminasyon riskinin fazla olması sebebiyle daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Markowiak P, Ślizewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients*. 2017;9(9).
2. Dubourg G, Morand A, Mekhalif F, Godefroy R, Corthier A, Yacouba A, et al. Deciphering the Urinary Microbiota Repertoire by Culturomics Reveals Mostly Anaerobic Bacteria From the Gut. *Front Microbiol*. 2020;11:513305.
3. Komesu YM, Richter HE, Carper B, Dinwiddie DL, Lukacz ES, Siddiqui NY, et al. The urinary microbiome in women with mixed urinary incontinence compared to similarly aged controls. *Int Urogynecol J*. 2018;29(12):1785-95.
4. Pearce MM, Hilt EE, Rosenfeld AB, Zilliox MJ, Thomas-White K, Fok C, et al. The female urinary microbiome: a comparison of women with and without urgency urinary incontinence. *mBio*. 2014;5(4):e01283-14.
5. Thomas-White K, Forster SC, Kumar N, Van Kuiken M, Putonti C, Stares MD, et al. Culturing of female bladder bacteria reveals an interconnected urogenital microbiota. *Nat Commun*. 2018;9(1):1557.
6. Harkins CP, Kong HH, Segre JA. Manipulating the Human Microbiome to Manage Disease. *Jama*. 2020;323(4):303-4.
7. Meštrović T, Matijašić M, Perić M, Čipčić Paljetak H, Barešić A, Verbanac D. The Role of Gut, Vaginal, and Urinary Microbiome in Urinary Tract Infections: From Bench to Bedside. *Diagnostics (Basel)*. 2020;11(1).
8. Lewis DA, Brown R, Williams J, White P, Jacobson SK, Marchesi JR, et al. The human urinary microbiome; bacterial DNA in voided urine of asymptomatic adults. *Front Cell Infect Microbiol*. 2013;3:41.
9. Hilt EE, McKinley K, Pearce MM, Rosenfeld AB, Zilliox MJ, Mueller ER, et al. Urine is not sterile: use of enhanced urine culture techniques to detect resident bacterial flora in the adult female bladder. *J Clin Microbiol*. 2014;52(3):871-6.
10. Neugent ML, Hulyalkar NV, Nguyen VH, Zimmern PE, De Nisco NJ. Advances in Understanding the Human Urinary Microbiome and Its Potential Role in Urinary Tract Infection. *mBio*. 2020;11(2).
11. Levinson W, Chin-Hong P, Joyce EA, Nussbaum J, Schwartz B. The Human Microbiome. Review of Medical Microbiology & Immunology: A Guide to Clinical Infectious Diseases, 17e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2022.
12. Riedel S, Hobden JA, Miller S, Morse SA, Mietzner TA, Detrick B, et al. Normal Human Microbiota. *Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology*, 28e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2019.
13. Brubaker L, Putonti C, Dong Q, Wolfe AJ. The human urobiome. *Mamm Genome*. 2021;32(4):232-8.
14. Wojciuk B, Salabura A, Grygorcewicz B, Kędzierska K, Ciechanowski K, Dołęgowska B. Urobiome: In Sickness and in Health. *Microorganisms*. 2019;7(11).
15. Perez-Carrasco V, Soriano-Lerma A, Soriano M, Gutiérrez-Fernández J, Garcia-Salcedo JA. Urinary Microbiome: Yin and Yang of the Urinary Tract. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:617002.
16. Antunes-Lopes T, Vale L, Coelho AM, Silva C, Rieken M, Geavlete B, et al. The Role of Urinary Microbiota in Lower Urinary Tract Dysfunction: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*. 2020;6(2):361-9.
17. Surana NK, Kasper DL. The Human Microbiome. In: Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson JL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 21e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2022.
18. Whiteside SA, Razvi H, Dave S, Reid G, Burton JP. The microbiome of the urinary tract--a role beyond infection. *Nat Rev Urol*. 2015;12(2):81-90.
19. Morand A, Cornu F, Dufour JC, Tsimaratos M, Lagier JC, Raoult D. Human Bacterial Repertoire of the Urinary Tract: a Potential Paradigm Shift. *J Clin Microbiol*. 2019;57(3).
20. Aragón IM, Herrera-Imbroda B, Queipo-Ortuño MI, Castillo E, Del Moral JS-G, Gómez-Millán J, et al. The Urinary Tract Microbiome in Health and Disease. *European Urology Focus*. 2018;4(1):128-38.
21. Çalışkan ZC, Zarakol IP. Ürogenital Mikrobiyota, pp: 9-18. In: Ayyıldız A, Yalınay M, Akgül KT, Tekin ÖM (eds). *Ürogenital Mikrobiyota*, 2022, 1. Baskı, Kitapokur akademisi; Ankara.

İnsan mikrobiyotasına ilgi ve mikrobiyota topluluklarının hastalıklarla ilişkisini anlama çabası, son yıllarda önemli ölçüde artmıştır. Günümüzde moleküler ve genetik teknolojilerdeki ilerlemeler, insan vücudundaki geniş mikroorganizma topluluklarının tanımlanmasına ve bu bilginin terapötik çözümler geliştirmek için kullanılmasına izin vermektedir. İnsan mikrobiyotasının tamamını oluşturan mikroorganizmaların %95'i gastrointestinal sistemde bulunurken, geri kalan %5'i ağız, akciğerler, deri ve vajina gibi çeşitli organ ve dokularda bulunur.

Gastrointestinal mikrobiyota ile ilgili çalışmalardan sonra, kadın üreme sağlığı ve mikrobiyota ilişkisinde artan oranda araştırılmaya başlanmıştır. Mikrobiyomun insan fizyolojisindeki hayati rolü göz önüne alındığında, vajinal mikrobiyomun sadece ürogenital sağlık ve disbiyozda değil, aynı zamanda potansiyel olarak fertilizasyonda ve sağlıklı gebeliklerde de önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Plasenta, meme, uterus ve fallop tüpleri gibi önceden steril kabul edilen dokularda da mikrobiyal toplulukların izole edilmesi, kadın sağlığında mikrobiyal floranın önemli bir rolü olduğunu, doğum öncesi, doğum ve doğum sonrası birçok faktörün, çevresel ve tıbbi müdahalelerle birlikte mikrobiyom aracılığıyla erken ve sonraki yaşamı etkilediğini düşündürmektedir.

Bu derlemede; kadın yaşamının tüm dönemlerinde üreme sistemi mikrobiyotasının yapısı, genel sağlık ve hastalıklarla ilişkisi, literatürdeki son bulgular eşliğinde özetlenmiştir.

Vajinal Mikrobiyota

Vajinal mikrobiyota, mukozal vajinal yüzeydeki bakteri, arke, virüs ve mantarların toplamıdır. Bu mikroorganizma topluluğunun yapısı, ergenliğin başlangıcında, gebelikte, doğum sonrası dönemde ve menopoz sırasında meydana gelen değişiklikler nedeniyle insan ömrü boyunca farklılıklar göstermektedir.¹

Vajinal mikrobiyomun araştırıldığı çalışmalarda farklı vajinal bölgelerden alınan örneklerde kadın vajeninde 200'den fazla filotipin mevcut olduğu gösterilmiştir. Ancak üreme çağındaki sağlıklı kadınlarda üreme sisteminde, sağlıklı bir vajinal mikrobiyal toplulukta Lactobacilli baskınlığı mevcuttur.² Araştırmacılar Lactobacillus'ların miktarı ve dağılımına göre farklılık gösteren beş çeşit mikrobiyal topluluk (CST) olduğunu tanımlamıştır. Gebe olmayan, doğurgan ve asemptomatik kadınların vajinasında CST I (Lactobacilli crispatus), CST II (Lactobacilli gasseri), CST III (Lactobacilli iners) ve CST V (Lactobacilli jensenii) başta olmak üzere belirli bakteri toplulukları gösterilmiştir.³ Daha yüksek tür çeşitliliği ve Lactobacillus dışı baskınlık (Gardnerella, Atopobium, Mo-

likte, postpartum dönemde, menopoz sonrası ve farklı etnik kökenlere sahip kadınlar arasında da farklılıklar gösterebilir. Yapılan moleküler temelli çalışmalar, üreme çağındaki sağlıklı kadının vajinal mikrobiyotasındaki laktobasil hâkimiyetinin enfeksiyona karşı ilk savunma hattı olarak önemini göstermiştir. Vajinal mikrobiyotayı oluşturan bakterilerdeki dengesizlikler, HIV de dâhil CYBH yakalanma riskinde artışa, fertilitenin azalmasına, infertilite tedavilerinin etkinliğinde değişikliklere, fetal mikrobiyomda bozulmaya ve ileri yaşam döneminde bazı hastalıkların gelişmesine yol açabilir. Bu nedenle kadın genital traktüs mikrobiyotası ile ilgili araştırmalar ve sonuçları, kadınlar, çocukları ve eşlerinin sağlığı için önemli etkilere sahip olacaktır.

Kadın üreme sağlığının vajinal mikrobiyotaya bağlı olduğuna dair önemli kanıtlara rağmen mikrobiyom ve kadın üreme sisteminin işlevi arasındaki ilişki hâlâ büyük ölçüde bilinmemektedir. Kadın genital sistemi mikrobiyotasının fizyolojisinin tanımlanması, mikroorganizmalarla bağlantılı oluşabilecek hastalıkların uzun vadede daha iyi anlaşılabilmesi ve tedavi edilebilmesi için bu ilişkiyi daha iyi anlamak gereklidir. Bu konuda koruyucu ve iyileştirici stratejiler veya vajinal mikrobiyomu optimize etmek için kullanılacak tedavi modaliteleri geliştirmek için prospektif, iyi tasarlanmış, örnekleme ve araştırma yöntemlerinin standardize edildiği çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. Shardell M, Gravitt PE, Burke AE, Ravel J, Brotman RM. Association of Vaginal Microbiota With Signs and Symptoms of the Genitourinary Syndrome of Menopause Across Reproductive Stages. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2021 Aug;76(9):1542-50.
2. Miles SM, Hardy BL, Merrell DS. Investigation of the microbiota of the reproductive tract in women undergoing a total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. *Fertil Steril*. 2017 Mar;107(3):813-820.e1.
3. Barrientos-Durán A, Fuentes-López A, de Salazar A, Plaza-Díaz J, García F. Reviewing the Composition of Vaginal Microbiota: Inclusion of Nutrition and Probiotic Factors in the Maintenance of Eubiosis. *Nutrients* [Internet]. 2020;12(2). Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/2/419>
4. Schwabe JR, Carter BA, Waldbaum AS, Agnew KJ, Paull JRA, Price CF, et al. A phase 3, randomized, controlled trial of Astodimer 1% Gel for preventing recurrent bacterial vaginosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X*. 2021 Apr;10:100121.
5. Linhares IM, Summers PR, Larsen B, Giraldo PC, Witkin SS. Contemporary perspectives on vaginal pH and lactobacilli. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Feb;204(2):120.e1-5.
6. Amabebe E, Anumba DOC. The Vaginal Microenvironment: The Physiologic Role of Lactobacilli. *Front Med*. 2018;5:181.
7. Stoyancheva G, Marzotto M, Dellaglio F, Torriani S. Bacteriocin production and gene sequencing analysis from vaginal Lactobacillus strains. *Arch Microbiol* [Internet]. 2014;196(9):645-53. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00203-014-1003-1>
8. Anahtar MN, Gootenberg DB, Mitchell CM, Kwon DS. Cervicovaginal Microbiota and Reproductive Health: The Virtue of Simplicity. *Cell Host Microbe*. 2018 Feb;23(2):159-68.
9. Bedaiwy MA. Endometrial macrophages, endometriosis, and microbiota: time to unravel the complexity of the relationship. *Fertil Steril* [Internet]. 2019;112(6):1049-50. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028219323775>
10. Yao Y, Cai X, Ye Y, Wang F, Chen F, Zheng C. The Role of Microbiota in Infant Health: From Early Life to Adulthood. *Front Immunol*. 2021;12:708472.
11. Mirmonsef P, Hotton AL, Gilbert D, Gioia CJ, Maric D, Hope TJ, et al. Glycogen Levels in Undiluted Genital Fluid and Their Relationship to Vaginal pH, Estrogen, and Progesterone. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153553.
12. Hickey RJ, Zhou X, Settles ML, Erb J, Malone K, Hansmann MA, et al. Vaginal microbiota of adolescent girls prior to the onset of menarche resemble those of reproductive-age women. *MBio*. 2015 Mar;6(2).
13. Song SD, Acharya KD, Zhu JE, Deveney CM, Walther-Antonio MRS, Tetel MJ, et al. Daily Vaginal Microbiota Fluctuations Associated with Natural Hormonal Cycle, Contraceptives, Diet, and Exercise. *mSphere*. 2020 Jul;5(4).

14. Onderdonk AB, Delaney ML, Fichorova RN. The Human Microbiome during Bacterial Vaginosis. *Clin Microbiol Rev.* 2016 Apr;29(2):223-38.
15. Møller BR, Kristiansen F V, Thorsen P, Frost L, Mogensen SC. Sterility of the uterine cavity. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1995 Mar;74(3):216-9.
16. Mitchell CM, Haick A, Nkwopara E, Garcia R, Rendi M, Agnew K, et al. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 May;212(5):611.e1-9.
17. Moreno I, Franasiak JM. Endometrial microbiota-new player in town. *Fertil Steril.* 2017 Jul;108(1):32-9.
18. Pelzer ES, Allan JA, Cunningham K, Mengersen K, Allan JM, Launchbury T, et al. Microbial colonization of follicular fluid: alterations in cytokine expression and adverse assisted reproduction technology outcomes. *Hum Reprod.* 2011 Jul;26(7):1799-812.
19. Pelzer ES, Willner D, Buttini M, Hafner LM, Theodoropoulos C, Huygens F. The fallopian tube microbiome: implications for reproductive health. *Oncotarget.* 2018 Apr;9(30):21541-51.
20. Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, Middeldorp S, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod open.* 2018;2018(2):hoy004.
21. Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, Valbuena D, Martinez-Blanch JF, Jimenez-Almazán J, et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Dec;215(6):684-703.
22. Shiroda M, Manning SD. Lactobacillus strains vary in their ability to interact with human endometrial stromal cells. *PLoS One.* 2020;15(9):e0238993.
23. Haahr T, Zacho J, Bräuner M, Shathmigha K, Skov Jensen J, Humaidan P. Reproductive outcome of patients undergoing in vitro fertilisation treatment and diagnosed with bacterial vaginosis or abnormal vaginal microbiota: a systematic PRISMA review and meta-analysis. *BJOG.* 2019 Jan;126(2):200-7.
24. Kasius JC, Fatemi HM, Bourgain C, Sie-Go DMDS, Eijkemans RJC, Fauser BC, et al. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome. *Fertil Steril.* 2011 Dec;96(6):1451-6.
25. Verstraelen H, Vilchez-Vargas R, Desimpel F, Jauregui R, Vankeirsbilck N, Weyers S, et al. Characterisation of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencing of the V1-2 region of the 16S rRNA gene. *PeerJ.* 2016;4:e1602.
26. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Lepera A, Alfonso R, Indraccolo U, et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod.* 2015 Feb;30(2):323-30.
27. Kim SM, Won KH, Hong YH, Kim SK, Lee JR, Jee BC, et al. Microbiology of Human Follicular Fluid and the Vagina and Its Impact on in Vitro Fertilization Outcomes. *Yonsei Med J.* 2022 Oct;63(10):941-7.
28. Romero R, Espinoza J, Mazor M. Can endometrial infection/inflammation explain implantation failure, spontaneous abortion, and preterm birth after in vitro fertilization? *Fertil Steril.* 2004 Oct;82(4):799-804.
29. Swidsinski A, Verstraelen H, Loening-Baucke V, Swidsinski S, Mendling W, Halwani Z. Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis. *PLoS One.* 2013;8(1):e53997.
30. Campisciano G, Florian F, D'Eustacchio A, Stanković D, Ricci G, De Seta F, et al. Subclinical alteration of the cervical-vaginal microbiome in women with idiopathic infertility. *J Cell Physiol.* 2017 Jul;232(7):1681-8.
31. Kroon SJ, Ravel J, Huston WM. Cervicovaginal microbiota, women's health, and reproductive outcomes. *Fertil Steril.* 2018 Aug;110(3):327-36.
32. Dunlop AL, Mulle JG, Ferranti EP, Edwards S, Dunn AB, Corwin EJ. Maternal Microbiome and Pregnancy Outcomes That Impact Infant Health: A Review. *Adv neonatal care Off J Natl Assoc Neonatal Nurses.* 2015 Dec;15(6):377-85.
33. Liu C-J, Liang X, Niu Z-Y, Jin Q, Zeng X-Q, Wang W-X, et al. Is the delivery mode a critical factor for the microbial communities in the meconium? *EBioMedicine.* 2019 Nov;49:354-63.
34. Gomaa EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2020 Dec;113(12):2019-40.
35. Tabatabaei N, Eren AM, Barreiro LB, Yotova V, Dumaine A, Allard C, et al. Vaginal microbiome in early pregnancy and subsequent risk of spontaneous preterm birth: a case-control study. *BJOG.* 2019 Feb;126(3):349-58.
36. Daniels JP, Middleton LJ, Champaneria R, Khan KS, Cooper K, Mol BWJ, et al. Second generation endometrial ablation techniques for heavy menstrual bleeding: network meta-analysis. *BMJ.* 2012 Apr;344:e2564-e2564.
37. Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Fujishita A, Sekine I, Ishimaru T, et al. Immunopathogenesis of pelvic endometriosis: role of hepatocyte growth factor, macrophages and ovarian steroids. *Am J Reprod Immunol.* 2008 Nov;60(5):383-404.

38. Wei W, Zhang X, Tang H, Zeng L, Wu R. Microbiota composition and distribution along the female reproductive tract of women with endometriosis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2020 Apr;19(1):15.
39. Talaulikar V. Menopause transition: Physiology and symptoms. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2022 May;81:3-7.
40. Djapardy V, Panay N. Alternative and non-hormonal treatments to symptoms of menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2022 May;81:45-60.
41. Peters BA, Santoro N, Kaplan RC, Qi Q. Spotlight on the Gut Microbiome in Menopause: Current Insights. *Int J Womens Health.* 2022;14:1059-72.
42. Yang M, Wen S, Zhang J, Peng J, Shen X, Xu L. Systematic Review and Meta-analysis: Changes of Gut Microbiota before and after Menopause. *Dis Markers.* 2022;2022:3767373.
43. Santos-Marcos JA, Rangel-Zuñiga OA, Jimenez-Lucena R, Quintana-Navarro GM, Garcia-Carpintero S, Malagon MM, et al. Influence of gender and menopausal status on gut microbiota. *Maturitas.* 2018 Oct;116:43-53.
44. Shin J-H, Park Y-H, Sim M, Kim S-A, Joung H, Shin D-M. Serum level of sex steroid hormone is associated with diversity and profiles of human gut microbiome. *Res Microbiol.* 2019;170(4-5):192-201.
45. Hu S, Ding Q, Zhang W, Kang M, Ma J, Zhao L. Gut microbial beta-glucuronidase: a vital regulator in female estrogen metabolism. *Gut Microbes.* 2023;15(1):2236749.
46. Qi X, Yun C, Pang Y, Qiao J. The impact of the gut microbiota on the reproductive and metabolic endocrine system. *Gut Microbes.* 2021;13(1):1-21.
47. Nakatsu CH, Armstrong A, Clavijo AP, Martin BR, Barnes S, Weaver CM. Fecal bacterial community changes associated with isoflavone metabolites in postmenopausal women after soy bar consumption. *PLoS One.* 2014;9(10):e108924.
48. Xu Q, Li D, Chen J, Yang J, Yan J, Xia Y, et al. Crosstalk between the gut microbiota and postmenopausal osteoporosis: Mechanisms and applications. *Int Immunopharmacol.* 2022 Sep;110:108998.
49. Fetisov SO, Déchelotte P. The new link between gut-brain axis and neuropsychiatric disorders. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011 Sep;14(5):477-82.
50. Göker M, Gronow S, Zeytun A, Nolan M, Lucas S, Lapidus A, et al. Complete genome sequence of *Odoribacter splanchnicus* type strain (1651/6). *Stand Genomic Sci.* 2011 Apr;4(2):200-9.
51. Gomez-Arango LF, Barrett HL, McIntyre HD, Callaway LK, Morrison M, Dekker Nitert M. Increased Systolic and Diastolic Blood Pressure Is Associated With Altered Gut Microbiota Composition and Butyrate Production in Early Pregnancy. *Hypertens (Dallas, Tex 1979).* 2016 Oct;68(4):974-81.
52. Panay N, Anderson RA, Nappi RE, Vincent AJ, Vujovic S, Webber L, et al. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper. *Climacteric.* 2020 Oct;23(5):426-46.
53. Huang F, Cao Y, Liang J, Tang R, Wu S, Zhang P, et al. The influence of the gut microbiome on ovarian aging. *Gut Microbes.* 2024;16(1):2295394.
54. Zheng H, Liang X, Zhou H, Zhou T, Liu X, Duan J, et al. Integrated gut microbiota and fecal metabolome analyses of the effect of *Lycium barbarum* polysaccharide on D-galactose-induced premature ovarian insufficiency. *Food Funct.* 2023 Jul;14(15):7209-21.
55. Guo X, Zhu Y, Guo L, Qi Y, Liu X, Wang J, et al. BCAA insufficiency leads to premature ovarian insufficiency via ceramide-induced elevation of ROS. *EMBO Mol Med.* 2023 Apr;15(4):e17450.
56. Jiang L, Fei H, Tong J, Zhou J, Zhu J, Jin X, et al. Hormone Replacement Therapy Reverses Gut Microbiome and Serum Metabolome Alterations in Premature Ovarian Insufficiency. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:794496.

Yeksin Helvacioğlu Karataş

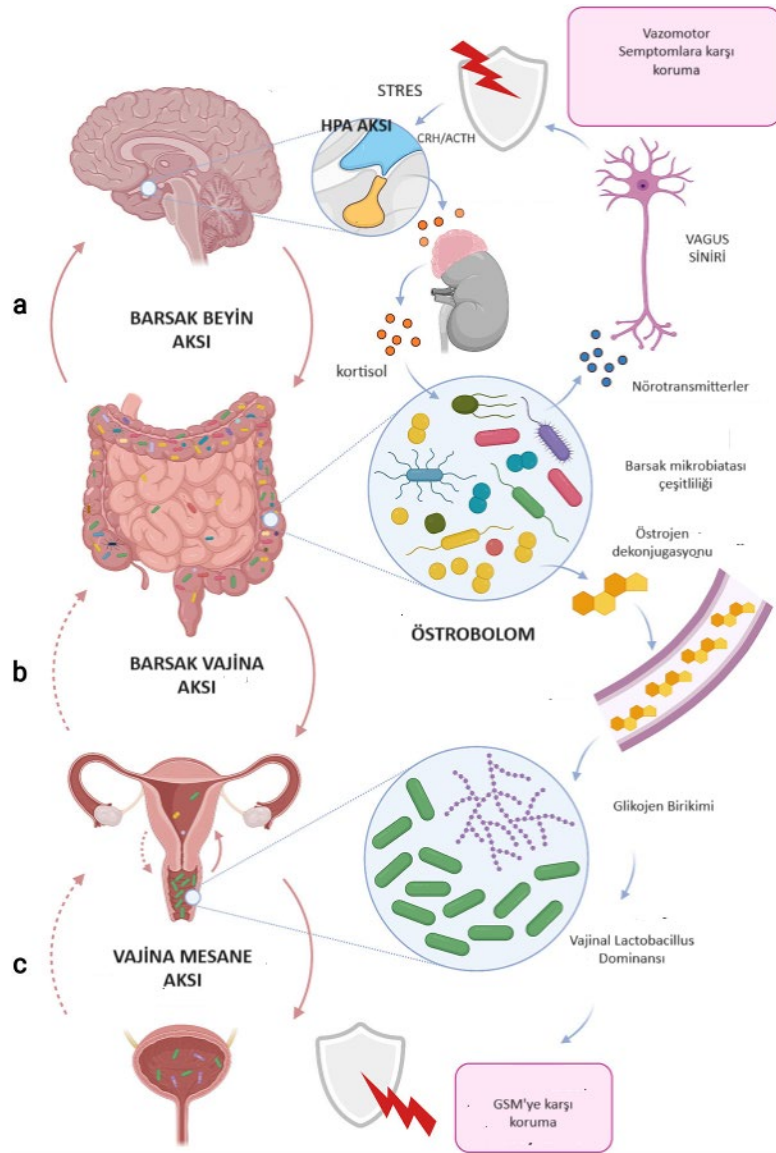
Dünya nüfusu hızla yaşlanıyor. Birleşmiş Milletler Ekonomik ve Sosyal İşler Dairesi'nin 2020 nüfus raporuna göre 65 yaş üstü insan sayısının 2050 yılına kadar ikiye katlanarak 1,5 milyara ulaşması beklenmektedir. Kadınların erkeklere oranla daha uzun yaşama eğilimi olduğundan, yaşlı nüfus ağırlıklı olarak kadınlardan oluşacaktır. Bu nedenle kadın sağlığı ve yaşlanmasıyla ilgili araştırmalar, yaşam kalitesini korumak ve iyileştirmek ve yaşlı kadınlarda sağlıklı yaşam, aktivite ve dayanıklılığı teşvik etmek için gereklidir.

Menopoz yaşlanmanın doğal bir parçası olmasına rağmen kadın sağlığının çok ihmal edilen bir yönüdür. Geçtiğimiz on yıl boyunca çok sayıda araştırma, vajinal mikrobiyom da dâhil olmak üzere vücudumuzun içinde ve üzerinde yaşayan mikrobiyal toplulukların, sağlıklı yaşlanma da dâhil olmak üzere sağlığın ayrılmaz bir parçası olduğunu ortaya çıkarmıştır.

Bilim insanları, 1800lü yıllardan bu yana vajinal kavitedeki bakterileri anlamaya çalışmışlardır. Erken dönemlerde ışık mikroskopu ve Gram boyama gibi yöntemler kullanılırken teknolojinin ilerlemesiyle bakterilerin kültür yöntemiyle çoğaltılması ve PCR gibi daha kompleks teknikler ile vajinadaki bakterileri daha ayrıntılı inceleme şansı oluşmuştur. Son dönemde ise 16S rRNA sıralama tekniği ile bakterileri hızlı ve ayrıntılı şekilde tanımlamak mümkün olmuştur. Yeni nesil sıralama (next-generation sequencing) tekniği ile başka yöntemlerle ayırt edilemeyen taksonomik türler belirlenmektedir.¹

Fertil dönemde sağlıklı bir vajinal ortam *Lactobacillus* türlerinden zengindir.² Anaerob ve aerob başka bakteriler de vajinada kolonize olsalar da, *Lactobacillus* baskın olan türdür.^{1,2} *Lactobacillus* türleri hidrojen peroksit ve laktik asit gibi antimikrobial özellikleri olan maddeler salgılar.³ Oluşan mikroçevre, mikroaerofil ve anaerob bakterilerin kolonizasyonunu (disbiyosis) engelleyip, laktobasillerin devamlılığını sağlar.⁴ Laktobasil predominansının bozulması bakteriyel vajinosise (BV) sebep olur.⁴ BV menopoz öncesi ve sonrasında hem obstetrik hem jinekolojik problemlere sebep olur.^{1,4} Özellikle postmenapozal kadınlarda vajinal floranın bozulması jinekolojik enfeksiyonlara ve cinsel yolla bulaşan hastalıklara yatkınlık yaratır.⁴

Sağlıklı ve reproduktif çağıdaki kadınların vajinal florası üzerine birçok çalışma mevcut olup, menopoz dönemindeki kadınlarla ilgili de çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Menopozda kadın genital traktında birçok değişiklik meydana gelir, vajinal mikrobiom da bu değişikliklerden etkile-



Şekil 3. Mikrobiyom eksenleri vücutta sağlık ve homeostazın korunmasında kritik bir rol oynar. Özellikle yaşlanan kadınlarda bağırsak ve beyin (a), bağırsak ve vajina (b) ve vajina ve mesane (c) arasındaki etkileşimler vazomotor semptomlar ve GSM gibi menopoz semptomlarının hafifletilmesi için aracılık işlevi görebilir.

“Menopause and the Vaginal Microbiome”den alınmıştır. Muhleisen Alicia L, Herbst-Kralovetz Melissa M. 2016, *Maturitas*, 91, s 42-50. (<http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.05.015>).

Kaynaklar

1. D.H. Martin, The microbiota of the vagina and its influence on women's health and disease, *Am J Med Sci* 343(1) (2012) 2-9.
2. V. Redondo-Lopez, R.L. Cook, J.D. Sobel, Emerging role of lactobacilli in the control and maintenance of the vaginal bacterial microflora, *Rev Infect Dis* 12(5) (1990) 856-72.
3. D.E. O'Hanlon, T.R. Moench, R.A. Cone, Vaginal pH and microbicidal lactic acid when lactobacilli dominate the microbiota, *PLoS One* 8(11) (2013) e80074.
4. J.M. Marrazzo, A persistent (ly) enigmatic ecological mystery: bacterial vaginosis, *J Infect Dis* 193(11) (2006) 1475-7.

5. M. Farage, H. Maibach, Lifetime changes in the vulva and vagina, *Arch Gynecol Obstet* 273(4) (2006) 195-202.
6. S.L. Hillier, R.J. Lau, Vaginal microflora in postmenopausal women who have not received estrogen replacement therapy, *Clin Infect Dis* 25 Suppl 2 (1997) S123-6.
7. S. Cauci, S. Driussi, D. De Santo, P. Penacchioni, T. Iannicelli, P. Lanzafame, F. De Seta, F. Quadrifoglio, D. de Aloysio, S. Guaschino, Prevalence of bacterial vaginosis and vaginal flora changes in peri- and postmenopausal women, *J Clin Microbiol* 40(6) (2002) 2147-52.
8. W.L. Pabich, S.D. Fihn, W.E. Stamm, D. Scholes, E.J. Boyko, K. Gupta, Prevalence and determinants of vaginal flora alterations in postmenopausal women, *J Infect Dis* 188(7) (2003) 1054-8.
9. S. Cauci, S. Driussi, D. De Santo, P. Penacchioni, T. Iannicelli, P. Lanzafame, F. De Seta, F. Quadrifoglio, D. de Aloysio, S. Guaschino, Prevalence of bacterial vaginosis and vaginal flora changes in peri- and postmenopausal women, *J Clin Microbiol* 40(6) (2002) 2147-52.
10. J. Ravel, P. Gajer, Z. Abdo, G.M. Schneider, S.S. Koenig, S.L. McCulle, S. Karlebach, R. Gorle, J. Russell, C.O. Tacket, R.M. Brotman, C.C. Davis, K. Ault, L. Peralta, L.J. Forney, Vaginal microbiome of reproductive-age women, *Proc Natl Acad Sci U S A* 108 Suppl 1 (2011) 4680-7.
11. J.G. Bartlett, A.B. Onderdonk, E. Drude, C. Goldstein, M. Anderka, S. Alpert, W.M. McCormack, Quantitative bacteriology of the vaginal flora, *J Infect Dis* 136(2) (1977) 271-7.
12. D.A. Eschenbach, S.S. Thwin, D.L. Patton, T.M. Hooton, A.E. Stapleton, K. Agnew, C. Winter, A. Meier, W.E. Stamm, Influence of the normal menstrual cycle on vaginal tissue, discharge, and microflora, *Clin Infect Dis* 30(6) (2000) 901-7.
13. P. Mirmonsef, A.L. Hotton, D. Gilbert, D. Burgad, A. Landay, K.M. Weber, M. Cohen, J. Ravel, G.T. Spear, Free glycogen in vaginal fluids is associated with Lactobacillus colonization and low vaginal pH, *PLoS One* 9(7) (2014) e102467.
14. H.K. Kim, S.Y. Kang, Y.J. Chung, J.H. Kim, M.R. Kim, The Recent Review of the Genitourinary Syndrome of Menopause, *J Menopausal Med* 21(2) (2015) 65-71.
15. K.B. Levine, R.E. Williams, K.E. Hartmann, Vulvovaginal atrophy is strongly associated with female sexual dysfunction among sexually active postmenopausal women, *Menopause* 15(4 Pt 1) (2008) 661-6.
16. A.J. Huang, E.E. Moore, E.J. Boyko, D. Scholes, F. Lin, E. Vittinghoff, S.D. Fihn, Vaginal symptoms in postmenopausal women: self-reported severity, natural history, and risk factors, *Menopause* 17(1) (2010) 121-6.
17. J.P. Burton, E. Devillard, P.A. Cadieux, J.A. Hammond, G. Reid, Detection of Atopobium vaginae in postmenopausal women by cultivation-independent methods warrants further investigation, *J Clin Microbiol* 42(4) (2004) 1829-31.
18. D. Taylor-Robinson, M. McCaffrey, J. Pitkin, R.F. Lamont, Bacterial vaginosis in climacteric and menopausal women, *Int J STD AIDS* 13(7) (2002) 449-52.
19. R. Hummelen, J.M. Macklaim, J.E. Bisanz, J.A. Hammond, A. McMillan, R. Vongsa, D. Koenig, G.B. Gloor, G. Reid, Vaginal microbiome and epithelial gene array in post- menopausal women with moderate to severe dryness, *PLoS One* 6(11) (2011) e26602.
20. R.M. Brotman, M.D. Shardell, P. Gajer, D. Fadrosch, K. Chang, M.I. Silver, R.P. Viscidi, A.E. Burke, J. Ravel, P.E. Gravitt, Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy, *Menopause* 21(5) (2014) 450-8.
21. H.D. Nelson, Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review, *JAMA* 291(13) (2004) 1610-20.
22. E. Devillard, J.P. Burton, J.A. Hammond, D. Lam, G. Reid, Novel insight into the vaginal microflora in postmenopausal women under hormone replacement therapy as analyzed by PCR-denaturing gradient gel electrophoresis, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 117(1) (2004) 76-81.
23. A. Dahn, S. Saunders, J.A. Hammond, D. Carter, P. Kirjavainen, K. Anukam, G. Reid, Effect of bacterial vaginosis, Lactobacillus and Premarin estrogen replacement therapy on vaginal gene expression changes, *Microbes Infect* 10(6) (2008) 620-7.
24. Brotman RM et al. Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy *Menopause* 21, 450-458 (2014). [PubMed: 24080849]
25. Mitchell CM et al. Vaginal microbiota and genitourinary menopausal symptoms: a cross-sectional analysis *Menopause* 24, 1160-1166 (2017). [PubMed: 28640154]
26. Mitchell, Caroline M., et al. "Association between postmenopausal vulvovaginal discomfort, vaginal microbiota, and mucosal inflammation." *American journal of obstetrics and gynecology* 225.2 (2021): 159-e1.

27. P.D. Ginkel, D.E. Soper, R.C. Bump, H.P. Dalton, Vaginal flora in postmenopausal women: the effect of estrogen replacement, *Infect Dis Obstet Gynecol* 1(2) (1993) 94-7.
28. C. Heinemann, G. Reid, Vaginal microbial diversity among postmenopausal women with and without hormone replacement therapy, *Can J Microbiol* 51(9) (2005) 777-81.
29. C.L. Galhardo, J.M. Soares, Jr., R.S. Simoes, M.A. Haidar, G. Rodrigues de Lima, E.C. Baracat, Estrogen effects on the vaginal pH, flora and cytology in late postmenopause after a long period without hormone therapy, *Clin Exp Obstet Gynecol* 33(2) (2006) 85-9.
30. P. Setty, L. Redekal, M.P. Warren, Vaginal estrogen use and effects on quality of life and urogenital morbidity in postmenopausal women after publication of the Women's Health Initiative in New York City, *Menopause* 23(1) (2016) 7-10.
31. Vaughan MH et al. The Urinary Microbiome in Postmenopausal Women with Recurrent Urinary Tract Infections *J. Urol* 206, 1222-1231 (2021). [PubMed: 34181466]
32. Ervin SM et al. Gut microbial β -glucuronidases reactivate estrogens as components of the estrobolome that reactivate estrogens *J. Biol. Chem* 294, 18586-18599 (2019). [PubMed: 31636122]
33. Łaniewski P et al. Clinical and Personal Lubricants Impact the Growth of Vaginal Lactobacillus Species and Colonization of Vaginal Epithelial Cells: An in Vitro Study *Sexually Transm. Dis* 48, 63-70 (2021). [PubMed: 32842049]
34. The North American Menopause Society *Menopause* 27, 976-992 (2020). [PubMed: 32852449]
35. Gliniewicz K et al. Comparison of the Vaginal Microbiomes of Premenopausal and Postmenopausal Women *Front. Microbiol* 10, 193 (2019). [PubMed: 30837959]
36. A.C. Senok, H. Verstraelen, M. Temmerman, G.A. Botta, Probiotics for the treatment of bacterial vaginosis, *Cochrane Database Syst Rev* (4) (2009) CD006289.
37. S.Y. Doerflinger, A.L. Throop, M.M. Herbst-Kralovetz, Bacteria in the vaginal microbiome alter the innate immune response and barrier properties of the human vaginal epithelia in a species-specific manner, *J Infect Dis* 209(12) (2014) 1989-99.
38. D. Chase, A. Goulder, F. Zenhausem, B. Monk, M. Herbst-Kralovetz, The vaginal and gastrointestinal microbiomes in gynecologic cancers: a review of applications in etiology, symptoms and treatment, *Gynecol Oncol* 138(1) (2015) 190-200.
39. V.L. Yarbrough, S. Winkle, M.M. Herbst-Kralovetz, Antimicrobial peptides in the female reproductive tract: a critical component of the mucosal immune barrier with physiological and clinical implications, *Hum Reprod Update* 21(3) (2015) 353-77.
40. U. Jaisamrarn, S. Triratanachat, S. Chaikittisilpa, P. Grob, V. Prasauskas, N. Taechakraichana, Ultra-low-dose estriol and lactobacilli in the local treatment of postmenopausal vaginal atrophy, *Climacteric* 16(3) (2013) 347-55.
41. Laniewski P, Herbst*Kralovetz Melissa M Connecting microbiome and menopause for healthy aging *Nat Microbiol.* 2022 March; 7(3): 354-358. doi:10.1038/s41564-022-01071-6.
42. Muhleisen Alicia L, Herbst-Kralovetz Melissa M. Menopause and the Vaginal Microbiome. *Maturitas* <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.05.015>

Endometriozis

Tanım ve Etyopatogenez

Endometrial bezlerin ve stromanın uterus dışına implante olduğu, östrojen bağımlı, kronik, tekrarlayıcı bir hastalık olan endometriozis, menarştan menopoza kadar, üreme çağındaki her on kadından birini yani dünya çapında yaklaşık 196 milyon kadını etkilemektedir¹. Ektopik endometrial doku sıklıkla over, fallopian tüp, periton yüzey, bağırsak ve mesanenin de dâhil olabildiği pelvik alanda bulunur ancak uzak organlara da implante olabilmektedir. Hatta güncel literatürde, immun bir organ olduğu için korunduğu düşünülen dalakta bile endometriozis odağı tarif edilmiştir². Bu histolojik lezyonlar, tıpkı ötopik endometriumda olduğu gibi, östrojene yanıt vererek, menstrüel döngü boyunca proliferere olup kanamaktadır³. En sık görülen endometriozis semptomları infertilite ve pelvik ağrıdır. Endometriotik implantların her menstrüel döngüde kanaması lokal inflamasyon u aktive ederek, siklik pelvik ağrıya neden olabilmektedir. Uzamış inflamasyon, anormal uterin kanama, şiddetli pelvik ağrı, dismenore, disparoni, diskezi ve subfertilite gibi yaşam kalitesini etkileyen semptomların yanı sıra adezyon ve fibroz oluşumu ile sonuçlanabilmektedir⁴. Semptomlar, periton implantlarının cerrahi olarak eksize edilmesiyle veya hormonal modülasyon yoluyla lezyon büyümesini ve kanamasını bastırarak kontrol altına alınabilmektedir. Tedavi yöntemlerinin, yüksek rekürrens oranları ve yonteme özgü riskler gibi dezavantajları bulunmaktadır. Klinik tanı için altın standartın direkt cerrahi vizualizasyon olması, invaziv ve maliyetli olup, asemptomatik popülasyonu değerlendirmeyi sınırlamaktadır^{3,5,6}. Etyopatogenezin açıklanmasında, retrograd menstrüasyon, embriyonik remnant teorisi, coelemic metaplazi, lenfovasküler metastaz ve endometrial kök/progenitör hücreler olmak üzere birçok teori önerilmiştir⁷ (Şekil 1).

Endometriozis gelişiminde artmış östrojen sinyalizasyonu, progesteron direnci, bozulmuş immun fonksiyon, çevresel toksinler tarafından uyarılan epigenetik modifikasyonlar ve endokrin bozucular sorumlu tutulmaktadır^{8,9}. Retrograd menstrüasyon ile gastrointestinal sistem yüzeyine veya periton içi diğer çevre dokulara ekilen hücreler¹⁰ sağlıklı bir immun sistem tarafından temizlenir. Ancak kadınların yüzde onu kadarında, immun disregülasyonun sorumlu tutulduğu mekanizmalarla, ektopik endometriyal hücre proliferasyonu ve adezyon formasyonu ile lezyonlara dönüşebilmektedir. Endometriotik implantların persistansı ve yayılmasını sağlayan mekanizma vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi çeşitli faktörler tarafından düzenlenen anjiogenezdir¹¹.

belli başlı sorunlardır. Ayrıca kadın genital sisteminin kor mikrobiyotası, bu tür tedavileri uygulamadan önce iyi karakterize edilmelidir. Antibiyotikler, patojenik türleri ortadan kaldırarak enfeksiyonun tedavisinde etkilidir ancak sağlıklı mikrobiyotada kalıcı bozulmalar yaratabilmektedir. Günümüzde endometriyozis tedavisinde mikrobiyotaya regülasyonuna dayalı yaklaşımlar, potansiyelli ancak kapsamlı bir araştırma alanında yer almaktadır.

Kaynaklar

1. Rogers PA, D'Hooghe TM, Fazleabas A, Gargett CE, Giudice LC, Montgomery GW, et al. Priorities for endometriosis research: recommendations from an international consensus workshop. *Reprod Sci.* 2009;16:335-46.
2. Ingraham C, Carter AS, Kramer S, Pacis M. Accessory Spleen and Endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2022 Feb;29(2):185-186. doi: 10.1016/j.jmig.2021.10.010. Epub 2021 Oct 31. PMID: 34732380.
3. Zondervan, K.T.; Becker, C.M.; Koga, K.; Missmer, S.A.; Taylor, R.N.; Viganò, P. Endometriosis. *Nat. Rev. Dis. Primers* 2018, 4, 9
4. Kvaskoff M, Mahamat-Saleh Y, Farland LV, Shigesu N, Terry KL, Harris HR, et al. Endometriosis and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2021;27:393-420.
5. Bedaiwy, M.A.; Barker, N.M. Evidence Based Surgical Management of Endometriosis. *Middle East. Fertil. Soc. J.* 2012, 17, 57-60.
6. Bedaiwy, M.A.; Alfaraj, S.; Yong, P.; Casper, R. New Developments in the Medical Treatment of Endometriosis. *Fertil. Steril.* 2017, 107, 555-565.
7. Wessels, J.M.; Dominguez, M.A.; Leyland, N.A.; Agarwal, S.K.; Foster, W.G. Endometrial microbiota is more diverse in people with endometriosis than symptomatic controls. *Sci. Rep.* 2021, 11, 18877.
8. Rier S, Foster WG. Environmental dioxins and endometriosis. *Semin Reprod Med.* 2003;21:145-54.
9. Hsiao KY, Wu MH, Tsai SJ. Epigenetic regulation of the pathological process in endometriosis. *Reprod Med Biol.* 2017;16:314-9.
10. Jiang, I.; Yong, P.J.; Allaire, C.; Bedaiwy, M.A. Intricate Connections between the Microbiota and Endometriosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 5644.
11. Cosin, R.; Gilabert-Estellés, J.; Ramón, L.A.; Gómez-Lechón, M.J.; Gilabert, J.; Chirivella, M.; Braza-Boils, A.; España, F.; Estellés, A. Influence of Peritoneal Fluid on the Expression of Angiogenic and Proteolytic Factors in Cultures of Endometrial Cells from Women with Endometriosis. *Hum. Reprod.* 2010, 25, 398-405.
12. McLaren, J.; Prentice, A.; Charnock-Jones, D.S.; Millican, S.A.; Müller, K.H.; Sharkey, A.M.; Smith, S.K. Vascular Endothelial Growth Factor Is Produced by Peritoneal Fluid Macrophages in Endometriosis and Is Regulated by Ovarian Steroids. *J. Clin. Investig.* 1996, 98, 482-489.
13. Vercellini, P.; Viganò, P.; Somigliana, E.; Fedele, L. Endometriosis: Pathogenesis and Treatment. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2014, 10, 261-276.
14. Galvankar, M.; Singh, N.; Modi, D. Estrogen Is Essential but Not Sufficient to Induce Endometriosis. *J. Biosci.* 2017, 42, 251-263.
15. Laux-Biehlmann, A.; d'Hooghe, T.; Zollner, T.M. Menstruation Pulls the Trigger for Inflammation and Pain in Endometriosis. *Trends Pharmacol. Sci.* 2015, 36, 270-276.
16. Han, S.J.; Jung, S.Y.; Wu, S.-P.; Hawkins, S.M.; Park, M.J.; Kyo, S.; Qin, J.; Lydon, J.P.; Tsai, S.Y.; Tsai, M.-J.; et al. Estrogen Receptor β Modulates Apoptosis Complexes and the Inflammasome to Drive the Pathogenesis of Endometriosis. *Cell* 2015, 163, 960-974.
17. Burns, K.A.; Rodriguez, K.F.; Hewitt, S.C.; Janardhan, K.S.; Young, S.L.; Korach, K.S. Role of Estrogen Receptor Signaling Required for Endometriosis-Like Lesion Establishment in a Mouse Model. *Endocrinology* 2012, 153, 3960-3971.
18. Morotti, M.; Vincent, K.; Becker, C.M. Mechanisms of Pain in Endometriosis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2017, 209, 8-13.
19. Bulun, S.E. Endometriosis. *N. Engl. J. Med.* 2009, 360, 268-279.
20. Baker, J.M.; Al-Nakkash, L.; Herbst-Kralovetz, M.M. Estrogen-Gut Microbiome Axis: Physiological and Clinical Implications. *Maturitas* 2017, 103, 45-53.
21. Chen, J.; Li, Y.; Tian, Y.; Huang, C. Interaction between Microbes and Host Intestinal Health: Modulation by Dietary Nutrients and Gut-Brain-Endocrine-Immune Axis. *Curr. Protein Pept. Sci.* 2015, 16, 592.

22. Baj, A.; Moro, E.; Bistoletti, M.; Orlandi, V.; Crema, F.; Giaroni, C. Glutamatergic Signaling Along the Microbiota-Gut-Brain Axis. Available online: <https://doaj.org> (Erişim tarihi: 23.04.2024).
23. Chen, K.L.; Madak-Erdogan, Z. Estrogen and Microbiota Crosstalk: Should We Pay Attention? *Trends Endocrinol. Metab.* 2016, 27, 752-755.
24. Mohajeri, M.H.; Brummer, R.J.M.; Rastall, R.A.; Weersma, R.K.; Harmsen, H.J.M.; Faas, M.; Eggersdorfer, M. The role of the microbiome for human health: From basic science to clinical applications. *Eur. J. Nutr.* 2018, 57 (Suppl. S1), 1-14.
25. Liu, B.N.; Liu, X.T.; Liang, Z.H.; Wang, J.H. Gut microbiota in obesity. *World J. Gastroenterol.* 2021, 27, 3837-3850. & Van Hul, M.; Cani, P.D. The gut microbiota in obesity and weight management: Microbes as friends or foe? *Nat. Rev. Endocrinol.* 2023, 19, 258-271.
26. Van Hul, M.; Cani, P.D. The gut microbiota in obesity and weight management: Microbes as friends or foe? *Nat. Rev. Endocrinol.* 2023, 19, 258-271.
27. Salliss, M.E.; Farland, L.V.; Mahnert, N.D.; Herbst-Kralovetz, M.M. The role of gut and genital microbiota and the estrobome in endometriosis, infertility and chronic pelvic pain. *Hum. Reprod. Update* 2021, 28, 92-131.
28. Qin, R.; Tian, G.; Liu, J.; Cao, L. The gut microbiota and endometriosis: From pathogenesis to diagnosis and treatment. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022, 12, 1069557.
29. Khan, K.N.; Fujishita, A.; Hiraki, K.; Kitajima, M.; Nakashima, M.; Fushiki, S.; Kitawaki, J. Bacterial Contamination Hypothesis: A New Concept in Endometriosis. *Reprod. Med. Biol.* 2018, 17, 125-133.
30. Khan, K.N.; Kitajima, M.; Hiraki, K.; Yamaguchi, N.; Katamine, S.; Matsuyama, T.; Nakashima, M.; Fujishita, A.; Ishimaru, T.; Masuzaki, H. Escherichia Coli Contamination of Menstrual Blood and Effect of Bacterial Endotoxin on Endometriosis. *Fertil. Steril.* 2010, 94, 2860-2863.e3.
31. Moreno, I.; Codoñer, F.M.; Vilella, F.; Valbuena, D.; Martinez-Blanch, J.F.; Jimenez-Almazán, J.; Alonso, R.; Alamá, P.; Remohí, J.; Pellicer, A.; et al. Evidence That the Endometrial Microbiota Has an Effect on Implantation Success or Failure. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016, 215, 684-703.
32. Baker, J.M.; Chase, D.M.; Herbst-Kralovetz, M.M. Uterine Microbiota: Residents, Tourists, or Invaders? *Front. Immunol.* 2018.
33. Møller, B.R.; Kristiansen, F.V.; Thorsen, P.; Frost, L. Sterility of the Uterine Cavity. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1995, 74, 216.
34. Hu, S.; Ding, Q.; Zhang, W.; Kang, M.; Ma, J.; Zhao, L. Gut microbial beta-glucuronidase: A vital regulator in female estrogen metabolism. *Gut Microbes* 2023, 15, 2236749.
35. Wei, Y.; Tan, H.; Yang, R.; Yang, F.; Liu, D.; Huang, B.; OuYang, L.; Lei, S.; Wang, Z.; Jiang, S.; et al. Gut dysbiosis-derived beta-glucuronidase promotes the development of endometriosis. *Fertil. Steril.* 2023, 120, 682-694.
36. Hantschel, J.; Weis, S.; Schafer, K.H.; Menger, M.D.; Kohl, M.; Egert, M.; Laschke, M.W. Effect of endometriosis on the fecal bacteriota composition of mice during the acute phase of lesion formation. *PLoS ONE* 2019, 14, e0226835.
37. Ata, B.; Yildiz, S.; Turkgeldi, E.; Brocal, V.P.; Dinleyici, E.C.; Moya, A.; Urman, B. The Endobiota Study: Comparison of Vaginal, Cervical and Gut Microbiota Between Women with Stage 3/4 Endometriosis and Healthy Controls. *Sci. Rep.* 2019, 9, 2204.
38. Walther-António, M.R.S.; Chen, J.; Multinu, F.; Hokenstad, A.; Distad, T.J.; Cheek, E.H.; Keeney, G.L.; Creedon, D.J.; Nelson, H.; Mariani, A.; et al. Potential Contribution of the Uterine Microbiome in the Development of Endometrial Cancer. Available online: <https://doaj.org>. (Erişim tarihi: 01.05.2024).
39. Khan, K.N.; Fujishita, A.; Masumoto, H.; Muto, H.; Kitajima, M.; Masuzaki, H.; Kitawaki, J. Molecular Detection of Intra-uterine Microbial Colonization in Women with Endometriosis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2016, 199, 69-75.
40. Hernandez, C.; Silveira, P.; Sereia, A.F.R.; Christoff, A.P.; Mendes, H.; de Oliveira, L.F.V.; Podgaec, S. Microbiome Profile of Deep Endometriosis Patients: Comparison of Vaginal Fluid, Endometrium and Lesion. Available online: <https://doaj.org> (Erişim tarihi: 01.05.2024).
41. Dols, J.A.M.; Smit, P.W.; Kort, R.; Reid, G.; Schuren, F.H.J.; Tempelman, H.; Bontekoe, T.R.; Korporaal, H.; Boon, M.E. Microarray- Based Identification of Clinically Relevant Vaginal Bacteria in Relation to Bacterial Vaginosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011, 204, 305.e1-305.e7.
42. Chadchan, S.B.; Cheng, M.; Parnell, L.A.; Yin, Y.; Schriefer, A.; Mysorekar, I.U.; Kommagani, R. Antibiotic therapy with metronidazole reduces endometriosis disease progression in mice: A potential role for gut microbiota. *Hum. Reprod.* 2019, 34, 1106-1116.
43. Ni, Z.; Sun, S.; Bi, Y.; Ding, J.; Cheng, W.; Yu, J.; Zhou, L.; Li, M.; Yu, C. Correlation of fecal metabolomics and gut microbiota in mice with endometriosis. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2020, 84, e13307.

44. Yuan,M.;Li,D.;Zhang,Z.;Sun,H.;An,M.;Wang,G. Endometriosis Induces Gut Microbiota Alterations in Mice.Hum.Reprod. 2018, 33, 607-616.
45. Bailey,M.T.;Coe,C.L.Endometriosis Is Associated with an Altered Profile of Intestinal Microflora in Female Rhesus Monkeys. Hum. Reprod. 2002, 17, 1704-1708.
46. Pai, A.H.-Y.; Wang, Y.-W.; Lu, P.-C.; Wu, H.-M.; Xu, J.-L.; Huang, H.-Y. Gut Microbiome-Estrobolome Profile in Reproductive-Age Women with Endometriosis. Int. J. Mol. Sci. 2023,24,16301. <https://doi.org/10.3390/ijms24221630>.
47. Greiner, T.; Backhed, F. Effects of the gut microbiota on obesity and glucose homeostasis. Trends Endocrinol. Metab. 2011, 22, 117-123.
48. Beaud, D.; Tailliez, P.; Anba-Mondoloni, J. Genetic characterization of the beta-glucuronidase enzyme from a human intestinal bacterium, *Ruminococcus gnavus*. Microbiology 2005, 151 Pt 7, 2323-2330.
49. Kwa, M.; Plottel, C.S.; Blaser, M.J.; Adams, S. The Intestinal Microbiome and Estrogen Receptor-Positive Female Breast Cancer. J. Natl. Cancer Inst. 2016, 108, djw029.
50. Duan L, Zhang X-D, Miao W-Y, Sun YJ, Xiong G, Wu Q, et al. PDGFRb cells rapidly relay inflammatory signal from the circulatory system to neurons via chemokine CCL2. Neuron (2018) 100:183-200.e8. doi: 10.1016/j.neuron.2018.08.030.
51. Yang C, Fang X, Zhan G, Huang N, Li S, Bi J, et al. Key role of gut microbiota in anhedonia-like phenotype in rodents with neuropathic pain. Transl Psychiatry (2019) 9:57. doi: 10.1038/s41398-019-0379-8.
52. Shoskes DA, Wang H, Polackwich AS, Tucky B, Altemus J, Eng C. Analysis of gut microbiome reveals significant differences between men with chronic Prostatitis/Chronic pelvic pain syndrome and controls. J Urol (2016) 196:435-41. doi: 10.1016/j.juro.2016.02.2959.
53. Rahman-Enyart A, Yaggie RE, Bollinger JL, Arvanitis C, Winter DR, Schaeffer AJ, et al. Acyloxyacyl hydrolase regulates microglia-mediated pelvic pain. PloS One (2022) 17: e0269140. doi: 10.1371/journal.pone.0269140.
54. ZhangJ, SongL, WangY, LiuC, ZhangL, ZhuS, et al.Beneficial effect of butyrate- producing lachnospiraceae on stress-induced visceral hypersensitivity in rats. J Gastroenterol Hepatol (2019) 34:1368-76. doi: 10.1111/jgh.14536.
55. Chadchan, S.B.; Cheng, M.; Parnell, L.A.; Yin, Y.; Schriefer, A.; Mysorekar, I.U.; Kommagani, R. Antibiotic Therapy with Metronidazole Reduces Endometriosis Disease Progression in Mice: A Potential Role for Gut Microbiota. Hum. Reprod. 2019, 34, 1106-1116.
56. Missmer,S.A.;Chavarro,J.E.;Malspeis,S.;BertoneJohnson,E.R.;Hornstein,M.D.;Spiegelman,D.;Barbieri,R.L.;Willett,W.C.; Hankinson, S.E. A Prospective Study of Dietary Fat Consumption and Endometriosis Risk. Hum. Reprod. 2010, 25, 1528-1535.
57. Hopeman, M.M.; Riley, J.K.; Frolova, A.I.; Jiang, H.; Jungheim, E.S. Serum Polyunsaturated Fatty Acids and Endometriosis. Reprod. Sci. 2015, 22, 1083-1087.
58. Kelly,O.J.;Gilman,J.C.;Kim,Y.;Ilich,J.Z.Long Chain Poly unsaturated Fatty Acids May Mutually Benefit Both Obesity and Osteoporosis. Nutr. Res. 2013, 33, 521-533.
59. Molina, N.M.; Sola-Leyva, A.; Saez-Lara, M.J.; Plaza-Diaz, J.; Tubic´-Pavlovic´, A.; Romero, B.; Clavero, A.; Mozas-Moreno, J.; Fontes, J.; Altmäe, S. New Opportunities for Endometrial Health by Modifying Uterine Microbial Composition: Present or Future? Available online: <https://doaj.org> (Erişim tarihi: 27.05.2024).
60. Khodaverdi,S.;Mohammadbeigi,R.;Khaledi,M.;Mesdaghinia,L.;Sharifzadeh,F.;Nasiripour,S.;Gorginzadeh,M.Beneficial Effects of Oral Lactobacillus on Pain Severity in Women Suffering from Endometriosis: A Pilot Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. Int. J. Fertil. Steril. 2019, 13, 178-183.
61. Uchida,M.;Kobayashi,O.Effects of Lactobacillus Gasseri OLL2809 on the Induced Endometriosis in Rats. Biosci. Biotechnol. Biochem. 2013, 77, 1879-1881.
62. Cao, Y.; Jiang, C.; Jia, Y.; Xu, D.; Yu, Y. Letrozole and the Traditional Chinese Medicine, Shaofu Zhuyu Decoction, Reduce Endometriotic Disease Progression in Rats: A Potential Role for Gut Microbiota. Evid. Based Complement. Altern. Med. 2020, 2020, 3687498.
63. Meng,J.;Meng,J.;Banerjee,S.;Banerjee,S.;Zhang,L.;Sindberg,G.;Moidunny,S.;Li,B.;Robbins,D.J.;Girotra,M.;etal.Opioids Impair Intestinal Epithelial Repair in HIV-Infected Humanized Mice. Available online: <https://doaj.org> (Erişim tarihi: 28.05.2024).

HPV VE MİKROBİYOTA: VİRAL ENFEKSİYONUN VAJİNAL MİKROBİYOTADAKİ ROLÜ

Aysu Yıldız Karahmet

Kadın genital sistemi yüzlerce bakteri türünü barındırır ve çok sayıda metabolit üretir. Serviks, genital sisteminin üst ve alt kısımları arasında bulunur. Spermin ve doğumun geçişine izin verir ve mikroorganizmaların nispeten steril bir uterusu yukarı doğru hareketini engeller. Aynı zamanda Chlamydia, insan papilloma virüsü (HPV) ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) gibi cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar (CYBE) için de öngörülen bölgedir. Sağlıklı servikovajinal mikrobiyota, servikal epitel bariyer bütünlüğünü korur ve mukozal bağışıklık sistemini modüle eder. Mikrobiyota bileşimindeki bozulmalar, lokal enflamasyonu tetikleyen, servikal epitel ve bağışıklık bariyerine zarar veren ve CYBE enfeksiyonuna duyarlılığı ve göreceli hastalık ilerlemesini artıran mikrobiyal metabolitlerdeki değişikliklere eşlik eder.

Son teknolojik gelişmeler, kültürden bağımsız moleküler tespit tekniklerini kullanarak mikroorganizmaları ve ürünlerini tanımlamamıza olanak sağlamıştır. Ancak bu alandaki çalışmalar sınırlı kalmaktadır. Bu bölümde vajinal bakteri topluluğunun bileşimini, ortak florasını, bunun kadın genital sisteminin sağlığı üzerindeki koruyucu etkisini ve HPV ile ilişkisinin tartışıyoruz.

Giriş

Kanser, dünyada en sık ölüm nedenlerinden biridir. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC), 2020 yılında 19,3 milyon yeni kanser vakası ve 10 milyon ölüm bildirmiştir.¹ Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) öngörüsüne göre önümüzdeki yirmi yılda kanser görülme sıklığı %70 oranında artacaktır.² Kanserlerin neredeyse %15'inin, İnsan Papilloma Virüsü (HPV), Polyomavirüsler, Epstein Barr Virüsü (EBV), Kaposi Sarkomu ile ilişkili Herpes Virüsü (KSHV), Hepatit B Virüsü (HBV), Hepatit C Virüsü (HCV) ve İnsan T lenfotropik virüs tip I (HTLV-1) nedeniyle olduğu bilinmektedir.³

Dünya çapında kadınlar arasında en sık görülen ve en yüksek ölüm oranına sahip kanserlerden biri olan servikal kanserlerin birincil nedeni HPV'dir. Servikal kanserler, DSÖ'ye göre tahmini yıllık vaka sayısı 530.000 ve 270.000 ölümle sonuçlanan küresel bir halk sağlığı sorunudur.⁴ Servikal Kanserler sıklıkla 35-65 yaş arasındaki kadınlarda görülmektedir (Servikal Kanser vakalarının %20'si 65 yaş üstü kadınlarda bulunur) ancak çok genç yaşta hatta 20 yaşından önce sessizce başlayabilmektedir.^{1,2}

Servikal kanserlerin gelişimi, servikte lokalize servikal intra-epitelyal neoplazinin gelişip ilerlediği bir süreçtir. Humman Papilloma Virüsü, servikal skuamöz hücreli karsinomun, öncü

Sonuçlar vajinal mikrobiyotaya, HPV enfeksiyonu ve CIN gelişimi arasında olası bir ilişkiyi göstermektedir. Özellikle, Gardnerella vaginalis'in baskın olduğu ve L. iners, L. Crispatus ve L. taiwanensis'in azaldığı bir mikrobiyotaya, HPV kalıcılığında, CIN gelişiminde ve servikal kanserde rol oynayabilir.^{64, 65}

Sonuç

Mikrobiyotaya ve konak immünitesi arasındaki ilişki üzerine yürütülen birçok çalışmaya rağmen HPV'nin jinekolojik tümörler üzerindeki spesifik etkisine ilişkin bilgi sınırlı kalmaktadır. Üstelik, HPV enfeksiyonunun servikal kanserlere ilerlemesi onlarca yıl sürdüğünden ve çoğu bireyde hiçbir zaman kansere ilerlemediğinden, kanser öncesi lezyonların gelişimini tahmin etmek için mikrobiyotaya ve servikal kanser çalışmalarının büyük örneklemeler ile yapılması gerekecektir. Bu nedenle, uzun vadeli boylamsal çalışmalar vajinal mikrobiyotadaki erken değişikliklerin belirlenmesine olanak tanıyabilir ve bu da prekanseröz lezyonların ilerlemesinin değerlendirilmesine yardımcı olabilir. Bunun yanı sıra yapılan analiz modelleri vajinal mikrobiyotanın bakteriyel olmayan bileşenlerinin HPV enfeksiyonu ve hastalığındaki rolü henüz tanımlanmamıştır. Ancak mikrobiyotaya ve HPV arasındaki patojenik etkileşim mekanizmaları tam olarak anlaşıldıktan sonra en etkili tedavi stratejisinin belirlenmesi mümkün olacaktır. Aslında, HPV pozitif hastalarda klinik uygulamada mikrobiyotaya analizinin yürütülmesi, yüksek ilerleme/kalma riski taşıyan kadınların belirlenmesini mümkün kılmalıdır. Sonuç olarak bu "yüksek riskli" grup servikal biyopsi (tanı doğrulaması için), daha kısıtlı takip ve genotipleme için aday olabilir. Ek olarak, mikrobiyotanın daha kapsamlı bilgisi, antibiyotikler ve probiyotikler kullanılarak hedefe yönelik, kişiselleştirilmiş bir tedavi yaklaşımının kullanılmasına olanak sağlayacaktır.

Sonuç olarak, mikrobiyotaya ilgili pek çok kanıt mevcut ancak daha uzun süreli bir sonuç elde etmek için birçok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. WHO New Recommendations for Screening and Treatment to Prevent Cervical Cancer. 2021. ((accessed on 6 July 2021)). Available online: <https://www.who.int/news/item/06-07-2021-new-recommendations-for-screening-and-treatment-to-prevent-cervical-cancer>
2. Fontham E.T., Wolf A.M., Church T.R., Etzioni R., Flowers C.R., Herzig A., Guerra C.E., Oeffinger K.C., Shih Y.C.T., Walter L.C. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA A Cancer J. Clin.* 2020;70:321-346. doi: 10.3322/caac.21628.
3. Small W Jr., Bacon MA, Bajaj A, et al. Cervical cancer: a global health crisis. *Cancer.* 2017;123(13):2404-2412. doi: 10.1002/ncr.v123.13
4. Brianti P., De Flammineis E., Mercuri S.R. Review of HPV-related diseases and cancers. *New Microbiol.* 2017;40:80-85.
5. Soheili M., Keyvani H., Soheili M., Nasseri S. Human papilloma virus: A review study of epidemiology, carcinogenesis, diagnostic methods, and treatment of all HPV-related cancers. *Med. J. Islamic Repub. Iran.* 2021;35:65. doi: 10.47176/mjiri.35.65.
6. Salambanga C., Zohoncon T.M., Traore I.M.A., Ouedraogo R.A., Djigma W.F., Ouedraog C., Simporé J. High prevalence of high-risk human papillomavirus (HPV) infection among sexually active women in Ouagadougou. *Med. Sante Trop.* 2019;29:302-305. doi: 10.1684/mst.2019.0920.
7. Wilting SM, Steenbergen RDM. Molecular events leading to HPV-induced high grade neoplasia. *Papillomavirus Res.* 2016;2:85-88. doi: 10.1016/j.pvr.2016.04.003
8. de Sanjose S., Brotons M., Pavon M.A. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2018;47:2-13. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.015.

9. Mitra A, MacIntyre DA, Marchesi JR, Lee YS, Bennett PR, Kyrgiou M. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? *Microbiome*. 2016;**4**(1):58. doi: 10.1186/s40168-016-0203-0
10. Seo SS, Oh HY, Lee JK, Kong JS, Lee DO, Kim MK. Combined effect of diet and cervical microbiome on the risk of cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Nutr*. 2016;**35**(6):1434-1441. doi: 10.1016/j.clnu.2016.03.019
11. Audirac-Chalifour A, Torres-Poveda K, Bahena-Roman M, et al. Cervical microbiome and cytokine profile at various stages of cervical cancer: a pilot study. *PLoS One*. 2016;**11**(4):e0153274. doi: 10.1371/journal.pone.0153274
12. Oh HY, Kim BS, Seo SS, et al. The association of uterine cervical microbiota with an increased risk for cervical intraepithelial neoplasia in Korea. *Clin Microbiol Infect* 2015;**21**(7):674e671-679. doi: 10.1016/j.cmi.2015.02.026
13. Mitra A, MacIntyre DA, Lee YS, et al. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vagi
14. Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, et al. Interplay between the temporal dynamics of the vaginal microbiota and human papillomavirus detection. *J Infect Dis*. 2014;**210**(11):1723-1733. doi: 10.1093/infdis/jiu330
15. Nardis C, Mosca L, Mastromarino P. Vaginal microbiota and viral sexually transmitted diseases. *Ann Ig*. 2013;**25**(5):14.
16. Lee JE, Lee S, Lee H, et al. Association of the vaginal microbiota with human papillomavirus infection in a Korean twin cohort. *PLoS One*. 2013;**8**(5):e63514. doi: 10.1371/journal.pone.0063514
17. Mbuya W., Held K., McHaro R.D., Haule A., Mhizde J., Mnkai J., Mahenge A., Mwakatima M., Sembo M., Mwalongo W., et al. Depletion of Human Papilloma Virus E6- and E7-Oncoprotein-Specific T-Cell Responses in Women Living With HIV. *Front. Immunol*. 2021;**12**:742861. doi: 10.3389/fimmu.2021.742861.
18. Martin DH. The microbiota of the vagina and its influence on women's health and disease. *Am J Med Sci*. 2012;**343**(1):2-9. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31823ea228
19. Lamont RF, Sobel JD, Akins RA, et al. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. *BJOG*. 2011;**118**(5):533-549. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02840.x
20. Ravel JGP, Abdo Z, Schneider GM, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;**108**(Suppl 1):8. doi: 10.1073/pnas.1002611107
21. Goldstein EJ, Tyrrell KL, Citron DM. Lactobacillus species: taxonomic complexity and controversial susceptibilities. *Clin Infect Dis*. 2015;**60**(Suppl 2):S98-107. doi: 10.1093/cid/civ072 (
22. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin*. 2018;**68**:394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
23. Pirog E.C. Cervical adenocarcinoma: Diagnosis of human papillomavirus-positive and human papillomavirus-negative tumors. *Arch. Pathol. Lab. Med*. 2017;**141**:1653-1667. doi: 10.5858/arpa.2016-0356-RA.
24. Barbonetti A, Cinque B, Vassallo MR, et al. Effect of vaginal probiotic lactobacilli on in vitro-induced sperm lipid peroxidation and its impact on sperm motility and viability. *Fertil Steril*. 2011;**95**(8):2485-2488. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.03.066
25. Ramos AN, Sesto Cabral ME, Arena ME, Arrighi CF, Arroyo Aguilar AA, Valdez JC. Compounds from lactobacillus plantarum culture supernatants with potential pro-healing and anti-pathogenic properties in skin chronic wounds. *Pharm Biol*. 2015;**53**(3):350-358. doi: 10.3109/13880209.2014.920037
26. Stolnicu S., Barsan I., Hoang L., Patel P., Terinte C., Pesci A., Aviel-Ronen S., Kiyokawa T., Alvarado-Cabrero I., Pike M.C. International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC): A new pathogenetic classification for invasive adenocarcinomas of the endocervix. *Am. J. Surg. Pathol*. 2018;**42**:214. doi: 10.1097/PAS.0000000000000986.
27. Valenti P, Rosa L, Capobianco D, et al. Role of lactobacilli and lactoferrin in the mucosal cervicovaginal defense. *Front Immunol*. 2018;**9**:376. doi: 10.3389/fimmu.2018.00376
28. Gillet E, Meys JF, Verstraelen H, et al. Bacterial vaginosis is associated with uterine cervical human papillomavirus infection: a meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2011;**11**:10. doi: 10.1186/1471-2334-11-10
29. Gillet E, Meys JF, Verstraelen H, et al. Association between bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012;**7**(10):e45201. doi: 10.1371/journal.pone.
30. Guo YL, You K, Qiao J, Zhao YM, Geng L. Bacterial vaginosis is conducive to the persistence of HPV infection. *Int J STD AIDS*. 2012;**23**(8):581-584. doi: 10.1258/ijsa.2012.011342
31. Smith SB, Ravel J. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology. *J Physiol*. 2017;**595**(2):451-463. doi: 10.1113/tjp.2017.595.issue-2

32. Iwasaki A. Mucosal dendritic cells. *Annu Rev Immunol.* 2007;**25**:381-418. doi: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141634
33. Kumamoto Y, Iwasaki A. Unique features of antiviral immune system of the vaginal mucosa. *Curr Opin Immunol.* 2012;**24**(4):411-416. doi: 10.1016/j.coi.2012.05.006
34. Duluc D, Gannevat J, Anguiano E, et al. Functional diversity of human vaginal APC subsets in directing T-cell responses. *Mucosal Immunol.* 2013;**6**(3):626-638. doi: 10.1038/mi.2012.104
35. Duluc D, Banchereau R, Gannevat J, et al. Transcriptional fingerprints of antigen-presenting cell subsets in the human vaginal mucosa and skin reflect tissue-specific immune microenvironments. *Genome Med.* 2014;**6**(11):98. doi: 10.1186/s13073-014-0098-y
36. Kang JY, Lee JO. Structural biology of the toll-like receptor family. *Annu Rev Biochem.* 2011;**80**:917-941. doi: 10.1146/annurev-biochem-052909-141507
37. Cascardi E., Cazzato G., Daniele A., Silvestris E., Cormio G., Di Vagno G., Malvasi A., Loizzi V., Scacco S., Pinto V., et al. Association between Cervical Microbiota and HPV: Could This Be the Key to Complete Cervical Cancer Eradication? *Biology.* 2022;**11**:1114. doi: 10.3390/biology11081114.
38. Pilleron S., Cabasag C.J., Ferlay J., Luciani S., Almonte M., Piñeros M. Cervical Cancer Burden in Latin America and the Caribbean: Where Are We? *Int. J. Cancer.* 2020;**147**:1638-1648. doi: 10.1002/ijc.32956
39. Wilson SS, Wiens ME, Smith JG. Antiviral mechanisms of human defensins. *J Mol Biol.* 2013;**425**(24):4965-4980. doi: 10.1016/j.jmb.2013.09.038
40. Reid G. Cervicovaginal microbiomes threats and possibilities. *Trends Endocrinol Metab.* 2016;**27**(7):9. doi: 10.1016/j.tem.2016.04.004
41. Alvarez KLF, Beldi M, Sarmanho F, et al. Local and systemic immunomodulatory mechanisms triggered by human papillomavirus transformed cells: a potential role for G-CSF and neutrophils. *Sci Rep.* 2017;**7**(1). doi: 10.1038/s41598-017-09079-3
42. Rose WA 2nd, McGowin CL, Spagnuolo RA, Eaves-Pyles TD, Popov VL, Pyles RB. Commensal bacteria modulate innate immune responses of vaginal epithelial cell multilayer cultures. *PLoS One.* 2012;**7**(3):e32728. doi: 10.1371/journal.pone.0032728
43. Anahtar MN, Byrne EH, Doherty KE, et al. Cervicovaginal bacteria are a major modulator of host inflammatory responses in the female genital tract. *Immunity.* 2015;**42**(5):965-976. doi: 10.1016/j.immuni.2015.04.019
44. Ebner S, Smug LN, Kneifel W, Salminen SJ, Sanders ME. Probiotics in dietary guidelines and clinical recommendations outside the European Union. *World J Gastroenterol.* 2014;**20**(43):16095-16100. doi: 10.3748/wjg.v20.i43.16095
45. Pan W, Kang Y. Gut microbiota and chronic kidney disease: implications for novel mechanistic insights and therapeutic strategies. *Int Urol Nephrol.* 2018;**50**(2):289-299. doi: 10.1007/s11255-017-1689-5
46. Colón-López V., Vélez-Alamo C., Medina-Cortés L., Soto-Salgado M., Ayala-Marín A., Acevedo-Fontanez A.I., Rivera-Irizarry A.M., Sánchez-Aracil M., Salgado-Cruz O., Tortolero-Luna G. The Puerto Rico Community Cancer Control Outreach Program: Developing Capacity-Building Activities on Cancer Screening Guidelines and HPV Vaccination Recommendations for Health Care Professionals. *Puerto Rico Health Sci. J.* 2022;**41**:217-221.
47. Verhoeven V, Renard N, Makar A, et al. Probiotics enhance the clearance of human papillomavirus-related cervical lesions: a prospective controlled pilot study. *Eur J Cancer.* 2013;**22**(1):46-51. doi: 10.1097/CEJ.0b013e328355ed23
48. Ceccarelli G, Cavallari EN, Savinelli S, et al. Clearance of human papillomavirus related anal condylomas after oral and endorectal multistrain probiotic supplementation in an HIV positive male: a case report. *Medicine.* 2018;**97**(16):e0329. doi: 10.1097/MD.00000000000010329
49. Burton JP, Reid G. Evaluation of the bacterial vaginal flora of 20 postmenopausal women by direct (Nugent score) and molecular (polymerase chain reaction and denaturing gradient gel electrophoresis) techniques. *J Infect Dis.* 2002;**186**(12):1770-1780. doi: 10.1086/jid.2002.186.issue-12 (
50. Zhou X, Hansmann MA, Davis CC, et al. The vaginal bacterial communities of Japanese women resemble those of women in other racial groups. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2010;**58**(2):169-181. doi: 10.1111/j.1574-695X.2009.00618.x
51. Gajer P, Brotman RM, Bai G, et al. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Sci Transl*
52. Macklaim JM, Clemente JC, Knight R, Gloor GB, Reid G. Changes in vaginal microbiota following antimicrobial and probiotic therapy. *Microb Ecol Health Dis.* 2015;**26**:27799. doi: 10.3402/mehd.v26.27799
53. Reid G, Beuerman D, Heinemann C, Bruce AW. Probiotic lactobacillus dose required to restore and maintain a normal vaginal flora. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2001;**32**(1):37-41. doi: 10.1111/fim.2001.32.issue-1

54. Colón-López V., Vélez-Alamo C., Medina-Cortés L., Soto-Salgado M., Ayala-Marín A., Acevedo-Fontanez A.I., Rivera-Irizarry A.M., Sánchez-Aracil M., Salgado-Cruz O., Tortolero-Luna G. The Puerto Rico Community Cancer Control Outreach Program: Developing Capacity-Building Activities on Cancer Screening Guidelines and HPV Vaccination Recommendations for Health Care Professionals. *Puerto Rico Health Sci. J.* 2022;41:217-221.
55. Hanson L, VandeVusse L, Jerme M, Abad CL, Safdar N. Probiotics for treatment and prevention of urogenital infections in women: a systematic review. *J. Midwifery Women's Health.* 2016;61(3):339-355. doi: 10.1111/jmwh.2016.61.issue-3
56. Hu S.-Y., Kreimer A.R., Porras C., Guillén D., Alfaro M., Darragh T.M., Stoler M.H., Villegas L.F., Ocampo R., Rodriguez A.C., et al. Performance of Cervical Screening a Decade Following HPV Vaccination: The Costa Rica Vaccine Trial. *J. Natl. Cancer Inst.* 2022;114:1253-1261. doi: 10.1093/jnci/djac107.
57. Cronin K.A., Scott S., Firth A.U., Sung H., Henley S.J., Sherman R.L., Siegel R.L., Anderson R.N., Kohler B.A., Benard V.B., et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, Part 1: National Cancer Statistics. *Cancer.* 2022;128:4251-4284. doi: 10.1002/cncr.34479.
58. Ortiz A.P., Soto-Salgado M., Calo W.A., Hull P., Fernández M.E., Colon-López V., Tortolero-Luna G. Elimination of Cervical Cancer in U.S. Hispanic Populations: Puerto Rico as a Case Study. *Prev. Med.* 2021;144:106336. doi: 10.1016/j.ypmed.2020.106336.
59. Griffin C. Probiotics in obstetrics and gynaecology. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2015;55(3):201-209. doi: 10.1111/ajo.2015.55.issue-3
60. Rauch M, Lynch SV. The potential for probiotic manipulation of the gastrointestinal microbiome. *Curr Opin Biotechnol.* 2012;23(2):192-201. doi: 10.1016/j.copbio.2011.11.004
61. Viaud S, Saccheri F, Mignot G, et al. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide. *Science.* 2013;342(6161):971-976. doi: 10.1126/science.1240537
62. Zamarin D, Jazaeri AA. Leveraging immunotherapy for the treatment of gynecologic cancers in the era of precision medicine. *Gynecol Oncol.* 2016;141(1):86-94. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.12.030
63. Li J, Sung CY, Lee N, et al. Probiotics modulated gut microbiota suppresses hepatocellular carcinoma growth in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(9):E1306-E1315. doi: 10.1073/pnas.1518189113
64. Wang KD, Xu DJ, Wang BY, Yan DH, Lv Z, Su JR. Inhibitory effect of vaginal lactobacillus supernatants on cervical cancer cells. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2017;10(2):236-242.
65. Eslami S, Hadjati J, Motevaseli E, et al. Lactobacillus crispatus strain SJ-3C-US induces human dendritic cells (DCs) maturation and confers an anti-inflammatory phenotype to DCs. *APMIS.* 2016;124(8):697-710. doi: 10.1111/apm.2016.124.issue-8

Mikrobiyota insan organizmasının iç ve dış yüzeyinde bulunan kommensal, simbiyotik ve patojenik mikroorganizmaların oluşturduğu ekolojik topluluktur. Toplu olarak, insan vücudu yaklaşık 100 trilyon mikrop için bir ev sahibi görevi görür¹. Mikrobiyal topluluk yenidoğan, çocukluk, genel sağlık veya hastalık durumundan etkilenecek zamanla gelişir ve farklı bölgelerde kolonize olur. Örneğin; Cilt bölgesi daha çok Bacteroidetes filumları bulunurken vajen bölgesinde Firmicutes filumları bulunur².

İnsan mikrobiyomunun, bağışıklık sistemlerinin uyarılması ve olgunlaşması, mukozal yapı ve işlevin desteklenmesi ve çeşitli patojenlerden korunmada “kolonizasyon direnci” sağlaması nedeniyle konakçıya faydalı olduğu varsayılır³. Mikrobiyotada bozulmaların olması insan hastalıklarıyla ilişkilendirilmiştir⁴. Örneğin, antimikrobiyaller, mikrobiyota bileşimini önemli ölçüde değiştirebilir ve bağırsak ve ağız mikrobiyotasının çeşitliliğini azaltabilir. Bağırsakta bakteri çeşitliliğindeki azalma, tekrarlayan Clostridium difficile enfeksiyonlarına neden olabilir veya değişen mikrobiyota inflamatuvar bağırsak hastalığı, nekrotizan enterokolit ve irritabl bağırsak sendromu ile ilişkilendirilmiştir⁵⁻⁷.

Günümüze kadar yapılan mikrobiyota çalışmalarında daha çok gastrointestinal sisteme odaklanılmış ve diğer sistemlerle olan ilişkisi incelenmiştir. Bu kitap bölümünde Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi alanında çeşitli mikrobiyota barındırdığı bilinen alanlar üzerinde durulacak ve KBB hastalıklarıyla ilişkisi derlenecektir.

Oral Mikrobiyota

Orafarenkste virüsler, protozoalar, mantarlar, arkeler ve bakterilerden oluşan yoğun mikroorganizma kolonize hâldedir. Tipik olarak konakçı ile uyum içinde yaşayan diğer vücut bölgelerinde bulunan kommensal mikrobiyotanın aksine, ağız normal mikrobiyotası insanda diş çürükleri, periodontal, hastalıklar, tonsillit ile ilişkilendirilmiştir^{4,8}. Bu nedenle, ağız hijyeni oral enfeksiyonları engellemek için gereklidir. Örneğin; yaygın bir oral bakteri olan ve fermente olabilen şekerlerin düzenli olarak tüketilmesine bağlı olarak artabilen diş çürüklerinin iyi bilinen bir nedeni Streptococcus mutans'tır⁹.

Ağızda oral mikrobiyotanın basit varlığı, kolonizasyon direnci olgusu olan patojenler tarafından kolonizasyonu engeller¹⁰. Ağız tüm yüzeyleri kommensaller tarafından kolonize edildiğinden, patojenler için çok az bağlanma yeri mevcuttur. Bu etkinin önemi, antimikrobiyaller tarafından

mikrobiyotanın benzer olduğunu ancak 3 hafta önceki aynı çocuklarda biyolojik çeşitlilik açısından sağlıklı duruma göre daha düşük olduğunu belirlemiştir⁵². Bu bulgular, OM çalışmaları için eşleştirilmiş nazofarenks ve orta kulak örnekleri toplarken zamansal özgüllüğün önemini vurgulamaktadır. Farklı bir çalışmada Kolbe ve arkadaşları kronik EOM olan çocuklarda, çocukta alt solunum yolu hastalığı yani astım, bronşiyolit varsa orta kulakta daha az mikrobiyal biyoçeşitliliğe sahip olduğunu göstermiştir. Hem Kronik EOM hem de alt solunum yolu hastalığı olan çocuklarda, orta kulak sıvısında Haemophilus, Staphylococcus ve Moraxella için daha fazla göreceli bolluğa ancak daha az Turicella veya Alloiococcus'a sahip olduğu gösterilmiştir⁵³. Bu orta kulak ve nazofarenks mikrobiyota bulgularının tümü, gelecekteki mikrobiyal profil oluşturma ve metagenomik çalışmaların tasarımında ve yorumlanmasında kılavuz olarak faydalı olacaktır⁵².

Liu ve arkadaşları obstrüktif uyku apnesi ve kronik EOM olan 8 yaşındaki bir erkek çocuktan alınan örnekler üzerinde 16S rRNA gen bazlı pirosekanslama kullanarak bakteriyel mikrobiyotanın kesitsel bir çalışmasını gerçekleştirmiştir. Analiz için orta kulak, bademcik ve adenoidden örnek alınmıştır. Orta kulağa Pseudomonadaceae (%82,7) hâkimken, bademcik mikrobiyotasında Streptococcaceae (%69,29) baskın olduğu bulunmuştur. Pseudomonadaceae, Streptococcaceae, Fusobacteriaceae ve Pasteurellaceae dâhil olmak üzere birden fazla bakterinin, adenoid mikrobiyotasına egemen olduğu gösterilmiştir. Orta kulak ve bademcik mikrobiyotası arasındaki örtüşme minimum düzeyde olmasına rağmen adenoid mikrobiyotasının hem orta kulakta hem de bademcikte tespit edilen bakterileri kapsadığı görülmüştür. Çalışma sonucunda, incelenen bölgelerde daha önce bilinmeyen bakteri toplulukları olduğu ve adenoid dokusunun hem orta kulak hem de bademcik için bir kaynak bölge olabileceği sonucuna varılmıştır^{4,50}.

Adenoidlerin hiperplazisi uzun zamandır orta kulak hastalığı ile ilişkilendirilmiştir ancak bu ilişkinin kesin patogenezi henüz bilinmemektedir⁵⁴. Genişlemiş adenoidlerin üstteki borusunun mekanik tıkanmasına neden olduğu düşünülmektedir. Bu anatomik ventilasyon tüpü tıkanığında orta kulakta negatif basınç oluşur ve hastalık ortaya çıkabilir. Orta kulakta oluşan negatif basıncın hiperplastik adenoid yastığının yüzeyinden patojenik bakterileri çektiği düşünülmektedir⁵⁵.

Yeni moleküler dizileme teknikleri ve metagenomik çalışmalar, insan mikrobiyomunun insan sağlığı ve bazı hastalık durumları için önemini altını çizmiştir. Tüm veriler hastalıkların sıklıkla bir veya daha fazla patojenin ortaya çıkmasına neden olan mikrobiyotanın bozulmasıyla ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Kulak burun boğaz-baş boyun cerrahisinde, hastalığın yokluğunda, önce baş ve boyun mikrobiyomunun bileşimini oluşturmak ve daha sonra olası erken tanı ve etkili tedavi için hastalık durumlarında mikrobiyal bileşimdeki değişikliklere odaklanmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu umut verici metagenomik tıp alanı, umarız yakın gelecekte tanı ve tedavi uygulamalarında daha iyi sonuçlar verecektir.

Kaynaklar

1. Elgamal Z, Singh P, Geraghty P. The Upper Airway Microbiota, Environmental Exposures, Inflammation, and Disease. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(8):823.
2. Johnson CL, Versalovic J. The human microbiome and its potential importance to pediatrics. *Pediatrics*. 2012;129(5):950-960.
3. Bogaert D, Keijsers B, Huse S, et al. Variability and diversity of nasopharyngeal microbiota in children: a metagenomic analysis. *PLoS One*. 2011;6(2):e17035.

4. Hong P, Liu CM, Nordstrom L et al. The role of the human microbiome in otolaryngology-head and neck surgery: a contemporary review. *Laryngoscope*. 2014;124(6):1352-1357.
5. Sokol H, Seksik P, Furet JP et al. Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(8):1183-1189.
6. Spor A, Koren O, Ley R. Unravelling the effects of the environment and host genotype on the gut microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2011;9(4):279-290.
7. Kassinen A, Krogius-Kurikka L, Mäkivuokko H, et al. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology*. 2007;133(1):24-33.
8. Wade WG. The oral microbiome in health and disease. *Pharmacol Res*. 2013;69(1):137-143.
9. Cornejo OE, Lefébure T, Bitar PD, et al. Evolutionary and population genomics of the cavity causing bacteria *Streptococcus mutans*. *Mol Biol Evol*. 2013;30(4):881-893.
10. Vollaard EJ, Clasener HA. Colonization resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994;38(3):409-414.
11. Wescombe PA, Heng NC, Burton JP et al. Streptococcal bacteriocins and the case for *Streptococcus salivarius* as model oral probiotics. *Future Microbiol*. 2009;4(7):819-835.
12. Burton JP, Chilcott CN, Moore CJ et al. A preliminary study of the effect of probiotic *Streptococcus salivarius* K12 on oral malodour parameters. *J Appl Microbiol*. 2006;100(4):754-764.
13. Joshipura KJ, Rimm EB, Douglass CW et al. Poor oral health and coronary heart disease. *J Dent Res*. 1996;75(9):1631-1636.
14. Southerland JH, Moss K, Taylor GW et al. Periodontitis and diabetes associations with measures of atherosclerosis and CHD. *Atherosclerosis*. 2012;222(1):196-201.
15. Awano S, Ansai T, Takata Y, et al. Oral health and mortality risk from pneumonia in the elderly. *J Dent Res*. 2008;87(4):334-339.
16. Govoni M, Jansson EA, Weitzberg E, et al. The increase in plasma nitrite after a dietary nitrate load is markedly attenuated by an antibacterial mouthwash. *Nitric Oxide*. 2008;19(4):333-337.
17. Petersson J, Carlström M, Schreiber O, et al. Gastroprotective and blood pressure lowering effects of dietary nitrate are abolished by an antiseptic mouthwash. *Free Radic Biol Med*. 2009;46(8):1068-1075.
18. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med*. 2001;345(18):1318-1330.
19. Marques da Silva R, Caugant DA, Josefsen R, et al. Characterization of *Streptococcus constellatus* strains recovered from a brain abscess and periodontal pockets in an immunocompromised patient. *J Periodontol*. 2004;75(12):1720-1723.
20. Schiff E, Pick N, Oliven A, et al. Multiple liver abscesses after dental treatment. *J Clin Gastroenterol*. 2003;36(4):369-371.
21. Rogers GB, Carroll MP, Serisier DJ, et al. Use of 16S rRNA gene profiling by terminal restriction fragment length polymorphism analysis to compare bacterial communities in sputum and mouthwash samples from patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol*. 2006;44(7):2601-2604.
22. Nasidze I, Li J, Quinque D, et al. Global diversity in the human salivary microbiome. *Genome Res*. 2009;19(4):636-643.
23. Xin BC, Luo AH, Qin J, et al. Microbial diversity in the oral cavity of healthy Chinese Han children. *Oral Dis*. 2013;19(4):401-405.
24. Lemon KP, Klepac-Ceraj V, Schiffer HK, et al. Comparative analyses of the bacterial microbiota of the human nostril and oropharynx. *mBio*. 2010;1(3):e00129-10.
25. Perry M, Whyte A. Immunology of the tonsils. *Immunol Today*. 1998;19(9):414-421.
26. Jensen A, Fagö-Olsen H, Sørensen CH, et al. Molecular mapping to species level of the tonsillar crypt microbiota associated with health and recurrent tonsillitis. *PLoS One*. 2013;8(2):e56418.
27. Frank DN, Zhu W, Sartor RB, et al. Investigating the biological and clinical significance of human dysbioses. *Trends Microbiol*. 2011;19(9):427-434.
28. Frank DN, Feazel LM, Bessesen MT, et al. The human nasal microbiota and *Staphylococcus aureus* carriage. *PLoS One*. 2010;5(5):e10598.
29. Iwase T, Uehara Y, Shinji H, et al. *Staphylococcus epidermidis* Esp inhibits *Staphylococcus aureus* biofilm formation and nasal colonization. *Nature*. 2010;465(7296):346-349.
30. Yan M, Pamp SJ, Fukuyama J, et al. Nasal microenvironments and interspecific interactions influence nasal microbiota complexity and *S. aureus* carriage. *Cell Host Microbe*. 2013;14(6):631-640.
31. Bessesen MT, Kotter CV, Wagner BD, et al. MRSA colonization and the nasal microbiome in adults at high risk of colonization and infection. *J Infect*. 2015;71(6):649-657.
32. García-Rodríguez JA, Fresnadillo Martínez MJ. Dynamics of nasopharyngeal colonization by potential respiratory pathogens. *J Antimicrob Chemother*. 2002;50 Suppl S2:59-73.
33. Ramakrishnan VR, Hauser LJ, Frank DN. The sinonasal bacterial microbiome in health and disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;24(1):20-25.

34. Hyun DW, Min HJ, Kim MS, et al. Dysbiosis of Inferior Turbinate Microbiota Is Associated with High Total IgE Levels in Patients with Allergic Rhinitis. *Infect Immun*. 2018;86(4):e00934-17.
35. Feazel LM, Robertson CE, Ramakrishnan VR, et al. Microbiome complexity and Staphylococcus aureus in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2012;122(2):467-472.
36. Choi EB, Hong SW, Kim DK, et al. Decreased diversity of nasal microbiota and their secreted extracellular vesicles in patients with chronic rhinosinusitis based on a metagenomic analysis. *Allergy*. 2014;69(4):517-526.
37. Abreu NA, Nagalingam NA, Song Y, et al. Sinus microbiome diversity depletion and Corynebacterium tuberculoostearicum enrichment mediates rhinosinusitis. *Sci Transl Med*. 2012;4(151):151ra124.
38. Paramasivan S, Bassiouni A, Shiffer A, et al. The international sinonasal microbiome study: A multicentre, multinational characterization of sinonasal bacterial ecology. *Allergy*. 2020;75(8):2037-2049.
39. Massa HM, Cripps AW, Lehmann D. Otitis media: viruses, bacteria, biofilms and vaccines. *Med J Aust*. 2009;191(S9):S44-S49.
40. Leibovitz E, Broides A, Greenberg D, et al. Current management of pediatric acute otitis media. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8(2):151-161.
41. Bomar L, Brugger SD, Yost BH, et al. Corynebacterium accolens Releases Antipneumococcal Free Fatty Acids from Human Nostril and Skin Surface Triacylglycerols. *mBio*. 2016;7(1):e01725-15.
42. Gorwitz RJ, Kruszon-Moran D, McAllister SK, et al. Changes in the prevalence of nasal colonization with Staphylococcus aureus in the United States, 2001-2004. *J Infect Dis*. 2008;197(9):1226-1234.
43. Archer NK, Mazaitis MJ, Costerton JW, et al. Staphylococcus aureus biofilms: properties, regulation, and roles in human disease. *Virulence*. 2011;2(5):445-459.
44. Ramsey MM, Freire MO, Gabriliska RA, et al. Staphylococcus aureus Shifts toward Commensalism in Response to Corynebacterium Species. *Front Microbiol*. 2016;7:1230.
45. Ramakrishnan VR, Hauser LJ, Feazel LM, et al. Sinus microbiota varies among chronic rhinosinusitis phenotypes and predicts surgical outcome. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(2):334-42.e1.
46. Ramakrishnan VR, Frank DN. Impact of cigarette smoking on the middle meatus microbiome in health and chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015;5(11):981-989.
47. Jervis-Bardy J, Leong LEX, Papanicolas LE, et al. Examining the Evidence for an Adult Healthy Middle Ear Microbiome. *mSphere*. 2019;4(5):e00456-19.
48. Fagö-Olsen H, Dines LM, Sørensen CH, et al. Th Adenoids but Not the Palatine Tonsils Serve as a Reservoir for Bacteria Associated with Secretory Otitis Media in Small Children. *mSystems*. 2019;4(1):e00169-18.
49. Westerberg BD, Kozak FK, Thomas EE, et al. Is the healthy middle ear a normally sterile site?. *Otol Neurotol*. 2009;30(2):174-177.
50. Liu CM, Cosetti MK, Aziz M, et al. The otologic microbiome: a study of the bacterial microbiota in a pediatric patient with chronic serous otitis media using 16SrRNA gene-based pyrosequencing. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;137(7):664-668.
51. Stol K, Verhaegh SJ, Graamans K, et al. Microbial profiling does not differentiate between childhood recurrent acute otitis media and chronic otitis media with effusion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013;77(4):488-493.
52. Santos-Cortez RLP, Ehrlich GD, Ryan AF. Editorial: Otitis Media Genomics and the Middle Ear Microbiome. *Front Genet*. 2021;12:763688.
53. Kolbe AR, Castro-Nallar E, Preciado D, et al. Altered Middle Ear Microbiome in Children With Chronic Otitis Media With Effusion and Respiratory Illnesses. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:339.
54. Brook I, Shah K, Jackson W. Microbiology of healthy and diseased adenoids. *Laryngoscope*. 2000;110(6):994-999.
55. Johnston J, Hoggard M, Biswas K, et al. Pathogen reservoir hypothesis investigated by analyses of the adenotonsillar and middle ear microbiota. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2019;118:103-109.

BÖLÜM A50 OKÜLER MİKROBİYOTA

Kübra Özata Gündoğdu

İsa Yuvacı

Giriş

Belirli bir doku üzerinde bulunan bakteri, mantar, virüs, protozoa ve ökaryotların genetik materyaline mikrobiyom, bu dokuyu kolonize eden mikroorganizmalar topluluğuna ise mikrobiyota denir¹.

Normalde sağlıklı insan vücudunda bulunan mikroorganizmaları tanımlamak ve hastalıklarla olan ilişkisini incelemek amacıyla 2008 yılında başlanan İnsan Mikrobiyomu Projesi'nde insan vücudundaki 5 anatomik bölge çalışmaya dâhil edilmiş (gastrointestinal traktus, deri, ürogenital traktus, oral mukoza ve nazal mukoza), her vücut bölgesinin kendine özgü bir mikrobiyotası olduğu gösterilmiştir². İnsan mikrobiyotasına yönelik çalışmalar, hastalıkların patogenezi anlama ve yeni tedavi yöntemleri geliştirme açısından bize katkı sağlamaktadır.

Metagenomik dizileme, oküler mikrobiyomun çeşitliliği hakkında önemli bilgiler sunmasına ve geleneksel kültür temelli yöntemlerle daha önce tanımlanmamış mikrobiyal türleri ortaya çıkarmasına rağmen benzer dizileme tekniklerini kullanan çalışmalar arasında tutarsızlık devam etmektedir. Bu nedenle bazen bir mikroorganizmanın varlığını kanıtlamak için kültür temelli yöntemlerin, kültür temelli olmayan yöntemlerle birleştirilerek kullanılması önerilmektedir³.

Göz anatomik olarak anterior kamara, posterior kamara, iris, lens, silier cisim, vitreus, retina, koroidden oluşan iç bölüm ve sklera, konjonktiva, kornea ve gözyaşı film tabakasından oluşan dış bölümden oluşmaktadır (Şekil 1)⁴. Göz, bu kapalı anatomik yapısı ve sıkı kan-retina bariyerinden dolayı steril kabul edilmiştir.

Oküler yüzey; kornea, konjonktiva, gözyaşı filmi ve göz kapaklarını içeren göz ile çevre arasındaki ara yüzdür. Oküler yüzey mikrobiyotası, kornea ve konjonktivada kolonize olan mikroorganizmalardan oluşur. Oküler yüzey mukozası doğrudan çevreye maruz kaldığından, potansiyel olarak patojenik mikroorganizmalara karşı bir savunma görevi görür. Bu süreçte gözümüz; mekanik (göz kırpma ve gözyaşı salgısı yoluyla oküler yüzeyin temizlenmesi), kimyasal (gözyaşı içindeki lizozim, laktoferrin ve defensinler dâhil antimikrobiyal elementler) ve immünolojik (nötrofiller ve Ig A) olarak kendini mikroorganizmalara karşı korur¹.

Keratokonus

Keratokonus, iki taraflı ancak asimetrik inflamatuvar bir kornea hastalığıdır⁵⁵. Merkezî veya parasantral korneada protrüzyonla sonuçlanan ilerleyici kornea incilmesi ile karakterize olan bu hastalık, görme keskinliğinde ilerleyici bir azalmaya neden olur⁵⁶.

Otuz sekiz tedavi görmemiş keratokonus hastası ile 167 sağlıklı kontrol grubundan yapılan mikrobiyotaya örneklerinde toplam 36 filum tespit edilmiş olup en bol bulunan 10 filum incelenmiştir. Özellikle Actinobacteriota (kontrolde %0, KC'de %18,68), Bacteroidota (kontrolde %0, keratokonusta %0,51), bilinmeyen bakteri (kontrolde %4,43, KC'de %0), Actinobacteria (kontrolde %7,60, KC'de %0) ve Bacteroidetes (kontrolde %5,97, KC'de %0) filumları iki grup arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Ayrıca Firmicutes filumu (kontrolde %65,84, KC'de %42,99), Siyanobakteriler (kontrolde %0, KC'de %0,49) ve Proteobakteriler (kontrolde %15,97, KC'de %37,08) iki grupta da en yaygın filumlar olmasına rağmen çoklu karşılaştırmalar düzeltildikten sonra istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir. Bu çalışmada yazarlar, keratokonusa özgü Pelomonas ve Ralstonia filumları tanımlamış olup oküler mikrobiyotadaki değişikliklerin keratokonus gelişiminde rol oynayabileceğini belirtmişlerdir⁵⁷.

Sonuç

Sonuç olarak, oküler mikrobiyotaya, patojenik türlerin kolonizasyonunu engellemekte ve oküler yüzey sistemi fonksiyonunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu nedenle, gerçek bileşimi hakkında kesin bir bilgiye sahip olmak son derece önemlidir. Oküler hastalıklarda oküler mikrobiyotanın önemini anlayıp probiyotik esaslı tedavilerin geliştirilmesine imkân sağlamak için oküler yüzey mikrobiyomunun daha geniş kapsamlı incelenmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Aragona P, Baudouin C, Benitez Del Castillo J M, et al. The ocular microbiome and microbiota and their effects on ocular surface pathophysiology and disorders. *Survey of ophthalmology*. 2021;66(6), 907-925.
2. Turnbaugh P J, Ley R E, Hamady M, et al. The human microbiome project. *Nature*. 2007;449(7164), 804-810.
3. Li J J, Yi S, Wei L. Ocular Microbiota and Intraocular Inflammation. *Frontiers in immunology*. 2020;11, 609765.
4. <https://www.istanbulretina.com/goz-anatomisi.php>
5. Graham J E, Moore J E, Jiru X, et al. Ocular pathogen or commensal: a PCR-based study of surface bacterial flora in normal and dry eyes. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2007;48(12), 5616-5623.
6. McDermott AM. Antimicrobial compounds in tears. *Exp Eye Res*. 2013; 117:53-61.
7. Wassenaar TM, Panigrahi P. Is a foetus developing in a sterile environment? *Lett Appl Microbiol*. 2014;59:572-9.
8. Lee PW, Jun AK, Cho BC. A study of microbial ora of conjunctival sac in newborns. *Korean J Ophthalmol*. 1989;3:38-41.
9. Miller D, Iovieno A. The role of microbial flora on the ocular surface. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009;9(5):466-70.
10. Dong Q, Brulc JM, Iovieno A, et al. Diversity of bacteria at healthy human conjunctiva. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(8):5408-13.
11. Zhou Y, Holland MJ, Makalo P, et al. The conjunctival microbiome in health and trachomatous disease: a case control study. *Genome Med*. 2014;6(11):99.
12. Huang Y, Yang B, Li W. Defining the normal core microbiome of conjunctival microbial communities. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22 (7):643 e7- e12.
13. Ozkan J, Nielsen S, Diez-Vives C, et al. Temporal Stability and Composition of the Ocular Surface Microbiome. *Sci Rep*. 2017;7(1):9880.
14. Wen X, Miao L, Deng Y, et al. The Influence of Age and Sex on Ocular Surface Microbiota in Healthy Adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(14):6030-7

15. Li Z, Gong Y, Chen S, et al. Comparative portrayal of ocular surface microbe with and without dry eye. *J Microbiol.* 2019;57 (11):1025-32.
16. Suzuki T, Sutani T, Nakai H, et al. The Microbiome of the Meibum and Ocular Surface in Healthy Subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020;61(2):18.
17. Doan T, Akileswaran L, Andersen D, et al. Paucibacterial Microbiome and Resident DNA Virome of the Healthy Conjunctiva. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(13):5116-26.
18. Cavuoto KM, Galor A, Banerjee S. Anatomic characterization of the ocular surface microbiome in children. *Microorganisms.* 2019;7:259.
19. Zhang H, Zhao F, Hutchinson D S, et al. Conjunctival Microbiome Changes Associated With Soft Contact Lens and Orthokeratology Lens Wearing. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2017;58, 128-136.
20. Shin H, Price K, Albert L, et al. Changes in the Eye Microbiota Associated with Contact Lens Wearing. *mBio*, 2016;7(2), e00198.
21. Andersson J, Vogt J K, Dalgaard M D, et al. Ocular Surface Microbiota in Contact Lens Users and Contact-Lens-Associated Bacterial Keratitis. *Vision (Basel, Switzerland).* 2021;5(2), 27.
22. Galdiero M, Petrillo F, Pignataro D, et al. Current evidence on the ocular surface microbiota and related diseases. *Microorganisms.* 2020;8, 1-13.
23. Ung L, Bispo P J M, Shanbhag S S, et al. The persistent dilemma of microbial keratitis: Global burden, diagnosis, and antimicrobial resistance. *Surv. Ophthalmol.* 2019;64, 255-271.
24. Green M, Apel A, Stapleton F. Risk factors and causative organisms in microbial keratitis. *Cornea.* 2008;27, 22-27.
25. Kam KW, Yung W, Li G K H, et al. Infectious keratitis and orthokeratology lens use: A systematic review. *Infection.* 2017;45, 727-735
26. Lim S A, Na K S, Joo, C K. Clinical Features of Infectious Keratitis Caused by Propionibacterium Acnes. *Eye Contact Lens.* 2017;43, 330-333.
27. Zhang Y, Liu Z R, Chen H, et al. Comparative study of bacterial status from conjunctival sac of the elder Qiang minority and Han people with dry eye in Sichuan, China. *Int. J. Ophthalmol.* 2012;5, 343- 347.
28. Sotozono C, Ueta M, Yokoi N. Severe Dry Eye With Combined Mechanisms is Involved in the Ocular Sequelae of SJS/TEN at the Chronic Stage. *Investigative ophthalmology & visual science.* 2018;59(14), DES80-DES86.
29. Venugopal R, Satpathy G, Sangwan S et al. Conjunctival Microbial Flora in Ocular Stevens-Johnson Syndrome Sequelae Patients at a Tertiary Eye Care Center. *Cornea.* 2016;35:117-21.
30. Kiripolsky J, Kramer JM. Current and Emerging Evidence for Toll-Like Receptor Activation in Sjögren's Syndrome. *J Immunol Res.* 2018; Dec 20;2018:1246818.
31. Heiligenhaus A, Koch J M, Kruse F E, et al. Diagnosis and and differentiation of dry eye disorders. *Ophthalmologe.* 1995;92, 6-11.
32. Geerling G, Tauber J, Baudouin C, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on management and treatment of meibomian gland dysfunction. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011;52, 2050-2064.
33. Szkaradkiewicz A, Chudzicka-Strugala I, Karpinski T M, et al. Bacillus oleronius and Demodex mite infestation in patients with chronic blepharitis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012;18, 1020-1025.
34. Lee S H, Oh D H, Jung J Y, et al. Comparative ocular microbial communities in humans with and without blepharitis. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012; 53, 5585-5593.
35. Watters GA, Turnbull PR, Swift S, et al. Ocular surface microbiome in meibomian gland dysfunction. *Clin Exp Ophthalmol.* 2017;45:105-11.
36. La Rosa M, Lionetti E, Reibaldi M, et al. Allergic conjunctivitis: a comprehensive review of the literature. *Ital. J. Pediatr.* 2013;39, 18.
37. Elieh A K D, Rambasek T, Bielory L. Clinical implications of mast cell involvement in allergic conjunctivitis. *Allergy.* 2018;73, 528-539.
38. Dzidic M, Abrahamsson T R, Artacho A, et al. Oral microbiota maturation during the first 7 years of life in relation to allergy development. *Allergy.* 2018; Oct;73(10):2000-2011.
39. Iovieno A, Lambiasi A, Sacchetti M, et al. Preliminary evidence of the efficacy of probiotic eye-drop treatment in patients with vernal keratoconjunctivitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008; Mar;246(3):435-41.

40. Song H, Xiao K, Min H, et al. Characterization of Conjunctival Sac Microbiome from Patients with Allergic Conjunctivitis. *Journal of clinical medicine*. 2022;11(4), 1130.
41. Stojanov S, Berlec A, Strukelj B. The Influence of Probiotics on the Firmicutes/Bacteroidetes Ratio in the Treatment of Obesity and Inflammatory Bowel disease. *Microorganisms*. 2020;8, 1715.
42. Pickering H, Palmer C D, Houghton J, et al. Conjunctival Microbiome-Host Responses Are Associated With Impaired Epithelial Cell Health in Both Early and Late Stages of Trachoma. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2019;9, 297.
43. Aragona P, Giuffrida S, Di Stefano G, et al. Ocular surface changes in type 1 diabetic patients. *Adv Exp Med Biol*. 2002;506:667-72.
44. Martins EN, Alvarenga LS, Höfling-Lima AL, et al. Aerobic bacterial conjunctival flora in diabetic patients. *Cornea*. 2004;23:136-42.
45. Bilen H, Ates O, Astam N, et al. Conjunctival flora in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus. *Adv Ther*. 2007;24:1028-35.
46. Li S, Yi G, Peng H, et al. How ocular surface microbiota debuts in type 2 diabetes mellitus. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:202.
47. Miller D, Iovieno A. The role of microbial flora on the ocular surface. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol*. 2009;9, 466-470.
48. Chang C J, Somohano K, Zemsky C, et al. Topical Glaucoma Therapy Is Associated With Alterations of the Ocular Surface Microbiome. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2022;63(9), 32.
49. Astafurov K, Elhawry E, Ren L, et al. Oral microbiome link to neurodegeneration in glaucoma. *PLoS ONE*. 2014;9, e104416.
50. Zeng J, Liu H, Liu X, Ding C. The Relationship Between Helicobacter pylori Infection and Open-Angle Glaucoma: A Meta-Analysis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2015;56(9), 5238-5245
51. Takase H, Kubono R, Terada Y, et al. Comparison of the ocular characteristics of anterior uveitis caused by herpes simplex virus, varicella-zoster virus, and cytomegalovirus. *Jpn J Ophthalmol*. 2014;58:473-82. 50.
52. Caspi R R, Horai R, Za'rate-Blade's C, et al. Activation of autoreactive T cells by endogenous commensal microflora provokes spontaneous autoimmunity in the immunologically privileged eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55:4600. 51.
53. Lin P, Metea C, Asquith M, et al. The role of the gut microbiota in immune-mediated uveitis (abstract). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56:870.
54. Lu L J, Liu J. Human Microbiota and Ophthalmic Disease. *Yale J. Biol. Med*. 2016;89, 325-330.
55. Muftuoglu O, Ayar O, Ozulken K, et al. Posterior corneal elevation and back difference corneal elevation in diagnosing forme fruste keratoconus in the fellow eyes of unilateral keratoconus patients. *J. Cataract. Refract. Surg*. 2013;39:1348-1357.
56. Chen X, Zhao J, Iselin KC, et al. Keratoconus detection of changes using deep learning of colour-coded maps. *BMJ Open Ophthalmol*. 2021;6:e000824.
57. Rocha-de-Lossada C, Mazzotta C, Gabrielli F, et al. Ocular Surface Microbiota in Naïve Keratoconus: A Multicenter Validation Study. *J Clin Med*. 2023 Oct 4;12(19):6354.

BÖLÜM A51

KRONİK İNFLAMASYON VE MİKROBİYOM

Ayşe Caner

İnflamasyon, vücudun yaralanmalara, infeksiyonlara, ölü hücelere ve zararlı uyarılara karşı cevap verdiği bir savunma tepkisidir. İnflamasyon normalde patolojik bir durum olmasına karşın, evrimsel amacı vücuttan zararlı ajanları temizlemek ve dolayısıyla yeniden büyümeye veya iyileşmeye zemin hazırlayarak homeostazı yeniden sağlamaktır.^{1, 2} İnflamasyon, internal ve eksternal faktörler (mikrobiyal veya mikrobiyal olmayan) tarafından tetiklenmektedir. Mikrobiyal olmayan faktörler arasında alerjenler, irritant maddeler ve toksik bileşikler bulunmaktadır.² İnflamasyonun en güçlü tetikleyicileri ise mikroorganizmalar olup, bunlar lokal ve/veya sistemik inflamasyonu indüklemeye potansiyeli taşımaktadır. Bu nedenle, bağışıklık sistemi, inflamatuvar doku hasarını sınırlandırmak ve konağı patojenik enfeksiyonlardan korumak için bir dizi mekanizma geliştirmiştir.³ İnflamasyon süreci, dokuda hâlihazırda bulunan bağışıklık sistem hücreleri olan makrofajlar, dendritik hücreler, nötrofiller ve mast hücreleri tarafından başlatılmaktadır. Tehlike sinyalleri bu hücrelerin aktivasyonunu tetiklemekte ve inflamasyonun klinik belirtilerinden sorumlu süreci başlatan inflamatuvar mediatörlerin salınmasına neden olmaktadır. Genel olarak bu belirtiler kızarıklık, şişme, ağrı, ısı ve bozulmuş vücut fonksiyonlar ile karakterize olmaktadır.⁴ İnflamasyon başladıktan sonra, bu süreç inflamasyonun nedeni kaldırılıncaya ve iyileşme başlayana kadar belirli bir düzeyde ilerlemektedir. Bununla birlikte, inflamasyonun nedeni ortadan kaldırılamazsa, inflamasyon devam etmekte ve zamanla yoğunluğu da değişiklik göstermektedir.^{1, 4}

Mikrobiyota ile inflamasyon arasında karmaşık bir ilişki bulunmakta ve epitel hücreleri ile mukozal bağışıklık sisteminin patojenik ve patojenik olmayan ajanları ayırt etmesi çok önemli olmaktadır.⁵ Mikrobiyota, patojenik türler ile rekabet ederek ve mukozal tabakayı destekleyerek, infeksiyonlara karşı doğal bir savunma sağlamaktadır.⁶ Aynı zamanda, bağışıklık sistemi, patojenlere karşı korumayı optimize etmek ve gereksiz bağışıklık faaliyetlerinden kaçınmak için güçlü bir kontrol sistemi geliştirmiştir.¹ Bağırsak epitel hücreleri, bakteriyel antijenleri tespit etme, hem doğal hem de adaptif bağışıklık tepkilerini başlatma ve düzenleme yeteneğine sahiptir.^{5, 7} Bu mikrobiyota-bağışıklık sistem arasındaki ilişkiler inflamasyona neden olmakta veya önleyebilmektedir. Bazı mikrobiyal türler bağışıklık sisteminin düzenleyici hücrelerini uyararak anti-inflamatuvar mekanizmalar ile inflamasyonu inhibe etmektedir.¹ Öte yandan, mikrobiyota ilişkili bazı metabolitler, bağırsaktan ayrılıp kan dolaşımına girerek, sitokinler ve diğer moleküllerin oluşmasını sağlayarak etkili bir şekilde inflamasyon yanıtı başlatmaktadır.⁸ Benzer şekilde, epitel dokusundaki hücreler, bakteriyel metabolitleri bağışıklık hücrelerine ileterek hem lokal hem de sistemik düzeyde infla-

sağlayacaktır. Bununla birlikte, konuyla ilgili mevcut bilgilerin yeterli olmaması nedeniyle, mikrobiyota-inflamasyon arasındaki ilişkileri anlamak için moleküler ve translasyonel düzeyde daha fazla araştırmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. Hakansson A, Molin G. Gut microbiota and inflammation. *Nutrients*. 2011;3(6):637-682. doi:10.3390/nu3060637
2. Potrykus M, Czaja-Stolc S, Stankiewicz M, Kaska Ł, Małgorzewicz S. Intestinal Microbiota as a Contributor to Chronic Inflammation and Its Potential Modifications. *Nutrients*. 2021;13(11):3839. 2021 Oct 28. doi:10.3390/nu13113839
3. Koboziev I, Reinoso Webb C, Furr KL, Grisham MB. Role of the enteric microbiota in intestinal homeostasis and inflammation. *Free Radic Biol Med*. 2014;68:122-133. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2013.11.008
4. Mölne, J.; Wold, A. *Inflammation*, 1st ed.; Liber AB: Stockholm, Sweden, 2007.
5. Cario E, Brown D, McKee M, Lynch-Devaney K, Gerken G, Podolsky DK. Commensal-associated molecular patterns induce selective toll-like receptor-trafficking from apical membrane to cytoplasmic compartments in polarized intestinal epithelium. *Am J Pathol*. 2002;160(1):165-173. doi:10.1016/S0002-9440(10)64360-X
6. Al Bander Z, Nitert MD, Mousa A, Naderpoor N. The Gut Microbiota and Inflammation: An Overview. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(20):7618. Published 2020 Oct 19. doi:10.3390/ijerph17207618.
7. Hershberg RM, Mayer LF. Antigen processing and presentation by intestinal epithelial cells - polarity and complexity. *Immunol Today*. 2000;21(3):123-128. doi:10.1016/s0167-5699(99)01575-3
8. Brandsma E, Kloosterhuis NJ, Koster M, et al. A Proinflammatory Gut Microbiota Increases Systemic Inflammation and Accelerates Atherosclerosis. *Circ Res*. 2019;124(1):94-100. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.313234
9. Fujiwara N, Kobayashi K. Macrophages in inflammation. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2005;4(3):281-286. doi:10.2174/1568010054022024
10. Anderson CF, Mosser DM. A novel phenotype for an activated macrophage: the type 2 activated macrophage. *J Leukoc Biol*. 2002;72(1):101-106.
11. Gordon S. Alternative activation of macrophages. *Nat Rev Immunol*. 2003;3(1):23-35. doi:10.1038/nri978
12. Mosser DM. The many faces of macrophage activation. *J Leukoc Biol*. 2003;73(2):209-212. doi:10.1189/jlb.0602325
13. Newberry RD, Lorenz RG. Organizing a mucosal defense. *Immunol Rev*. 2005;206:6-21. doi:10.1111/j.0105-2896.2005.00282.x
14. Zhang S, Gang X, Yang S, et al. The Alterations in and the Role of the Th17/Treg Balance in Metabolic Diseases. *Front Immunol*. 2021;12:678355. Published 2021 Jul 12. doi:10.3389/fimmu.2021.678355
15. Singh B, Schwartz JA, Sandrock C, Bellemore SM, Nikoopour E. Modulation of autoimmune diseases by interleukin (IL)-17 producing regulatory T helper (Th17) cells. *Indian J Med Res*. 2013;138(5):591-594.
16. Longman RS, Littman DR. The functional impact of the intestinal microbiome on mucosal immunity and systemic autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27(4):381-387. doi:10.1097/BOR.000000000000190
17. Roy S, Trinchieri G. Microbiota: a key orchestrator of cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2017;17(5):271-285. doi:10.1038/nrc.2017.13
18. Sonnenburg JL, Bäckhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature*. 2016;535(7610):56-64. doi:10.1038/nature18846
19. Smith PA. The tantalizing links between gut microbes and the brain. *Nature*. 2015;526(7573):312-314. doi:10.1038/526312a
20. Blander JM, Longman RS, Iliev ID, Sonnenberg GF, Artis D. Regulation of inflammation by microbiota interactions with the host. *Nat Immunol*. 2017;18(8):851-860. doi:10.1038/ni.3780
21. Honda K, Littman DR. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. *Nature*. 2016;535(7610):75-84. doi:10.1038/nature18848
22. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science*. 2012;336(6086):1268-1273. doi:10.1126/science.1223490
23. Ahmad R, Sorrell MF, Batra SK, Dhawan P, Singh AB. Gut permeability and mucosal inflammation: bad, good or context dependent. *Mucosal Immunol*. 2017;10(2):307-317. doi:10.1038/mi.2016.128
24. Chelakkot C, Ghim J, Ryu SH. Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications. *Exp Mol Med*. 2018;50(8):1-9. Published 2018 Aug 16. doi:10.1038/s12276-018-0126-x
25. Cummings RJ, Barbet G, Bongers G, et al. Different tissue phagocytes sample apoptotic cells to direct distinct homeostasis programs. *Nature*. 2016;539(7630):565-569. doi:10.1038/nature20138
26. Vancamelbeke M, Vermeire S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;11(9):821-834. doi:10.1080/17474124.2017.1343143
27. Caron TJ, Scott KE, Fox JG, Hagen SJ. Tight junction disruption: Helicobacter pylori and dysregulation of the gastric mucosal barrier. *World J Gastroenterol*. 2015;21(40):11411-11427. doi:10.3748/wjg.v21.i40.11411
28. Blander JM. Death in the intestinal epithelium-basic biology and implications for inflammatory bowel disease. *FEBS J*. 2016;283(14):2720-2730. doi:10.1111/febs.13771
29. Donaldson GP, Lee SM, Mazmanian SK. Gut biogeography of the bacterial microbiota. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14(1):20-32. doi:10.1038/nrmicro3552

30. Chu H, Khosravi A, Kusumawardhani IP, et al. Gene-microbiota interactions contribute to the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Science*. 2016;352(6289):1116-1120. doi:10.1126/science.aad9948
31. Yissachar N, Zhou Y, Ung L, et al. An Intestinal Organ Culture System Uncovers a Role for the Nervous System in Microbe-Immune Crosstalk. *Cell*. 2017;168(6):1135-1148.e12. doi:10.1016/j.cell.2017.02.009
32. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):428-435. doi:10.1038/nature07201
33. Dammermann W, Wollenberg L, Bentzien F, Lohse A, Lüth S. Toll like receptor 2 agonists lipoteichoic acid and peptidoglycan are able to enhance antigen specific IFN γ release in whole blood during recall antigen responses. *J Immunol Methods*. 2013;396(1-2):107-115. doi:10.1016/j.jim.2013.08.004
34. Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. *Cell*. 2010;140(6):821-832. doi:10.1016/j.cell.2010.01.040
35. Rajaei A, Barnett R, Cheadle WG. Pathogen- and Danger-Associated Molecular Patterns and the Cytokine Response in Sepsis. *Surg Infect (Larchmt)*. 2018;19(2):107-116. doi:10.1089/sur.2017.264
36. Gnauck A, Lentle RG, Kruger MC. The Characteristics and Function of Bacterial Lipopolysaccharides and Their Endotoxic Potential in Humans. *Int Rev Immunol*. 2016;35(3):189-218. doi:10.3109/08830185.2015.1087518
37. De Santis S, Cavalcanti E, Mastronardi M, Jirillo E, Chieppa M. Nutritional Keys for Intestinal Barrier Modulation. *Front Immunol*. 2015;6:612. Published 2015 Dec 7. doi:10.3389/fimmu.2015.00612
38. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007;56(7):1761-1772. doi:10.2337/db06-1491
39. Mohammad S, Thiernemann C. Role of Metabolic Endotoxemia in Systemic Inflammation and Potential Interventions. *Front Immunol*. 2021;11:594150. Published 2021 Jan 11. doi:10.3389/fimmu.2020.594150
40. Hajam IA, Dar PA, Shahnawaz I, Jaume JC, Lee JH. Bacterial flagellin-a potent immunomodulatory agent. *Exp Mol Med*. 2017;49(9):e373. Published 2017 Sep 1. doi:10.1038/emm.2017.172
41. Yang J, Yan H. TLR5: beyond the recognition of flagellin. *Cell Mol Immunol*. 2017;14(12):1017-1019. doi:10.1038/cmi.2017.122
42. Tran HQ, Ley RE, Gewirtz AT, Chassaing B. Flagellin-elicited adaptive immunity suppresses flagellated microbiota and vaccinates against chronic inflammatory diseases. *Nat Commun*. 2019;10(1):5650. Published 2019 Dec 11. doi:10.1038/s41467-019-13538-y
43. Lodes MJ, Cong Y, Elson CO, et al. Bacterial flagellin is a dominant antigen in Crohn disease. *J Clin Invest*. 2004;113(9):1296-1306. doi:10.1172/JCI20295
44. Radkov AD, Hsu YP, Booher G, VanNieuwenhze MS. Imaging Bacterial Cell Wall Biosynthesis. *Annu Rev Biochem*. 2018;87:991-1014. doi:10.1146/annurev-biochem-062917-012921
45. Wolf AJ, Underhill DM. Peptidoglycan recognition by the innate immune system. *Nat Rev Immunol*. 2018;18(4):243-254. doi:10.1038/nri.2017.136
46. McDonald C, Inohara N, Nuñez G. Peptidoglycan signaling in innate immunity and inflammatory disease. *J Biol Chem*. 2005;280(21):20177-20180. doi:10.1074/jbc.R500001200
47. Huang Z, Wang J, Xu X, et al. Antibody neutralization of microbiota-derived circulating peptidoglycan dampens inflammation and ameliorates autoimmunity. *Nat Microbiol*. 2019;4(5):766-773. doi:10.1038/s41564-019-0381-1
48. Kang SS, Sim JR, Yun CH, Han SH. Lipoteichoic acids as a major virulence factor causing inflammatory responses via Toll-like receptor 2. *Arch Pharm Res*. 2016;39(11):1519-1529. doi:10.1007/s12272-016-0804-y
49. Tominari T, Sanada A, Ichimaru R, et al. Gram-positive bacteria cell wall-derived lipoteichoic acid induces inflammatory alveolar bone loss through prostaglandin E production in osteoblasts. *Sci Rep*. 2021;11(1):13353. Published 2021 Jun 25. doi:10.1038/s41598-021-92744-5
50. Kawahara K, Hohjoh H, Inazumi T, Tsuchiya S, Sugimoto Y. Prostaglandin E2-induced inflammation: Relevance of prostaglandin E receptors. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1851(4):414-421. doi:10.1016/j.bbali.2014.07.008
51. Bunker JJ, Flynn TM, Koval JC, et al. Innate and Adaptive Humoral Responses Coat Distinct Commensal Bacteria with Immunoglobulin A. *Immunity*. 2015;43(3):541-553. doi:10.1016/j.immuni.2015.08.007
52. Kau AL, Planer JD, Liu J, et al. Functional characterization of IgA-targeted bacterial taxa from undernourished Malawian children that produce diet-dependent enteropathy. *Sci Transl Med*. 2015;7(276):276ra24. doi:10.1126/scitranslmed.aaa4877
53. Palm NW, de Zoete MR, Cullen TW, et al. Immunoglobulin A coating identifies colitogenic bacteria in inflammatory bowel disease. *Cell*. 2014;158(5):1000-1010. doi:10.1016/j.cell.2014.08.006
54. Planer JD, Peng Y, Kau AL, et al. Development of the gut microbiota and mucosal IgA responses in twins and gnotobiotic mice. *Nature*. 2016;534(7606):263-266. doi:10.1038/nature17940
55. Moor K, Diard M, Sellin ME, et al. High-avidity IgA protects the intestine by enchainning growing bacteria. *Nature*. 2017;544(7651):498-502. doi:10.1038/nature22058
56. Geva-Zatorsky N, Sefik E, Kua L, et al. Mining the Human Gut Microbiota for Immunomodulatory Organisms. *Cell*. 2017;168(5):928-943.e11. doi:10.1016/j.cell.2017.01.022
57. Viladomiu M, Kivolowitz C, Abdulhamid A, et al. IgA-coated *E. coli* enriched in Crohn's disease spondyloarthritis promote T_H17-dependent inflammation. *Sci Transl Med*. 2017;9(376):eaf9655. doi:10.1126/scitranslmed.aaf9655
58. Tan TG, Sefik E, Geva-Zatorsky N, et al. Identifying species of symbiont bacteria from the human gut that, alone, can induce intestinal Th17 cells in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(50):E8141-E8150. doi:10.1073/pnas.1617460113
59. Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, et al. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature*. 2013;500(7461):232-236. doi:10.1038/nature12331

60. Fung TC, Bessman NJ, Hepworth MR, et al. Lymphoid-Tissue-Resident Commensal Bacteria Promote Members of the IL-10 Cytokine Family to Establish Mutualism. *Immunity*. 2016;44(3):634-646. doi:10.1016/j.immuni.2016.02.019
61. Obata T, Goto Y, Kunisawa J, et al. Indigenous opportunistic bacteria inhabit mammalian gut-associated lymphoid tissues and share a mucosal antibody-mediated symbiosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(16):7419-7424. doi:10.1073/pnas.1001061107
62. Sato S, Kaneto S, Shibata N, et al. Transcription factor Spi-B-dependent and -independent pathways for the development of Peyer's patch M cells. *Mucosal Immunol*. 2013;6(4):838-846. doi:10.1038/mi.2012.122
63. Sonnenberg GF, Artis D. Innate lymphoid cells in the initiation, regulation and resolution of inflammation. *Nat Med*. 2015;21(7):698-708. doi:10.1038/nm.3892
64. Satoh-Takayama N, Serafini N, Verrier T, et al. The chemokine receptor CXCR6 controls the functional topography of interleukin-22 producing intestinal innate lymphoid cells. *Immunity*. 2014;41(5):776-788. doi:10.1016/j.immuni.2014.10.007
65. Stockinger B, Di Meglio P, Gialitakis M, Duarte JH. The aryl hydrocarbon receptor: multitasking in the immune system. *Annu Rev Immunol*. 2014;32:403-432. doi:10.1146/annurev-immunol-032713-120245
66. Iliev ID, Leonardi I. Fungal dysbiosis: immunity and interactions at mucosal barriers. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(10):635-646. doi:10.1038/nri.2017.55
67. Liguori G, Lamas B, Richard ML, et al. Fungal Dysbiosis in Mucosa-associated Microbiota of Crohn's Disease Patients. *J Crohns Colitis*. 2016;10(3):296-305. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv209
68. Lamas B, Richard ML, Leducq V, et al. CARD9 impacts colitis by altering gut microbiota metabolism of tryptophan into aryl hydrocarbon receptor ligands. *Nat Med*. 2016;22(6):598-605. doi:10.1038/nm.4102
69. Iliev ID, Funari VA, Taylor KD, et al. Interactions between commensal fungi and the C-type lectin receptor Dectin-1 influence colitis. *Science*. 2012;336(6086):1314-1317. doi:10.1126/science.1221789
70. Tang C, Kamiya T, Liu Y, et al. Inhibition of Dectin-1 Signaling Ameliorates Colitis by Inducing Lactobacillus-Mediated Regulatory T Cell Expansion in the Intestine. *Cell Host Microbe*. 2015;18(2):183-197. doi:10.1016/j.chom.2015.07.003
71. Fan D, Coughlin LA, Neubauer MM, et al. Activation of HIF-1 α and LL-37 by commensal bacteria inhibits *Candida albicans* colonization. *Nat Med*. 2015;21(7):808-814. doi:10.1038/nm.3871
72. Wheeler ML, Limon JJ, Bar AS, et al. Immunological Consequences of Intestinal Fungal Dysbiosis. *Cell Host Microbe*. 2016;19(6):865-873. doi:10.1016/j.chom.2016.05.003
73. Chudnovskiy A, Mortha A, Kana V, et al. Host-Protozoan Interactions Protect from Mucosal Infections through Activation of the Inflammasome. *Cell*. 2016;167(2):444-456.e14. doi:10.1016/j.cell.2016.08.076
74. Escalante NK, Lemire P, Cruz Tleugabulova M, et al. The common mouse protozoa *Tritrichomonas muris* alters mucosal T cell homeostasis and colitis susceptibility. *J Exp Med*. 2016;213(13):2841-2850. doi:10.1084/jem.20161776
75. Kernbauer E, Ding Y, Cadwell K. An enteric virus can replace the beneficial function of commensal bacteria. *Nature*. 2014;516(7529):94-98. doi:10.1038/nature13960
76. Kuss SK, Best GT, Etheredge CA, et al. Intestinal microbiota promote enteric virus replication and systemic pathogenesis. *Science*. 2011;334(6053):249-252. doi:10.1126/science.1211057
77. Kane M, Case LK, Kopaskie K, et al. Successful transmission of a retrovirus depends on the commensal microbiota. *Science*. 2011;334(6053):245-249. doi:10.1126/science.1210718
78. Monaco CL, Gootenberg DB, Zhao G, et al. Altered Virome and Bacterial Microbiome in Human Immunodeficiency Virus-Associated Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Cell Host Microbe*. 2016;19(3):311-322. doi:10.1016/j.chom.2016.02.011
79. Norman JM, Handley SA, Baldrige MT, et al. Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease. *Cell*. 2015;160(3):447-460. doi:10.1016/j.cell.2015.01.002
80. Osborne LC, Monticelli LA, Nice TJ, et al. Coinfection. Virus-helminth coinfection reveals a microbiota-independent mechanism of immunomodulation. *Science*. 2014;345(6196):578-582. doi:10.1126/science.1256942
81. Reese TA, Wakeman BS, Choi HS, et al. Helminth infection reactivates latent γ -herpesvirus via cytokine competition at a viral promoter. *Science*. 2014;345(6196):573-577. doi:10.1126/science.1254517
82. Scheithauer TPM, Rampanelli E, Nieuwdorp M, et al. Gut Microbiota as a Trigger for Metabolic Inflammation in Obesity and Type 2 Diabetes. *Front Immunol*. 2020;11:571731. Published 2020 Oct 16. doi:10.3389/fimmu.2020.571731
83. Magne F, Gotteland M, Gauthier L, et al. The Firmicutes/Bacteroidetes Ratio: A Relevant Marker of Gut Dysbiosis in Obese Patients?. *Nutrients*. 2020;12(5):1474. Published 2020 May 19. doi:10.3390/nu12051474
84. Yang S, Li X, Yang F, et al. Gut Microbiota-Dependent Marker TMAO in Promoting Cardiovascular Disease: Inflammation Mechanism, Clinical Prognostic, and Potential as a Therapeutic Target. *Front Pharmacol*. 2019;10:1360. Published 2019 Nov 19. doi:10.3389/fphar.2019.01360
85. Zhao S, Gong Z, Zhou J, et al. Deoxycholic Acid Triggers NLRP3 Inflammasome Activation and Aggravates DSS-Induced Colitis in Mice. *Front Immunol*. 2016;7:536. Published 2016 Nov 28. doi:10.3389/fimmu.2016.00536
86. Jia B, Jeon CO. Promotion and induction of liver cancer by gut microbiome-mediated modulation of bile acids. *PLoS Pathog*. 2019;15(9):e1007954. Published 2019 Sep 5. doi:10.1371/journal.ppat.1007954
87. Ramezani A, Raj DS. The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(4):657-670. doi:10.1681/ASN.2013080905
88. Li DY, Tang WHW. Contributory Role of Gut Microbiota and Their Metabolites Toward Cardiovascular Complications in Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol*. 2018;38(2):193-205. doi:10.1016/j.semnephrol.2018.01.008.

89. Wu GD, Compher C, Chen EZ, et al. Comparative metabolomics in vegans and omnivores reveal constraints on diet-dependent gut microbiota metabolite production. *Gut*. 2016;65(1):63-72. doi:10.1136/gutjnl-2014-308209
90. Thaiss CA, Levy M, Korem T, et al. Microbiota Diurnal Rhythmicity Programs Host Transcriptome Oscillations. *Cell*. 2016;167(6):1495-1510.e12. doi:10.1016/j.cell.2016.11.003.
91. Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, et al. A Dietary Fiber-Deprived Gut Microbiota Degrades the Colonic Mucus Barrier and Enhances Pathogen Susceptibility. *Cell*. 2016;167(5):1339-1353.e21. doi:10.1016/j.cell.2016.10.043
92. Corrêa-Oliveira R, Fachi JL, Vieira A, Sato FT, Vinolo MA. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clin Transl Immunology*. 2016;5(4):e73. Published 2016 Apr 22. doi:10.1038/cti.2016.17
93. Kibe R, Kurihara S, Sakai Y, et al. Upregulation of colonic luminal polyamines produced by intestinal microbiota delays senescence in mice. *Sci Rep*. 2014;4:4548. Published 2014 Apr 1. doi:10.1038/srep04548
94. Levy M, Thaiss CA, Zeevi D, et al. Microbiota-Modulated Metabolites Shape the Intestinal Microenvironment by Regulating NLRP6 Inflammasome Signaling. *Cell*. 2015;163(6):1428-1443. doi:10.1016/j.cell.2015.10.048
95. Calderón-Gómez E, Bassolas-Molina H, Mora-Buch R, et al. Commensal-Specific CD4(+) Cells From Patients With Crohn's Disease Have a T-Helper 17 Inflammatory Profile. *Gastroenterology*. 2016;151(3):489-500.e3. doi:10.1053/j.gastro.2016.05.050
96. Campisi L, Barbet G, Ding Y, Esplugues E, Flavell RA, Blander JM. Apoptosis in response to microbial infection induces autoreactive TH17 cells. *Nat Immunol*. 2016;17(9):1084-1092. doi:10.1038/ni.3512
97. Blander JM, Torchinsky MB, Campisi L. Revisiting the old link between infection and autoimmune disease with commensals and T helper 17 cells. *Immunol Res*. 2012;54(1-3):50-68. doi:10.1007/s12026-012-8311-9
98. Wu HJ, Ivanov II, Darce J, et al. Gut-residing segmented filamentous bacteria drive autoimmune arthritis via T helper 17 cells. *Immunity*. 2010;32(6):815-827. doi:10.1016/j.immuni.2010.06.001
99. Lee YK, Menezes JS, Umesaki Y, Mazmanian SK. Proinflammatory T-cell responses to gut microbiota promote experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108 Suppl 1(Suppl 1):4615-4622. doi:10.1073/pnas.1000082107
100. Sharon G, Sampson TR, Geschwind DH, Mazmanian SK. The Central Nervous System and the Gut Microbiome. *Cell*. 2016;167(4):915-932. doi:10.1016/j.cell.2016.10.027
101. Erny D, Hrabě de Angelis AL, Jaitin D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci*. 2015;18(7):965-977. doi:10.1038/nn.4030
102. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell*. 2016;167(6):1469-1480.e12. doi:10.1016/j.cell.2016.11.018
103. Rothhammer V, Maccanfroni ID, Bunse L, et al. Type I interferons and microbial metabolites of tryptophan modulate astrocyte activity and central nervous system inflammation via the aryl hydrocarbon receptor. *Nat Med*. 2016;22(6):586-597. doi:10.1038/nm.4106
104. Schirmer M, Smeeckens SP, Vlamakis H, et al. Linking the Human Gut Microbiome to Inflammatory Cytokine Production Capacity [published correction appears in *Cell*. 2016 Dec 15;167(7):1897] [published correction appears in *Cell*. 2016 Dec 15;167(7):1897]. *Cell*. 2016;167(4):1125-1136.e8. doi:10.1016/j.cell.2016.10.020
105. Buffie CG, Bucci V, Stein RR, et al. Precision microbiome reconstitution restores bile acid mediated resistance to *Clostridium difficile*. *Nature*. 2015;517(7533):205-208. doi:10.1038/nature13828
106. Rangan KJ, Pedicord VA, Wang YC, et al. A secreted bacterial peptidoglycan hydrolase enhances tolerance to enteric pathogens. *Science*. 2016;353(6306):1434-1437. doi:10.1126/science.aaf3552
107. Sansone CL, Cohen J, Yasunaga A, et al. Microbiota-Dependent Priming of Antiviral Intestinal Immunity in *Drosophila*. *Cell Host Microbe*. 2015;18(5):571-581. doi:10.1016/j.chom.2015.10.010
108. Khosravi A, Yáñez A, Price JG, et al. Gut microbiota promote hematopoiesis to control bacterial infection. *Cell Host Microbe*. 2014;15(3):374-381. doi:10.1016/j.chom.2014.02.006
109. Clarke TB, Davis KM, Lysenko ES, Zhou AY, Yu Y, Weiser JN. Recognition of peptidoglycan from the microbiota by Nod1 enhances systemic innate immunity. *Nat Med*. 2010;16(2):228-231. doi:10.1038/nm.2087
110. Grivnickov SI, Wang K, Mucida D, et al. Adenoma-linked barrier defects and microbial products drive IL-23/IL-17-mediated tumour growth. *Nature*. 2012;491(7423):254-258. doi:10.1038/nature11465
111. Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med*. 1990;323(18):1228-1233. doi:10.1056/NEJM199011013231802
112. Kostic AD, Chun E, Robertson L, et al. *Fusobacterium nucleatum* potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment. *Cell Host Microbe*. 2013;14(2):207-215. doi:10.1016/j.chom.2013.07.007
113. Wu S, Rhee KJ, Albesiano E, et al. A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses. *Nat Med*. 2009;15(9):1016-1022. doi:10.1038/nm.2015
114. Pitt JM, Vétizou M, Waldschmitt N, et al. Fine-Tuning Cancer Immunotherapy: Optimizing the Gut Microbiome. *Cancer Res*. 2016;76(16):4602-4607. doi:10.1158/0008-5472.CAN-16-0448
115. Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science*. 2015;350(6264):1079-1084. doi:10.1126/science.aad1329
116. Sivan A, Corrales L, Hubert N, et al. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science*. 2015;350(6264):1084-1089. doi:10.1126/science.aac4255

*Menşure Nur Çelik**Feride Ayyıldız*

Giriş

Fiziksel aktivite, iskelet sistemi tarafından üretilen ve enerji tüketimini artıran her türlü vücut hareketi olarak tanımlanırken^{1, 2}; egzersiz, insan yapısını ve işlevini etkilemek için fiziksel sağlığı veya zindeliği geliştirmeyi amaçlayan, hedeflenen ve spesifik bir fiziksel yapıya sahip planlı, amaçlı, kurallı, programlı ve ilerleyici aktiviteler olarak tanımlanmaktadır³. Aktivite miktarı düşük ve şiddetli yoğunluk arasında ölçülebilmektedir. Bazı türleri arasında yürüyüş, bisiklete binme, spor ve rekreasyonel faaliyetler¹ yer almaktadır ve bunların birçoğunun yaşlanmayla birlikte ortaya çıkan kronik bulaşıcı olmayan hastalık (inme, diyabet, çeşitli kanserler) riskini önlediği ve yönettiği bilinmektedir⁴. Egzersiz antioksidan tepkiyi artırmakta, iskelet kasında anabolik ve mitokondriyal biyogenez yollarının aktivasyonunu teşvik etmekte⁵, inflamatuvar profili azaltmakta⁶, insülin duyarlılığını, miyokin profili ve endotel fonksiyonu iyileştirmektedir^{7, 8}. Bu değişiklikler ile; anksiyete ve depresyon semptomlarının azalması⁹, düşme ve ilgili yaralanmaların önlenmesi⁷, tüm nedenlere bağlı ölüm oranları, Tip 2 Diyabet (T2D), belirli kanser türleri, hipertansiyon, kemik ve kas sağlığı, solunum fonksiyonlarını iyileştirmesi ve nörogenezde artışın yanı sıra vücut yağ yüzdesinde kayıp gibi birçok sağlık sonucunu etkilemektedir¹⁰⁻¹².

Yaşam süresi boyunca bağırsak mikrobiyotasında/mikrobiyomunda dikkate değer değişiklikler ve bunun insan sağlığı üzerindeki önemli etkileri tespit edilmiştir¹³. Mikrobiyom, belirli bir ortamda yaşayan tüm mikroorganizmaların (bakteri, mantar, protozoa, megafauna ve virüsler) genetik materyalini ifade etmekte; bu terim açıkça mikroorganizma topluluğunun genetik ve fonksiyonel çeşitliliğini ve bunun konakçıyla ilişkisini belirtmek için kullanılmaktadır^{14, 15}. Bağırsak mikrobiyotasını oluşturan taksonların çeşitliliği ve bolluğu değişime oldukça duyarlıdır. Doğum şekli, hastalık varlığı veya yokluğu, coğrafi konum ve beslenme gibi birçok faktörden etkilenmektedir¹⁶. Fiziksel aktivite ve egzersiz (veya bunların yokluğu), mikrobiyal toplulukları etkili bir şekilde manipüle etme yeteneğine sahiptir¹⁷⁻¹⁹.

Egzersiz, metabolik ve bağışıklık etkileri nedeniyle mikrobiyotayı etkilemekte ve egzersizin türüne bağlı değişiklikler olabilmektedir²⁰. Direnç ve aerobik egzersiz gibi farklı egzersiz türlerine yönelik fizyolojik adaptasyonlar belirgin şekilde farklıdır ve vücutta çeşitli metabolik etkiler ortaya

lık egzersizlerinin ve/veya kombine egzersizlerin, direnç aktivitelerinden farklı olarak mikrobiyota bileşiminde önemli değişikliklere neden olabileceği görülmektedir.

Egzersize bağlı değişikliklerin fiziksel olarak inaktif bireylerde geçici olabileceği ancak sporcularda büyük olasılıkla zaman içinde tekrarlanan uyaranlara bağlı olarak daha kalıcı olabileceği sonucuna varılabilir. Sonuç olarak egzersizin mikrobiyotayı modüle ettiği ancak farklı egzersiz türlerinin değerlendirilmesinde insanlar üzerinde yapılacak, uzun süreli çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Organization., W. H. *Physical activity.*, <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>> (
2. Caspersen, C. J., Powell, K. E. & Christenson, G. M. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public health reports* **100**, 126 (1985).
3. Hart, N. H., Galvao, D. A. & Newton, R. U. Exercise medicine for advanced prostate cancer. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care* **11**, 247-257 (2017).
4. Lee, I.-M. *et al.* Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *The lancet* **380**, 219-229 (2012).
5. Ringholm, S. *et al.* Impact of aging and lifelong exercise training on mitochondrial function and network connectivity in human skeletal muscle. *The Journals of Gerontology: Series A* **78**, 373-383 (2023).
6. El Assar, M., Álvarez-Bustos, A., Sosa, P., Angulo, J. & Rodríguez-Mañas, L. Effect of physical activity/exercise on oxidative stress and inflammation in muscle and vascular aging. *International Journal of Molecular Sciences* **23**, 8713 (2022).
7. Angulo, J., El Assar, M., Álvarez-Bustos, A. & Rodríguez-Mañas, L. Physical activity and exercise: Strategies to manage frailty. *Redox biology* **35**, 101513 (2020).
8. Seals, D. R., Nagy, E. E. & Moreau, K. L. Aerobic exercise training and vascular function with ageing in healthy men and women. *The Journal of physiology* **597**, 4901-4914 (2019).
9. Khodadad Kashi, S., Mirzazadeh, Z. S. & Saatchian, V. A systematic review and meta-analysis of resistance training on quality of life, depression, muscle strength, and functional exercise capacity in older adults aged 60 years or more. *Biological Research For Nursing* **25**, 88-106 (2023).
10. Valenzuela, P. L. *et al.* Physical exercise in the oldest old. *Age* **5** (2019).
11. Garatachea, N. *et al.* Exercise attenuates the major hallmarks of aging. *Rejuvenation research* **18**, 57-89 (2015).
12. De Sousa Lages, A. *et al.* Therapeutics that can potentially replicate or augment the anti-aging effects of physical exercise. *International Journal of Molecular Sciences* **23**, 9957 (2022).
13. Miller, E. T., Svanbäck, R. & Bohannan, B. J. Microbiomes as metacommunities: understanding host-associated microbes through metacommunity ecology. *Trends in Ecology & Evolution* **33**, 926-935 (2018).
14. Asnicar, F. *et al.* Microbiome connections with host metabolism and habitual diet from 1,098 deeply phenotyped individuals. *Nature medicine* **27**, 321-332 (2021).
15. Tan, A. H., Lim, S. Y. & Lang, A. E. The microbiome-gut-brain axis in Parkinson disease—from basic research to the clinic. *Nature Reviews Neurology* **18**, 476-495 (2022).
16. Aya, V., Jimenez, P., Muñoz, E. & Ramírez, J. D. Effects of exercise and physical activity on gut microbiota composition and function in older adults: a systematic review. *BMC geriatrics* **23**, 364 (2023).
17. Cronin, O. *et al.* Vol. 51 700-701 (BMJ Publishing Group Ltd and British Association of Sport and Exercise Medicine, 2017).
18. Cronin, O., Molloy, M. G. & Shanahan, F. Exercise, fitness, and the gut. *Current opinion in gastroenterology* **32**, 67-73 (2016).
19. Jollet, M. *et al.* Does physical inactivity induce significant changes in human gut microbiota? New answers using the dry immersion hypoactivity model. *Nutrients* **13**, 3865 (2021).
20. Motiani, K. K. *et al.* Exercise training modulates gut microbiota profile and improves endotoxemia. *Medicine and science in sports and exercise* **52**, 94 (2020).
21. Resende, A. S., Leite, G. S. & Lancha Junior, A. H. Changes in the gut bacteria composition of healthy men with the same nutritional profile undergoing 10-week aerobic exercise training: a randomized controlled trial. *Nutrients* **13**, 2839 (2021).

22. Kern, T. *et al.* Structured exercise alters the gut microbiota in humans with overweight and obesity—A randomized controlled trial. *International journal of obesity* **44**, 125-135 (2020).
23. Monda, V. *et al.* Exercise modifies the gut microbiota with positive health effects. *Oxidative medicine and cellular longevity* **2017** (2017).
24. Morita, E. *et al.* Aerobic exercise training with brisk walking increases intestinal bacteroides in healthy elderly women. *Nutrients* **11**, 868 (2019).
25. Clarke, S. F. *et al.* Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut* **63**, 1913-1920 (2014).
26. Barton, W. *et al.* The microbiome of professional athletes differs from that of more sedentary subjects in composition and particularly at the functional metabolic level. *Gut* **67**, 625-633 (2018).
27. Allen, J. M. *et al.* Exercise alters gut microbiota composition and function in lean and obese humans. *Med Sci Sports Exerc* **50**, 747-757 (2018).
28. Estaki, M. *et al.* Cardiorespiratory fitness as a predictor of intestinal microbial diversity and distinct metagenomic functions. *Microbiome* **4**, 1-13 (2016).
29. Hughes, R. L. A review of the role of the gut microbiome in personalized sports nutrition. *Frontiers in nutrition* **6**, 504337 (2020).
30. Grosicki, G. J. *et al.* Gut check: Unveiling the influence of acute exercise on the gut microbiota. *Experimental Physiology* **108**, 1466-1480 (2023).
31. Çelik, M. N. & Ayyıldız, F. Egzersiz ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişki. *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi* **7**, 365-372 (2022).
32. Grenham, S., Clarke, G., Cryan, J. F. & Dinan, T. G. Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Frontiers in physiology* **2**, 94 (2011).
33. Mackie, R. I., Sghir, A. & Gaskins, H. R. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. *The American journal of clinical nutrition* **69**, 1035s-1045s (1999).
34. Aya, V., Flórez, A., Perez, L. & Ramírez, J. D. Association between physical activity and changes in intestinal microbiota composition: A systematic review. *PLoS One* **16**, e0247039 (2021).
35. Jang, L.-G. *et al.* The combination of sport and sport-specific diet is associated with characteristics of gut microbiota: an observational study. *Journal of the International Society of Sports Nutrition* **16**, 21 (2019).
36. Petersen, L. M. *et al.* Community characteristics of the gut microbiomes of competitive cyclists. *Microbiome* **5**, 1-13 (2017).
37. Liang, R. *et al.* Characteristics of the gut microbiota in professional martial arts athletes: A comparison between different competition levels. *PLoS One* **14**, e0226240 (2019).
38. Bressa, C. *et al.* Differences in gut microbiota profile between women with active lifestyle and sedentary women. *PLoS one* **12**, e0171352 (2017).
39. Durk, R. P. *et al.* Gut microbiota composition is related to cardiorespiratory fitness in healthy young adults. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism* **29**, 249-253 (2019).
40. O'Donovan, C. M. *et al.* Distinct microbiome composition and metabolome exists across subgroups of elite Irish athletes. *Journal of Science and Medicine in Sport* **23**, 63-68 (2020).
41. Donati Zeppa, S. *et al.* Nine weeks of high-intensity indoor cycling training induced changes in the microbiota composition in non-athlete healthy male college students. *Journal of the International Society of Sports Nutrition* **18**, 1-14 (2021).
42. Dupuit, M. *et al.* Effect of concurrent training on body composition and gut microbiota in postmenopausal women with overweight or obesity. *Med Sci Sports Exerc* **54**, 517-529 (2022).
43. Vilorio, M. *et al.* Berral de la Rosa FJ, García Latorre E. Effect of moderate exercise on IgA levels and lymphocyte count in mouse intestine. *Immunol Investigations* **40**, 640-656 (2011).
44. Macpherson, A. J., Köller, Y. & McCoy, K. D. The bilateral responsiveness between intestinal microbes and IgA. *Trends in immunology* **36**, 460-470 (2015).
45. Meissner, M. *et al.* Voluntary wheel running increases bile acid as well as cholesterol excretion and decreases atherosclerosis in hypercholesterolemic mice. *Atherosclerosis* **218**, 323-329 (2011).
46. Hagio, M., Matsumoto, M., Yajima, T., Hara, H. & Ishizuka, S. Voluntary wheel running exercise and dietary lactose concomitantly reduce proportion of secondary bile acids in rat feces. *Journal of Applied Physiology* **109**, 663-668 (2010).
47. Wertheim, B. C. *et al.* Physical activity as a determinant of fecal bile acid levels. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* **18**, 1591-1598 (2009).

48. Sutherland, W., Nye, E., Macfarlane, D., Robertson, M. & Williamson, S. Fecal bile acid concentration in distance runners. *International journal of sports medicine* **12**, 533-536 (1991).
49. Mach, N. & Fuster-Botella, D. Endurance exercise and gut microbiota: A review. *Journal of sport and health science* **6**, 179-197 (2017).
50. Cerdá, B. *et al.* Gut microbiota modification: another piece in the puzzle of the benefits of physical exercise in health? *Frontiers in physiology* **7**, 51 (2016).
51. Portincasa, P. *et al.* Gut microbiota and short chain fatty acids: implications in glucose homeostasis. *International journal of molecular sciences* **23**, 1105 (2022).
52. Min, L. *et al.* Effects of Exercise on Gut Microbiota of Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* **16**, 1070 (2024).
53. Teixeira, T. *et al.* Faecal levels of Bifidobacterium and Clostridium coccoides but not plasma lipopolysaccharide are inversely related to insulin and HOMA index in women. *Clinical Nutrition* **32**, 1017-1022 (2013).
54. Remely, M. *et al.* Gut microbiota composition correlates with changes in body fat content due to weight loss. *Beneficial microbes* **6**, 431-439 (2015).
55. Munukka, E. *et al.* Six-week endurance exercise alters gut metagenome that is not reflected in systemic metabolism in overweight women. *Frontiers in microbiology* **9**, 2323 (2018).
56. Song, B. K., Cho, K. O., Jo, Y., Oh, J. W. & Kim, Y. S. Colon transit time according to physical activity level in adults. *Journal of neurogastroenterology and motility* **18**, 64 (2012).
57. Dainese, R., Serra, J., Azpiroz, F. & Malagelada, J.-R. Effects of physical activity on intestinal gas transit and evacuation in healthy subjects. *The American journal of medicine* **116**, 536-539 (2004).
58. Mailing, L. J., Allen, J. M., Buford, T. W., Fields, C. J. & Woods, J. A. Exercise and the gut microbiome: a review of the evidence, potential mechanisms, and implications for human health. *Exercise and sport sciences reviews* **47**, 75-85 (2019).
59. Vandeputte, D. *et al.* Stool consistency is strongly associated with gut microbiota richness and composition, enterotypes and bacterial growth rates. *Gut* **65**, 57-62 (2016).
60. Bycura, D. *et al.* Impact Of Different Exercise Modalities On The Human Gut Microbiome: 676. *Medicine & Science in Sports & Exercise* **53**, 230 (2021).
61. Warbeck, C. *et al.* Feasibility and effects on the gut microbiota of a 12-week high-intensity interval training plus lifestyle education intervention on inactive adults with celiac disease. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism* **46**, 325-336 (2021).
62. Keohane, D. M. *et al.* Four men in a boat: Ultra-endurance exercise alters the gut microbiome. *Journal of science and medicine in sport* **22**, 1059-1064 (2019).
63. Hart, N. H. *et al.* Exercise and the gut microbiome: implications for supportive care in cancer. *Supportive Care in Cancer* **31**, 724 (2023).
64. Medicine, A. C. o. S. *ACSM's guidelines for exercise testing and prescription.* (Lippincott williams & wilkins, 2013).
65. Hampton-Marcell, J. T. *et al.* Comparative analysis of gut microbiota following changes in training volume among swimmers. *International journal of sports medicine* **41**, 292-299 (2020).
66. Pan, B. *et al.* Exercise training modalities in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity* **15**, 1-14 (2018).
67. Liu, Y. *et al.* Gut microbiome fermentation determines the efficacy of exercise for diabetes prevention. *Cell Metabolism* **31**, 77-91. e75 (2020).
68. Rabiee, M. & Mousavi, M. S. The Effect of Various Types of Exercise on Gut Microbiota: A Systematic Review. *International Journal of Sport Studies for Health* **7** (2024).
69. Taniguchi, H. *et al.* Effects of short-term endurance exercise on gut microbiota in elderly men. *Physiological reports* **6**, e13935 (2018).
70. Silva, J. S., Seguro, C. S. & Naves, M. M. V. Gut microbiota and physical exercise in obesity and diabetes-A systematic review. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* **32**, 863-877 (2022).
71. Guinane, C. M. & Cotter, P. D. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therapeutic advances in gastroenterology* **6**, 295-308 (2013).
72. Huang, W.-C., Chen, Y.-H., Chuang, H.-L., Chiu, C.-C. & Huang, C.-C. Investigation of the effects of microbiota on exercise physiological adaption, performance, and energy utilization using a gnotobiotic animal model. *Frontiers in microbiology* **10**, 1906 (2019).

73. Clark, A. & Mach, N. Exercise-induced stress behavior, gut-microbiota-brain axis and diet: a systematic review for athletes. *Journal of the International Society of Sports Nutrition* **13**, 1-21 (2016).
74. Morishima, S. *et al.* Intensive, prolonged exercise seemingly causes gut dysbiosis in female endurance runners. *Journal of clinical biochemistry and nutrition* **68**, 253-258 (2021).
75. Yang, Z., Scott, C. A., Mao, C., Tang, J. & Farmer, A. J. Resistance exercise versus aerobic exercise for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sports medicine* **44**, 487-499 (2014).
76. DeLorme, T. L. Techniques of progressive resistance exercise. *Arch Phys Med* **29**, 263-273 (1948).
77. Ratamess, N. A. *et al.* Progression models in resistance training for healthy adults. *Medicine and science in sports and exercise* **41**, 687-708 (2009).
78. Fava, F., Rizzetto, L. & Tuohy, K. Gut microbiota and health: connecting actors across the metabolic system. *Proceedings of the Nutrition Society* **78**, 177-188 (2019).
79. Cronin, O. *et al.* A prospective metagenomic and metabolomic analysis of the impact of exercise and/or whey protein supplementation on the gut microbiome of sedentary adults. *MSystems* **3**, 10.1128/msystems.00044-00018 (2018).
80. Cook, M. D. *et al.* Exercise and gut immune function: evidence of alterations in colon immune cell homeostasis and microbiome characteristics with exercise training. *Immunology and cell biology* **94**, 158-163 (2016).
81. Quiroga, R. *et al.* Exercise training modulates the gut microbiota profile and impairs inflammatory signaling pathways in obese children. *Experimental & molecular medicine* **52**, 1048-1061 (2020).
82. Zhong, F. *et al.* Effect of an 8-week exercise training on gut microbiota in physically inactive older women. *International Journal of Sports Medicine* **42**, 610-623 (2021).
83. Boytar, A. N., Skinner, T. L., Wallen, R. E., Jenkins, D. G. & Dekker Nitert, M. The effect of exercise prescription on the human gut microbiota and comparison between clinical and apparently healthy populations: a systematic review. *Nutrients* **15**, 1534 (2023).
84. López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M. & Kroemer, G. The hallmarks of aging. *Cell* **153**, 1194-1217 (2013).
85. Gems, D. & Partridge, L. Genetics of longevity in model organisms: debates and paradigm shifts. *Annual review of physiology* **75**, 621-644 (2013).
86. Schmauck-Medina, T. *et al.* New hallmarks of ageing: a 2022 Copenhagen ageing meeting summary. *Ageing (Albany NY)* **14**, 6829 (2022).
87. Perez, M. *et al.* A synthetic consortium of 100 gut commensals modulates the composition and function in a colon model of the microbiome of elderly subjects. *Gut Microbes* **13**, 1919464 (2021).
88. Bosco, N. & Noti, M. The aging gut microbiome and its impact on host immunity. *Genes & Immunity* **22**, 289-303 (2021).
89. Zapata, H. J. & Quagliarello, V. J. The microbiota and microbiome in aging: potential implications in health and age-related diseases. *Journal of the American Geriatrics Society* **63**, 776-781 (2015).
90. Maynard, C. & Weinkove, D. The gut microbiota and ageing. *Biochemistry and Cell Biology of Ageing: Part I Biomedical Science*, 351-371 (2018).
91. Rondanelli, M. *et al.* Review on microbiota and effectiveness of probiotics use in older. *World Journal of Clinical Cases: WJCC* **3**, 156 (2015).
92. Yang, Y. *et al.* The association between cardiorespiratory fitness and gut microbiota composition in premenopausal women. *Nutrients* **9**, 792 (2017).
93. Muralidharan, J. *et al.* Effect on gut microbiota of a 1-y lifestyle intervention with Mediterranean diet compared with energy-reduced Mediterranean diet and physical activity promotion: PREDIMED-Plus Study. *The American Journal of Clinical Nutrition* **114**, 1148-1158 (2021).
94. Inoue, T. *et al.* Effect of combined bifidobacteria supplementation and resistance training on cognitive function, body composition and bowel habits of healthy elderly subjects. *Beneficial microbes* **9**, 843-853 (2018).
95. Mirzaei, R. *et al.* Dual role of microbiota-derived short-chain fatty acids on host and pathogen. *Biomedicine & Pharmacotherapy* **145**, 112352 (2022).

FEKAL MİKROBİYOTA TRANSPLANTASYONUNDA (FMT) GÜNCEL DURUM (DIŞKI NAKLİ & GAİTA NAKLİ)

Ahmet Uygun

Tanım, Tarihçe ve Giriş

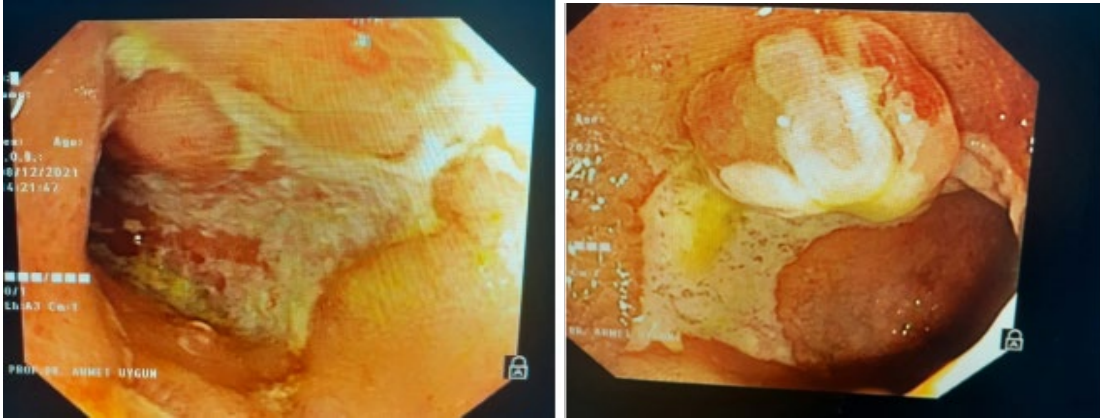
Tanım ve tarihsel süreci iyi anlayabilmek ve gaita naklindeki güncel durumu tam olarak yansıtmaları açısından, PubMed arama motorunda “fecal microbiota transplantation 2010” şeklinde arama yapılırsa, 19 adet çeşitli türden makele çıkar. Şayet 1 Ocak 2024 itibarıyla “fecal microbiota transplantation” şeklinde arama yapılırsa, 5529 tane makele çıkar. Literatürdeki bu muhteşem ilgi konunun ne kadar güncel olarak değişim gösterdiğine çok yüksek bir işaretir.

Dışkı Nakli (DN) (gaita nakli = fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT) = fekal bakteriyoterapi = fekal transfüzyon), sağlıklı bir donörden alınan gaitanın, çeşitli işlemlerden geçirilmesi sonrasında uygun şekilde, enema, nazoduodenal/nazojejunal sonda veya endoskopik yöntem ile (üst ve/veya alttan) hasta bireyin GİS’ne yerleştirilmesi işlemidir.

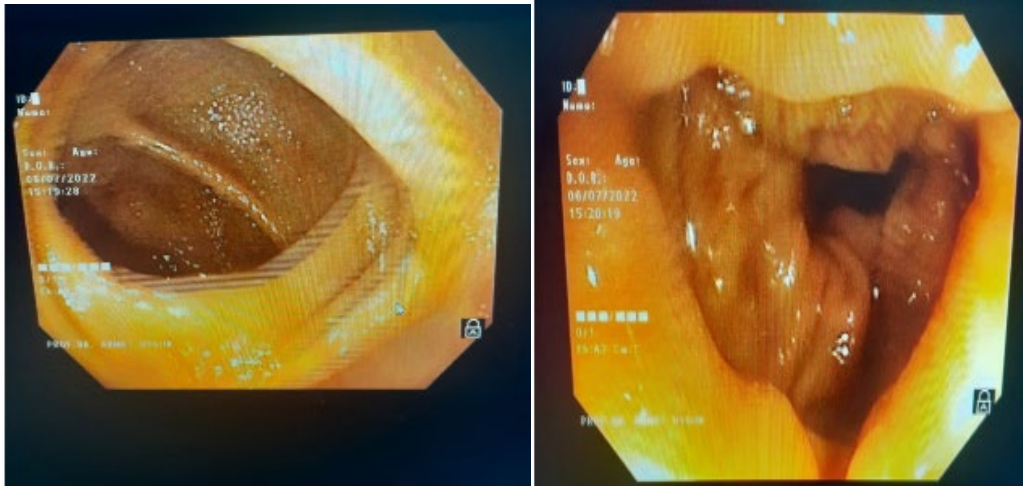
İntestinal mikrobiyotanın insan hayatındaki önemi ve mikrobiyotanın dengesinin bozulması (**Dysbiosis**) sonrasında değerinin anlaşılması ile beraber tahminlerin ötesinde birçok hastalığın ortaya çıkmasındaki rolü anlaşılmıştır. Bu durumun ortaya çıkması ile canlı mikrobiyotanın tedavide kullanılabilirliğini 2000’li yıllardan itibaren gündeme gelmiştir.

Ancak tarihsel sürece bakıldığında, Dışkı Nakli, ilk kez 4. yüzyılda, ağız yoluyla “Sarı Çorba” adıyla Çin’de **Ge Hong** tarafından gıda zehirlenmesi ve ciddi diyarede oral olarak kullanılmıştır. 16. yüzyılda yüksek ateş, kronik diyare ve konstipasyonda kullanılmıştır. 17. yüzyılda veteriner tıbbında yaygın olarak kullanılmış, 20. yüzyılda “Sıcak deve feçesi” **Bedouins** tarafından tavsiye edilmiş, 2. Dünya Savaşı’nda, Afrika’da Alman askerleri tarafından kullanılmıştır. 1958’de insan- da, modern tıpta, ilk kez **Eiseman B.** tarafından kullanılmıştır.^{1,2}

Son zamanlarda, çeşitli klinik durumlarda ve antibiyotiklere bağlı ishalin nedeni olan, *Clostridium difficile* enfeksiyonunun tekrarlayan ve dirençli ishal durumlarında yaygın olarak kullanılmaya başlanmış ve **2013’te FDA tarafından**, *Clostridium difficile* enfeksiyonunun tekrarlayan ve klasik medikal tedaviye dirençli ishal durumlarının tedavisi için onaylanmıştır.³ Bu onay gaita naklinin başka hastalıklarda da kullanılmasını ve onaylanmasını gündeme getirmiştir.



3 kez nakil yapıldı. 2 kez alttan kolonoskopi ile ileuma, 1 kez üstten jejunum üst kısmına 2022 Temmuz ve 2023 Mart aylarında yapıldı.



Prof. Dr. Ahmet UYGUN

Kaynaklar

1. Borody TJ, Warren EF, Leis S, Surace R, Ashman O. Treatment of ulcerative colitis using fecal bacteriotherapy. J Clin Gastroenterol 2003.
2. Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kauvar AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. Surgery 1958.
3. In the Federal Register of July 18, 2013 (78 FR 42965), following a May 2-3, 2013, public workshop, entitled "Fecal Microbiota for Transplantation," FDA announced the availability of the July 2013 Guidance.
4. Groota PF, Frissen MN. et al. Fecal microbiota transplantation in metabolic syndrome: History, present and future. Gut Microbes 2017.
5. Corriero A, Gadaleta RM, Puntì F. et al. The central role of the gut in intensive care. Critical Care 2022; 26: 379-394
6. Seong H, Lee SL, Cheon JH. et al. J Infect. Fecal Microbiota Transplantation for multidrug-resistant organism: Efficacy and Response prediction. 2020; 81:719-725.
7. Colella M, Alexandros Cİ, Ballini A. et al. Microbiota revolution: How gut microbes regulate our lives. World J Gastroenterol 2023; July 28.
8. Wang Y, Zhang S, Thomas J. et al. Encyclopedia of fecal microbiota transplantation: a review of effectiveness in the treatment of 85 diseases. Chinese Medical Journal 2022; 135.

9. Borody TJ, Campbell J. Fecal microbiota transplantation: techniques, applications, and issues. *Gastroenterol Clin North Am*. 2012.
10. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005.
11. Carole Nicco, Armelle Paule, Peter Konturek, Marvin Edeas. From Donor to Patient: Collection, Preparation and Cryopreservation of Fecal Samples for Fecal Microbiota Transplantation. *Diseases* 2020.
12. Drekonja D, Reich J, Gezahegn S, et al. Fecal microbiota transplantation for clostridium difficile infection: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2015.
13. Youngster I, Sauk J, Pindar C, et al. Fecal microbiota transplant for relapsing *Clostridium difficile* infection using a frozen inoculum from unrelated donors: a randomized, open-label, controlled pilot study. *Clin Infect Dis* 2014.
14. Cammarota G, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice The European FMT Working Group. *Gut* 2017.
15. Bennet JD, Brinkman M. Treatment of ulcerative colitis by implantation of normal colonic flora. *Lancet* 1989.
16. Borody T, Wettstein A, Campbell J, et al. Fecal microbiota transplantation in ulcerative colitis: review of 24 years experience. *Am J Gastroenterol* 2012.
17. Anderson JL, Edney RJ, et al. Systematic review: faecal microbiota transplantation in the management of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012.
18. Sha S, Liang J, Chen M, et al. Systematic review: faecal microbiota transplantation therapy for digestive and nondigestive disorders in adults and children. *Aliment Pharmacol Ther* 2014.
19. Kelly CR, Kahn S, Kashyap P, et al. Update on fecal microbiota transplantation 2015: indications, methodologies, mechanisms, and outlook. *Gastroenterology*. 2015: 149.
20. Shi Y, Dong Y, Huang W. et al. Fecal Microbiota Transplantation for Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2016: 13.
21. Taha Q, Thelina A, Edward L.B. et al. The risk of inflammatory bowel disease flares after fecal microbiota transplantation: Systematic review and meta-analysis. *Gut Microbes*. 2017: 6.
22. Groota P.F, Frissen M.N, Clercq N.C. et al. Fecal microbiota transplantation in metabolic syndrome: History, present and future. *Gut Microbes*. 2017: 3.
23. Bak S.H, Choi H.H, Lee J, et al. Fecal microbiota transplantation for refractory Crohn's disease *Intest Res*. 2017: 15.
24. Allegretti J, Eysenbach L.M, El-Nachef N. The Current Landscape and Lessons from Fecal Microbiota Transplantation for Inflammatory Bowel Disease: Past, Present, and Future. *Inflamm Bowel Dis* 2017: 0.
25. Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, et al. Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2015: 149:102.
26. Rossen NG, Fuentes S, Van der Spek MJ, et al. Findings from a randomized controlled trial of fecal transplantation for patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2015: 149.
27. Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO, et al. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017: 389.
28. Costello S, Waters O, Bryant R, et al. Short duration, low intensity pooled faecal microbiota transplantation induces remission in patients with mild-moderately active ulcerative colitis: a randomised controlled trial. *J. Crohns Colitis*. 2017:11
29. Uygun et al. Fecal microbiota transplantation is a rescue treatment modality for refractory ulcerative colitis. *Medicine*. 2017: 96.
30. Sun J, et al. Fecal microbiota transplantation alleviated Alzheimer's disease-like pathogenesis in APP/PS1 transgenic mice. *Translational Psychiatry* 2019: 9.
31. Matsuo K, et al. Microbiota transplantation prevents *Candida albicans* from colonizing the gastrointestinal tract. *Microbiol Immunol*. 2019: 63.
32. Cai T. et al. Fecal microbiota transplantation in an elderly patient with mental depression. *Int Psychogeriatr*. 2019: 20.
33. Allegretti JR. et al. Fecal Microbiota Transplantation in Patients with Primary Sclerosing Cholangitis: A Pilot Clinical Trial. *Am J Gastroenterol*. 2019: 114.
34. Caldeira LF. et al. Fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Plos One*. 2020: 15.
35. Lu G. Et al. Washed preparation of faecal microbiota changes the transplantation related safety, quantitative method and delivery. *Microbial Biotechnology*. 2022: 15.

36. Li Q. et al. Fecal Microbiota Transplantation is a Promising Switch Therapy for Patients with Prior Failure of Infliximab in Crohn's Disease. *Frontiers in Pharmacology*. 2021:12.
37. Fang et al. Long-term efficacy and safety of monotherapy with a single fresh fecal microbiota transplant for recurrent active ulcerative colitis: a prospective randomized pilot study *Microb Cell Fact*. 2021: 20.
38. Nejadghaderi S A. et al. Fecal microbiota transplantation for COVID-19; a potential emerging treatment strategy. *Medical Hypotheses*. 2021: 147.
39. Karjalainen E K. et al. Fecal Microbiota Transplantation in Chronic Pouchitis: A Randomized, Parallel, Double-Blinded Clinical Trial. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2021: 27.
40. Gupta K. et al. Fecal Microbiota Transplant in Recurrent Clostridium Difficile Infections: A Systematic Review. *Cureus* 2022:14.
41. Wang Y. et al. Encyclopedia of fecal microbiota transplantation: a review of effectiveness in the treatment of 85 diseases. *Chinese Medical Journal*. 2022: 135.
42. Manuele Biazzo 1,2 and Gabriele Deidda. Fecal Microbiota Transplantation as New Therapeutic Avenue for Human Diseases. *J. Clin. Med*. 2022: 11.
43. Liu L. et al. Gut microbiota and its metabolites in depression: from pathogenesis to treatment. *BioMedicine* 2023: 90.
44. Matheson J-A, Holsinger R.M.D. The Role of Fecal Microbiota Transplantation in the Treatment of Neurodegenerative Diseases: A Review. *Int. J. Mol. Sci*. 2023: 24.
45. Wu Z. et al. Fecal microbiota transplantation reverses insulin resistance in type 2 diabetes: A randomized, controlled, prospective study. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2023: 202.
46. Zecheng L. et al. Fecal microbiota transplantation in obesity metabolism: A meta analysis and systematic review. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2023: 202.
47. Yang Z. et al. Gut microbiota and hypertension: association, mechanisms and treatment. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2023: 45.
48. Boicean A. et al. Fecal Microbiota Transplantation in Liver Cirrhosis. *Biomedicines*. 2023: 11
49. Hong, A.S. et al. Fecal Microbiota Transplantation in Decompensated Cirrhosis: A Systematic Review on Safety and Efficacy. *Antibiotics* 2022: 11.
50. Fecal microbiota transplantation: Emerging applications in autoimmune diseases Ruixue Yang, Zhenzhen Chen, Jun Cai. *Journal of Autoimmunity*. 2023: 141.
51. Lahtinen P, Jalanka J, Mattila E, et al. Fecal microbiota transplantation for the maintenance of remission in patients with ulcerative colitis: a randomized controlled trial. *World J Gastroenterol*. 2023: 29.
52. Chehade. E. H. et al. Efficacy of fecal microbiota transplantation in the treatment of active ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials. *Inflamm Bowel Dis*. 2023: 29.
53. Jadhav A. et al. Role of diet-microbiome interaction in gastrointestinal disorders and strategies to modulate them with microbiome-targeted therapies. *Annu Rev Nutr* 2023: 43.
54. Zhou S. et al. Fecal microbiota transplantation for induction of remission in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2023: 38.
55. Arora U. et al. The practice of fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease. *Intest Res* 2024: 22.

Giriş

Bariatrik cerrahi prosedürleri, patofizyolojik olarak sindirim sistemi organlarını farklı mekanizmalarla etkileyerek kilo kaybının hedeflendiği cerrahi uygulamaların bütünüdür. Kelimenin kökeni Yunanca ağırlık anlamındaki “baros” ve ilaç anlamındaki “iatrikos”tan gelmektedir¹⁻⁸. İntestinal mikrobiyota ise insan ile simbiyotik ilişkide intestinal sistemde yaşayan mikroorganizmalara verilen genel isimdir. Bariatrik cerrahi operasyonlar sonrasında sindirim sistemi fizyolojik ve anatomik olarak değişime uğrar, bu da intestinal mikrobiyotada geçici veya kalıcı değişimleri beraberinde getirir⁹⁻¹¹. Mikrobiyota değişimleri ise insan ekosisteminde fizyolojik ve metabolik işlemlerde işle-yişin değişiminde rol oynar.

İntestinal Mikrobiyota

Gastrointestinal sistem, birbirinden farklı anatomik ve fizyolojik komponentlere sahip organların birlikte koordineli çalışması ile sindirim ve emilimin gerçekleşmesinde rol oynar. Bu işlevlerin bir parçası olarak intestinal mikrobiyotanın da gastrointestinal sistemin farklı lokalizasyonlarında farklı görevleri bulunmaktadır. İntestinal mikrobiyota ayrıca immun sistemin bir komponenti gibi bağışıklık sistemine yardımcı görevlerde de rol alabilir. İmmun sistemin baskılandığı, geçirilmiş cerrahi operasyonlar sonrası veya antibiyoterapi sonrası bu mikrobiyota değişimleri sindirim ve emilim sisteminde değişikliklere yol açabilir. İntestinal mikrobiyota sindirim sistemindeki organ fonksiyonuna göre farklı organlarda farklı bakteriyel flora içeriklerine sahiptir.

Mide, sindirilen gıdanın içeriğine göre 10^3 - 10^4 /ml bakteriyel konsantrasyonuna sahiptir. Bu bakteriler heterojendir ve gıdanın türüne göre değişkenlik gösterebilir. Bakteriler intralüminal ortamda bulunur, organ mukozası mukus katmanı ile bakteriden izoledir.

Duodenum, pasajın hızlı olduğu ve pankreatik salgıların da etkisiyle intestinal sıvıların mideden farklı özellikte olduğu bir organ olsa da mide ile benzer şekilde organ mukozasındaki mukus katmanı sayesinde bakterilerden arındırılmış bir mukozaya sahiptir.

Pankreas ve pankreatik kanalların flora analizi, ulaşılması ve örnek alınması zor bir organ olduğundan net olarak bilinmemektedir. Pankreas kanal epitelinin anatomik olarak steril olduğu düşünülmektedir. İntrahepatik kanallar ve koledok flora analizi de pankreatik kanallarda olduğu gibi ulaşılması ve örnek alınması zor bir bölgedir bu nedenle flora analizi net olarak bilinmemektedir. Bazı patolojik durumlarda safra kanallarına yerleştirilen stentler üzerinde ve stentin içerisinde biyo-

Kaynaklar

1. Lim RB, Blackburn GL, Jones DB. Benchmarking best practices in weight loss surgery. *Curr Probl Surg.* 2010 Feb;47(2):79-174. doi: 10.1067/j.cpsurg.2009.11.003. PMID: 20103467; PMCID: PMC3134527.
2. Tritos NA, Mun E, Bertkau A, Grayson R, Maratos-Flier E, Goldfine A. Serum ghrelin levels in response to glucose load in obese subjects post-gastric bypass surgery. *Obes Res.* 2003 Aug;11(8):919-24. doi: 10.1038/oby.2003.126. PMID: 12917494.
3. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, Purnell JQ. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med.* 2002 May 23;346(21):1623-30. doi: 10.1056/NEJMoa012908. PMID: 12023994.
4. Korner J, Bessler M, Cirilo LJ, Conwell IM, Daud A, Restuccia NL, Wardlaw SL. Effects of Roux-en-Y gastric bypass surgery on fasting and postprandial concentrations of plasma ghrelin, peptide YY, and insulin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jan;90(1):359-65. doi: 10.1210/jc.2004-1076. Epub 2004 Oct 13. PMID: 15483088.
5. Karamanakos SN, Vagenas K, Kalfarentzos F, Alexandrides TK. Weight loss, appetite suppression, and changes in fasting and postprandial ghrelin and peptide-YY levels after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a prospective, double blind study. *Ann Surg.* 2008 Mar;247(3):401-7. doi: 10.1097/SLA.0b013e318156f012. PMID: 18376181.
6. le Roux CW, Aylwin SJ, Batterham RL, Borg CM, Coyle F, Prasad V, Shurey S, Ghatei MA, Patel AG, Bloom SR. Gut hormone profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters. *Ann Surg.* 2006 Jan;243(1):108-14. doi: 10.1097/01.sla.0000183349.16877.84. PMID: 16371744; PMCID: PMC1449984.
7. Rubino F, Gagner M, Gentileschi P, Kini S, Fukuyama S, Feng J, Diamond E. The early effect of the Roux-en-Y gastric bypass on hormones involved in body weight regulation and glucose metabolism. *Ann Surg.* 2004 Aug;240(2):236-42. doi: 10.1097/01.sla.0000133117.12646.48. PMID: 15273546; PMCID: PMC1356398.
8. Roth CL, Reinehr T, Scherthaner GH, Kopp HP, Kriwanek S, Scherthaner G. Ghrelin and obestatin levels in severely obese women before and after weight loss after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Obes Surg.* 2009 Jan;19(1):29-35. doi: 10.1007/s11695-008-9568-x. Epub 2008 Jun 3. PMID: 18521699.
9. Ciobârca D, Cătoi AF, Copăescu C, Miere D, Crişan G. Bariatric Surgery in Obesity: Effects on Gut Microbiota and Micronutrient Status. *Nutrients.* 2020 Jan 16;12(1):235. doi: 10.3390/nu12010235. PMID: 31963247; PMCID: PMC7019602.
10. Koffert J, Lahti L, Nylund L, Salminen S, Hannukainen JC, Salminen P, de Vos WM, Nuutila P. Partial restoration of normal intestinal microbiota in morbidly obese women six months after bariatric surgery. *PeerJ.* 2020 Nov 26;8:e10442. doi: 10.7717/peerj.10442. PMID: 33304658; PMCID: PMC7700738.
11. Campisciano G, Palmisano S, Cason C, Giuricin M, Silvestri M, Guerra M, Macor D, De Manzini N, Crocè LS, Comar M. Gut microbiota characterisation in obese patients before and after bariatric surgery. *Benef Microbes.* 2018 Apr 25;9(3):367-373. doi: 10.3920/BM2017.0152. Epub 2018 Feb 27. PMID: 29482339.
12. Swidsinski A, Schlien P, Pernthaler A, Gottschalk U, Bärlechner E, Decker G, Swidsinski S, Strassburg J, Loening-Baucke V, Hoffmann U, Seehofer D, Hale LP, Lochs H. Bacterial biofilm within diseased pancreatic and biliary tracts. *Gut.* 2005 Mar;54(3):388-95. doi: 10.1136/gut.2004.043059. PMID: 15710988; PMCID: PMC1774423.
13. Swidsinski A, Weber J, Loening-Baucke V, Hale LP, Lochs H. Spatial organization and composition of the mucosal flora in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Microbiol.* 2005 Jul;43(7):3380-9. doi: 10.1128/JCM.43.7.3380-3389.2005. PMID: 16000463; PMCID: PMC1169142.
14. Franks AH, Harmsen HJ, Raangs GC, Jansen GJ, Schut F, Welling GW. Variations of bacterial populations in human feces measured by fluorescent in situ hybridization with group-specific 16S rRNA-targeted oligonucleotide probes. *Appl Environ Microbiol.* 1998 Sep;64(9):3336-45. doi: 10.1128/AEM.64.9.3336-3345.1998. PMID: 9726880; PMCID: PMC106730.
15. Harmsen HJ, Raangs GC, He T, Degener JE, Welling GW. Extensive set of 16S rRNA-based probes for detection of bacteria in human feces. *Appl Environ Microbiol.* 2002 Jun;68(6):2982-90. doi: 10.1128/AEM.68.6.2982-2990.2002. PMID: 12039758; PMCID: PMC123985.
16. Ciobârca D, Cătoi AF, Copăescu C, Miere D, Crişan G. Bariatric Surgery in Obesity: Effects on Gut Microbiota and Micronutrient Status. *Nutrients.* 2020 Jan 16;12(1):235. doi: 10.3390/nu12010235. PMID: 31963247; PMCID: PMC7019602.
17. Koffert J, Lahti L, Nylund L, Salminen S, Hannukainen JC, Salminen P, de Vos WM, Nuutila P. Partial restoration of normal intestinal microbiota in morbidly obese women six months after bariatric surgery. *PeerJ.* 2020 Nov 26;8:e10442. doi: 10.7717/peerj.10442. PMID: 33304658; PMCID: PMC7700738.

18. Campisciano G, Palmisano S, Cason C, Giuricin M, Silvestri M, Guerra M, Macor D, De Manzini N, Croc e LS, Comar M. Gut microbiota characterisation in obese patients before and after bariatric surgery. *Benef Microbes*. 2018 Apr 25;9(3):367-373. doi: 10.3920/BM2017.0152. Epub 2018 Feb 27. PMID: 29482339.
19. Davies NK, O'Sullivan JM, Plank LD, Murphy R. Altered gut microbiome after bariatric surgery and its association with metabolic benefits: A systematic review. *Surg Obes Relat Dis*. 2019 Apr;15(4):656-665. doi: 10.1016/j.soard.2019.01.033. Epub 2019 Feb 7. PMID: 30824335.
20. Shen N, Caix s A, Ahlers M, Patel K, Gao Z, Dutia R, Blaser MJ, Clemente JC, Laferr re B. Longitudinal changes of microbiome composition and microbial metabolomics after surgical weight loss in individuals with obesity. *Surg Obes Relat Dis*. 2019 Aug;15(8):1367-1373. doi: 10.1016/j.soard.2019.05.038. Epub 2019 Jun 10. PMID: 31296445; PMCID: PMC6722012.
21. Sherf Dagan S, Keidar A, Razieli A, Sakran N, Goitein D, Shibolet O, et al. Do bariatric patients follow dietary and lifestyle recommendations during the first postoperative year? *Obes Surg*. 2017;27:2258-71.
22. Guo GL, Xie W. Metformin action through the microbiome and bile acids. *Nat Med*. 2018;24:1789-90.
23. Furet J-P, Kong LC, Tap J, Poitou C, Basdevant A, Bouillot JL, et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes*. 2010;59:3049-57.
24. Dao MC, Everard A, Aron-Wisniewsky J, Sokolovska N, Prifti E, Verger EO, et al. *Akkermansia muciniphila* and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut*. 2015;65:426-36. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308778>.
25. Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LB, et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110:9066-71.
26. Ward EK, Schuster DP, Stowers KH, Royse AK, Ir D, Robertson CE, et al. The effect of PPI use on human gut microbiota and weight loss in patients undergoing laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg*. 2014;24:1567-71.

MİKROBİYOM VE METABOLOM ARASINDAKİ ETKİLEŞİMİN İNSAN SAĞLIĞI İLE İLİŞKİSİ

Kurtuluş Buruk

Giriş

Genler, yaş, cinsiyet, davranışlar (egzersiz, uyku düzeni ve yeme alışkanlıkları gibi) ve çevre (sosyal ve biyolojik çevre) bireylerin sağlığını etkileyen ve kişisel yönleri olan faktörlerdir. Kişiselleştirilmiş sağlık (precision medicine, precision health) bireylerin bu faktörlerinin belirlenerek ve ölçülerek sağlıklarını korumak üzere kullanılmasıdır¹. Kişiselleştirilmiş tıbbın önemli veri kaynaklarından biri de genomiks, transkriptomiks, proteomiks ve metabolomiks gibi alanları içeren biyomedikal bilimlerdir. Bu bölümde, insan vücudunda biyolojik bir sıvıda, bir dokuda veya vücut bölümündeki metabolomun varlık, miktar ve çeşitliliğinin mikrobiyal genom özellikleri (miktar ve çeşitlilik gibi) ve insan sağlığı ile ilişkisi irdelenecektir.

Mikrobiyom ve Metabolom Tanımı

Mikrobiyom en genel tanımıyla bir canlının içinde veya üzerinde bir bölgede, dokuda veya biyolojik örnekleme biriminde simbiyotik veya patojenik yaşayan tüm mikroorganizmaların (ki bu mikroorganizma topluluğu mikrobiyota olarak adlandırılır) genomunu ifade eder². Mikrobiyota, içinde veya üzerinde yaşadığı canlının metabolik, besinsel, fizyolojik ve immünolojik süreçlerinde önemli rol oynamaktadır³. **Mikrobiyomiks**, bir biyolojik sistemdeki mikrobiyal genomların tümünün araştırılması olarak tanımlanmaktadır ve aslında **genomiks**in bir alt alanıdır⁴.

Metabolitler, hücresel metabolizma faaliyetleri sonucu ortaya çıkan ara veya son ürünlerdir. Metabolitler, enerji üretimi, sinyal iletimi, transkripsiyonun ve apoptozisin yönetimi gibi işlevlerinin yanında kofaktör olarak da görev alırlar. Günümüzde çoğunlukla insanda kan glikozu düzeyi ile diyabet veya fenilalanin düzeyi ile fenilketonüri ilişkisinde olduğu gibi bazı hastalıkların tanısında biyomarker olarak kullanılmaktadırlar⁵. Bir hücre, doku, organ veya daha geniş bir ifadeyle bir canlı biriminden alınan örnekteki metabolitlerin tamamına **metabolom** adı verilmektedir. Metabolomun içeriğinin kalitatif veya kantitatif olarak incelenmesine, bir başka deyişle metabolom içeriğinin profilinin çıkarılma çalışmalarına **metabolomiks** denmektedir⁶.

Omiks'lerin önemi ve anlamları

Çevre koşullarındaki değişime bağlı olarak gerçekleşen biyolojik karşı tepkinin ölçülmesi, olayla ilgili neden sonuç ilişkisinin kanıta dayalı olarak kurulması adına son derece önemlidir. Örneğin, yeni bir ilaç kullanan bireyin karaciğer hücrelerindeki biyolojik davranışın izlenmesi ile ilacın ka-

İnsan kanserlerinde bağışıklık mekanizmalarının kontrolü, bağırsak mikrobiyotasıyla yakından bağlantılıdır. Yapılan çalışmalar, *Lactobacillus johnsonii*'nin bolluğunun veya triptofan türevli metabolit indol-3-propiyonik asit (IPA) takviyesinin, CD8⁺ T hücresi aracılı α PD-1 immünoterapisinin etkinliğini artırdığı gösterilmiştir. *Lactobacillus johnsonii* bu süreçte IPA üretmek için *Clostridium sporogenes* ile iş birliği yapmaktadır. Bu bulgular, immünoterapisinin yanıtını iyileştirmek için mikrobiyal bazlı adjuvanların kullanılabileceğini önermektedir³⁸.

Görüldüğü gibi birçok hastalık ve durum ile mikrobiyotanın bileşimi ve metabolizması ilişkilendirilmektedir. Hastalık oluşum mekanizmaları açıklanırken mikrobiyal metabolitlerin etkisi artık net olarak ifade edilmektedir. Dahası, mikrobiyotanın modülasyonu ile hastalık belirtilerinde düzelme görülmektedir. Geline nokta, bilim dünyası son on yıllarda multidisipliner çalışmaları ile mikrobiyotaya ve sağlık/hastalık ilişkisini araştırırken, mikrobiyom verisinin yanına metabolom verisini ekleyerek kanıt düzeyi yüksek bilgiler elde etmektedir. İlerleyen süreçte sağlıklı yaşam ile mikrobiyotaya ilişkisi, metabolom verileri ile daha da derinlemesine ilişkilendirilebilecek ve bu veriler ışığında geliştirilecek yöntem, biyomarker, ilaç/ürün ve bilgiler sağlığın korunmasında kullanılmak üzere kılavuzlarda yer alabilecektir.

Kaynaklar

1. https://www.cdc.gov/genomics/about/precision_med.htm
2. Taneja V. Chapter 39 - Microbiome: impact of gender on function & characteristics of gut microbiome. In: Legato MJ, editor. Principles of Gender-Specific Medicine. 3rd ed. San Diego: Academic Press; 2017. p. 569-83.
3. Ottman N, Smidt H, de Vos WM et al. The function of our microbiota: who is out there and what do they do? Front Cell Infect Microbiol. 2012 Aug 9;2:104.
4. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. Biochem. J. 2017, 474, 1823-1836.
5. Clish CB. Metabolomics: an emerging but powerful tool for precision medicine. Cold Spring Harb Mol Case Stud. 2015 Oct;1(1):a000588.
6. Lee-Sarwar KA, Lasky-Su J, Kelly RS et al. Metabolome-Microbiome Crosstalk and Human Disease. Metabolites. 2020 May 1;10(5):181.
7. Wooley JC, Ye Y. Metagenomics: Facts and Artifacts, and Computational Challenges. J Comput Sci Technol. 2009 Jan;25(1):71-81.
8. Fukusaki E. Application of Metabolomics for High Resolution Phenotype Analysis. Mass Spectrom (Tokyo). 2014;3(Spec Iss 3):S0045.
9. Nagshetty K, Shilpa BM, Patil SA et al. An Overview of Extended Spectrum Beta Lactamases and Metallo Beta Lactamases. Advances in Microbiology, 2021, 11:37-62
10. Jiang D, Armour CR, Hu C et al. Microbiome Multi-Omics Network Analysis: Statistical Considerations, Limitations, and Opportunities. Front Genet. 2019 Nov 8;10:995.
11. Johnson CH, Ivanisevic J, Siuzdak G. Metabolomics: beyond biomarkers and towards mechanisms. Nat Rev Mol Cell Biol. 2016 Jul;17(7):451-9.
12. Zhang A, Sun H, Wang P et al. Modern analytical techniques in metabolomics analysis. Analyst. 2012 Jan 21;137(2):293-300.
13. Zierer J, Jackson MA, Kastenmüller G et al. The fecal metabolome as a functional readout of the gut microbiome. Nat Genet. 2018 Jun;50(6):790-795.
14. Mills RH, Vázquez-Baeza YQ, Jiang L et al. Evaluating Metagenomic Prediction of the Metaproteome in a 4.5-Year Study of a Patient with Crohn's Disease. mSystems 2019, 4, e00337-18.
15. Marcobal A, Kashyap PC, Nelson TA et al. A metabolomic view of how the human gut microbiota impacts the host metabolome using humanized and gnotobiotic mice. ISME J. 2013 Oct;7(10):1933-43.
16. Quinn RA, Melnik AV, Vrbanac A et al. Global chemical effects of the microbiome include new bile-acid conjugations. Nature. 2020 Mar;579(7797):123-129.

17. McHardy IH, Goudarzi M, Tong M et al. Integrative analysis of the microbiome and metabolome of the human intestinal mucosal surface reveals exquisite inter-relationships. *Microbiome*. 2013 Jun 5;1(1):17.
18. Nguyen QP, Karagas MR, Madan JC et al. Associations between the gut microbiome and metabolome in early life. *BMC Microbiol*. 2021 Aug 28;21(1):238.
19. Jansson J, Willing B, Lucio M et al. Metabolomics reveals metabolic biomarkers of Crohn's disease. *PLoS One*. 2009 Jul 28;4(7):e6386.
20. Lee-Sarwar KA, Kelly RS, Lasky-Su J et al. Integrative analysis of the intestinal metabolome of childhood asthma. *J*
21. Wiko WR, Anfora AT, Liu J et al. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2009, 106,3698-3703.
22. Claus SP, Ellero SL, Berger B et al. Colonization-induced host-gut microbial metabolic interaction. *mBio* 2011, 2, e00271-10.
23. Nicholson JK, Holmes E, Wilson ID. Gut microorganisms, mammalian metabolism and personalized health care. *Nat Rev Microbiol*. 2005 May;3(5):431-8.
24. Durack J, Lynch SV. The gut microbiome: Relationships with disease and opportunities for therapy. *J Exp Med*. 2019 Jan 7;216(1):20-40.
25. Cao L, Shcherbin E, Mohimani H. A Metabolome-and Metagenome-Wide Association Network Reveals Microbial Natural Products and Microbial Biotransformation Products from the Human Microbiota. *mSystems* 2019, 4, e00387-19.
26. Portincasa P, Bonfrate L, Vacca M et al. Gut Microbiota and Short Chain Fatty Acids: Implications in Glucose Homeostasis. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 20;23(3):1105.
27. Liu KH, Owens JA, Saeedi B et al. Microbial metabolite delta-valerobetaine is a diet-dependent obesogen. *Nat Metab*. 2021 Dec;3(12):1694-1705.
28. Yang J, Wei H, Zhou Y et al. High-Fat Diet Promotes Colorectal Tumorigenesis Through Modulating Gut Microbiota and Metabolites. *Gastroenterology*. 2022 Jan;162(1):135-149.e2.
29. Hou H, Chen D, Zhang K et al. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids and colorectal cancer: Ready for clinical translation? *Cancer Lett*. 2022 Feb 1;526:225-235.
30. Cai J, Sun L, Gonzalez FJ. Gut microbiota-derived bile acids in intestinal immunity, inflammation, and tumorigenesis. *Cell Host Microbe*. 2022 Mar 9;30(3):289-300.
31. Ortega MA, Alvarez-Mon MA, García-Montero C et al. Gut Microbiota Metabolites in Major Depressive Disorder-Deep Insights into Their Pathophysiological Role and Potential Translational Applications. *Metabolites*. 2022 Jan 8;12(1):50.
32. Li Y, Wang K, Ding J et al. Influence of the gut microbiota on endometriosis: Potential role of chenodeoxycholic acid and its derivatives. *Front Pharmacol*. 2022 Aug 22;13:954684.
33. Herrema H, Nieuwdorp M, Groen AK. Microbiome and Cardiovascular Disease. *Handb Exp Pharmacol*. 2022;270:311-334.
34. Tsai YW, Dong JL, Jian YJ et al. Gut Microbiota-Modulated Metabolomic Profiling Shapes the Etiology and Pathogenesis of Autoimmune Diseases. *Microorganisms*. 2021 Sep 10;9(9):1930.
35. Atarashi K, Tanoue T, Shima T et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous clostridium species. *Science*. 2011;331:337-341.
36. Lau K, Benitez P, Ardisson A et al. Inhibition of Type 1 Diabetes Correlated to a *Lactobacillus johnsonii* N6.2-Mediated Th17 Bias. *J. Immunol*. 2011;186:3538-3546.
37. Liu H, Liu H, Liu C et al. Gut Microbiome and the Role of Metabolites in the Study of Graves' Disease. *Front Mol Biosci*. 2022 Feb 16;9:841223.
38. Jia D, Wang Q, Qi Y et al. Microbial metabolite enhances immunotherapy efficacy by modulating T cell stemness in pancreatic cancer. *Cell*. 2024 Mar 28;187(7):1651-1665.e21.

*Uğur Sezerman**Ali Arslan**Pınar Onat**Berkay Yekta Ekren*

Konak & Mikrobiyom

İnsan vücudu, mikroorganizmalarla simbiyotik bir ilişki içerisinde varlığını sürdürür¹. Bu mikroorganizmalar, vücudun çeşitli bölgelerinde mikrobiyom adı verilen kompleks ekosistemler oluşturur. Bu ekosistemler, vücudun dış çevre ile teması bulunan bölgelerde görülür ve mantarlar, virüsler, bakteriler gibi farklı organizmaları barındırabilir^{1, 7}. Oral, vajinal, intestinal, nazal ve deri mikrobiyotası insan vücudunda varlığını sürdüren mikrobiyom çeşitlerine örnek olarak verilebilir¹. Farklı bölgelerde kurulum gösteren bu mikrobiyota komüniteleri birbirleri ile etkileşim hâlinindedir, dolayısıyla kompozisyonları birbirine bağlılık gösterir¹.

Mikrobiyotanın Biyolojik Aktiviteleri

Mikrobiyom komüniteleri, belirli proteinler, metabolitler ve RNA üretimi aracılığıyla hem konak-mikrop hem de mikrop-mikrop etkileşimleri sağlar³. Bu etkileşimler bağışıklık sistemi, vitamin üretimi ve emilimi, metabolik süreçler gibi önemli fonksiyonları etkiler¹. Dolayısıyla mikrobiyota'nın dengede bulunması, vücudun sağlığında büyük önem taşımaktadır. Mikrobiyota homeostazisinin bozulmasına "disbiyozis" adı verilir¹. Disbiyozis, insanlarda görülen Diyabet, Enflamatuvar Bağışıklık Hastalıkları (IBD) gibi birden çok hastalıkla ve bu hastalıkların seyri, ağırlığı gibi özellikleri ile ilişkili bulunmuştur^{3, 4}. Bu sebeple mikrobiyom verisinin, bazı hastalıkların tanısı, tahmini, hastalıklar için biyomarkör belirlenmesi ve hastalıkların seyri açısından bilgilendirici olarak kullanılabilmesi düşünülmektedir⁶.

Mikrobiyotayı Etkileyen Faktörler

Mikrobiyom kompozisyonu, insan yaşamı boyunca değişiklik gösterir. Bu değişiklikler yaşla, diyetle, hastalıkla ilişkili olarak görülmektedir². İnsan hayatının ilk üç yılı, mikrobiyom kompozisyonunun gelecekteki dengesinin belirlenmesinde büyük rol oynamaktadır². Bu üç yılda hızlı ve büyük değişiklikler gösteren mikrobiyota kompozisyonu, yetişkinlik süresince diyet ve yaşam tarzına bağlı olarak minimal değişiklikler gösterir ama çoğunlukla stabildir². Sonrasında yaşlılık süresince daha belirgin ve kalıcı değişiklikler takip eder². Yaşlılıkta görülen bu değişikliklerin sebebinin de temelde kişinin yaşam tarzındaki mobilite, belirli hastalıklara bağlı ilaç kullanımı, beslenme farklılıkları gibi değişikliklerden kaynaklandığı düşünülür².

Karaciğer Hastalıkları

Skleroz kolanjit olarak da bilinen sclerosing cholangitis, 2017 yılında Pereria ve arkadaşları tarafından ele alınmıştır. Çalışmada generalized linear model kullanılarak *Streptococcus* cinsinin hastalık şiddetinin artması ile arttığı gözlemlenmiştir³².

2020 yılının ilk yarısında Liu ve arkadaşları tarafından karaciğer hastaları üzerinde yapılmış çalışmada, makine öğrenme yöntemi olarak gradient boosting kullanılmıştır. Acute-on-chronic liver failure, non-alcoholic fatty liver disease and cirrhosis hastalarında aile bazında, *Erysipelotrichaceae*, *Streptococcaceae*, *Enterobacteriaceae* bakterilerinin daha fazla, cins seviyesinde, *Actinomyces*, *Lactobacillus*, *Veillonella*, *Prevotella* bakterilerinin hastalarda yüksek olduğu görülmüştür. Liver abscess ve sepsis hastalarında ise *Actinomyces*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Desulfovibrio*, bakterilerinin yüksek olduğu fakat, *Faecalibacterium*, *Coprococcus* ve *Akkermansia* miktarlarının azaldığı gözlemlenmiştir. Çalışmada AUROC uygulanmış, tür seviyesinde 0,895 ile en yüksek değere ulaşılmıştır. Tüm sınıflandırmalar ise %95 doğrulukla elde edilmiştir³³.

Mikrobiyom hastalık oluşum mekanizasında sadece bir faktörün etkisini incelememizi sağlamaktadır. Özellikle kompleks hastalıklar çok faktörlü hastalıklardır ve kişiye özel hastalık oluşum mekanizmalarını belirlemek ve kişiye özel tedavi adaylarını bulmak için farklı verilerin entegrasyonu gerekmektedir. Mikrobiyom verilerinin yanına da meta transkriptomik verilerinin entegrasyonu ve konak ile ilişkilerinin belirlemek ve konaktaki hastalık oluşumuna katkısı olacak diğer mekanizmaları belirlemek için hastanın genomik transkriptomik proteomik metabolomik verilerinin de entegrasyonu gerekmektedir (Şekil 1). Makine Öğrenme yöntemleri kullanarak veri entegrasyonu ile kişiye özel hastalık oluşum mekanizmalarını aydınlatılması ve hastalık tetikleyen anahtar mekanizmaların belirlenmesi ve böylece tedavi adaylarının bulunması üzerine son yıllarda yeni çalışmalar yapılmazlaşmıştır. Bu alan makine öğrenme yöntemlerinin Mikrobiyom ile beraber en önemli uygulamalarının geliştirileceği bir alandır.

Kaynaklar

1. Bellando-Randone, S., Russo, E., Venerito, V., Matucci-Cerinic, M., Iannone, F., Tangaro, S., & Amedei, A. (2021). Exploring the Oral Microbiome in Rheumatic Diseases, State of Art and Future Prospective in Personalized Medicine with an AI Approach. *Journal Of Personalized Medicine*, 11(7), 625. <https://doi.org/10.3390/jpm11070625>
2. Ratiner, K., Abdeen, S., Goldenberg, K., & Elinav, E. (2022). Utilization of Host and Microbiome Features in Determination of Biological Aging. *Microorganisms*, 10(3), 668. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10030668>
3. Sudhakar, P., Machiels, K., Verstockt, B., Korcsmaros, T., & Vermeire, S. (2021). Computational Biology and Machine Learning Approaches to Understand Mechanistic Microbiome-Host Interactions. *Frontiers In Microbiology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.618856>
4. Whon, T., Shin, N., Kim, J., & Roh, S. (2021). Omics in gut microbiome analysis. *Journal Of Microbiology*, 59(3), 292-297. <https://doi.org/10.1007/s12275-021-1004-0>
5. Whon, T., Shin, N., Kim, J., & Roh, S. (2021). Omics in gut microbiome analysis. *Journal Of Microbiology*, 59(3), 292-297. <https://doi.org/10.1007/s12275-021-1004-0>
6. Marcos-Zambrano, L., Karaduzovic-Hadziabdic, K., Loncar Turukalo, T., Przymus, P., Trajkovic, V., & Aasmets, O. et al. (2021). Applications of Machine Learning in Human Microbiome Studies: A Review on Feature Selection, Biomarker Identification, Disease Prediction and Treatment. *Frontiers In Microbiology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.634511>
7. Zhou, Y., & Gallins, P. (2019). A Review and Tutorial of Machine Learning Methods for Microbiome Host Trait Prediction. *Frontiers In Genetics*, 10. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00579>
8. Bolyen E, Rideout JR, Dillon MR, Bokulich NA, Abnet CC, Al-Ghalith GA, Alexander H, Alm EJ, Arumugam M, Asnicar F, Bai Y, Bisanz JE, Bittinger K, Brejnrod A, Brislawn CJ, Brown CT, Callahan BJ, Caraballo-Rodríguez AM, Chase

- J, Cope EK, Da Silva R, Diener C, Dorrestein PC, Douglas GM, Durall DM, Duvallet C, Edwardson CF, Ernst M, Estaki M, Fouquier J, Gauglitz JM, Gibbons SM, Gibson DL, Gonzalez A, Gorlick K, Guo J, Hillmann B, Holmes S, Holste H, Huttenhower C, Huttley GA, Janssen S, Jarmusch AK, Jiang L, Kaehler BD, Kang KB, Keefe CR, Keim P, Kelley ST, Knights D, Koester I, Kosciolk T, Kreps J, Langille MGI, Lee J, Ley R, Liu YX, Loftfield E, Lozupone C, Maher M, Marotz C, Martin BD, McDonald D, McIver LJ, Melnik AV, Metcalf JL, Morgan SC, Morton JT, Naimey AT, Navas-Molina JA, Nothias LF, Orchanian SB, Pearson T, Peoples SL, Petras D, Preuss ML, Pruesse E, Rasmussen LB, Rivers A, Robeson MS, Rosenthal P, Segata N, Shaffer M, Shiffer A, Sinha R, Song SJ, Spear JR, Swafford AD, Thompson LR, Torres PJ, Trinh P, Tripathi A, Turnbaugh PJ, Ul-Hasan S, van der Hooft JJJ, Vargas F, Vázquez-Baeza Y, Vogtmann E, von Hippel M, Walters W, Wan Y, Wang M, Warren J, Weber KC, Williamson CHD, Willis AD, Xu ZZ, Zaneveld JR, Zhang Y, Zhu Q, Knight R, and Caporaso JG. 2019. Reproducible, interactive, scalable and extensible microbiome data science using QIIME 2. *Nature Biotechnology* 37: 852-857. <https://doi.org/10.1038/s41587-019-0209-9>
9. Adlung, L., Elinav, E., Greten, T. F., & Korangy, F. (2020). Microbiome genomics for cancer prediction. *Nature Cancer*, 1(4), 379-381.
 10. Camacho, D. M., Collins, K. M., Powers, R. K., Costello, J. C., & Collins, J. J. (2018). Next-generation machine learning for biological networks. *Cell*, 173(7), 1581-1592.
 11. Pan, S. J., & Yang, Q. (2009). A survey on transfer learning. *IEEE Transactions on knowledge and data engineering*, 22(10), 1345-1359.
 12. Cammarota, G., Ianiro, G., Ahern, A., Carbone, C., Temko, A., Claesson, M. J., ... & Tortora, G. (2020). Gut microbiome, big data and machine learning to promote precision medicine for cancer. *Nature reviews gastroenterology & hepatology*, 17(10), 635-648.
 13. Vangay, P., Hillmann, B. M., & Knights, D. (2019). Microbiome Learning Repo (ML Repo): A public repository of microbiome regression and classification tasks. *Gigascience*, 8(5), giz042.
 14. Moitinho-Silva, L., Steinert, G., Nielsen, S., Hardoim, C. C., Wu, Y. C., McCormack, G. P., ... & Hentschel, U. (2017). Predicting the HMA-LMA status in marine sponges by machine learning. *Frontiers in microbiology*, 8, 752.
 15. Bokulich, N. A., Dillon, M. R., Bolyen, E., Kaehler, B. D., Huttley, G. A., & Caporaso, J. G. (2018). q2-sample-classifier: machine-learning tools for microbiome classification and regression. *Journal of open research software*, 3(30).
 16. Dhariwal, A., Chong, J., Habib, S., King, I. L., Agellon, L. B., & Xia, J. (2017). MicrobiomeAnalyst: a web-based tool for comprehensive statistical, visual and meta-analysis of microbiome data. *Nucleic acids research*, 45(W1), W180-W188.
 17. Edgar, R. C. (2010). Search and clustering orders of magnitude faster than BLAST. *Bioinformatics*, 26(19), 2460-2461.
 18. Yachida, S., Mizutani, S., Shiroma, H., Shiba, S., Nakajima, T., Sakamoto, T. ve arkadaşları (2019). Metagenomic and metabolomic analyses reveal distinct stage-specific phenotypes of the gut microbiota in colorectal cancer. *Nat. Med.* 25, 968-976. doi: 10.1038/s41591-019-0458-7.
 19. Flemer, B., Warren, R. D., Barrett, M. P., Cisek, K., Das, A., Jeffery, I. B. ve arkadaşları (2017). The oral microbiota in colorectal cancer is distinctive and predictive. *Gut* 67, 1454-1463. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314814.
 20. Thomas, A. M., Manghi, P., Asnicar, F., Pasolli, E., Armanini, F., Zolfo, M. ve arkadaşları (2019). Metagenomic analysis of colorectal cancer datasets identifies cross-cohort microbial diagnostic signatures and a link with choline degradation. *Nat. Med.* 25, 667-678. doi: 10.1038/s41591-019-0405-7.
 21. Gupta, A., Dhakan, D. B., Maji, A., Saxena, R., Vishnu Prasoodanan, P. K., Mahajan, S. ve arkadaşları (2019). Association of *Flavonifractor plautii*, a flavonoid-degrading bacterium, with the gut microbiome of colorectal cancer patients in India. *mSystems* 4:e00438-19. doi: 10.1128/msystems.00438-19.
 22. Johnson, H. R., Trinidad, D. D., Guzman, S., Khan, Z., Parziale, J. V., DeBruyn, J. M. ve arkadaşları (2016). A machine learning approach for using the postmortem skin microbiome to estimate the postmortem interval. *PLoS One* 11:e0167370. doi: 10.1371/journal.pone.0167370.
 23. Beck, D., and Foster, J. A. (2015). Machine learning classifiers provide insight into the relationship between microbial communities and bacterial vaginosis. *Biodata Min.* 8:23. doi: 10.1186/s13040-015-0055-3.
 24. Bai, J., Hu, Y., and Bruner, D. W. (2019). Composition of gut microbiota and its association with body mass index and lifestyle factors in a cohort of 7-18 years old children from the American Gut Project. *Pediatr. Obes.* 14:e12480. doi: 10.1111/ijpo.12480
 25. Wu, H., Cai, L., Li, D., Wang, X., Zhao, S., Zou, F., et al. (2018). Metagenomics biomarkers selected for prediction of three different diseases in chinese population. *Biomed Res. Int.* 2018:2936257. doi: 10.1155/2018/2936257

26. Lahti, L., Salonen, A., Kekkonen, R. A., Salojarvi, J., Jalanka-Tuovinen, J., Palva, A., et al. (2013). Associations between the human intestinal microbiota, *Lactobacillus rhamnosus* GG and serum lipids indicated by integrated analysis of high-throughput profiling data. *PeerJ* 1:e32. doi: 10.7717/peerj.32
27. Douglas, G. M., Hansen, R., Jones, C. M. A., Dunn, K. A., Comeau, A. M., Bielawski, J. P. ve arkadaşları (2018). Multi-omics differentially classify disease state and treatment outcome in pediatric Crohn's disease. *Microbiome* 6:13. doi: 10.1186/s40168-018-0398-3.
28. Saulnier, D. M., Riehle, K., Mistretta, T.-A., Diaz, M.-A., Mandal, D., Raza, S. ve arkadaşları (2011). Gastrointestinal microbiome signatures of pediatric patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 141, 1782-1791. doi: 10.1053/j.gastro.2011.06.072.
29. Hollister, E. B., Oezguen, N., Chumpitazi, B. P., Luna, R. A., Weidler, E. M., Rubio-Gonzales, M. ve arkadaşları (2019). Leveraging human microbiome features to diagnose and stratify children with irritable bowel syndrome. *J. Mol. Diagn.* 21, 449-461. doi: 10.1016/j.jmoldx.2019.01.006.
30. Seo, M., Heo, J., Yoon, J., Kim, S.-Y., Kang, Y.-M., Yu, J. ve arkadaşları (2017). *Methanobrevibacter* attenuation via probiotic intervention reduces flatulence in adult human: a non-randomised paired-design clinical trial of efficacy. *PLoS One* 12:e0184547. doi: 10.1371/journal.pone.0184547.
31. Vatanen, T., Franzosa, E. A., Schwager, R., Tripathi, S., Arthur, T. D., Vehik, K. ve arkadaşları (2018). The human gut microbiome in early-onset type 1 diabetes from the TEDDY study. *Nature* 562, 589-594. doi: 10.1038/s41586-018-0620-2.
32. Pereira, P., Aho, V., Arola, J., Boyd, S., Jokelainen, K., Paulin, L. ve arkadaşları (2017). Bile microbiota in primary sclerosing cholangitis: impact on disease progression and development of biliary dysplasia. *PLoS One* 12:e0182924. doi: 10.1371/journal.pone.0182924.
33. Liu, Y., Meric, G., Havulinna, A. S., Teo, S. M., Ruuskanen, M., Sanders, J. ve arkadaşları (2020). Early prediction of liver disease using conventional risk factors and gut microbiome-augmented gradient boosting. *medRxiv [Preprint]*, doi: 10.1101/2020.06.24.20138933.
34. Esvap, E., & Ulgen, K. O. (2021). Advances in Genome-Scale Metabolic Modeling toward Microbial Community Analysis of the Human Microbiome. *ACS Synthetic Biology*, 10(9), 2121-2137.

PET HAYVANLARINDA MİKROBİYOTA VE
PROBİYOTİK KULLANIMI; İNSAN SAĞLIĞI İLE ETKİLEŞİMİ*Duygu Dalgın**M. Gizem Sezener Kabay***Kedi ve Köpeklerde Mikrobiyom**

Evcil hayvanların sağlığı ve refahı da, insanlarda olduğu gibi büyük ölçüde barsak mikroplarına bağlıdır. İnsanlar ve evcil hayvan türleriyle karşılaştırıldığında, köpekler ve kediler nispeten basit bir gastrointestinal sisteme (GİS) sahiptir ve enerji için mikrobiyotaya bağımlı değildirler. Son araştırmalar kedi ve köpeklerin GİS mikrobiyal topluluğunun birkaç yüz mikrobiyal filotipten oluştuğunu ortaya çıkarmıştır. Gastrointestinal sistem, insan ve diğer hayvan türlerinde başlıca mikrobiyotaya yaşam alanıdır. Memeli sindirim sistemi mikrobiyotası çeşitli ve karmaşık, birbirlerine bağımlı ve rekabet etmeyen çok sayıda türden oluşmuştur.

Kedi ve köpeklerin farklı anatomik özellikleri nedeniyle, mikrobiyom da değişiklik gösterir. Esasen GİS uzadıkça mikrobiyel farklılık artar. Anatomik ve fizyolojik farklılıklar nedeniyle her barsak bölgesi farklı bir mikrobiyal ekosistemi barındırır¹. Mikroorganizmalar özelleşmiş nişlerde bulunur ve konakçı besinlerini kullanarak fonksiyon göstererek metabolit üretirler.

Kedi ve köpeklerin türe özel mikrobiyomları olduğu gibi ayrıca bireylerin de beslenme, çevre, genetik etkilere bağlı olarak mikrobiyom kompozisyonu değişkenlik gösterir. Yeni moleküler çalışmalar, çoğu memelinin benzer bakteri filumlarını ve cinslerini paylaşması nedeniyle, bakteri türü ve suş düzeyinde farklılık gösterdiğini ortaya koymaktadır². Genellikle tek tek hayvanlar arasında bakteri türlerinin yalnızca küçük örtüşmeleri vardır. Kediler üzerinde yapılan bir araştırma, kedilerin %84'ünün *Bifidobacterium* spp. barındırdığını ancak yalnızca küçük bir yüzdesinin aynı *Bifidobacterium* suşunu paylaştığını ortaya koymuştur³.

GİS'in farklı bölümlerindeki kompozisyon ve toplam bakteri sayısında da farklılıklar mevcuttur. Toplam bakteri sayısı ve tür zenginliği gastrointestinal sistem boyunca artar ve barsak lümeni ile mukoza arasında da değişiklik gösterir⁴. Mide 10^1 - 10^6 kob/g arasında bakteri içerir. Duodenum ve jejunumdaki bakteri sayısı 10^5 kob/mL içerik olmakla birlikte, bazı köpek ve kedilerde 10^9 kob/mL'ye kadar ulaşabilir⁵. Kedilerin ince barsaklarında köpeklerle karşılaştırıldığında daha fazla sayıda anaerobik bakteri bulunduğu görülmektedir. İleum daha çeşitli bir mikrobiyota ve daha fazla bakteri sayısı (10^7 kob/mL) içerirken, kolondaki bakteri sayısı 10^9 ile 10^{11} kob/g içerik arasında değişmektedir⁴.

Bir diğer görece risk, evcil hayvanlarla yaşayan insanların zoonotik potansiyele sahip bakteriyel ajanlara maruziyetidir. Örneğin, pet hayvanlarında en sık kullanılan probiyotik bakteri şuşlarından biri olan *Enterococcus spp.* üzerinde bulunan antibiyotik direnç genleri insana kolaylıkla aktarılabilir niteliktedir. Bu nedenle bu bakteri türü için doğru pet probiyotiklerinin direnç geni içermemeleri kritik derecede önem taşır.

Araştırmalar göstermiştir ki riskler bertaraf edildiğinde, insan pet ilişkisi sosyal, bilişsel, psikolojik faydalarının yanı sıra mikrobiyom çeşitliliği açısından da insanoğlu için çok değerlidir. Ez-cümle, sağlıklı mikrobiyom, sağlıklı pet, sağlıklı bebek, sağlıklı insan anlamına gelmektedir.

Kaynaklar

1. Suchodolski JS, Ruau CG, Steiner JM, Fetz K, Williams DA. Assessment of the qualitative variation in bacterial microflora among compartments of the intestinal tract of dogs by use of a molecular fingerprinting technique. *Am J Vet Res.* 2005;66(9):1556-1562.
2. Ley RE, Hamady M, Lozupone C, et al. Evolution of mammals and their gut microbes [published correction appears in *Science.* 2008 Nov 21;322(5905):1188]. *Science.* 2008;320(5883):1647-1651.
3. Ritchie LE, Burke KF, Garcia-Mazcorro JF, Steiner JM, Suchodolski JS. Characterization of fecal microbiota in cats using universal 16S rRNA gene and group-specific primers for *Lactobacillus* and *Bifidobacterium spp.* *Vet Microbiol.* 2010;144(1-2):140-146.
4. Mentula S, Harmoinen J, Heikkilä M, et al. Comparison between cultured small-intestinal and fecal microbiotas in beagle dogs. *Appl Environ Microbiol.* 2005;71(8):4169-4175.
5. Suchodolski JS, Dowd SE, Westermarck E, et al. The effect of the macrolide antibiotic tylosin on microbial diversity in the canine small intestine as demonstrated by massive parallel 16S rRNA gene sequencing. *BMC Microbiol.* 2009;9:210.
6. Lee D, Goh TW, Kang MG, et al. Perspectives and advances in probiotics and the gut microbiome in companion animals. *J Anim Sci Technol.* 2022;64(2):197-217.
7. Grześkowiak Ł, Endo A, Beasley S, Salminen S. Microbiota and probiotics in canine and feline welfare. *Anaerobe.* 2015;34:14-23.
8. Suchodolski JS. Intestinal microbiota of dogs and cats: a bigger world than we thought. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2011;41(2):261-272.
9. Suchodolski JS, Camacho J, Steiner JM. Analysis of bacterial diversity in the canine duodenum, jejunum, ileum, and colon by comparative 16S rRNA gene analysis. *FEMS Microbiol Ecol.* 2008;66(3):567-578.
10. Hand D, Wallis C, Colyer A, Penn CW. Pyrosequencing the canine faecal microbiota: breadth and depth of biodiversity. *PLoS One.* 2013;8(1):e53115.
11. Suchodolski JS. Analysis of the gut microbiome in dogs and cats. *Vet Clin Pathol.* 2022;50 Suppl 1(Suppl 1):6-17.
12. Ritchie LE, Steiner JM, Suchodolski JS. Assessment of microbial diversity along the feline intestinal tract using 16S rRNA gene analysis. *FEMS Microbiol Ecol.* 2008;66(3):590-598.
13. Bunešová V, Vlková E, Rada V, et al. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* strains isolated from dog faeces. *Vet Microbiol.* 2012;160(3-4):501-505.
14. Sturgeon A, Pinder SL, Costa MC, Weese JS. Characterization of the oral microbiota of healthy cats using next-generation sequencing. *Vet J.* 2014;201(2):223-229.
15. Rodrigues Hoffmann A, Patterson AP, Diesel A, et al. The skin microbiome in healthy and allergic dogs. *PLoS One.* 2014;9(1):e83197.
16. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(34):13780-13785.
17. Rioux KP, Madsen KL, Fedorak RN. The role of enteric microflora in inflammatory bowel disease: human and animal studies with probiotics and prebiotics. *Gastroenterol Clin North Am.* 2005;34(3):465-ix.
18. Packey CD, Sartor RB. Commensal bacteria, traditional and opportunistic pathogens, dysbiosis and bacterial killing in inflammatory bowel diseases. *Curr Opin Infect Dis.* 2009;22(3):292-301.

19. Elson CO, Cong Y, McCracken VJ, Dimmitt RA, Lorenz RG, Weaver CT. Experimental models of inflammatory bowel disease reveal innate, adaptive, and regulatory mechanisms of host dialogue with the microbiota. *Immunol Rev.* 2005;206:260-276.
20. Janeczko S, Atwater D, Bogel E, et al. The relationship of mucosal bacteria to duodenal histopathology, cytokine mRNA, and clinical disease activity in cats with inflammatory bowel disease. *Vet Microbiol.* 2008;128(1-2):178-193.
21. Simpson KW, Dogan B, Rishniw M, et al. Adherent and invasive *Escherichia coli* is associated with granulomatous colitis in boxer dogs. *Infect Immun.* 2006;74(8):4778-4792.
22. Jia J, Frantz N, Khoo C, Gibson GR, Rastall RA, McCartney AL. Investigation of the faecal microbiota associated with canine chronic diarrhoea. *FEMS Microbiol Ecol.* 2010;71(2):304-312.
23. Cave NJ, Marks SL, Kass PH, Melli AC, Brophy MA. Evaluation of a routine diagnostic fecal panel for dogs with diarrhea. *J Am Vet Med Assoc.* 2002;221(1):52-59.
24. Seksik P, Rigottier-Gois L, Gramet G, et al. Alterations of the dominant faecal bacterial groups in patients with Crohn's disease of the colon. *Gut.* 2003;52(2):237-242.
25. Sokol H, Seksik P, Rigottier-Gois L, et al. Specificities of the fecal microbiota in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(2):106-111.
26. Nobaek S, Johansson ML, Molin G, Ahrné S, Jeppsson B. Alteration of intestinal microflora is associated with reduction in abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(5):1231-1238
27. Young VB, Schmidt TM. Antibiotic-associated diarrhea accompanied by large-scale alterations in the composition of the fecal microbiota. *J Clin Microbiol.* 2004;42(3):1203-1206.
28. Mai V, Braden CR, Heckendorf J, Pironis B, Hirshon JM. Monitoring of stool microbiota in subjects with diarrhea indicates distortions in composition. *J Clin Microbiol.* 2006;44(12):4550-4552.
29. Suchodolski JS, Xenoulis PG, Paddock CG, Steiner JM, Jergens AE. Molecular analysis of the bacterial microbiota in duodenal biopsies from dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. *Vet Microbiol.* 2010;142(3-4):394-400.
30. Allenspach K, House A, Smith K, et al. Evaluation of mucosal bacteria and histopathology, clinical disease activity and expression of Toll-like receptors in German shepherd dogs with chronic enteropathies. *Vet Microbiol.* 2010;146(3-4):326-335.
31. Jergens AE, Nettleton D, Suchodolski JS, et al. Relationship of mucosal gene expression to microbiota composition in dogs with inflammatory bowel disease. *J Vet Intern Med.* 2010; 24:725.
32. Xenoulis PG, Palculict B, Allenspach K, Steiner JM, Van House AM, Suchodolski JS. Molecular-phylogenetic characterization of microbial communities imbalances in the small intestine of dogs with inflammatory bowel disease. *FEMS Microbiol Ecol.* 2008;66(3):579-589.
33. Craven M, Dowd SE, McDonough SP, et al. High throughput pyrosequencing reveals reduced bacterial diversity in the duodenal mucosa of dogs with IBD. *J Vet Intern Med.* 2009; 23:731.
34. Bell JA, Kopper JJ, Turnbull JA, Barbu NI, Murphy AJ, Mansfield LS. Ecological characterization of the colonic microbiota of normal and diarrheic dogs. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2008;2008:149694.
35. Inness VL, McCartney AL, Khoo C, Gross KL, Gibson GR. Molecular characterisation of the gut microflora of healthy and inflammatory bowel disease cats using fluorescence in situ hybridisation with special reference to *Desulfovibrio* spp. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl).* 2007;91(1-2):48-53.
36. Bayoumi MA, Griffiths MW. In vitro inhibition of expression of virulence genes responsible for colonization and systemic spread of enteric pathogens using *Bifidobacterium bifidum* secreted molecules. *Int J Food Microbiol.* 2012;156(3):255-263.
37. Lappin MR, Veir JK, Satyaraj E, Czarnecki-Maulden G. Pilot study to evaluate the effect of oral supplementation of *Enterococcus faecium* SF68 on cats with latent feline herpesvirus 1. *J Feline Med Surg.* 2009;11(8):650-654.
38. Benyacoub J, Czarnecki-Maulden GL, Cavadini C, et al. Supplementation of food with *Enterococcus faecium* (SF68) stimulates immune functions in young dogs. *J Nutr.* 2003;133(4):1158-1162.
39. Lappin et al. *E faecium* SF68 supplementation on immune function in apparently healthy young adult beagles. *American College of Veterinary Internal Medicine meeting*; 2017.
40. Garraway K, Johannes CM, Bryan A, et al. Relationship of the mucosal microbiota to gastrointestinal inflammation and small cell intestinal lymphoma in cats. *J Vet Intern Med.* 2018;32(5):1692-1702.
41. Bercik P, Denou E, Collins J, et al. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology.* 2011;141(2):599-609.e6093.

42. Dağın D, Meral Y, Küllük E, et al. Enteric dialysis efficiency against uremic toxins of synbiotics in cats. *Microbiom Therapies Congress*. 2021, Antalya, TURKEY.
43. Galley JD, Nelson MC, Yu Z, et al. Exposure to a social stressor disrupts the community structure of the colonic mucosa-associated microbiota. *BMC Microbiology*. 2014; 14, 189.
44. Kirchoff NS, Udell MAR, Sharpton TJ. The gut microbiome correlates with conspecific aggression in a small population of rescued dogs (*Canis familiaris*). *PeerJ*. 2019;7:e6103.
45. Emre Küllük. "Kedilerde Kronik Böbrek Yetmezliği Tedavisinde Sinbiyotiklerin Üremik Toksinler Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi" Doktora Tezi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Lisansüstü Enstitüsü, Samsun, 2023.
46. Sivamaruthi BS, Kesika P, Chaiyasut C. Influence of Probiotic Supplementation on Health Status of the Dogs: A Review. *Applied Sciences*. 2021; 11(23):11384.
47. Yang Q, Wu Z. Gut Probiotics and Health of Dogs and Cats: Benefits, Applications, and Underlying Mechanisms. *Microorganisms*. 2023;11(10):2452.
48. Niederwerder MC. Fecal microbiota transplantation as a tool to treat and reduce susceptibility to disease in animals. *Vet Immunol Immunopathol*. 2018;206:65-72.
49. Tuniyazi M, Hu X, Fu Y, Zhang N. Canine Fecal Microbiota Transplantation: Current Application and Possible Mechanisms. *Vet Sci*. 2022;9(8):396.
50. Suez J, Elinav E. The path towards microbiome-based metabolite treatment. *Nat Microbiol*. 2017;2:17075.
51. Frantz LAF, Bradley DG, Larson G, Orlando L. Animal domestication in the era of ancient genomics. *Nat Rev Genet*. 2020;21(8):449-460.
52. Alessandri G, Argentini C, Milani C, et al. Catching a glimpse of the bacterial gut community of companion animals: a canine and feline perspective. *Microb Biotechnol*. 2020;13(6):1708-1732.
53. Emma B. Number of dogs and cats kept as pets worldwide in 2018. 2020.
54. Dotson MJ, Hyatt EM. Understanding dog-human companionship. *J Bus Res*. 2008; 61: 457-466.
55. Wu CST, Wong RSM, Chu WH. The association of pet ownership and attachment with perceived stress among chinese adults. *Anthrozoös*. (2018); 31(5): 577-586.
56. Trinh P, Zaneveld JR, Safranek S, Rabinowitz PM. One Health Relationships Between Human, Animal, and Environmental Microbiomes: A Mini-Review. *Front Public Health*. 2018;6:235.
57. Miyake K, Kito K, Kotemori A, et al. Association between Pet Ownership and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(10):3498.
58. Jarett JK, Kingsbury DD, Dahlhausen KE, Ganz HH. Best Practices for Microbiome Study Design in Companion Animal Research. *Front Vet Sci*. 2021;8:644836.
59. Rodrigues Hoffmann A, Proctor LM, Surette MG, Suchodolski JS. The Microbiome: The Trillions of Microorganisms That Maintain Health and Cause Disease in Humans and Companion Animals. *Vet Pathol*. 2016;53(1):10-21.
60. Song SJ, Lauber C, Costello EK, et al. Cohabiting family members share microbiota with one another and with their dogs. *Elife*. 2013;2:e00458.
61. Nermes M, Niinivirta K, Nylund L, et al. Perinatal pet exposure, faecal microbiota, and wheezy bronchitis: is there a connection?. *ISRN Allergy*. 2013;2013:827934.
62. Tun HM, Konya T, Takaro TK, et al. Exposure to household furry pets influences the gut microbiota of infant at 3-4 months following various birth scenarios. *Microbiome*. 2017;5(1):40.
63. Lai A, Bong S. IDDF2020-ABS-0226 IBS and animal exposure. *Gut*. 2020;69:A70.
64. Surma S, Oparil S, Narkiewicz K. Pet Ownership and the Risk of Arterial Hypertension and Cardiovascular Disease. *Curr Hypertens Rep*. 2022;24(8):295-302.
65. Jiang C, Cui Z, Fan P, Du G. Effects of dog ownership on the gut microbiota of elderly owners. *PLoS One*. 2022;17(12):e0278105.
66. Küllük E, Dağın D. Veteriner sahada güncel mikrobiyotaya kavramı. *Etlik Vet Mikrobiyol Derg*. 2021; 32 (1): 77-88.
67. Kates AE, Jarrett O, Skarlpuka JH, et al. Household Pet Ownership and the Microbial Diversity of the Human Gut Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:73.
68. Desai AR, Musil KM, Carr AP, Hill JE. Characterization and quantification of feline fecal microbiota using cpn60 sequence-based methods and investigation of animal-to-animal variation in microbial population structure. *Vet Microbiol*. 2009;137(1-2):120-128.

69. Yamasaki Y, Nomura R, Nakano K, et al. Distribution of periodontopathic bacterial species in dogs and their owners. *Arch Oral Biol.* 2012;57(9):1183-1188.
70. Oh C, Lee K, Cheong Y, et al. Comparison of the Oral Microbiomes of Canines and Their Owners Using Next-Generation Sequencing. *PLoS One.* 2015;10(7):e0131468.
71. Stokholm J, Schjørring S, Pedersen L, et al. Living with cat and dog increases vaginal colonization with *E. coli* in pregnant women. *PLoS One.* 2012; 7: e46226.
72. Reynoso-García J, Miranda-Santiago AE, Meléndez-Vázquez NM, et al. A complete guide to human microbiomes: Body niches, transmission, development, dysbiosis, and restoration. *Frontiers in Systems Biology.* 2022; 2.
73. Du G, Huang H, Zhu Q, et al. Effects of cat ownership on the gut microbiota of owners. *PLoS One.* 2021; 16.
74. Bjöersdorff OG, Lindberg S, Kiil K, Persson S, Guardabassi L, Damborg P. Dogs are carriers of *Clostridioides difficile* lineages associated with human community-acquired infections. *Anaerobe.* 2021;67:102317.
75. Pomba C, Rantala M, Greko C, et al. Public health risk of antimicrobial resistance transfer from companion animals. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(4):957-968.
76. Hrnčir T. Gut Microbiota Dysbiosis: Triggers, Consequences, Diagnostic and Therapeutic Options. *Microorganisms.* 2022;10(3):578.
77. Ljungquist O, Ljungquist D, Myrenäs M, Rydén C, Finn M, Bengtsson B. Evidence of household transfer of ESBL-/pAmpC-producing Enterobacteriaceae between humans and dogs - a pilot study. *Infect Ecol Epidemiol.* 2016;6:31514.
78. Johnson JR, Clabots C, Kuskowski MA. Multiple-host sharing, long-term persistence, and virulence of *Escherichia coli* clones from human and animal household members. *J Clin Microbiol.* 2008;46(12):4078-4082.
79. Johnson JR, Clabots C. Sharing of virulent *Escherichia coli* clones among household members of a woman with acute cystitis. *Clin Infect Dis.* 2006;43(10):e101-e108.
80. Damborg P, Nielsen SS, Guardabassi L. *Escherichia coli* shedding patterns in humans and dogs: insights into within-household transmission of phylotypes associated with urinary tract infections. *Epidemiol Infect.* 2009;137(10):1457-1464.
81. Stenske KA, Bemis DA, Gillespie BE, et al. Comparison of clonal relatedness and antimicrobial susceptibility of fecal *Escherichia coli* from healthy dogs and their owners. *Am J Vet Res.* 2009;70(9):1108-1116.
82. Algammal AM, Hetta HF, Elkesh A, et al. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): One Health Perspective Approach to the Bacterium Epidemiology, Virulence Factors, Antibiotic-Resistance, and Zoonotic Impact. *Infect Drug Resist.* 2020;13:3255-3265.
83. Silva V, Caniça M, Manageiro V, et al. Antimicrobial Resistance and Molecular Epidemiology of *Staphylococcus aureus* from Hunters and Hunting Dogs. *Pathogens.* 2022;11(5):548.
84. Rahmaniar RP, Yunita MN, Effendi MH, et al. Encoding gene for Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from nasal swab of dogs. *Indian Veterinary Journal.* 2020; 97(2): 37-40.
85. Zhu D, Sorg JA, Sun X. *Clostridioides difficile* Biology: Sporulation, Germination, and Corresponding Therapies for *C. difficile* Infection. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;8:29.
86. Bramble M, Morris D, Tolomeo P, Lautenbach E. Potential role of pet animals in household transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a narrative review. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2011;11(6):617-620.
87. Pantosti A. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Associated with Animals and Its Relevance to Human Health. *Front Microbiol.* 2012;3:127.
88. Delpech G, Allende LG, Sparo M. Mobile Genetic Elements in Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* Population. *IntechOpen.* 2019.
89. Buetti N, Wassilew N, Rion V, et al. Emergence of vancomycin-resistant enterococci in Switzerland: A nation-wide survey. *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* 2019; 8: 16.
90. Werner G, Neumann B, Weber RE, et al. Thirty years of VRE in Germany - "expect the unexpected": The view from the National Reference Centre for *Staphylococci* and *Enterococci*. *Drug Resist Updat.* 2020;53:100732.
91. Ünal N, Bal E, Karagöz A, Altun B, Koçak N. Detection of vancomycin-resistant enterococci in samples from broiler flocks and houses in Turkey. *Acta Vet Hung.* 2020;68(2):117-122.
92. Ahmed MO, Baptiste KE. Vancomycin-Resistant Enterococci: A Review of Antimicrobial Resistance Mechanisms and Perspectives of Human and Animal Health. *Microb Drug Resist.* 2018;24(5):590-606.
93. Wada Y, Irekeola AA, E A R ENS, et al. Prevalence of Vancomycin-Resistant *Enterococcus* (VRE) in Companion Animals: The First Meta-Analysis and Systematic Review. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(2):138.

94. Iseppi R, Di Cerbo A, Messi P, Sabia C. Antibiotic Resistance and Virulence Traits in Vancomycin-Resistant Enterococci (VRE) and Extended-Spectrum β -Lactamase/AmpC-producing (ESBL/AmpC) Enterobacteriaceae from Humans and Pets. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(4):152.
95. Simjee S, White DG, McDermott PF, et al. Characterization of Tn1546 in vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolated from canine urinary tract infections: evidence of gene exchange between human and animal enterococci. *J Clin Microbiol*. 2002;40(12):4659-4665.
96. Herrero IA, Fernández-Garayzábal JF, Moreno MA, Domínguez L. Dogs should be included in surveillance programs for vancomycin-resistant enterococci. *J Clin Microbiol*. 2004;42(3):1384-1385.
97. Manson JM, Keis S, Smith JM, Cook GM. Characterization of a vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* (VREF) isolate from a dog with mastitis: further evidence of a clonal lineage of VREF in New Zealand. *J Clin Microbiol*. 2003;41(7):3331-3333.

*Seda Çiftçi**Tuba Yalçın*

Giriş

Diyet posası, milyonlarca yıldır insan diyetlerinde baskın olan kepekli tahıllar, sebzeler, meyveler ve baklagiller gibi bitkisel besinlerde bulunan karbonhidrattır. Avcı-toplayıcıların çoğunlukla meyve ve yabani tahıllar yediği Paleolitik çağdan, mahsullerin ekilmeye başladığı tarım çağına kadar, eski insanlar günde bitkilerden 100 g'dan fazla çeşitli sindirilebilir ve sindirilemeyen diyet posası tüketirlerdi.^{1,2} Milyon yıl boyunca, insan bağırsak mikrobiyotası, laktoz ve selülozu sindirerek, toksinleri parçalayarak ve vitaminleri, sinyal moleküllerini ve diğer temel maddeleri biyosentezleyerek beslenme sürecini devam ettirmiştir.³ İnsan vücudu, mikrobiyota olarak adlandırılan bakteri, virüs, mantar ve protozoa dâhil olmak üzere birçok mikroorganizmayı içermektedir. Mikrobiyota insan vücudundaki birçok hayati fonksiyonu etkilemektedir.⁴ Bağırsak mikrobiyotasında bulunan tüm genetik içeriği yaklaşık 3,3 milyon mikrobiyal genin kodladığı varsayılmaktadır.⁵ Bireylerin mikrobiyal imzaları üzerindeki en büyük etkilerden biri diyetdir.^{6,7} Ancak obezite, Tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık durumu da bireylerin bağırsak mikrobiyotasını etkileyebilmektedir.⁸⁻¹⁰ İnce bağırsak ortamı, sindirim enzimleri ve safra, kısa geçiş süresi ve besin alımı nedeniyle mikrobiyal koloniler için çok uygun değildir. Bu nedenle, mikrobiyal yaşam daha az çeşitlidir ve farklı luminal koşullara hızlı bir şekilde uyum sağlaması ve yanıt vermesi gerekir. Bu ortamda bulunan bakteriler daha düşük biyokütleyle sahiptir ve bakteri kolonilerinin sayısı ince bağırsağın çeşitli yerlerinde değişmektedir. Duodenumdaki bakteri popülasyonu yaklaşık 10^4 - 10^5 CFU/mL'dir. Duodenumdan itibaren bu sayı kademeli olarak artarak ileumda 10^7 - 10^8 CFU/mL'ye ulaşır. Ayrıca mevcut bakteriler ince bağırsak ve kolonun proksimal-distal segmentlerinde de değişmektedir. Gram-pozitif bakterilerin Gram-negatif bakterilere oranında bir artış vardır. Ayrıca katı anaerobik ve fakültatif anaerobik bakterilerin dengesi de bu yönde artmaktadır. Genellikle ince bağırsakta bulunan türler arasında *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Clostridium* ve *Streptococcus* bulunmaktadır ve bunların varlığı diyetten etkilenmektedir.¹¹

Posa

Diyet posası, ince bağırsakta sindirilemeyen ve kalın bağırsakta tamamen veya kısmen fermente olabilen bitki hücre duvarını oluşturan nişasta olmayan polisakkaritler, sindirilmeyen oligosakkaritler, fenilpron polimeri olan lignin ve dirençli nişastadan oluşan bitki dokularının yenilebilir kısımlarıdır.^{12,13} Diyet posası suda çözünür ve çözünmez olmak üzere fizyolojik olarak iki başlık altında

kohort çalışmada, yetişkinlerde diyetle tam tahıl ve sebze alımı ile bağırsak mikrobiyomunun beta çeşitliliğindeki değişiklikler arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir.⁷²

Toplumlar arasındaki vücut büyüklüğü ve yüksek posalı diyetlere tolerans farklılıkları da ortalama alım seviyelerindeki ve tavsiyelerdeki farklılıkları açıklayabilir. Örneğin, Japonya'da ortalama diyet posası alımı kadınlarda 18 g/gün ve erkeklerde 19,9 g/gün olup, önerilen alım miktarına (kadınlar ve erkekler için sırasıyla 18 g/gün ve 21 g/gün) çok yakındır⁷³ ancak Batı toplumlarındaki önerilen ortalama seviyelerden çok daha düşüktür. Bu durum Japonların nispeten daha küçük vücutlarının olması^{74, 75} ve pirinç (rafine tahıl) ve deniz ürünleri yeme alışkanlıkları⁷⁶ ile açıklanabilir. Birçok ülke önerilen miktarlar olarak enerjiye göre ayarlanmış diyet posası düzeylerini benimsemiştir. Günlük önerilen diyet posası alımı Amerika'da 14 g/kcal⁷⁷, Almanya'da 14,6 g/kcal'dir⁷⁸, Japonya'da ise 10 g/kcal'dir.⁷⁹ Yüksek posalı diyetlerin uygulanması ile sindirilmiş posa, belirli suşların zenginleşmesine yol açabilir ki bunların çoğu KZYA üreticileridir. Bu da zararlı türlerin yerleşmesini veya büyümesini engelleyebilir.⁸⁰ Alfa çeşitliliği tek bir örnek için geçerli olan mikrobiyom çeşitliliğinin bir ölçüsü iken, beta çeşitliliği iki topluluğun benzerliğinin veya benzemezliliğinin bir ölçüsüdür. Alfa çeşitliliğinde olduğu gibi, her biri topluluk heterojenliğinin farklı yönlerini yansıtan birçok endeks mevcuttur.⁸¹

Diyetle posa alımı, KZYA üreticilerinin zenginliğini artırırken, mikrobiyal proliferasyonda farklılıklar göstermektedir ve bu farklılıklar alınan posanın çeşidine özgüdür.⁸²⁻⁸⁷ İnülin,⁸⁷⁻⁸⁹ guar sakızı,⁹⁰, dirençli nişasta,^{85, 86, 91} GOS,⁹²⁻⁹⁵ FOS⁹⁴ veya arabinoksilan oligosakkarit (bir tür FOS)^{84, 96, 97} kullanılarak yapılan müdahaleler sürekli olarak *Bifidobacterium* sayısının artmasına neden olmaktadır. Ancak belirli bir posa tipinin alımı *Faecalibacterium*, *Ruminococcus* (özellikle dirençli nişasta için), *Lactobacillus* (özellikle galaktoz veya fruktoz birimleri içeren posa için), *Akkermania* veya *Roseburia*'nın artmasına neden olmaktadır.⁹⁸ Mikrobiyal değişikliklerin çoğu 1 ila 2 haftalık müdahalelerden sonra tespit edilebilmektedir ancak tüm müdahale süresi boyunca stabil kaldığı da gösterilmiştir.^{87, 90, 96, 99} Teorik olarak, insan kolonunda posa fermantasyonu ile KZYA üreticilerindeki artışı, dışkı KZYA konsantrasyonlarında bir artış izlemelidir.^{85, 86, 93, 97} Ancak tam tersi sonuç alınan çalışmalar da mevcuttur.^{82, 84, 85, 94, 95, 100, 101} Yüksek posa alımına bağlı olarak artan dışkı kütlesi, KZYA'ların konsantrasyonunu seyreltebilir.¹⁰²

Sonuç ve Öneriler

Diyet posası tüketimi olumlu yönde bağırsak mikrobiyotasını değiştirerek metabolik sağlığı etkilemektedir. Fermente türlerin kolondaki artışı, KZYA üretimini ve kullanılabilirliğini artırabilmekte, bu da hiperlipidemi, hiperglisemi, hiperinsülinemi ve hiperkolesterolemiyi azaltabilmektedir. Toplumumuzda alışılmış posa alımlarının mevcut önerilere yükseltilmesi zorunludur. Farklı diyet posa türlerinin bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu ve bağırsak metabolizmasını nasıl etkilediğinin yanı sıra konak fizyolojisini etkileyen biyolojik mekanizmaların daha iyi anlaşılması, metabolik hastalığı tedavi etmek için ek bir tedavi olarak diyet posasının artırılmasına ilişkin müdahaleler gelecekteki önerileri geliştirmek için gerekli olacaktır.

Kaynaklar

1. Eaton SB, Eaton SB, Konner MJ. Review Paleolithic nutrition revisited: A twelve-year retrospective on its nature and implications. *European Journal of Clinical Nutrition*. 1997;51(4):207-216.
2. Andrews P, Johnson RJ. Evolutionary basis for the human diet: consequences for human health. *Journal of Internal Medicine*. 2020;287(3):226-237.

3. Amato KR, Jeyakumar T, Poinar H, et al. Shifting Climates, Foods, and Diseases: The Human Microbiome through Evolution. *BioEssays*. 2019;41(10):1900034.
4. Altveş S, Yıldız HK, Vural HC. Interaction of the microbiota with the human body in health and diseases. *Bioscience of Microbiota, Food and Health*. 2020;39(2):23-32.
5. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *nature*. 2010;464(7285):59-65.
6. Singh RK, Chang H-W, Yan D, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *Journal of Translational Medicine*. 2017;15(1):73.
7. Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, et al. Host-Bacterial Mutualism in the Human Intestine. *Science*. 2005;307(5717):1915-1920.
8. Ley RE. Obesity and the human microbiome. *Current opinion in gastroenterology*. 2010;26(1):5-11.
9. Everard A, Cani PD. Diabetes, obesity and gut microbiota. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2013;27(1):73-83.
10. Witkowski M, Weeks TL, Hazen SL. Gut microbiota and cardiovascular disease. *Circulation research*. 2020;127(4):553-570.
11. Crnčević N, Hukić M, Deumić S, et al. Gastrointestinal Tract Microbiome Effect and Role in Disease Development. *Diseases*. 2022;10(3).
12. Turner ND, Lupton JR. Dietary Fiber. *Adv Nutr*. 2021;12(6):2553-2555.
13. Oluwafunmilayo Dorcas A, Gloria Aderonke O, Anthony Jide A. Suitability of Fruits and Vegetables for Provision of Daily Requirement of Dietary Fiber Targets. In Viduranga YW, (Ed). *Dietary Fibers*. Rijeka: IntechOpen 2022:Ch. 4.
14. Mazhar M, Zhu Y, Qin L. The Interplay of Dietary Fibers and Intestinal Microbiota Affects Type 2 Diabetes by Generating Short-Chain Fatty Acids. *Foods*. 2023;12(5).
15. Guan ZW, Yu EZ, Feng Q. Soluble Dietary Fiber, One of the Most Important Nutrients for the Gut Microbiota. *Molecules*. 2021;26(22).
16. Soliman GA. Dietary Fiber, Atherosclerosis, and Cardiovascular Disease. *Nutrients*. 2019;11(5).
17. P NPV, Joye IJ. Dietary Fibre from Whole Grains and Their Benefits on Metabolic Health. *Nutrients*. 2020;12(10).
18. Tosh SM, Bordenave N. Emerging science on benefits of whole grain oat and barley and their soluble dietary fibers for heart health, glycemic response, and gut microbiota. *Nutr Rev*. 2020;78(Suppl 1):13-20.
19. Wegermann K, Roper J. An Insoluble Mystery: Fiber and Diverticulitis. *Gastroenterology*. 2020;158(4):1167-1168.
20. Elshahed MS, Miron A, Aprotosoiaie AC, et al. Pectin in diet: Interactions with the human microbiome, role in gut homeostasis, and nutrient-drug interactions. *Carbohydr Polym*. 2021;255:117388.
21. Yasukawa Z, Inoue R, Ozeki M, et al. Effect of Repeated Consumption of Partially Hydrolyzed Guar Gum on Fecal Characteristics and Gut Microbiota: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, and Parallel-Group Clinical Trial. *Nutrients*. 2019;11(9).
22. Sima P, Vannucci L, Vetvicka V. β -glucans and cholesterol (Review). *Int J Mol Med*. 2018;41(4):1799-1808.
23. Aoe S. Beta-Glucan in Foods and Health Benefits. *Nutrients*. 2021;14(1).
24. Mathobo VM, Silungwe H, Ramashia SE, et al. Effects of heat-moisture treatment on the thermal, functional properties and composition of cereal, legume and tuber starches—a review. *Journal of Food Science and Technology*. 2021;58(2):412-426.
25. Ciudad-Mulero M, Fernández-Ruiz V, Matallana-González MC, et al. Chapter Two - Dietary fiber sources and human benefits: The case study of cereal and pseudocereals. In Ferreira ICFR, Barros L, (Eds). *Advances in Food and Nutrition Research: Academic Press 2019:83-134*.
26. Gill SK, Rossi M, Bajka B, et al. Dietary fibre in gastrointestinal health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(2):101-116.
27. Popoola-Akinola OO, Raji TJ, Olawoye B. Lignocellulose, dietary fibre, inulin and their potential application in food. *Heliyon*. 2022;8(8):e10459.
28. Gianfredi V, Salvatori T, Villarini M, et al. Is dietary fibre truly protective against colon cancer? A systematic review and meta-analysis. *International journal of food sciences and nutrition*. 2018;69(8):904-915.
29. Low DY, Pluschke AM, Gerrits WJJ, et al. Cereal dietary fibres influence retention time of digesta solid and liquid phases along the gastrointestinal tract. *Food Hydrocolloids*. 2020;104:105739.

30. Dreher ML, Dreher ML. Fiber in laxation and constipation. *Dietary fiber in health and disease*. 2018:95-115.
31. Gill SK, Rossi M, Bajka B, et al. Dietary fibre in gastrointestinal health and disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2021;18(2):101-116.
32. González Hernández MA, Canfora EE, Jocken JWE, et al. The Short-Chain Fatty Acid Acetate in Body Weight Control and Insulin Sensitivity. *Nutrients*. 2019;11(8):1943.
33. Markowiak-Kopec P, Śliżewska K. The effect of probiotics on the production of short-chain fatty acids by human intestinal microbiome. *Nutrients*. 2020;12(4):1107.
34. Parada Venegas D, De la Fuente MK, Landskron G, et al. Short chain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases. *Frontiers in immunology*. 2019:277.
35. Hervik AK, Svihus B. The Role of Fiber in Energy Balance. *J Nutr Metab*. 2019;2019:4983657.
36. Li Z, Yan H, Chen L, et al. Effects of whole grain intake on glycemic control: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Diabetes Investigation*. 2022;13(11):1814-1824.
37. Mao T, Huang F, Zhu X, et al. Effects of dietary fiber on glycemic control and insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Functional Foods*. 2021;82:104500.
38. Hijová E, Bertková I, Štofilová J. Dietary fibre as prebiotics in nutrition. *Cent Eur J Public Health*. 2019;27(3):251-255.
39. Oshiro T, Harada Y, Kubota K, et al. Associations between intestinal microbiota, fecal properties, and dietary fiber conditions: The Japanese traditional medicine Junchoto ameliorates dietary fiber deficit-induced constipation with F/B ratio alteration in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022;152:113263.
40. Evans CEL. Dietary fibre and cardiovascular health: a review of current evidence and policy. *Proc Nutr Soc*. 2020;79(1):61-67.
41. Türkiye Beslenme Rehberi. (TÜBER) 2015, "T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1031, Ankara 2019.
42. Ionîță-Mîndrican C-B, Ziani K, Mititelu M, et al. Therapeutic Benefits and Dietary Restrictions of Fiber Intake: A State of the Art Review. *Nutrients*. 2022;14(13):2641.
43. Barber TM, Kabisch S, Pfeiffer AFH, et al. The Health Benefits of Dietary Fibre. *Nutrients*. 2020;12(10).
44. Dreher ML. Whole Fruits and Fruit Fiber Emerging Health Effects. *Nutrients*. 2018;10(12).
45. Bengmark S. Ecological control of the gastrointestinal tract. The role of probiotic flora. *Gut*. 1998;42(1):2.
46. Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology*. 2009;136(1):65-80.
47. Korem T, Zeevi D, Suez J, et al. Growth dynamics of gut microbiota in health and disease inferred from single metagenomic samples. *Science*. 2015;349(6252):1101-1106.
48. Zeevi D, Korem T, Godneva A, et al. Structural variation in the gut microbiome associates with host health. *Nature*. 2019;568(7750):43-48.
49. Huttenhower C, Gevers D, Knight R, et al. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Human Microbiome Project Consortium*. *Nature*. 2012;486(7402):207-214.
50. Falony G, Vieira-Silva S, Raes J. Richness and ecosystem development across faecal snapshots of the gut microbiota. *Nature microbiology*. 2018;3(5):526-528.
51. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J*. 2017;474(11):1823-1836.
52. Musso G, Gambino R, Cassader M. Obesity, Diabetes, and Gut Microbiota: The hygiene hypothesis expanded? *Diabetes Care*. 2010;33(10):2277-2284.
53. O'Riordan KJ, Collins MK, Moloney GM, et al. Short chain fatty acids: Microbial metabolites for gut-brain axis signaling. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2022;546:111572.
54. Dalile B, Van Oudenhove L, Vervliet B, et al. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2019;16(8):461-478.
55. Louis P, Hold GL, Flint HJ. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nature Reviews Microbiology*. 2014;12(10):661-672.
56. Corrêa-Oliveira R, Fachi JL, Vieira A, et al. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clinical & Translational Immunology*. 2016;5(4):e73.
57. Louis P, Flint HJ. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environ Microbiol*. 2017;19(1):29-41.
58. Guarner F, Malagelada J-R. Gut flora in health and disease. *The Lancet*. 2003;361(9356):512-519.

59. Donohoe DR, Collins LB, Wali A, et al. The Warburg effect dictates the mechanism of butyrate-mediated histone acetylation and cell proliferation. *Mol Cell*. 2012;48(4):612-626.
60. Sun J, Chen S, Zang D, et al. Butyrate as a promising therapeutic target in cancer: From pathogenesis to clinic (Review). *Int J Oncol*. 2024;64(4).
61. Peng L, Li ZR, Green RS, et al. Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers. *J Nutr*. 2009;139(9):1619-1625.
62. Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes*. 2016;7(3):189-200.
63. Laterza L, Rizzatti G, Gaetani E, et al. The gut microbiota and immune system relationship in human graft-versus-host disease. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*. 2016;8(1).
64. Auchtung TA, Fofanova TY, Stewart CJ, et al. Investigating Colonization of the Healthy Adult Gastrointestinal Tract by Fungi. *mSphere*. 2018;3(2).
65. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. 2012;489(7415):220-230.
66. Flint HJ, Scott KP, Louis P, et al. The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2012;9(10):577-589.
67. Milani C, Duranti S, Bottacini F, et al. & Ventura, M.(2017). The first microbial colonizers of the human gut: composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota. *Microbiology and molecular biology reviews*.81(4):00036-00017.
68. Donaldson GP, Lee SM, Mazmanian SK. Gut biogeography of the bacterial microbiota. *Nature Reviews Microbiology*. 2016;14(1):20-32.
69. De Filippo C, Di Paola M, Ramazzotti M, et al. Diet, Environments, and Gut Microbiota. A Preliminary Investigation in Children Living in Rural and Urban Burkina Faso and Italy. *Frontiers in Microbiology*. 2017;8.
70. Merra G, Noce A, Marrone G, et al. Influence of Mediterranean Diet on Human Gut Microbiota. *Nutrients*. 2021;13(1):7.
71. Supatjaree R, Orawan L-o, Jiahui J, et al. Microbial Community of Healthy Thai Vegetarians and Non-Vegetarians, Their Core Gut Microbiota, and Pathogen Risk. *J Microbiol Biotechnol*. 2016;26(10):1723-1735.
72. Zhang Y, Chen H, Lu M, et al. Habitual Diet Pattern Associations with Gut Microbiome Diversity and Composition: Results from a Chinese Adult Cohort. *Nutrients*. 2022;14(13):2639.
73. Ministry of Health, Labour and Welfare. The National Health and Nutrition Survey in Japan, 2019. 2019. Available online: https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/eiyuu/r1-houkoku_00002.html (accessed on 7 May 2024).
74. Grasgruber P, Hrazdíra E. Nutritional and socio-economic predictors of adult height in 152 world populations. *Economics & Human Biology*. 2020;37:100848.
75. Ihira H, Sawada N, Iwasaki M, et al. Adult height and all-cause and cause-specific mortality in the Japan Public Health Center-based Prospective Study (JPHC). *PLOS ONE*. 2018;13(5):e0197164.
76. Matsuyama S, Sawada N, Tomata Y, et al. Association between adherence to the Japanese diet and all-cause and cause-specific mortality: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. *European Journal of Nutrition*. 2021;60(3):1327-1336.
77. U.S. Department of Agriculture; U.S. Department of Health and Human Services. Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025, 9th ed.; 2020. Available online: <https://health.gov/our-work/nutrition-physical-activity/dietary-guidelines> (accessed on 7 May 2024).
78. Ballaststoffe (Nahrungsfasern): Richtwerte für die Zufuhr. Available online: <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/ballaststoffe/> (accessed on 7 May 2024).
79. Ministry of Health, Labour and Welfare. Dietary Reference Intakes for Japanese, (2020 Edition). 2020. Available online: https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_08517.html (accessed on 25 May 2023).
80. Valdes AM, Walter J, Segal E, et al. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ*. 2018;361:k2179.
81. Kers JG, Saccenti E. The power of microbiome studies: Some considerations on which alpha and beta metrics to use and how to report results. *Frontiers in microbiology*. 2022;12:796025.
82. Healey G, Murphy R, Butts C, et al. Habitual dietary fibre intake influences gut microbiota response to an inulin-type fructan prebiotic: a randomised, double-blind, placebo-controlled, cross-over, human intervention study. *British Journal of Nutrition*. 2018;119(2):176-189.

83. Reider SJ, Moosmang S, Tragust J, et al. Prebiotic Effects of Partially Hydrolyzed Guar Gum on the Composition and Function of the Human Microbiota—Results from the PAGODA Trial. *Nutrients*. 2020;12(5):1257.
84. Müller M, Hermes GDA, Emanuel E C, et al. Effect of wheat bran derived prebiotic supplementation on gastrointestinal transit, gut microbiota, and metabolic health: a randomized controlled trial in healthy adults with a slow gut transit. *Gut Microbes*. 2020;12(1):1704141.
85. Gondalia SV, Wymond B, Benassi-Evans B, et al. Substitution of Refined Conventional Wheat Flour with Wheat High in Resistant Starch Modulates the Intestinal Microbiota and Fecal Metabolites in Healthy Adults: A Randomized, Controlled Trial. *The Journal of Nutrition*. 2022;152(6):1426-1437.
86. Baxter NT, Schmidt AW, Venkataraman A, et al. Dynamics of Human Gut Microbiota and Short-Chain Fatty Acids in Response to Dietary Interventions with Three Fermentable Fibers. *mBio*. 2019;10(1):10.1128/mbio.02566-02518.
87. Kiewiet MBG, Elderman ME, El Aidy S, et al. Flexibility of Gut Microbiota in Ageing Individuals during Dietary Fiber Long-Chain Inulin Intake. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2021;65(4):2000390.
88. Costabile A, Kolida S, Klinder A, et al. A double-blind, placebo-controlled, cross-over study to establish the bifidogenic effect of a very-long-chain inulin extracted from globe artichoke (*Cynara scolymus*) in healthy human subjects. *British Journal of Nutrition*. 2010;104(7):1007-1017.
89. Hiel S, Bindels LB, Pachikian BD, et al. Effects of a diet based on inulin-rich vegetables on gut health and nutritional behavior in healthy humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2019;109(6):1683-1695.
90. Yasukawa Z, Inoue R, Ozeki M, et al. Effect of Repeated Consumption of Partially Hydrolyzed Guar Gum on Fecal Characteristics and Gut Microbiota: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, and Parallel-Group Clinical Trial. *Nutrients*. 2019;11(9):2170.
91. Martínez I, Kim J, Duffy PR, et al. Resistant Starches Types 2 and 4 Have Differential Effects on the Composition of the Fecal Microbiota in Human Subjects. *PLOS ONE*. 2010;5(11):e15046.
92. Li T, Lu X, Yang X. Evaluation of clinical safety and beneficial effects of stachyose-enriched α -galacto-oligosaccharides on gut microbiota and bowel function in humans. *Food & Function*. 2017;8(1):262-269.
93. Vulevic J, Juric A, Walton GE, et al. Influence of galacto-oligosaccharide mixture (B-GOS) on gut microbiota, immune parameters and metabolomics in elderly persons. *Br J Nutr*. 2015;114(4):586-595.
94. Liu F, Li P, Chen M, et al. Fructooligosaccharide (FOS) and Galactooligosaccharide (GOS) Increase Bifidobacterium but Reduce Butyrate Producing Bacteria with Adverse Glycemic Metabolism in healthy young population. *Scientific Reports*. 2017;7(1):11789.
95. Wilms E, An R, Smolinska A, et al. Galacto-oligosaccharides supplementation in prefrail older and healthy adults increased faecal bifidobacteria, but did not impact immune function and oxidative stress. *Clinical Nutrition*. 2021;40(5):3019-3031.
96. Cloetens L, Broekaert WF, Delaedt Y, et al. Tolerance of arabinoxylan-oligosaccharides and their prebiotic activity in healthy subjects: a randomised, placebo-controlled cross-over study. *British Journal of Nutrition*. 2010;103(5):703-713.
97. Walton GE, Lu C, Trogh I, et al. A randomised, double-blind, placebo controlled cross-over study to determine the gastrointestinal effects of consumption of arabinoxylan-oligosaccharides enriched bread in healthy volunteers. *Nutrition Journal*. 2012;11(1):36.
98. Fu J, Zheng Y, Gao Y, et al. Dietary Fiber Intake and Gut Microbiota in Human Health. *Microorganisms*. 2022;10(12).
99. Wilms E, An R, Smolinska A, et al. Galacto-oligosaccharides supplementation in prefrail older and healthy adults increased faecal bifidobacteria, but did not impact immune function and oxidative stress. *Clin Nutr*. 2021;40(5):3019-3031.
100. An R, Wilms E, Smolinska A, et al. Sugar Beet Pectin Supplementation Did Not Alter Profiles of Fecal Microbiota and Exhaled Breath in Healthy Young Adults and Healthy Elderly. *Nutrients*. 2019;11(9):2193.
101. Chen O, Sudakaran S, Blonquist T, et al. Effect of arabinogalactan on the gut microbiome: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial in healthy adults. *Nutrition*. 2021;90:111273.
102. Fasting ND, Karr-Lilienthal LK, Spears JK, et al. A Novel Resistant Maltodextrin Alters Gastrointestinal Tolerance Factors, Fecal Characteristics, and Fecal Microbiota in Healthy Adult Humans. *Journal of the American College of Nutrition*. 2008;27(2):356-366.

Son yıllarda yapılan mikrobiyom dizileme çalışmalarının bolluğu, özellikle suç soruşturmalarda mikrobiyal toplulukların değerli bilgi kaynakları olarak hizmet edebileceğini göstererek, adli araştırmalarda yeni olanaklar sağlamıştır. Moleküler biyoloji ile ilişkili teknolojilerin gelişimi ve mikroorganizmaların büyük ölçekli dizilemesi, biyoinformatikteki ilerlemeler ve iyi anotasyonlu genler/genomların bulunabilirliği, mikrobiyomu adli mikrobiyoloji alanında da çeşitli uygulama alanlarına sahip yükselen bir disiplin hâline getirmiştir. Kullanılabileceği alanlardan bazıları i) ölü çürümesi, ölüm nedenleri ve post-mortem aralığın hesaplanması hakkında bilgi sağlama; (ii) biyoterrorist saldırı, biyosuçlar, salgınlar veya ürün otantikliğinin araştırılmasını kolaylaştırma ve (iii) şiddet suçları, cinsel istismar, tıbbi ihmâl ve tarım-çevresel kirlilikle ilgili suçlara destek sağlamaktır¹. Bir ölünün farklı bölgelerindeki mikrobiyal bileşimdeki değişiklikler, ölümün üzerinden geçen sürenin bir göstergesi olan postmortem aralığını (PMI) belirleyebilir²⁻⁵. Bir nesneden alınan çevresel örnekler, örneğin çorap ve ayakkabılardan toplanan toprak, bir coğrafi konumla ilişkilendirilebilir. Mikrobiyom, adli tıp uygulamalarından biri olan biyolojik lekelerin analizinde, son yıllarda büyük ilerleme kaydetmiş olup yakında adli laboratuvarlarda kullanıma hazır olarak karşımıza çıkabileceği düşünülmektedir. Bu tür örneklerdeki mikroplar genellikle birer iz olarak görev yapabilir ve bağışçının kimliğinin belirlenmesi yoluyla (kim), gerçekleşen faaliyetlerin doğası (ne) (ör. vajinal, oral, deri, tükürük) incelenerek ve lekenin ne zaman oluştuğu (ne zaman), lekenin bırakılma zamanının tahmin edilmesi yoluyla bilgi verebilir. Genel olarak, bu tür bilgiler, suç mahalli olaylarının yeniden yapılandırılması ve tanıklıkların doğrulanması için hayati önem taşıyabilir ve kullanılmaya başlanmıştır^{6,7}.

Nekrobiyom: Tanato Mikrobiyom ve Epinekrotik Topluluklar

Nekrobiyom kavramı, heterotrofik biyokütle (çürüyen kalıntılar) ile etkileşime geçen tüm organizmaları (sadece mikroorganizmalar değil, aynı zamanda eklem bacaklılar ve omurgalılar da dâhil olmak üzere) ve genlerini yansıtmayı amaçlayan bir kavramdır. Başlangıçta omurgalı çürüklerine odaklanan Benbow ve arkadaşları⁸, nekrobiyom teriminin mikroorganizmaları ve yapraklar veya odun gibi organik türleri de içerecek şekilde genişletilmesi gerektiğini önermiştir. Ayrıca çürüyen omurgalı çürüklerine yerleşen nekrofaj eklem bacaklılar ile mikroorganizmalar arasındaki etkileşimlerin, çürümenin hızını ve zamanlamasını etkilediği de gösterilmiştir⁹. Bu nedenle, bu etkileşimli mikroorganizma-eklem bacaklı ağı hakkındaki artan bilgi, gelecekte adli bilimlerin evrimini destekleyebilir. İnsan nekrobiyomunun mikrobiyal toplulukları, iç ve dış topluluk olmak üzere iki vü-

kilit bir rol üstlenebilir, bunlar arasında vücut boşluklarından tıbbi-kanuni öneme sahip örneklerin toplanması, çeşitli organlarda patolojik değişikliklerin belirlenmesi veya ölüm zamanı ile ilgili hesaplamalar yer alır. Aynı şekilde, insan mikrobiyomunda ve insan ölümü ile mikrobiyom arasında gerçekleşen karmaşık etkileşimler hakkındaki anlayışımızı artırmak için de potansiyele sahiptir.

Bakterilerin adli tanıda kullanımı, geleneksel yöntemlere çekici bir alternatif sunar, bunun temel nedeni, örnekleme kolaylığı ve her birey için belirgin bir mikrobiyal topluluk bulunmasıdır. Ölümden sonra mikrobiyotanın başlıca Bacillota ve Pseudomonadota'nın hâkimiyeti ile karakterize edilmesi göz önüne alındığında, gelecek araştırmalar bu ana filumlar üzerinde odaklanmalıdır ve adli bilimleri devrim yaratabilecek kararlı ve güvenilir biyobelirteçleri tanımlamalıdır. Mikrobiyolojik adli analizde kullanılan yöntemlerin standartlaştırılması ve bunların birleştirilerek tek bir protokol altında toplanması, tutarlılık ve karşılaştırılabilirliği teşvik etmek ve nihayetinde mikrobiyolojinin adli bilimlerdeki konumunu güçlendirmek için gereklidir. Gerçekten de, dizileme sürecinde hâlâ optimize edilmekte/devrim geçirilmekte olan bir önyargı bulunmaktadır ve canlı mikrobiyom çalışmalarında da bu durum geçerlidir. Ayrıca mikrobiyal topluluk değişikliklerinin çeşitli faktörlerden, örneğin çevresel ve toprak koşullarından ve insan mikrobiyomunda ve konak türlerindeki varyasyonlardan ne ölçüde etkilendiğinin belirlenmesi önemlidir. Farklı iç ve çevresel faktörlerden etkilenen mikrobiyal toplulukların büyük çeşitliliği dikkate alındığında, bir adli mikrobiyal bankanın geliştirilmesi acil bir ihtiyaçtır. Bu bağlamda, 2018'de oluşturulan İnsan Ölü Sonrası Mikrobiyom Projesi (HPMP) <https://hpmmdatabase.wixsite.com/hpmmdatabase/what-is-the-hpmm>; son olarak 20 Nisan 2024'te erişildi), insan çürümesinde yer alan mikroorganizmaların bolluğu ve çeşitliliği hakkında sağlam veri setleri sağlayacaktır. Ayrıca adli bilimlerde uygulamaya yönelik mikrobiyal imzaları veya biyobelirteçleri tanımlayarak, PMI belirlenmeleri de dâhil olmak üzere ölüm araştırmalarını ilerletecek ve protokollerin doğrulanması ve standartlaştırılmasını sağlayacaktır.

Postmortem mikrobiyolojinin pratik uygulamasında, adli patoloğlar şu anahtar hususları dikkate almalıdır: (i) uygun örnekleme teknikleri: sonuçların doğruluğu, uygun örnekleme tekniklerinin kullanımına dayanır; farklı klinik ortamlar farklı örnekleme protokolleri gerektirebilir, bu nedenle her durum için en uygun yaklaşımı seçmek hayati önem taşır; (ii) uzmanlar ile iş birliği: sonuçların uygun yorumlanması için, adli patoloğlar mikrobiyologlarla iş birliği içinde olmalıdır ve bu iş birliği mikrobiyolojik bulguların karmaşıklıklarını yönlendirmede çok değerlidir ve (iii) sonuçların yorumlanması: adli patoloğlar, postmortem mikrobiyolojisinin doğal sınırlılıklarını tanımalıdır; sonuçları bu sınırlılıkların farkında olarak yorumlamalı ve eldeki özel durum varsa onu da göz önüne almalıdır.

Kaynaklar

1. Blondeau LD, Rubin JE, Deneer H, et al. Forensic, investigative and diagnostic microbiology: similar technologies but different priorities. *Future Microbiol.* 2019;14:553-558. doi: 10.2217/fmb-2019-0088.
2. Metcalf JL, Xu ZZ, Bouslimani A, et al. Microbiome Tools for Forensic Science. *Trends Biotechnol.* 2017;35(9):814-823. doi: 10.1016/j.tibtech.2017.03.006.
3. Robinson JM, Pasternak Z, Mason CE, et al. Forensic Applications of Microbiomics: A Review. *Front Microbiol.* 2021;11:608101. doi: 10.3389/fmicb.2020.608101.
4. Clarke TH, Gomez A, Singh H, et al. Integrating the microbiome as a resource in the forensics toolkit. *Forensic Sci Int Genet.* 2017;30:141-147. doi: 10.1016/j.fsigen.2017.06.008.
5. Hampton-Marcell JT, Lopez JV, Gilbert JA. The human microbiome: an emerging tool in forensics. *Microb Biotechnol.* 2017;10:228-230. doi: 10.1111/1751-7915.12699
6. Quaaq FCA, Quaaq FCA, van de Wal Y, et al. Combining human STR and microbial population profiling: Two case reports. *Forensic Sci Int Genet.* 2018;37:196-199. doi: 10.1016/j.fsigen.2018.08.018.

7. Gouello A, Dunyach-Remy C, Siatka C, et al. Analysis of Microbial Communities: An Emerging Tool in Forensic Sciences. *Diagnostics* (Basel). 2021;12(1):1. doi: 10.3390/diagnostics12010001.
8. Benbow ME, Barton PS, Ulyshen MD, et al. Necrobiome framework for bridging decomposition ecology of autotrophically and heterotrophically derived organic matter. *Ecol. Monogr.* 2019, 89, e01331. doi: 10.1002/bes2.1454
9. Tomberlin JK, Benbow ME, Barnes KM, Jordan HR. Arthropod-microbe interactions on vertebrate remains: Potential applications in the forensic sciences. In *Forensic Microbiology*, 1st ed.; Wiley: Hoboken, NJ, USA, 2017; Chapter 11, pp. 274-311.
10. Can I, Javan GT, Pozhitkov AE, et al. Distinctive thanatomicrobiome signatures found in the blood and internal organs of humans. *J Microbiol Methods.* 2014;106:1-7. doi: 10.1016/j.mimet.2014.07.026.
11. Cláudia-Ferreira A, Barbosa DJ, Saegeman V, et al, on behalf of the ESCMID Study Group of Forensic and Post-Mortem Microbiology (ESGFOR). The Future Is Now: Unraveling the Expanding Potential of Human (Necro)Microbiome in Forensic Investigations. *Microorganisms.* 2023;11(10):2509. doi: 10.3390/microorganisms11102509
12. Madea B. Methods for determining time of death. *Forensic Sci Med Pathol.* 2016;12(4):451-485. doi: 10.1007/s12024-016-9776-y.
13. Scrivano S, Sanavio M, Tozzo P, et al. Analysis of RNA in the estimation of post-mortem interval: a review of current evidence. *Int J Legal Med.* 2019;133(6):1629-1640. doi: 10.1007/s00414-019-02125-x.
14. Sangwan A, Singh SP, Singh P, et al. Role of molecular techniques in PMI estimation: An update. *J Forensic Leg Med.* 2021;83:102251. doi: 10.1016/j.jflm.2021.102251.
15. Tozzo P, Scrivano S, Sanavio M, et al. The Role of DNA Degradation in the Estimation of Post-Mortem Interval: A Systematic Review of the Current Literature. *Int J Mol Sci.* 2020 17;21(10):3540. doi: 10.3390/ijms21103540.
16. De-Giorgio F, Ciasca G, D'Amico R, et al. An evaluation of the objectivity and reproducibility of shear wave elastography in estimating the post-mortem interval: a tissue biomechanical perspective. *Int J Legal Med.* 2020;134(5):1939-1948. doi: 10.1007/s00414-020-02370-5.
17. Schmidt VM, Zelger P, Woess C, et al. Application of Micro-Computed Tomography for the Estimation of the Post-Mortem Interval of Human Skeletal Remains. *Biology (Basel).* 2022;11(8):1105. doi: 10.3390/biology11081105.
18. Wilk LS, Edelman GJ, Roos M, et al. Individualised and non-contact post-mortem interval determination of human bodies using visible and thermal 3D imaging. *Nat Commun.* 2021;12(1):5997. doi: 10.1038/s41467-021-26318-4
19. Salerno M, Cocimano G, Rocuzzo S, et al. New Trends in Immunohistochemical Methods to Estimate the Time since Death: A Review. *Diagnostics.* 2022;12(9):2114. doi: 10.3390/diagnostics12092114
20. Tozzo P, Amico I, Delicati A, et al. Post-Mortem Interval and Microbiome Analysis through 16S rRNA Analysis: A Systematic Review. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(11):2641. doi: 10.3390/diagnostics12112641
21. Dong K, Xin Y, Cao F, et al. Succession of oral microbiota community as a tool to estimate postmortem interval. *Sci Rep.* 2019;9(1):13063. doi: 10.1038/s41598-019-49338-z.
22. Metcalf JL. Estimating the postmortem interval using microbes: Knowledge gaps and a path to technology adoption. *Forensic Sci Int Genet.* 2019;38:211-218. doi: 10.1016/j.fsigen.2018.11.004.
23. Hauther KA, Cobaugh KL, Jantz LM, et al. Estimating Time Since Death from Postmortem Human Gut Microbial Communities. *J Forensic Sci.* 2015;60(5):1234-40. doi: 10.1111/1556-4029.12828.
24. Roy D, Tomo S, Purohit P, et al. Microbiome in Death and Beyond: Current Vistas and Future Trends. *Front. Ecol. Evol.* 2021, 9, 630397. doi:10.3389/fevo.2021.630397
25. Javan G, Finley S, Can I. et al. Human Thanatomicrobiome Succession and Time Since Death. *Sci Rep* 2016 (6); 29598. doi:10.1038/srep29598
26. Javan GT, Finley SJ, Smith T, et al. Cadaver Thanatomicrobiome Signatures: The Ubiquitous Nature of Clostridium Species in Human Decomposition. *Front Microbiol.* 2017;8:2096. doi: 10.3389/fmicb.2017.02096.
27. Ahannach S, Spacova I, Decorte R, et al. At the Interface of Life and Death: Post-mortem and Other Applications of Vaginal, Skin, and Salivary Microbiome Analysis in Forensics. *Front Microbiol.* 2021;12:694447. doi: 10.3389/fmicb.2021.694447.
28. Burcham ZM, Pechal JL, Schmidt CJ, et al. Bacterial Community Succession, Transmigration, and Differential Gene Transcription in a Controlled Vertebrate Decomposition Model. *Front Microbiol.* 2019;10:745. doi: 10.3389/fmicb.2019.00745.
29. Guo J, Fu X, Liao H, et al. Potential use of bacterial community succession for estimating post-mortem interval as revealed by high-throughput sequencing. *Sci Rep.* 2016;6:24197. doi: 10.1038/srep24197.
30. Tarone AM, Mann AE, Zhang Y, et al. The devil is in the details: Variable impacts of season, BMI, sampling site temperature, and presence of insects on the post-mortem microbiome. *Front Microbiol.* 2022;13:1064904. doi: 10.3389/fmicb.2022.1064904.

31. Hyde ER, Metcalf JL, Bucheli SR, et al. Microbial communities associated with decomposing corpses. In *Forensic Microbiology*; Wiley: Hoboken, NJ, USA, 2017; Chapter 10, pp. 245-273.
32. Ugarcina Perovic S, Ksiezarek M, et al. Urinary Microbiome of Reproductive-Age Asymptomatic European Women. *Microbiol Spectr*. 2022;10(6):e0130822. doi: 10.1128/spectrum.01308-22.
33. Wilkins D, Leung MH, Lee PK. Microbiota fingerprints lose individually identifying features over time. *Microbiome*. 2017;5(1):1. doi: 10.1186/s40168-016-0209-7.
34. Schmedes SE, Woerner AE, Novroski NMM, et al. Targeted sequencing of clade-specific markers from skin microbiomes for forensic human identification. *Forensic Sci Int Genet*. 2018;32:50-61. doi: 10.1016/j.fsigen.2017.10.004.
35. Lax S, Hampton-Marcell JT, Gibbons SM, et al. Forensic analysis of the microbiome of phones and shoes. *Microbiome*. 2015;3:21. doi: 10.1186/s40168-015-0082-9.
36. Phan K, Barash M, Spindler X, et al. Retrieving forensic information about the donor through bacterial profiling. *Int J Legal Med*. 2020;134(1):21-29. doi: 10.1007/s00414-019-02069-2.
37. Kodama WA, Xu Z, Metcalf JL, et al. Trace Evidence Potential in Postmortem Skin Microbiomes: From Death Scene to Morgue. *J Forensic Sci*. 2019;64(3):791-798. doi: 10.1111/1556-4029.13949.
38. García MG, Pérez-Cárceles MD, Osuna E, Legaz I. Impact of the Human Microbiome in Forensic Sciences: a Systematic Review. *Appl Environ Microbiol*. 2020;86(22):e01451-20. doi: 10.1128/AEM.01451-20.
39. Jauréguy F, Chariot P, Vessières A, et al. Prevalence of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections detected by real-time PCR among individuals reporting sexual assaults in the Paris, France area. *Forensic Sci Int*. 2016;266:130-133. doi: 10.1016/j.forsciint.2016.04.031.
40. Francés-Cuesta C, de la Caba I, Idigoras P, et al. Whole-genome sequencing of *Neisseria gonorrhoeae* in a forensic transmission case. *Forensic Sci Int Genet*. 2019;42:141-146. doi: 10.1016/j.fsigen.2019.07.003.
41. Williams DW, Gibson G. Individualization of pubic hair bacterial communities and the effects of storage time and temperature. *Forensic Sci Int Genet*. 2017;26:12-20. doi: 10.1016/j.fsigen.2016.09.006.
42. Dixon R, Egan S, Hughes S, et al. The Sexome - A proof of concept study into microbial transfer between heterosexual couples after sexual intercourse. *Forensic Sci Int*. 2023;348:111711. doi: 10.1016/j.forsciint.2023.111711.
43. Williams DW, Gibson G. Classification of individuals and the potential to detect sexual contact using the microbiome of the pubic region. *Forensic Sci Int Genet*. 2019;41:177-187. doi: 10.1016/j.fsigen.2019.05.004.
44. Heimesaat MM, Boelke S, Fischer A, et al. Comprehensive postmortem analyses of intestinal microbiota changes and bacterial translocation in human flora associated mice. *PLoS One*. 2012;7(7):e40758. doi: 10.1371/journal.pone.0040758.
45. Lutz H, Vangelatos A, Gittel N, et al. Effects of Extended Postmortem Interval on Microbial Communities in Organs of the Human Cadaver. *Front Microbiol*. 2020;11:569630. doi: 10.3389/fmicb.2020.569630.
46. Piette MH, De Letter EA. Drowning: still a difficult autopsy diagnosis. *Forensic Sci Int*. 2006;163(1-2):1-9. doi: 10.1016/j.forsciint.2004.10.027.
47. Uchiyama T, Kakizaki E, Kozawa S, et al. A new molecular approach to help conclude drowning as a cause of death: simultaneous detection of eight bacterioplankton species using real-time PCR assays with TaqMan probes. *Forensic Sci Int*. 2012;222(1-3):11-26. doi: 10.1016/j.forsciint.2012.04.029.
48. Goldwater PN. Gut Microbiota and Immunity: Possible Role in Sudden Infant Death Syndrome. *Front Immunol*. 2015;6:269. doi: 10.3389/fimmu.2015.00269.
49. Leong LEX, Taylor SL, Shivasami A, et al. Intestinal Microbiota Composition in Sudden Infant Death Syndrome and Age-Matched Controls. *J Pediatr*. 2017;191:63-68.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.08.070.
50. Swayambhu M, Kümmerli R, Arora N. Microbiome-Based Stain Analyses in Crime Scenes. *Appl Environ Microbiol*. 2023;89(1):e0132522. doi: 10.1128/aem.01325-22.
51. Walker AW, Hoyles L. Human microbiome myths and misconceptions. *Nat Microbiol*. 2023;8(8):1392-1396. doi: 10.1038/s41564-023-01426-7.
52. Pechal JL, Crippen TL, Benbow ME, et al. The potential use of bacterial community succession in forensics as described by high throughput metagenomic sequencing. *Int J Legal Med*. 2014;128(1):193-205. doi: 10.1007/s00414-013-0872-1.
53. Nearing JT, Comeau AM, Langille MGI. Identifying biases and their potential solutions in human microbiome studies. *Microbiome*. 2021;9(1):113. doi: 10.1186/s40168-021-01059-0
54. Speruda M, Piecuch A, Borzęcka J, et al. Microbial traces and their role in forensic science. *J Appl Microbiol*. 2022;132(4):2547-2557. doi: 10.1111/jam.15426.

**KLİNİK NATUROPATİK YAKLAŞIMLA MİKROBİYOM TERAPİ:
BESLENME, AKUPUNKTUR VE OZON TERAPİ***Erkan Yula**Dilara Yıldız***Klinik Naturopati Nedir?**

Klinik Naturopati, kanıta dayalı olarak doğal tedaviler ile günümüz modern tedavileri sentezleyen yenilikçi bir Tıp ekolüdür. Amerikan Naturopatlar Derneğine (AANP) göre naturopatlar, kişinin doğasına uygun bir tedavi yöntemi uygulayan ve sağlıklı bir yaşam tarzı için önerilerde bulunan kişilerdir^{1, 2}. Naturopatik Tıp ise (Klinik naturopati) naturopatik doktorların bireyselleştirilmiş bir tedavi yöntemi uygulamak için kullandıkları her türlü önlem, tedavi ve bölgesel uygulamalar olarak tanımlanmaktadır. Naturopatik tıp, terapötik yöntemler ve bireylerin içsel kendi kendini iyileştirme sürecini teşvik eden maddelerin kullanımı yoluyla önleme, tedavi ve optimum sağlığı vurgulayan belirgin bir birincil sağlık bakımı mesleğidir. Naturopatik tıp uygulaması, modern ve geleneksel, bilimsel ve deneysel yöntemleri içerir³⁻⁵.

Naturopatik tıp ekolünü uluslararası düzeyde (İngiltere, Almanya, Amerika Birleşik Devletleri, Avustralya) aktif bir şekilde uygulamaktadır ve Integrative Medicine & Naturopathic Medicine yaklaşımını (modern ve tamamlayıcı tıp sentezini) mevzuat sınırlarını dâhilince benimsenmiştir. Batı dünyasında İntegratif Yaklaşımı benimsemiş ve sayıları giderek artan uluslararası Fakülte ve Tıp Üniversiteleri bulunmaktadır (Naturopathic Medical university in North America, National Centre for Naturopathic Medicine Australia, Bastyr University California, Canadian College of Naturopathic Medicine, College of Naturopathic Medicine England)⁶. Hatta bu konuda akredite tıp okulları çatı kuruluşları mevcuttur⁷. AANP, naturopatların günümüz tıp doktorlarına benzer şekilde eğitilirler ve endokrinoloji, gastroenteroloji (sindirim sistemi hastalıkları), pediatri (0-18 yaş arası çocuklar) gibi belirli alanlarda uzmanlaştıklarını belirtir. Temel Tıp eğitimlerine ek olarak doğal beslenme, akupunktur ve fitoterapi gibi naturopatik tıp konularında eğitim alırlar⁸.

Klinik naturopati, integratif ve rejeneratif yaklaşımla önlenebilir kronik hastalıklara mikro alemden makro aleme, beden, zihin ve ruhsal düzeyde yaklaşan, uluslararası kabul görmüş kriterleri olan kür odaklı kanıta dayalı bir tıp ekolüdür ve uyguladığı bireyselleştirilmiş tedavilerde doğal yöntemlerin modern tekniklerle sentezini kullanır.

Terminolojik Köken

“Naturopati“ terimi, “doğal şifa” anlamına gelen “natura” (Latince doğum) ve “pathos” (Yunanca acı çekmek) kökenlidir. Naturopat kelimesi, “physikos” kökünden türetilen hekim teriminin

birlikte görülür. Geleneksel Çin akupunktur uygulamaları etkin IBS tedavisi ile ilgili artan oranda makaleler yayınlanmıştır⁸³. IBS hastalarının Lactobacilli ve Bifidobacterium eksikliği olduğu gösterilmiştir⁸⁴. Wang ve arkadaşları, bitki bölmeli moksa akupunktur uygulamasından sonra ülseratif kolitli (ÜK) sıçanlarda Lactobacilli ve Bifidobacterium yaygınlığının arttığını bulmuşlardır ve bu da moksa uygulamasının bağırsak florası üzerinde belirli düzenleyici etkiler üretebileceğini göstermektedir⁸⁵.

Akupunkturun çeşitli biyolojik süreçleri ve yolları düzenlemedeki avantajları nedeniyle, yorgunluk, kemik iliği baskılanması, kusma ve uyku bozuklukları gibi tümör tedavisinin neden olduğu olumsuz reaksiyonları tedavi etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Yakın dönemde yapılan bir çalışmada akupunkturun, bağırsak mikrobiyotası-bağırsak-beyin eksenini düzenleyerek meme kanseriyle ilişkili yorgunluğu iyileştirdiği raporlanmıştır⁸⁶. Yapılan randomize çift kör bir çalışmada akupunkturun, hafif ila orta şiddette Crohn hastalığı olan hastaların semptomlarını, bağırsak mikrobiyotasını ve iltihabını iyileştirdiği bildirilmiştir⁸⁷. Çalışmada akupunkturun, aktif Crohn hastalarında remisyonu başlatma ve sürdürmede etkili olduğu; bu etkinin bağırsak anti-inflamatuar bakterilerinin oranının artması, bağırsak bariyerinin güçlendirilmesi ve dolaşan Th1/Th17 ile ilişkili sitokinlerin düzenlenmesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Sonuç

Günümüzde çığ gibi artan kronik hastalık pandemisine karşı akupunktur, ozon, fitoterapi gibi doğal tedavi tekniklerinin modern ve kadim bilgiler sentezlenerek uygulandığı integratif yaklaşımı benimseyen klinik naturopatik naturopatik yaklaşım hem maliyet etkin hem de az yan etki potansiyeli ile farklı tedavi modaliteleri önümüze sermektedir. Bununla birlikte bu yaklaşımın uygulandığı yeni tedavi algoritmalarının etkinliğini araştırdığı klinik araştırmalara daha fazla ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. <https://naturopathic.org/page/PrinciplesNaturopathicMedicine>, Erişim Tarihi Mayıs, 2024.
2. Corinthian Naturopathic College. What is Naturopathy? Available at: <http://www.corinthiannaturopathicedu.org/what-is-naturopathy>. (Accessed April 16, 2023.)
3. (<https://naturopathic.org/>) (Accessed May 16, 2024.)
4. Bradley, R., Harnett, J., Cooley, K., McIntyre, E., Goldenberg, J., & Adams, J. (2019). Naturopathy as a Model of Prevention-Oriented, Patient Centered Primary Care: A Disruptive Innovation in Health Care. *Medicina* (Kaunas, Lithuania), 55(9), 603.
5. Jerome Sarris & Jon Wardle. *Clinical Naturopathy 3e. An evidence-based guide to practice*. 2019.
6. National Center for Complementary and Integrative Health. Naturopathy. Available at: <https://nccih.nih.gov/health/naturopathy>. Updated September 24, 2017, Accessed April 16, 2018
7. Erişim tarihi Haziran 2024 (Amerika Birleşik Devletleri, <https://aanmc.org/naturopathic-schools/>).
8. Jerome Sarris & Jon Wardle. *Clinical Naturopathy 3e. An evidence-based guide to practice*. 2019.
9. Pizzorno JE, Snider P. (2014). *Contemporary Naturopathic Medicine*. Micozzi MS, (Ed), *Fundamentals of Complementary and Alternative Medicine*. (s.366-386) içinde. Philadelphia: Churchill Livingstone.
10. Bastyr University. About Naturopathic Medicine. Available at: <https://bastyr.edu/academics/naturopathicmedicine/about-naturopathic-medicine>. Accessed April 16, 2018.
11. Yadav, M., & Chauhan, N. S. (2022). Microbiome therapeutics: exploring the present scenario and challenges. *Gastroenterology report*, 10, goab046.
12. Gulliver, E. L., Young, R. B., Chonwerawong, M., D'Adamo, G. L., Thomason, T., Widdop, J. T., & Forster, S. C. (2022). the future of microbiome-based therapeutics. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 56(2), 192-208.)

13. Alam, M. Z., Maslanka, J. R., & Abt, M. C. (2023). Immunological consequences of microbiome-based therapeutics. *Frontiers in Immunology*, 13, 1046472.
14. Thaiss, C. A., & Elinav, E. (2017). The remedy within: will the microbiome fulfill its therapeutic promise?. *Journal of molecular medicine*, 95, 1021-1027.
15. Ferranti, E.P.; Dunbar, S.B.; Dunlop, A.L.; Corwin, E.J. 20 things you didn't know about the human gut microbiome. *J. Cardiovasc. Nurs.* 2014, 29, 479-481.)
16. Turpin, W.; Espin-Garcia, O.; Xu, W.; Silverberg, M.S.; Kevans, D.; Smith, M.I.; Guttman, D.S.; Griffiths, A.; Panaccione, R.; Otley, A.; et al. Association of host genome with intestinal microbial composition in a large healthy cohort. *Nat. Genet.* 2016, 48, 1413-1417.
17. Campaniello, D., Corbo, M. R., Sinigaglia, M., Speranza, B., Racioppo, A., Altieri, C., & Bevilacqua, A. (2022). How diet and physical activity modulate gut microbiota: evidence, and perspectives. *Nutrients*, 14(12), 2456.
18. Leeming, E. R., Johnson, A. J., Spector, T. D., & Le Roy, C. I. (2019). Effect of diet on the gut microbiota: rethinking intervention duration. *Nutrients*, 11(12), 2862.
19. Wu, G.D.; Chen, J.; Hoffmann, C.; Bittinger, K.; Chen, Y.Y.; Keilbaugh, S.A.; Bewtra, M.; Knights, D.; Walters, W.A.; Knight, R. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011, 334, 105-108.
20. Sonnenburg, J.L.; Bäckhed, F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature* 2016, 535, 56-64
21. García-Montero, C., Fraile-Martínez, O., Gómez-Lahoz, A. M., Pekarek, L., Castellanos, A. J., Nogueiras-Fraguas, F., ... & Ortega, M. A. (2021). Nutritional components in Western diet versus Mediterranean diet at the gut microbiota-immune system interplay. Implications for health and disease. *Nutrients*, 13(2), 699.
22. Tosti, V., Bertozzi, B., & Fontana, L. (2018). Health benefits of the Mediterranean diet: metabolic and molecular mechanisms. *The Journals of Gerontology: Series A*, 73(3), 318-326.)
23. Haro, C., García-Carpintero, S., Rangel-Zúñiga, O. A., Alcalá-Díaz, J. F., Landa, B. B., Clemente, J. C., ... & Camargo, A. (2017). Consumption of two healthy dietary patterns restored microbiota dysbiosis in obese patients with metabolic dysfunction. *Molecular nutrition & food research*, 61(12), 1700300.
24. Jin, Q.; Black, A.; Kales, S.N.; Vatter, D.; Ruiz-Canela, M.; Sotos-Prieto, M. Metabolomics and Microbiomes as Potential Tools to Evaluate the Effects of the Mediterranean Diet. *Nutrients* 2019, 11, 207.
25. Perez-Guisado, J. Ketogenic diets: Additional benefits to the weight loss and unfounded secondary effects. *Arch. Lat. Nutr.* 2008, 58, 323-329.
26. Olson, C.A.; Vuong, H.E.; Yano, J.M.; Liang, Q.Y.; Nusbbaum, D.J.; Hsiao, E.Y. The gut microbiota mediates the anti-seizure effects of the ketogenic diet. *Cell* 2018, 173, 1728-1741.e13.)
27. Newell, C.; Bomhof, M.R.; Reimer, R.A.; Hittel, D.S.; Rho, J.M.; Shearer, J. Ketogenic diet modifies the gut microbiota in a murine model of autism spectrum disorder. *Mol. Autism* 2016, 7, 37.
28. Campaniello, D., Corbo, M. R., Sinigaglia, M., Speranza, B., Racioppo, A., Altieri, C., & Bevilacqua, A. (2022). How diet and physical activity modulate gut microbiota: evidence, and perspectives. *Nutrients*, 14(12), 2456.
29. De Palma, G., Nadal, I., Collado, M. C., & Sanz, Y. (2009). Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult human subjects. *British journal of nutrition*, 102(8), 1154-1160.
30. Bonder, M. J., Tigchelaar, E. F., Cai, X., Trynka, G., Cenit, M. C., Hrdlickova, B., ... & Zhernakova, A. (2016). The influence of a short-term gluten-free diet on the human gut microbiome. *Genome medicine*, 8, 1-11.
31. Makki, K., Deehan, E. C., Walter, J., & Bäckhed, F. (2018). The impact of dietary fiber on gut microbiota in host health and disease. *Cell host & microbe*, 23(6), 705-715.
32. So, D., Whelan, K., Rossi, M., Morrison, M., Holtmann, G., Kelly, J. T., ... & Campbell, K. L. (2018). Dietary fiber intervention on gut microbiota composition in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*, 107(6), 965-983.
33. Deehan, E. C., Duar, R. M., Armet, A. M., Perez-Muñoz, M. E., Jin, M., & Walter, J. (2017). Modulation of the gastrointestinal microbiome with nondigestible fermentable carbohydrates to improve human health. *Microbiology spectrum*, 5(5), 10-1128.
34. Claesson, M.; Jeffery, I.; Conde, S.; Power, S.E.; O'Connor, E.M.; Cusack, S.; Harris, H.M.B.; Coakley, M.; Lakshminarayanan, B.; O'Sullivan, O.; et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature* 2012, 488, 178-184.)

35. Kopf, J. C., Suhr, M. J., Clarke, J., Eyun, S. I., Riethoven, J. J. M., Ramer-Tait, A. E., & Rose, D. J. (2018). Role of whole grains versus fruits and vegetables in reducing subclinical inflammation and promoting gastrointestinal health in individuals affected by overweight and obesity: A randomized controlled trial. *Nutrition journal*, 17, 1-13.
36. Chen, L., Liu, B., Ren, L., Du, H., Fei, C., Qian, C., ... & Ma, Z. (2023). High-fiber diet ameliorates gut microbiota, serum metabolism and emotional mood in type 2 diabetes patients. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 13, 1069954.
37. Zhang, L., Wang, Y., Sun, Y., & Zhang, X. (2023). Intermittent fasting and physical exercise for preventing metabolic disorders through interaction with Gut microbiota: a review. *Nutrients*, 15(10), 2277.
38. Cignarella, F.; Cantoni, C.; Ghezzi, L.; Salter, A.; Dorsett, Y.; Chen, L.; Phillips, D.; Weinstock, G.M.; Fontana, L.; Cross, A.H.; et al. Intermittent fasting confers protection in CNS autoimmunity by altering the gut microbiota. *Cell Metab.* 2018, 27, 1222-1235.e6
39. Pérez-Gerdel, T., Camargo, M., Alvarado, M., & Ramírez, J. D. (2023). Impact of Intermittent Fasting on the Gut Microbiota: A Systematic Review. *Advanced Biology*, 7(8), 2200337.
40. Zhang, L., Wang, Y., Sun, Y., & Zhang, X. (2023). Intermittent fasting and physical exercise for preventing metabolic disorders through interaction with Gut microbiota: a.
41. Bocci VA. Scientific and Medical Aspects of Ozone Therapy. State of the Art. *Archives of Medical Research*. 2006; 37:425-435.
42. Geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları yönetmeliği [Regulation of Conventional and Complementary Medical Practices], 27.10.2014 Resmi Gazete Sayısı: 29158.
43. Smith NL, Wilson AL, Gandhi J, Vatsia S, Khan SA. Ozone therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. *Medical Gas Research*. 2017; 7(3): 212-219.
44. Bocci V, Valacchi G, Corradeschi F, Fanetti G. Studies on the biological effects of ozone: 8. Effects on the total antioxidant status and on interleukin-8 production. *Mediators Inflamm*. 1998;7:313-317.
45. Elvis AM, Ekta JS. Ozone therapy: A clinical review. *J Nat Sc Biol Med* 2011; 2(1): 66 70. 6.
46. Andreula CF, Simonetti I, De Santis F, Agati R, Ricci R, Leonardi M. Minimally invasive oxygen-ozone therapy for lumbar disk herniation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003; 24: 996-1000.
47. Martínez-Sánchez G, Al-Dalain SM, Menéndez S, Re L, Giuliani A, Candelario-Jalil E, et al. Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot. *Eur J Pharmacol*. 2005; 523: 151-61.
48. Zanardi I, Borrelli E, Valacchi G, Travagli V, Bocci V. Ozone: a multifaceted molecule with unexpected therapeutic activity. *Curr Med Chem*. 2016; 23: 304-314.
49. Azarpazhooh A, Limeback H. The application of ozone in dentistry: a systematic review of literature. *J Dent*. 2008; 36: 104-116. 10.
50. Kal A, Kal O, Akillioglu I, et al. The protective effect of prophylactic ozone administration against retinal ischemia-reperfusion injury. *Cutan Ocul Toxicol*. 2017; 36: 39-47.
51. Bocci VA, Zanardi I, Travagli V. Ozone acting on human blood yields a hormetic dose response relationship. *J Transl Med*. 2011; 9: 66. Available at <http://www.jiaacm.com> Selami Baş & Erkan Yula *J Immunol Clin Microbiol* 2018; 3(1): 38-49 12.
52. Gulmen S, Kurtoglu T, Meteoglu I, Kaya S, Okutan H. Ozone therapy as an adjunct to vancomycin enhances bacterial elimination in methicillin resistant *Staphylococcus aureus* mediastinitis. *J Surg Res*. 2013; 185: 64-69. 13.
53. Bertolotti A, Izzo A, Grigolato PG, Iabichella ML. The use of ozone therapy in Buruli ulcer had an excellent outcome. *BMJ Case Rep*. 2013; 2013:bcr2012008249. 14.
54. Giunta R, Coppola A, Luongo C, et al. Ozonized autohemotransfusion improves hemorheological parameters and oxygen delivery to tissues in patients with peripheral occlusive arterial disease. *Ann Hematol*. 2001; 80: 745-748. 15.
55. Molinari F, Simonetti V, Franzini M, et al. Ozone autohemotherapy induces long-term cerebral metabolic changes in multiple sclerosis patients. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2014; 27: 379-389. 16. 56-Clavo B, Suarez G, Aguilar Y, et al. Brain ischemia and hypometabolism treated by ozone therapy. *Forsch Komplementmed*. 2011; 18: 283-287. 17.
57. Magalhaes FN, Dotta L, Sasse A, Teixeira MJ, Fonoff ET. Ozone therapy as a treatment for low back pain secondary to herniated disc: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Physician*. 2012; 15: E115-129 18.
58. Neimark AI, Nepomnyashchikh LM, Lushnikova EL, Bakarev MA, Abdullaev NA, Sizov KA. Microcirculation and structural reorganization of the bladder mucosa in chronic cystitis under conditions of ozone therapy. *Bull Exp Biol Med*. 2014;156:399-405. 19.

59. Gu XB, Yang XJ, Zhu HY, Xu YQ, Liu XY. Effect of medical ozone therapy on renal blood flow and renal function of patients with chronic severe hepatitis. *Chin Med J (Engl)*. 2010; 123: 2510-2513.
60. Bocci VA, Zanardi I, Travagli V. Ozone acting on human blood yields a hormetic doseresponse relationship. *J Transl Med*. 2011; 9: 66.)
61. Liu L, Zeng L, Gao L, Zeng J, Lu J. Ozone therapy for skin diseases: Cellular and molecular mechanisms. *Int Wound J*. 2023 Aug;20(6):2376-2385. doi: 10.1111/iwj.14060. Epub 2022 Dec 16. PMID: 36527235; PMCID: PMC10333036.
62. Jinrong Zeng et al. Topical ozone therapy restores microbiome diversity in atopic dermatitis. *International Immunopharmacology*, Volume 80, 2020, 106191.
63. G.á. Borges, S.T. Elias, S.M.M. da Silva, P.O. Magalhães, S.B. Macedo, A.P.D. Ribeiro, E.N.S. Guerra In vitro evaluation of wound healing and antimicrobial potential of ozone Therapy *J. Craniomaxillofac. Surg.*, 45 (3) (2017), pp. 364-370
64. Qingbo Fang et al. Prenatal ozone exposure and variations of the gut microbiome: Evidence from a Chinese mother-infant cohort Author links open overlay panel.
65. Zhang B, Shi H, Cao S, Xie L, Ren P, Wang J, Shi B. Revealing the magic of acupuncture based on biological mechanisms: A literature review. *Biosci Trends*. 2022 Mar 11;16(1):73-90.
66. Lee IS, Cheon S, Park JY. Central and Peripheral Mechanism of Acupuncture Analgesia on Visceral Pain: A Systematic Review. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2019;2019:1304152.
67. Zhang B, Shi H, Cao S, Xie L, Ren P, Wang J, Shi B. Revealing the magic of acupuncture based on biological mechanisms: A literature review. *Biosci Trends*. 2022 Mar 11;16(1):73-90.
68. Ning-cen Li, Ming-yue Li, Bo Chen, Yi Guo. A New Perspective of Acupuncture: The Interaction among Three Networks Leads to Neutralization. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2019; 2019: 2326867
69. Ning-cen Li, Ming-yue Li, Bo Chen, Yi Guo. A New Perspective of Acupuncture: The Interaction among Three Networks Leads to Neutralization. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2019; 2019: 2326867.
70. Bai Y, Wang J, Wu JP, et al. Review of evidence suggesting that the fascia network could be the anatomical basis for acupoints and meridians in the human body. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;2011:260510.
71. Dorsher, Peter. Myofascial Meridians as Anatomical Evidence of Acupuncture Channels. *Medical Acupuncture*. 2009; 21(2). DOI: 10.1089=acu.2009.0631).
72. Chen T, Zhang WW, Chu YX, Wang YQ. Acupuncture for Pain Management: Molecular Mechanisms of Action. *Am J Chin Med*. 2020;48(4):793-811. doi: 10.1142/S0192415X20500408. Epub 2020 May 15. PMID: 32420752.
73. Nasir LS. Acupuncture. *Prim Care*. 2002 Jun;29(2):393-405. doi: 10.1016/s0095-4543(01)00007-0. PMID: 12391718.
74. Li X, Liu S, Liu H, Zhu JJ. Acupuncture for gastrointestinal diseases. *Anat Rec (Hoboken)*. 2023 Dec;306(12):2997-3005. doi: 10.1002/ar.24871. Epub 2022 Feb 11. PMID: 35148031.
75. Choi YJ, Kim NJ, Zhao RJ, Kim DH, Yang CH, Kim HY, Gwak YS, Jang EY, Kim JS, Lee YK, Lee HJ, Lee SN, Lim SC, Lee BH. Acupuncture suppresses intravenous methamphetamine self-administration through GABA receptor's mediation. *Neurosci Lett*. 2018 Jan 1;662:65-70. doi: 10.1016/j.neulet.2017.10.015.
76. Sierpina VS, Frenkel MA. Acupuncture: a clinical review. *South Med J*. 2005 Mar;98(3):330-7.
77. Wang MN, Zhai MX, Wang YT, Dai QF, Liu L, Zhao LP, Xia QY, Li S, Li B. Mechanism of Acupuncture in Treating Obesity: Advances and Prospects. *Am J Chin Med*. 2024;52(1):1-33. doi: 10.1142/S0192415X24500010. Epub 2024 Feb 8. PMID: 38351701.
78. White A. Acupuncture in medicine. In this issue. *Acupunct Med*. 2008 Mar;26(1):first page. PMID: 18499940.
79. Wang M, Liu W, Ge J, Liu S. The immunomodulatory mechanisms for acupuncture practice. *Front Immunol*. 2023 Apr 6;14:1147718. doi: 10.3389/fimmu.2023.1147718. PMID: 37090714; PMCID: PMC10117649.008 Mar;26(1):first page.
80. Kumaş G, Karadağ S. Sindirimi sistemi hastalıklarında akupunktur/akupresür uygulamaları. Ceyhan Ö, editör. *Zihin ve Beden Müdahaleleri: Akupunktur/ Akupresür Uygulamaları*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. p.37- 42.
81. Song G, Fiocchi C, Achkar J.P. Acupuncture in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2019; 25: 1129-1139.
82. Yaklai K, Pattanakuhar S, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. The Role of Acupuncture on the Gut-Brain-Microbiota Axis in Irritable Bowel Syndrome. *Am J Chin Med*. 2021;49(2):285-314. doi: 10.1142/S0192415X21500154.
83. Ma XP, Hong J, An CP, Zhang D, Huang Y, Wu HG, Zhang CH, Meeuwssen S. Acupuncture-moxibustion in treating irritable bowel syndrome: how does it work? *World J Gastroenterol*. 2014 May 28;20(20):6044-54. doi: 10.3748/wjg.v20.i20.6044.
84. El-Salhy M. Irritable bowel syndrome: diagnosis and pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2012;18:5151-5163.

85. Wang XM, Lu Y, Wu LY, Yu SG, Zhao BX, Hu HY, Wu HG, Bao CH, Liu HR, Wang JH, et al. Moxibustion inhibits interleukin-12 and tumor necrosis factor alpha and modulates intestinal flora in rat with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2012;18:6819-6828.
86. Lv Z, Liu R, Su K, Gu Y, Fang L, Fan Y, Gao J, Ruan X, Feng X. Acupuncture ameliorates breast cancer-related fatigue by regulating the gut microbiota-gut-brain axis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Aug 24;13:921119. doi: 10.3389/fendo.2022.921119. PMID: 36093113; PMCID: PMC9449876.
87. Bao C, Wu L, Wang D, Chen L, Jin X, Shi Y, Li G, Zhang J, Zeng X, Chen J, Liu H, Wu H. Acupuncture improves the symptoms, intestinal microbiota, and inflammation of patients with mild to moderate Crohn's disease: A randomized controlled trial. *EClinicalMedicine.* 2022 Feb 12;45:101300. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101300.

KAN MİKROBİYOMU VE SAĞLIK: TARTIŞMALI KONULAR VE GÜNCEL KANITLAR

*Mehmet Demirci***Giriş**

Kan, vücudun canlı hücrelerine yaşamın en temel ve en gerekli unsurlarını taşıyan sıvı bir ortam olarak görev yapmaktadır ve ortalama bir yetişkin insanın vücudunda 5 litreden fazla kan bulunur. Kan, dolaşım sistemi aracılığıyla vücudun ihtiyaçlarına uyum sağlar. Kanın yaklaşık %60'ı kan plazması ve yaklaşık %40'ı da farklı kan hücrelerinden oluştuğu bilinmektedir. Kan plazması esas olarak sudan oluşmaktadır ancak proteinler (albümin, pıhtılaşma faktörleri, antikorlar, enzimler ve hormonlar), şekerler (glikoz) ve yağ parçacıkları gibi birçok önemli yapıtaşını da ihtiva etmektedir. Kanda bulunan kan hücrelerinin ise kemik iliğinden geldiği bilinmektedir ve kemik iliğinde kök hücrelerinden olgunlaşarak üç ana hücre türüne dönüşürler bunlar kırmızı kan hücreleri, beyaz kan hücreleri ve trombositlerdir¹.

Hem yeni nesil dizileme (NGS) teknikleri gibi moleküler analiz tekniklerinin gelişimi hem de yeni gelişen biyoinformatik teknikler ile birlikte vücudumuzun farklı bölgelerinde bulunan mikroorganizmalar tespit edilebilmiştir². İnsan mikrobiyom projesi ile birlikte sağlıklı konakta, kültüre edilebilen ve kültüre edilemeyen pekçok mikroorganizma ile birlikte yaşadığımızın anlaşılması ve bunların konaktaki etkileri bilim dünyasının ilgisini çekmiştir³. Kan geleneksel olarak, diğer tüm yabancı (ör. mikroorganizmalar) hücre biçimlerinden yoksun ve steril bir ortam olarak kabul edildiğinden, sağlıklı bir "insan kan mikrobiyomu" kavramının ortaya atılması ve bu yabancı hücrelerin varlığının kan içerisinde gösterilmesi, bilim dünyasında hem eleştirilerle karşılanmış hem de ilgi uyandırmıştır^{4,5}. Yeni nesil dizileme tabanlı test yaklaşımların gelişimi sonrası, bu teknik bağırsaklar, hava yolları, deri, ağız boşluğu ve ürogenital sistem dâhil olmak üzere vücudun farklı kompartmanlarında mikrobiyal popülasyonların profilini çıkarmak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Fizyolojik ve çeşitli patolojik bağlamlarda insan mikrobiyomu ve konak-mikroorganizma ilişkisi hakkındaki anlayışımızı önemli ölçüde geliştirmiştir. İlginç bir şekilde, kan örneklerinin mikrobiyal analizinde de sağlıklı bireylerde bile bakteriler ve genetik materyallerin tespit edilmiş olması, insan "kan mikrobiyomu" kavramına yol açmış ve kan sterilitesi dogmasını sorgulanır hâle getirmiştir^{5,6}.

Sağlıklı bir insanda kan mikrobiyomunda mikroorganizmaların herhangi bir klinik etki göstermeksizin varlığı ilk olarak gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ve floresans mikroskopisi gibi yöntemler kullanan çalışmalarla atılmış^{7,8} ve yeni nesil dizileme tekniklerinin gelişimi sonrasında ardı ardına pek çok çalışmada kanıtlanmıştır^{9,10,11}. Sağlıklı bireylerde kan mikrobiyomunda

amaçlı uygulamaya alındığı günümüzde, hastalık ve sağlık durumunda kan mikrobiyomunun kara kutusunun ortaya çıkartılabilmesi, daha kolay uygulanabilecek olan kan nakli uygulaması ile kan mikrobiyota transplantasyonun tedavide uygulanmasına daha hızlı kapı açabilecektir.

Kaynaklar

1. Dean L. Blood Groups and Red Cell Antigens [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2005. Chapter 1, Blood and the cells it contains. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK2263/>
2. Segata N, Boernigen D, Tickle TL, Morgan XC, Garrett WS, Huttenhower C. Computational meta'omics for microbial community studies. *Mol Syst Biol*. 2013;9:666. Published 2013 May 14. doi:10.1038/msb.2013.22
3. Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome Med*. 2016;8(1):51. Published 2016 Apr 27. doi:10.1186/s13073-016-0307-y
4. Païssé S, Valle C, Servant F, et al. Comprehensive description of blood microbiome from healthy donors assessed by 16S targeted metagenomic sequencing. *Transfusion*. 2016;56(5):1138-1147. doi:10.1111/trf.13477
5. Castillo DJ, Rifkin RF, Cowan DA, Potgieter M. The Healthy Human Blood Microbiome: Fact or Fiction?. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:148. Published 2019 May 8. doi:10.3389/fcimb.2019.00148
6. Cheng HS, Tan SP, Wong DMK, Koo WLY, Wong SH, Tan NS. The Blood Microbiome and Health: Current Evidence, Controversies, and Challenges. *Int J Mol Sci*. 2023;24(6):5633. Published 2023 Mar 15. doi:10.3390/ijms24065633
7. Nikkari S, McLaughlin IJ, Bi W, Dodge DE, Relman DA. Does blood of healthy subjects contain bacterial ribosomal DNA?. *J Clin Microbiol*. 2001;39(5):1956-1959. doi:10.1128/JCM.39.5.1956-1959.2001
8. McLaughlin RW, Vali H, Lau PC, et al. Are there naturally occurring pleomorphic bacteria in the blood of healthy humans?. *J Clin Microbiol*. 2002;40(12):4771-4775. doi:10.1128/JCM.40.12.4771-4775.2002
9. Dinakaran V, Rathinavel A, Pushpanathan M, Sivakumar R, Gunasekaran P, Rajendhran J. Elevated levels of circulating DNA in cardiovascular disease patients: metagenomic profiling of microbiome in the circulation. *PLoS One*. 2014;9(8):e105221. Published 2014 Aug 18. doi:10.1371/journal.pone.0105221
10. Damgaard C, Magnussen K, Enevold C, et al. Viable bacteria associated with red blood cells and plasma in freshly drawn blood donations. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120826. Published 2015 Mar 9. doi:10.1371/journal.pone.0120826
11. Qiu J, Zhou H, Jing Y, Dong C. Association between blood microbiome and type 2 diabetes mellitus: A nested case-control study. *J Clin Lab Anal*. 2019;33(4):e22842. doi:10.1002/jcla.22842
12. Potgieter M, Bester J, Kell DB, Pretorius E. The dormant blood microbiome in chronic, inflammatory diseases. *FEMS Microbiol Rev*. 2015;39(4):567-591. doi:10.1093/femsre/fuv013
13. D'Aquila P, Giacconi R, Malavolta M, et al. Microbiome in Blood Samples From the General Population Recruited in the MARK-AGE Project: A Pilot Study. *Front Microbiol*. 2021;12:707515. Published 2021 Jul 26. doi:10.3389/fmicb.2021.707515
14. Sciarra F, Franceschini E, Campolo F, Venneri MA. The Diagnostic Potential of the Human Blood Microbiome: Are We Dreaming or Awake?. *Int J Mol Sci*. 2023;24(13):10422. Published 2023 Jun 21. doi:10.3390/ijms241310422
15. Tsafarova B, Hodzhev Y, Yordanov G, Tolchkov V, Kalfin R, Panaiotov S. Morphology of blood microbiota in healthy individuals assessed by light and electron microscopy. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;12:1091341. Published 2023 Jan 18. doi:10.3389/fcimb.2022.1091341
16. Tedeschi GG, Amici D, Paparelli M. Incorporation of nucleosides and amino-acids in human erythrocyte suspensions: possible relation with a diffuse infection of mycoplasmas or bacteria in the L form. *Nature*. 1969;222(5200):1285-1286. doi:10.1038/2221285a0
17. Della Fera AN, Warburton A, Coursey TL, Khurana S, McBride AA. Persistent Human Papillomavirus Infection. *Viruses*. 2021;13(2):321. Published 2021 Feb 20. doi:10.3390/v13020321
18. Zozaya-Valdés E, Wong SQ, Raleigh J, et al. Detection of cell-free microbial DNA using a contaminant-controlled analysis framework. *Genome Biol*. 2021;22(1):187. Published 2021 Jun 23. doi:10.1186/s13059-021-02401-3
19. Ricci V, Carcione D, Messina S, Colombo GI, D'Alessandra Y. Circulating 16S RNA in Biofluids: Extracellular Vesicles as Mirrors of Human Microbiome?. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23):8959. Published 2020 Nov 25. doi:10.3390/ijms21238959
20. Chronopoulos A, Kalluri R. Emerging role of bacterial extracellular vesicles in cancer. *Oncogene*. 2020;39(46):6951-6960. doi:10.1038/s41388-020-01509-3
21. Raеisi J, Oloomi M, Zolfaghari M, Siadat SD, Zargar M, Pourramezan Z. Bacterial DNA Detection in the Blood of Healthy Subjects. *Iran Biomed J*. 2022;26(3):230-239. Published 2022 May 1. doi:10.52547/ibj.26.3.230

22. Tan CCS, Ko KKK, Chen H, et al. No evidence for a common blood microbiome based on a population study of 9, 770 healthy humans. *Nat Microbiol.* 2023;8(5):973-985. doi:10.1038/s41564-023-01350-w
23. Scarsella E, Meineri G, Sandri M, Ganz HH, Stefanon B. Characterization of the Blood Microbiome and Comparison with the Fecal Microbiome in Healthy Dogs and Dogs with Gastrointestinal Disease. *Vet Sci.* 2023;10(4):277. Published 2023 Apr 5. doi:10.3390/vetsci10040277
24. Jagare L, Rozenberga M, Silamikelis I, et al. Metatranscriptome analysis of blood in healthy individuals and irritable bowel syndrome patients. *J Med Microbiol.* 2023;72(6):10.1099/jmm.0.001719. doi:10.1099/jmm.0.001719
25. Whittle E, Leonard MO, Harrison R, Gant TW, Tonge DP. Multi-Method Characterization of the Human Circulating Microbiome. *Front Microbiol.* 2019;9:3266. Published 2019 Jan 17. doi:10.3389/fmicb.2018.03266
26. Jiménez E, Fernández L, Marín ML, et al. Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. *Curr Microbiol.* 2005;51(4):270-274. doi:10.1007/s00284-005-0020-3
27. Romano-Keeler J, Weitkamp JH. Maternal influences on fetal microbial colonization and immune development. *Pediatr Res.* 2015;77(1-2):189-195. doi:10.1038/pr.2014.163
28. Vasudevan D, Ramakrishnan A, Velmurugan G. Exploring the diversity of blood microbiome during liver diseases: Unveiling Novel diagnostic and therapeutic Avenues. *Heliyon.* 2023;9(11):e21662. Published 2023 Oct 30. doi:10.1016/j.heliyon.2023.e21662
29. Lawrence G, Midtved I, Samuelsen SO, Kristoffersen AK, Enersen M, Håheim LL. The blood microbiome and its association to cardiovascular disease mortality: case-cohort study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2022;22(1):344. Published 2022 Jul 31. doi:10.1186/s12872-022-02791-7
30. Ullah Goraya M, Li R, Gu L, Deng H, Wang G. Blood Stream Microbiota Dysbiosis Establishing New Research Standards in Cardio-Metabolic Diseases, A Meta-Analysis Study. *Microorganisms.* 2023;11(3):777. Published 2023 Mar 17. doi:10.3390/microorganisms11030777
31. Yuan X, Yang X, Xu Z et al. The profile of blood microbiome in new-onset type 1 diabetes children. *iScience.* 2024. 27(7): 110252. doi:10.1016/j.isci.2024.110252
32. Velmurugan G, Dinakaran V, Rajendhran J, Swaminathan K. Blood Microbiota and Circulating Microbial Metabolites in Diabetes and Cardiovascular Disease. *Trends Endocrinol Metab.* 2020;31(11):835-847. doi:10.1016/j.tem.2020.01.013
33. Yang D, Wang X, Zhou X, et al. Blood microbiota diversity determines response of advanced colorectal cancer to chemotherapy combined with adoptive T cell immunotherapy. *Oncoimmunology.* 2021;10(1):1976953. Published 2021 Sep 27. doi:10.1080/2162402X.2021.1976953
34. Markova, N. Blood Microbiota and Cancer: Cell Wall-Deficient L-Forms of Bacteria and Fungi as Cancer-Promoting Environment. *Journal of Biosciences and Medicines,* 2022; 10, 148-159. doi: 10.4236/jbm.2022.109011.

BÖLÜM B1

PROBİYOTİKLER VE PREBİYOTİKLER

Meltem Yalınay

Günümüzde sağlıklı yaşam, beslenme ve tıbbi tedavilere katkıda bulunabilmesi için destek ürünlerine ilgi ve farkındalığın çok arttığını görmekteyiz. Probiyotikler, prebiyotikler, bunları içeren çeşitli fonksiyonel gıdalar tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Probiyotik, prebiyotikler ve sinbiyotik ürünlerin sağlık koşuluna katkıları, yapılan binlerce araştırma ile de her geçen gün daha çok aydınlatılmaktadır. Bunların yanı sıra bu güncel alan, probiyotik bakterilerin canlılığını kaybetmesi durumunda paraprobiyotikler ve probiyotik bakterilerin metabolizmaları sonucu ulaşılan etkinin ortaya konulabilmesine ilişkin postbiyotik kavramları ile de daha kapsamlı bir boyuta ulaşmıştır. Psikobiyotik tanımı ise bağırsak beyin eksenine dikkate alındığında, kommensal bağırsak bakterileri ile etkileşime girerek mental sağlık katkısı oluşturan canlı probiyotik bakteriler için kullanılmaktadır.

Eski Asur dilinden gelen yoğurt için kullanılan “lebeny” sözcüğü yaşam için anlamına gelmektedir. Probiyotik sözcüğü de Yunanca pro: için, bios: yaşam “yaşam için” kelimelerinden oluşmuştur. Genel olarak probiyotikler dost bakteriler, iyi bakteriler olarak bilinir. Probiyotikler Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization-WHO) ve Gıda Tarım Organizasyonu (Food and Agriculture Organization-FAO) tarafından “yeterli miktarlarda alındığı zaman konakta sağlık yararı oluşturan canlı mikroorganizmalar“ olarak tanımlanır.¹ Probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotik kavramları yapılan sayısız araştırma ile bakteriyel birlikteliğin insan sağlığına faydalı etkileri ile ortaya konmasını tanımlamaktadır.^{2,5} İdeal bir probiyotik fizyolojik ve genetik olarak tanımlanmalı, alındıktan sonra bağırsağa canlı olarak ulaşmalıdır.

Konakta yararlı bakterilerin çoğu laktik asit bakterileridir (LAB) ve yoğurt, fermente süt ürünleri veya diğer fermente ürünlerde günlük hayatımızda tüketilmektedir.⁶ LAB'nin bağışıklık sistemi üzerine birçok etkisi olduğu bilinmektedir ve “genel olarak güvenilir - generally recognized as safe (GRAS)” tanımlanması gerekmektedir. LAB grubunda genellikle laktobasiller, laktokoklar ve streptokoklar bulunmakla birlikte bağırsaklarımızdaki tek yararlı bakteriler bunlar değildir. *Bifidobacterium* cinsleri^{6,7} ve *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Escherichia* gibi diğer bakteriyel cinsler ve mayalardan *Saccharomyces boulardii*⁸ de bunlar içinde yer almaktadır.

En meşhur LAB'lerinin güvenli kullanımla ilgili oldukça eski bir hikâyeleri vardır.⁹ 1907'de Rus mikrobiyolog Elie Metchnikoff fermente süt ürünlerindeki canlı mikropların düzenli tüketilmesinin sağlığa katkısını ve uzun yaşamla ilişkili olabileceğini öne sürmüştür.^{9,10} Fermente sütü bol miktarda tüketen uzun yaşayan Bulgar köylüleri gibi kolonik mikroflorayı bu şekilde modifiye

Kaynaklar

1. Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization. Health and nutritional properties of probiotics in food, including powder milk with live lactic acid bacteria. World Health Organization Web site. http://www.who.int/foodsafety/publications/fs_management/en/probiotics.pdf.
2. Markowiak P, Slizewska K. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients*. 2017; 9(1021):1-30. doi: 10.3390/nu9091021.
3. Parvez S, Malik KA, Ah Kang S, Kim HY. Probiotics and their fermented food products are beneficial for health, *J. Appl. Microbiol.* 2006; 100 (6), 1171-1185.
4. Isolauri E., Kirjavainen P.V., Salminen S., Probiotics: a role in the treatment of intestinal infection and inflammation?, *Gut*. 2002; 50 (Suppl III), 54-59.
5. Madsen KL. The use of probiotics in gastrointestinal disease, *Can. J. Gastroenterol.* 2001; 15; 817-822.
6. Reuter G. The *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* microflora of the human intestine: composition and succession, *Curr. Issues Intest. Microbiol.* 2001; 2: 43-53.
7. Katz JA and Fiocchi C. Probiotic therapy of IBD, *Inflamm. Bowel Dis.* 2001; 2: 106-111.
8. Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, Testoni PA. *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease, *Dig. Dis. Sci.* 2000; 45: 1462-1464.
9. Metchnikoff E. Sur la flore du corps humain. *Manchester Lit Philos Soc.* 1901; 45: 1-38.
10. Metchnikoff E, Mitchell PC, editors. *Essais Optimistes*. London: Heinemann; 1907
11. Van de Water J, Keen CL, Gershwin ME. The influence of chronic yogurt consumption on immunity, *J. Nutr.* 1999; 129 (7 Suppl): 1492S-5S.
12. Johnson IT. New food components and gastrointestinal health, *Proc. Nutr. Soc.* 2001; 60(4): 481-488.
13. Reyed MR. Probiotics: A New Strategies for Prevention and Therapy of Diarrhea Disease, *J. Appl. Sci. Res.* 2007; 3(4): 291-299.
14. Leblanc J, Fliss I, Matar C, Induction of a humoral immune response following an *Escherichia coli* O157:H7 infection with an immunomodulatory peptidic fraction derived from *Lactobacillus helveticus*-fermented milk. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2004; 11(6): 1171-1181.
15. Havenaar R, Huis in't Veld JHJ. Probiotics: A general view. In: Wood BJB, editor. *The Lactic Acid Bacteria in Health and Disease*. London: Elsevier Applied Science; 1992; pp. 151-170.
16. Hill C, Guarner F, Rei G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2014; 11:506-514. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66.
17. Wilkins T, Sequoia J. Probiotics for Gastrointestinal Conditions: A Summary of the Evidence. *Am Fam Physician*. 2017;96(3):170-178.
18. Anbari K, Firouzi M, Abbaszadeh S. Probiotics and gastrointestinal diseases: A promising complementary medicine resource for treatment of gastrointestinal disorders and diseases. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*. 2019; 7 (3): 193-199.
19. Markowiak P, Slizewska K. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients*. 2017; 9(1021):1-30. doi: 10.3390/nu9091021.
20. Gibson RG, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: Introducing the concept of prebiotics. *The Journal of Nutrition*. 1995; 125:1401-1412. DOI: 10.1093/jn/125.6.1401.
21. Gibson GR, Probert HM, van Loo J, Rastall RA, Roberfroid M. Dietary modulation of the human colonic microbiota: Updating the concept of the prebiotics. *Nutrition Research Reviews*. 2004;17:259-275. doi: 10.1079/NRR200479.
22. Food and Agriculture Organization. *FAO Technical Meeting on Prebiotics: Food Quality and Standards Service (AGNS)*, Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). Rome, Italy: FAO Technical Meeting Report; FAO. 2007; pp. 15-16.
23. Skalkam ML, Wiese M, Nielsen DS, van Zanten G. In Vitro Screening and Evaluation of Synbiotics. Copenhagen, Denmark: University of Copenhagen; 2016; (Chapter 33). pp. 477-486.
24. Cencic A, Chingwaru W. The role of functional foods, nutraceuticals, and food supplements in intestinal health. *Nutrients*. 2010; 2:611-625. doi:10.3390/nu2060611.

25. Amara AA, Shibl A. Role of probiotics in health improvement, infection control and disease treatment and management. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2015;23:107-114. DOI: 10.1016/j.jsps.2013.07.001.
26. Wegh CAM, Geerlings SY, Knol J, Roeselers G, Belzer C. Postbiotics and Their Potential Applications in Early Life Nutrition and Beyond. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(19). pii: E4673. doi: 10.3390/ijms20194673.
27. Taverniti V, Guglielmetti S. The immunomodulatory properties of probiotic microorganisms beyond their viability (ghost probiotics: proposal of paraprobiotic concept). *Genes Nutr*. 2011;6(3):261-74. doi: 10.1007/s12263-011-0218-x.
28. Geraldo BMC, Batalha MN, Milhan NVM, Rossoni RD, Scorzoni L, Anbinder AL. Heat-killed *Lactobacillus reuteri* and cell-free culture supernatant have similar effects to viable probiotics during interaction with *Porphyromonas gingivalis*. *J Periodontal Res*. 2019; doi: 10.1111/jre.12704.
29. Xiong W., Brown CT., Morowitz MJ., Banfield JF., Hettich R.L. Genome-resolved metaproteomic characterization of preterm infant gut microbiota development reveals species-specific metabolic shifts and variabilities during early life. *Microbiome*. 2017; 5: 72,
30. *EFSA Journal*, 2018; Guidance on the characterisation of microorganisms used as feed additives or as production organisms. doi: 10.2903/j.efsa.2018.5206
31. Amara AA, Shibl A. Role of probiotics in health improvement, infection control and disease treatment and management. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2015; 23:107-114. DOI: 10.1016/j.jsps.2013.07.001
32. O'Toole PW, Marchesi JR, Hill C. Next-generation probiotics: The spectrum from probiotics to live biotherapeutics. *Nature Microbiology*. 2017; 2:1-6 (article number: 17057). DOI: 10.1038/nmicrobiol.2017.57.
33. Gaggia F, Mattarelli P, Biavati B. Probiotics and prebiotics in animal feeding for safe food production. *International Journal of Food Microbiology*. 2010; 141:S15-S28. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2010.02.031
34. Yalınay Çırak M. Functional Dairy Products and Probiotics in Infection Diseases. Development and Manufacture of Yogurt and Other Functional Dairy Products. Chapter 14, Page 391-411, Taylor and Francis Group, LLC, USA, ISBN: 978-1-4200-8207-4, 2010.
35. Vandenberg PA. Lactic acid bacteria, their metabolic products and interference with microbial growth. *FEMS Microbiology Reviews*. 1993; 12:221-238. doi: 10.1111/j.1574- 6976.1993.tb00020.x
36. Guillot JF. Probiotic feed additives. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 2003; 26:52-55. doi: 10.1046/J.1365-2885.26
37. Isolauri E, Sutas Y, Kankaanpää P, Arvilommi H, Salminen S. Probiotics: Effects on immunity. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2001; 73:444-450. doi: 10.1093/ajcn/73.2.444s
38. Brandao RL, Castro IM, Bambirra EA, Amaral SC, Fietto LG, Tropaia MJM. Intracellular signal triggered by cholera toxin in *Saccharomyces boulardii* and *Saccharomyces cerevisiae*. *Applied and Environmental Microbiology*. 1998; 64:564-568
39. Schachtsiek M, Hammes WP, Hertel C. Characterization of *Lactobacillus coryniformis* DSM 20001T surface protein CPF mediating coaggregation with and aggregation among pathogens. *Applied and Environmental Microbiology*. 2004; 70:7078-7085. doi: 10.1128/AEM.70.12.7078-7085.2004
40. Oelschlaeger A. Mechanisms of probiotic actions—A review. *International Journal of Medical Microbiology*. 2010; 300:57-62. doi: 10.1016/j.ijmm.2009.08.005
41. Sniffen JC, McFarland LV, Evans CT, Goldstein EJC. Choosing an appropriate probiotic product for your patient: An evidence-based practical guide. *PLoS One*. 2018; 13(12):e0209205. doi: 10.1371/journal.pone.0209205.
42. Morris G, Fernandes BS, Puri BK, Walker AJ, Carvalho AF, Berk M, Aust NZ J. Leaky brain in neurological and psychiatric disorders: Drivers and consequences. *Psychiatry*. 2018; 52(10):924-948. doi: 10.1177/0004867418796955.
43. Oliveira G, González-Molero I. An update on probiotics, prebiotics and symbiotics in clinical nutrition. *Endocrinología y Nutrición*. 2016; 63(9): 482-494. doi: 10.1016/j.endoen.2016.10.011
44. Floch MH, Walker WA, Sanders ME, Nieuwdorp M, Kim AS, Brenner DA, et al. Recommendations for probiotic use-2015update: Proceedings and consensus opinion. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2015; 49 (Suppl. 1):S69-S73. doi: 10.1016/j.iccn.2010.07.001
45. McFarland LV. Probiotics for the primary and secondary prevention of *C. difficile* infections: A meta-analysis and systematic review. *Antibiotics*. 2015; 4:160-178. DOI: 10.3390/antibiotics4020160
46. Yang Y., Pei J., Qin Z., Wei L. Efficacy of probiotics to prevent and/or alleviate childhood rotavirus infections. *Journal of Functional Foods*. 2019; 90-99, doi.org/10.1016/j.jff.2018.10.036
47. Guslandi M. Role of probiotics in Crohn's disease and in pouchitis. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2015; 49(1): S46-S59. doi: 10.1097/MCG.0000000000000351.

48. Chibbar R, Dieleman LA. Probiotics in the management of ulcerative colitis. *J. Clin. Gastroenterology*. 2015; 49(1):S50-S55. doi: 10.1097/MCG.0000000000000368
49. Domingo JJS. Review of the role of probiotics in gastrointestinal diseases in adults. *Gastroenterología y Hepatología*. 2017; 40(6):417-429. doi: 10.1016/j.gastre.2016.12.001
50. Tong JL, Ran ZH, Shen J, Zhang CX, Xiao SD. Meta-analysis: The effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2007; 25:155-168. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03179.x
51. Chávez-Tapia NC, González- Rodríguez L, Jeong MS, López-Ramírez Y, Barbero-Becerra V, Juárez-Hernández E, et al. Current evidence on the use of probiotics in liver diseases. *Journal of Functional Foods*. 2015; 17:137-151. doi: 10.1016/j.jff.2015.05.009.
52. Xu RY, Wan YP, Fang QY, Lu W, Cai W. Supplementation with probiotics modifies gut flora and attenuates liver fat accumulation in rat nonalcoholic fatty liver disease model. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. 2012; 50(1):72-77. doi: 10.3164/jcfn.11-38
53. Lee DK, Kang JY, Shin HS, Park IH, Ha NJ. Antiviral activity of *Bifidobacterium adolescentis* SPM0212 against hepatitis B virus. *Archives of Pharmacal Research*. 2013; 36(12): 1525-1532. doi: 10.1007/s12272-013-0141-3.
54. Zhang W, Gu Y, Chen Y, Deng H, Chen L, Che S, et al. Intestinal flora imbalance results in altered bacterial translocation and liver function in rats with experimental cirrhosis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2010; 22(12):1481-1486. doi: 10.1097/MEG.0b013e32833eb8b0.
55. Waigankar SS, Patel V. Role of probiotics in urogenital healthcare. *Journal of Midlife Health*. 2011; 2:5-10. doi: 10.4103/0976-7800.83253
56. Petricevic L, Domig K, Nierscher F, Sandhofer M, Fidesser M, Krondorfer I, et al. Characterisation of the vaginal *Lactobacillus* microbiota associated with preterm delivery. *Scientific Reports*. 2014; 4:1-6 (article number: 5136). doi: 10.1038/srep05136.
57. Commane D, Hughes R, Shortt C, Rowland I. The potential mechanisms involved in the anti-carcinogenic action of probiotics. *Mutation Research*. 2005; 591:276-289. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2005.02.027.
58. Reid G, Bruce A. Probiotics to prevent urinary tract infections: The rationale and evidence. *World Journal of Urology*. 2006; 24:28-32. doi: 10.1007/s00345-005-0043-1.
59. Pierro FD, Polzonetti V, Patrone V, Morelli L. Microbiological Assessment of the Quality of Some Commercial Products Marketed as *Lactobacillus crispatus*-Containing Probiotic Dietary Supplements. *Microorganisms*. 2019;3;7(11). pii: E524. doi: 10.3390/microorganisms7110524.
60. Homayouni A, Payahoo L, Azizi A. Effects of probiotics on lipid profile: A review. *American Journal of Food Technology*. 2012; 7(5):251-265. doi: 10.3923/ajft.2012.251.265.
61. Ooi LG, Liong MT. Cholesterol- lowering effects of probiotics and prebiotics: A review of *in vivo* and *in vitro* findings. *International Journal of Molecular Sciences*. 2010;11: 2499-2522. doi: 10.3390/ijms11062499.
62. Ranjbar F, Akbarzadeh F, Homayouni A. Probiotics usage in heart disease and psychiatry, chapter 61, in book: *Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics Bioactive Foods in Health Promotion: Probiotics and Prebiotics*, Edited by R. Ross Watson and V. R. Preedy. Elsevier Inc., Academic Press, London, UK, 2016; pp.807-811.
63. Marini G, Sitzia E, Panatta ML, De Vincentiis GC. Pilot study to explore the prophylactic efficacy of oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12 in preventing recurrent pharyngo-tonsillar episodes in pediatric patients. *Int J Gen Med*. 2019; 12:213-217. doi: 10.2147/IJGM.S168209.
64. Burton J, Drummond B, Chilcott C, Tagg J, Thomson W, Hale J, et al. Influence of the probiotic *Streptococcus salivarius* strain M18 on indices of dental health in children: A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Medical Microbiology*. 2013; 62:875-884. doi: 10.1099/jmm.0.056663-0.
65. Zupancic K, Kriksic V, Kovacevic I, Kovacevic D. Influence of Oral Probiotic *Streptococcus salivarius* K12 on Ear and Oral Cavity Health in Humans: Systematic Review. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2017; 9(2):102-110. doi: 10.1007/s12602-017-9261-2.
66. Bowen DM. Probiotics and oral health. *Journal of Dental Hygiene*. 2013; 87:5-9.
67. Vonk RJ, Reckman GA, Harmsen HJ, Priebe MG. Probiotics and lactose intolerance. In: Rigobelo EC, editor. *Probiotics*. Rijeka, Croatia: InTech; 2012; doi: 10.5772/51424.
68. Pandey KR, Naik SR, Vakil BV. Probiotics, prebiotics and synbiotics—A review. *Journal of Food Science and Technology*. 2015; 52(12):7577-7587. doi: 10.1007/s13197-015-1921-1.

69. Tufarelli V, Laudadio V. An overview on the functional food concept: Prospectives and applied researches in probiotics, prebiotics and synbiotics. *Journal of Experimental Biology and Agricultural Sciences*. 2016; 4:274-278. doi: 10.18006/2016.4(3S).273.278.
70. Okusaeva K, Fitzgerald GF, Sinderen D. Carbohydrate metabolism in bifidobacteria. *Genes & Nutrition*. 2011; 6:285-306. doi: 10.1007/s12263-010-0206-6.
71. Cencic A, Chingwaru W. The role of functional foods, nutraceuticals, and food supplements in intestinal health. *Nutrients*. 2010; 2(6):611-625. doi: 10.3390/nu2060611.
72. Lindsay JO, Whelan K, Stagg AJ, Gobin P, HO A-H, Rayment N, et al. Clinical, microbiological, and immunological effects of fructooligosaccharide in patients with Crohn's disease. *Gut*. 2006; 55(3):348-355. doi: 10.1136/gut.2005.074971.
73. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. *Nature*. 2007; 449(7164):804-10.

BÖLÜM B2

METABOLİK SENDROM TEDAVİSİNDE PROBİYOTİKLER

Gökhan Güngör

Metabolik Sendrom ve Tam Kriterleri

Metabolik Sendrom, genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle oluşan, artmış insülin direnci, glukoz intoleransı veya diyabetes mellitus, artmış bel çevresi, obezite, dislipidemi, hipertansiyon ile karakterize bir klinik sendromdur ve prevalansı giderek artmaktadır. Tüm dünyada obezitenin yaygınlığı küresel olarak endişe verici boyutlara ulaşmış ve beraberinde metabolik sendrom komponentleri gizli bir pandemi niteliği kazanmıştır.

Kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylar, kronik böbrek hastalığı, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, bununla ilişkili karaciğer sirozu, periferik arter hastalıkları gibi sekonder sistemik bozuklukların da eklenebileceği göz önüne alındığında dünyadaki önemli global sağlık sorunlarından birisidir.

Metabolik sendrom prevalansı erişkinlerde ortalama %22 olarak bildirilmekte ve prevalans yaş ile artmaktadır. Popüler beslenme alışkanlıkları ve sedanter yaşam tarzının yerleşmesiyle tüm dünyada prevalansının giderek artacağı tahmin edilmektedir. Ülkemizde metabolik sendrom görülme sıklığı, erkeklerde %28, kadınlarda ise %40 gibi oldukça yüksek değerlerdedir.¹ İlginç olarak, Metabolik Sendromun insülin direnci, glukoz intoleransı veya diyabetes mellitus, artmış bel çevresi, obezite, dislipidemi, hipertansiyon gibi her bir komponentindeki prevalans artışları bir diğerini tetiklemekte ve prevalansını artırmaktadır. Bunlara rağmen azından değiştirilebilir risk faktörlerini azaltılmasıyla Metabolik Sendrom geri döndürülebilir, ötelenebilir ve hatta önlenilebilir bir durumdur.

Dünya Sağlık Örgütü, National Cholesterol Education Program (NCEP), Adult Treatment Panel III (ATP III)-2001 ve Uluslararası Diyabet Federasyonu tarafından belirlenen Metabolik Sendrom kriteri Tablo 1’de verilmiştir. Kriterler arası bazı farklılıklar olsa da temelde ele alınan komponentler ve parametreler birbirine benzemektedir.

lamatuar biyobelirteçleri olumlu yönde iyileştirebilmektedir. Ancak bazıları da beklenildiği kadar olumlu bir etki göstermemektedir³¹.

Daha da önemlisi, metabolik sendromun birden çok metabolik komponenti içermesi onu karmaşık hâle getirmektedir. Ayrıca probiyotik çalışmalarındaki heterojenlik ile birlikte Metabolik sendromdaki bu hasta çeşitliliği de göz önüne alınırsa hangi hasta grubuna hangi probiyotiğin ne kadar dozda standardize edileceği ve ne kadar süre verileceği belirsizdir. Bu nedenlerle, probiyotiklerin metabolik sendromda kullanılabilirliği umut verici olmakla birlikte, rutin önerilere geçmesi zaman alacak gibi görünmektedir.

Dolayısıyla, şu ana kadarki bilgiler ışığında, metabolik sendromda probiyotiklerin tek başına kullanımları klinik olarak anlamlı değildir ancak sağlıklı bir yaşam tarzı, diyet ve egzersiz önerileri, diğer ilaç tedavileri ile birlikte kombine kullanılması klinik olarak yarar sağlayabilir. İleride prebiyotik, probiyotik ve sinbiyotik kombinasyonlarının birlikte kullanımları daha umut verici sonuçlar doğurabilir.

Kaynaklar

1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Metabolik Sendrom Klavuzu, 2009.
2. Turnbaugh, P.J.; Ley, R.E.; Hamady, M.; Fraser-Liggett, C.M.; Knight, R.; Gordon, J.I. The human microbiome project. *Nature* 2007, 449, 804-810.
3. Turnbaugh, P.J.; Hamady, M.; Yatsunenko, T.; Cantarel, B.L.; Duncan, A.; Ley, R.E.; Sogin, M.L.; Jones, W.J.; Roe, B.A.; Affourtit, J.P.; et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009, 457, 480-484.
4. Bäckhed, F.; Ding, H.; Wang, T.; Hooper, L.V.; Koh, G.Y.; Nagy, A.; Semenkovich, C.F.; Gordon, J.I. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004, 101, 15718-15723.
5. Bäckhed, F.; Manchester, J.K.; Semenkovich, C.F.; Gordon, J.I. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2007, 104, 979-984.
6. Plovier, H.; Cani, P.D. Microbial Impact on Host Metabolism: Opportunities for Novel Treatments of Nutritional Disorders? *Microbiol. Spectr.* 2017, 3, 131-148.
7. FAO/WHO. Working Group Report on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food London, Ontario, Canada. 2002.
8. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Lochs H, Hale LP. Spatial organization of bacterial flora in normal and inflamed intestine: a fluorescence in situ hybridization study in mice. *World J Gastroenterol.* 2005 Feb; 11(8): 1131-40.
9. Didari T, Solki S, Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. A systematic review of the safety of probiotics. *Expert Opin Drug Saf.* 2014 Feb;13(2):227-39.
10. Fijan S. Microorganisms with claimed probiotic properties: an overview of recent literature. *Int J Environ Res Public Health.* 2014 May; 11(5): 4745-67.
11. Pithva S, Ambalam PM, Rajiv B. Potential of Probiotic Lactobacillus Strains as Food Additives. *Food Additive*; 2012.
12. Leber, B.; Tripolt, N.J.; Blattl, D.; Eder, M.; Wascher, T.C.; Pieber, T.R.; Stauber, R.; Sourij, H.; Oettl, K.; Stadlbauer, V. The influence of probiotic supplementation on gut permeability in patients with metabolic syndrome: An open label, randomized pilot study. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2012, 66, 1110-1115.
13. Tripolt, N.J.; Leber, B.; Blattl, D.; Eder, M.; Wonisch, W.; Scharnagl, H.; Stojakovic, T.; Obermayer-Pietsch, B.; Wascher, T.C.; Pieber, T.R.; et al. Short communication: Effect of supplementation with Lactobacillus casei Shirota on insulin sensitivity, β -cell function, and markers of endothelial function and inflammation in subjects with metabolic syndrome—A pilot study. *J. Dairy Sci.* 2013, 96, 89-95.
14. Stadlbauer, V.; Leber, B.; Lemesch, S.; Trajanoski, S.; Bashir, M.; Horvath, A.; Tawdrous, M.; Stojakovic, T.; Fauler, G.; Fickert, P.; et al. Lactobacillus casei Shirota supplementation does not restore gut microbiota composition and gut barrier in metabolic syndrome: A randomized pilot study. *PLoS ONE* 2015, 10, e0141399.
15. Sharafedinov, K.K.; Plotnikova, O.A.; Alexeeva, R.I.; Sentsova, T.B.; Songisepp, E.; Stsepetova, J.; Smidt, I.; Miksaar, M. Hypocaloric diet supplemented with probiotic cheese improves body mass index and blood pressure indices of obese hypertensive patients—A randomized double-blind placebo-controlled pilot study. *Nutr. J.* 2013, 12, 138.

16. Barreto, F.M.; Colado Simão, A.N.; Morimoto, H.K.; Batisti Lozovoy, M.A.; Dichi, I.; Helena da Silva Miglioranza, L. Beneficial effects of *Lactobacillus plantarum* on glycemia and homocysteine levels in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Nutrition* 2014, 30, 939-942.
17. Bernini, L.J.; Simão, A.N.; Alfieri, D.F.; Lozovoy, M.A.; Mari, N.L.; de Souza, C.H.; Dichi, I.; Costa, G.N. Beneficial effects of *Bifidobacterium lactis* on lipid profile and cytokines in patients with metabolic syndrome: A randomized trial. Effects of probiotics on metabolic syndrome. *Nutrition* 2016, 32, 716-719.
18. Rezazadeh, L.; Gargari, B.P.; Jafarabadi, M.A.; Alipour, B. Effects of probiotic yogurt on glycemic indexes and endothelial dysfunction markers in patients with metabolic syndrome. *Nutrition* 2019, 62, 162-168.
19. Szulinska, M.; Łoniewski, I.; van Hemert, S.; Sobieska, M.; Bogdański, P. Dose-Dependent Effects of Multispecies Probiotic Supplementation on the Lipopolysaccharide (LPS) Level and Cardiometabolic Profile in Obese Postmenopausal Women: A 12-Week Randomized Clinical Trial. *Nutrients* 2018, 10, 773.
20. Ardehshirlarijani, E.; Tabatabaei-Malazy, O.; Mohseni, S.; Qorbani, M.; Larijani, B.; Baradar Jalili, R. Effect of probiotics supplementation on glucose and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized trials. *DARU* 2019, 27, 827-837.
21. Zheng HJ, Guo J, Jia Q, Huang YS, Huang WJ, Zhang W, Zhang F, Liu WJ, Wang Y. The effect of probiotic and synbiotic supplementation on biomarkers of inflammation and oxidative stress in diabetic patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res.* 2019 Apr;142:303-313.
22. Dong, Y.; Xu, M.; Chen, L.; Bhochhibhoya, A. Probiotic Foods and Supplements Interventions for Metabolic Syndromes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Recent Clinical Trials. *Ann. Nutr. Metab.* 2019, 74, 224-241.
23. Corb Aron RA, Abid A, Vesa CM, Nechifor AC, Behl T, Ghitea TC, Munteanu MA, Fratila O, Andronie-Cioara FL, Toma MM, Bungau S. Recognizing the Benefits of Pre-/Probiotics in Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes Mellitus Considering the Influence of *Akkermansia muciniphila* as a Key Gut Bacterium. *Microorganisms.* 2021 Mar 17;9(3):618.
24. Depommier C, Everard A, Druart C, Plovier H, Van Hul M, Vieira-Silva S, Falony G, Raes J, Maiter D, Delzenne NM, de Barse M, Loumaye A, Hermans MP, Thissen JP, de Vos WM, Cani PD. Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. *Nat Med.* 2019 Jul;25(7):1096-1103.
25. Anhe F.F., Roy D., Pilon G., Dudonné S., Matamoros S., Varin T.V., Garofalo C., Moine Q., Desjardins Y., Levy E., et al. A polyphenol-rich cranberry extract protects from diet-induced obesity, insulin resistance and intestinal inflammation in association with increased *Akkermansia* spp. population in the gut microbiota of mice. *Gut.* 2015;64:872-883.
26. Roopchand D.E., Carmody R.N., Kuhn P., Moskal K., Rojas-Silva P., Turnbaugh P.J., Raskin I. Dietary Polyphenols Promote Growth of the Gut Bacterium *Akkermansia muciniphila* and Attenuate High-Fat Diet-Induced Metabolic Syndrome. *Diabetes.* 2015;64:2847-2858.
27. Baldwin J., Collins B., Wolf P.G., Martinez K., Shen W., Chuang C.C., Zhong W., Cooney P., Cockrell C., Chang E., et al. Table grape consumption reduces adiposity and markers of hepatic lipogenesis and alters gut microbiota in butter fat-fed mice. *J. Nutr. Biochem.* 2016;27:123-135.
28. Atia A., Gomaa A., Fliss I., Beyssac E., Garrait G., Subirade M. A prebiotic matrix for encapsulation of probiotics: Physicochemical and microbiological study. *J. Microencapsul.* 2016;33:89-101.
29. Chen T, Wang J, Liu Z, Gao F. Effect of supplementation with probiotics or synbiotics on cardiovascular risk factors in patients with metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024 Jan 8;14:1282699.
30. Luzzi A, Briata IM, Di Napoli I, Giugliano S, Di Sabatino A, Rescigno M, Cena H. Prebiotics, probiotics, synbiotics and postbiotics to adolescents in metabolic syndrome. *Clin Nutr.* 2024 Jun;43(6):1433-1446. doi: 10.1016/j.clnu.2024.04.032.
31. Tenorio-Jiménez C, Martínez-Ramírez MJ, Gil Á, Gómez-Llorente C. Effects of Probiotics on Metabolic Syndrome: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *Nutrients.* 2020 Jan 1;12(1). pii: E124.

BÖLÜM B3

NÖROİNFLAMASYON VE MİKROBİYOTA

Meltem Yalınay

İnsan mikrobiyotası özellikle bağırsak mikrobiyotasının içeriği ve mikrobiyomun filogenetik dağılımı insan sağlığı üzerindeki etkilerinden dolayı gün geçtikçe daha çok dikkat çekmektedir. Bağırsak mikrobiyotası normal fizyolojiyi veya hastalıklara duyarlılığı, metabolik, immünolojik aktivite ve konak ilişkileri üzerinden oluşturmaktadır.

Bağırsak -beyin eksenini mikrobiyota ve beyin arasındaki ilişkileri ve bu etkileşimden merkezi sinir sisteminde (MSS) ortaya çıkan sonuçları tanımlamak için kullanılmaktadır. İnsan sindirim sisteminin beyinin gelişmesindeki rolü birçok çalışmada ortaya konmuştur.

Beyin ve mikrobiyota arasındaki iletişim, epitelyal reseptör aracılı sinyal oluşumu, immün modülasyon bakteriyel metabolitlerle enterik nöronların stimülasyonunu kapsar. Mikrobiyota ve immün sistem arasındaki etkileşim, inflamazom sinyal yolağı, MSS'deki immün hücreler olan mikrogliya ve astrositler, nörogenezis, beyin-kan bariyeri, vagus siniri, mikrobiyotanın nörotransmitter yapımına etkisi, serotoninergic etki bağırsak-beyin eksenini birçok boyutuyla ortaya koymaktadır.

Gastrointestinal sistemin beyin gelişimindeki rolü bilinmektedir. Mikrobiyal türlerdeki disbiyozis, atipik immune sinyalizasyon, konak homeostazisindeki dengesizlik ve MSS hastalıklarında ilerlemeyi indüklemektedir. Kommensal mikroorganizmalar ve MSS'nin farklı komponentleri arasındaki çarpaz konuşma immün sinyalizasyonda önem taşımaktadır.

Mikrobiyota ve İmmün Sistem Arasındaki Etkileşim

MSS sıklıkla bağışıklığı ayrıcalıklı bir bölge olarak kabul edilmesine rağmen fonksiyonel lenfatik damarlar (beyni çevreleyen dural meningeal zar da bulunan) ve geçirmen beyin-kan bariyeri sinyal iletimi için bir geçit görevi görebilir ve böylece MSS'de bağışıklık hücrelerinin rolünü ortaya koymuş olur. Gliyal hücrelere ek olarak, yerleşik bağışıklık hücreleri (makrofajlar, CD8⁺ T hücreleri, Treg hücreler ve diğer CD4⁺ T yardımcı (Th) hücre alt-grupları gibi) doğuştan gelen ve/veya uyarlanabilir bağışıklık yanıtlarında aktif olarak yer alırlar.^{1, 3} Bağırsak mikrobiyotasının antijen uyarımı ve bağışıklık sinyalleme yollarının aktivasyonu yoluyla CD4⁺ T hücrelerinin farklı alt kümelerini desteklediği bildirilmiştir.

İnsan merkezi sinir sisteminin olgunlaşması ve gelişimi hem içsel hem de dışsal faktörler tarafından düzenlenir. Çoğunlukla mikroorganizma içermeyen (Germ free - GF) hayvanlardan veya

mitter salınımını ve nörolojik iletileri etkilemektedir. Nöroinflamasyon sistemik ve lokal inflamasyon süreçleri, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokin dengesizlikleri, bağırsak mikrobiyota değişiklikleri ile oldukça sıkı ilişkiler taşımaktadır.

Karmaşık etiyolojiler ve insanlarda güvenilir biyobelirteç eksikliği nedeniyle, MSS hastalıkları için etkili tedavi stratejileri büyük ilgi görmüştür. Bağırsak-beyin eksenini kavramı aktif olarak araştırılmaktadır ve birçok çalışma bağırsak mikrobiyota bileşimindeki değişikliklerin bazı klinik durumlarla ilişkili olduğunu doğrulamıştır. Mikrobiyota, bağışıklık sinyali ve MSS arasında biyolojik bir bağın varlığı, beyindeki hem nörolojik hem de immünolojik aktivitelerin ya doğrudan mikrobiyal metabolitler tarafından ya da dolaylı olarak mikrobiyotadan türetilmiş sistemik sinyallerle belirlenebileceğini gösterir. Terapötik modülatörlerin uygulamaları, depresyon gibi çeşitli duygudurum bozukluklarında umut verici sonuçlar vermiştir. Bununla birlikte, bağırsak-beyin ekseninin ayrıntıları hâlâ belirsiz olduğundan, gelecekteki çalışmalar için bağırsak mikroplarının belirli patolojik koşulların ilerlemesine veya gerilemesine katkıda bulunduğu özel mekanizmaları açıklığa kavuşturmak önemlidir. Bu çalışmalar, SSS bozukluklarının erken teşhisi ve müdahalesi için, mevcut terapötik yöntemlerin yanı sıra yeni biyobelirteçlerin tanımlanması ile birlikte ileri terapötik yaklaşımlar için bir temel sağlayabilir.

Gastrointestinal sistem mikrobiyomunun beslenme, pre ve probiyotiklerle regülasyonu ve modifikasyonu beyin ilişkili hastalıkların önlenmesi ve tedavi edilmesinde önem taşımaktadır. Psikotropik tedavilerin gerçek gücü için gelecekte yapılacak çalışmalara gerek duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Chitnis T, Weiner HL. CNS inflammation and neurodegeneration. *J Clin Invest.* 2017; 127:3577-87. <https://doi.org/10.1172/JCI90609>.
2. Gjelstrup MC, et al. Subsets of activated monocytes and markers of inflammation in incipient and progressed multiple sclerosis. *Immunol Cell Biol.* 2018; 96:160-74. <https://doi.org/10.1111/imcb.1025>.
3. Yin J, Valin KL, Dixon ML, Leavenworth JW. The role of microglia and macrophages in CNS homeostasis, autoimmunity, and Cancer. *J Immunol Res.* 2017; 2017:5150678. <https://doi.org/10.1155/2017/5150678>.
4. Gareau MG, et al. Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice. *Gut.* 2011; 60:307-17. <https://doi.org/10.1136/gut.2009.202515>.
5. Foster JA, Rinaman L, Cryan JF. Stress & the gut-brain axis: regulation by the microbiome. *Neurobiology of stress.* 2017; 7:124-36. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2017.03.001>.
6. Bercik P, et al. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterol.* 2011; 141:599-609, 609 e591-593. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.04.052>.
7. Diaz Hejtz R, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011; 108:3047-52. <https://doi.org/10.1073/pnas.1010529108>.
8. Sharon G, Sampson TR, Geschwind DH, Mazmanian SK. The central nervous system and the gut microbiome. *Cell.* 2016; 167:915-32. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.10.027>.
9. Foster JA, Rinaman L, Cryan JF. Stress & the gut-brain axis: regulation by the microbiome. *Neurobiology of stress.* 2017; 7:124-36. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2017.03.001>.
10. Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat Neurosci.* 2017; 20:145-55. <https://doi.org/10.1038/nn.4476>.
11. Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, Kasper DL. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell.* 2005; 122:107-18. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.05.007>.
12. Atarashi K, et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species. *Science.* 2011; 331:337-41. <https://doi.org/10.1126/science.1198469>.
13. Ivanov II, et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell.* 2009; 139:485-98. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.09.033>.

14. Sano T, et al. An IL-23R/IL-22 circuit regulates epithelial serum amyloid a to promote local effector Th17 responses. *Cell*. 2015;163:381-93. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.08.061>.
15. Atarashi K, et al. Th17 cell induction by adhesion of microbes to intestinal epithelial cells. *Cell*. 2015;163:367-80. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.08.058>.
16. Yang Y, et al. Focused specificity of intestinal TH17 cells towards commensal bacterial antigens. *Nature*. 2014; 510:152-6. <https://doi.org/10.1038/nature13279>.
17. Goto Y, et al. Segmented filamentous bacteria antigens presented by intestinal dendritic cells drive mucosal Th17 cell differentiation. *Immunity*. 2014; 40:594-607. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.03.005>.
18. Geva-Zatorsky N, et al. Mining the human gut microbiota for immunomodulatory organisms. *Cell*. 2017; 168:928-43 e911. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.01.022>.
19. Haase S, Haghikia A, Wilck N, Muller DN, Linker RA. Impacts of microbiome metabolites on immune regulation and autoimmunity. *Immunology*. 2018; 154:230-8. <https://doi.org/10.1111/imm.12933>.
20. Cua DJ, et al. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature*. 2003;421:744-8. <https://doi.org/10.1038/nature01355>.
21. Kleiweiefeld M, Hafler DA. Regulatory T cells in autoimmune neuroinflammation. *Immunol Rev*. 2014; 259:231-44. <https://doi.org/10.1111/imr.12169>.
22. Macia L, et al. Metabolite-sensing receptors GPR43 and GPR109A facilitate dietary fibre-induced gut homeostasis through regulation of the inflammasome. *Nat Commun*. 2015; 6:6734. <https://doi.org/10.1038/ncomms7734>.
23. Smith PM, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science*. 2013; 341:569-73. <https://doi.org/10.1126/science.1241165>.
24. Singh N, et al. Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis. *Immunity*. 2014;40:128-39. <https://doi.org/10.1016/j.immuni>.
25. Arpaia N, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature*. 2013; 504:451-5. <https://doi.org/10.1038/nature12726>.
26. Furusawa Y, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature*. 2013; 504:446-50. <https://doi.org/10.1038/nature12721>.
27. Kim CH, Park J, Kim M. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids, T cells, and inflammation. *Immune network*. 2014; 14:277-88. <https://doi.org/10.4110/in.2014.14.6.277>.
28. Mucida D, et al. Reciprocal TH17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid. *Science*. 2007; 317:256-60. <https://doi.org/10.1126/science.1145697>.
29. Haghikia A, et al. Dietary fatty acids directly impact central nervous system autoimmunity via the small intestine. *Immunity*. 2016; 44:951-3. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.04.006>.
30. Ma Q, Xing C, Long W, Wang HY, Liu Q, Wang RF. Impact of **microbiota** on central nervous system and neurological diseases: the gut-brain axis. *J Neuroinflammation*. 2019; 16(1):53. doi: 10.1186/s12974-019-1434-3.
31. Macia L, et al. Metabolite-sensing receptors GPR43 and GPR109A facilitate dietary fibre-induced gut homeostasis through regulation of the inflammasome. *Nat Commun*. 2015; 6:6734. <https://doi.org/10.1038/ncomms7734>.
32. Gagliani N, Palm NW, de Zoete MR, Flavell RA. Inflammasomes and intestinal homeostasis: regulating and connecting infection, inflammation and the microbiota. *Int Immunol*. 2014; 26:495-9. <https://doi.org/10.1093/intimm/ixu066>.
33. Kaufmann FN, et al. NLRP3 inflammasome-driven pathways in depression: clinical and preclinical findings. *Brain Behav Immun*. 2017; 64:367-83. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.03.002>.
34. Young JJ, Bruno D, Pomara N. A review of the relationship between proinflammatory cytokines and major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2014; 169:15-20. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.07.032>.
35. Wong ML, et al. Inflammasome signaling affects anxiety- and depressive-like behavior and gut microbiome composition. *Mol Psychiatry*. 2016; 21:797-805. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.46>.
36. Casano AM, Peri F. Microglia: multitasking specialists of the brain. *Dev Cell*. 2015; 32:469-77. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2015.01.018>.
37. Nayak D, Roth TL, McGavern DB. Microglia development and function. *Annu Rev Immunol*. 2014; 32:367-402. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032713-120240>.
38. Prinz M, Erny D, Hagemeyer N. Ontogeny and homeostasis of CNS myeloid cells. *Nat Immunol*. 2017; 18:385-92. <https://doi.org/10.1038/ni.3703>.

39. Hong S, Dissing-Olesen L, Stevens B. New insights on the role of microglia in synaptic pruning in health and disease. *Curr Opin Neurobiol.* 2016; 36: 128-34. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2015.12.004>.
40. Schafer DP, Stevens B. Microglia function in central nervous system development and plasticity. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015; 7:a020545. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a020545>.
41. Thion MS, Garel S. On place and time: microglia in embryonic and perinatal brain development. *Curr Opin Neurobiol.* 2017; 47:121-30. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2017.10.004>.
42. Erny D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci.* 2015; 18:965-77. <https://doi.org/10.1038/nn.4030>.
43. Matcovitch-Natan O, et al. Microglia development follows a stepwise program to regulate brain homeostasis. *Science.* 2016; 353:aad8670. <https://doi.org/10.1126/science.aad8670>.
44. Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat Neurosci.* 2017; 20:145-55. <https://doi.org/10.1038/nn.4476>.
45. Sofroniew MV, Vinters HV. Astrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathol.* 2010; 119:7-35. <https://doi.org/10.1007/s00401-009-0619-8>.
46. Khakh BS, Sofroniew MV. Diversity of astrocyte functions and phenotypes in neural circuits. *Nat Neurosci.* 2015; 18:942-52. <https://doi.org/10.1038/nn.4043>.
47. Hamby ME, Sofroniew MV. Reactive astrocytes as therapeutic targets for CNS disorders. *Neurotherapeutics.* 2010; 7:494-506. <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2010.07.003>.
48. Pekny M, et al. Astrocytes: a central element in neurological diseases. *Acta Neuropathol.* 2016; 131:323-45. <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1513-1>.
49. Rothhammer V, et al. Type I interferons and microbial metabolites of tryptophan modulate astrocyte activity and central nervous system inflammation via the aryl hydrocarbon receptor. *Nat Med.* 2016; 22:586-97. <https://doi.org/10.1038/nm.4106>.
50. Wikoff WR, et al. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; 106:3698-703. <https://doi.org/10.1073/pnas.0812874106>.
51. Zelante T, et al. Tryptophan catabolites from microbiota engage aryl hydrocarbon receptor and balance mucosal reactivity via interleukin-22. *Immunity.* 2013; 39:372-85. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.08.003>.
52. Boillot A, et al. Periodontal microbiota and phospholipases: the oral infections and vascular disease epidemiology study (INVEST). *Atherosclerosis.* 2015; 242:418-23. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.07.039>.
53. Lalla E, Papapanou PN. Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases. *Nat Rev Endocrinol.* 2011; 7:738-48. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.106>.
54. Zhang J, et al. *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide induces cognitive dysfunction, mediated by neuronal inflammation via activation of the TLR4 signaling pathway in C57BL/6 mice. *J Neuroinflammation.* 2018; 15: 37. <https://doi.org/10.1186/s12974-017-1052-x>.
55. Sharon G, Sampson TR, Geschwind DH, Mazmanian SK. The central nervous system and the gut microbiome. *Cell.* 2016; 167:915-32. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.10.027>.
56. Backhed F, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe.* 2015; 17:852. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.05.012>.
57. Humann J, et al. Bacterial peptidoglycan traverses the placenta to induce fetal neuroproliferation and aberrant postnatal behavior. *Cell Host Microbe.* 2016; 19:901. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.05.017>.
58. Rolls A, et al. Toll-like receptors modulate adult hippocampal neurogenesis. *Nat Cell Biol.* 2007; 9:1081-8. <https://doi.org/10.1038/ncb1629>.
59. Dinan TG, Cryan JF. Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. *J Physiol.* 2017; 595:489-503. <https://doi.org/10.1113/JP273106>.
60. Kelly JR, Minuto C, Cryan JF, Clarke G, Dinan TG. Cross talk: the microbiota and neurodevelopmental disorders. *Front Neurosci.* 2017; 11:490. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00490>.
61. Epp JR, Silva Mera R, Kohler S, Josselyn SA, Frankland PW. Neurogenesis-mediated forgetting minimizes proactive interference. *Nat Commun.* 2016; 7:10838. <https://doi.org/10.1038/ncomms10838>.

62. Ait-Belgnaoui A, et al. Probiotic gut effect prevents the chronic psychological stress-induced brain activity abnormality in mice. *Neurogastroenterol Motility*. 2014; 26:510-20. <https://doi.org/10.1111/nmo.12295>.
63. Mohle L, et al. Ly6C(hi) monocytes provide a link between antibiotic-induced changes in gut microbiota and adult hippocampal neurogenesis. *Cell Rep*. 2016; 15:1945-56. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.04.074>.
64. Jang SE, et al. Gastrointestinal inflammation by gut microbiota disturbance induces memory impairment in mice. *Mucosal Immunol*. 2018; 11:369-79. <https://doi.org/10.1038/mi.2017.49>.
65. Bravo JA, et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108:16050-5. <https://doi.org/10.1073/pnas.1102999108>.
66. Forsythe P, Bienenstock J, Kunze WA. Vagal pathways for microbiome-brain-gut axis communication. *Adv Exp Med Biol*. 2014; 817:115-33. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0897-4_5.
67. Bonaz B, Sinniger V, Pellissier S. The Vagus nerve in the neuro-immune axis: implications in the pathology of the gastrointestinal tract. *Front Immunol*. 2017; 8:1452. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01452>.
68. Bonaz B, Sinniger V, Pellissier S. Vagus nerve stimulation: a new promising therapeutic tool in inflammatory bowel disease. *J Intern Med*. 2017; 282:46-63. <https://doi.org/10.1111/joim.12611>.
69. Travagli RA, Anselmi L. Vagal neurocircuitry and its influence on gastric motility. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016; 13:389-401. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.76>.
70. Browning KN, Travagli RA. Functional organization of presynaptic metabotropic glutamate receptors in vagal brainstem circuits. *J Neurosci*. 2007; 27:8979-88. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1105-07.2007>.
71. Browning KN, Zheng Z, Gettys TW, Travagli RA. Vagal afferent control of opioidergic effects in rat brainstem circuits. *J Physiol*. 2006; 575:761-76. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.111104>.
72. Liu LS, et al. A rat model of chronic gastric sensorimotor dysfunction resulting from transient neonatal gastric irritation. *Gastroenterol*. 2008; 134:2070-9. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.02.093>.
73. Yuan PQ, Tache Y. Abdominal surgery induced gastric ileus and activation of M1-like macrophages in the gastric myenteric plexus: prevention by central vagal activation in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2017; 313:G320-9. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00121.2017>.
74. Hu S, et al. Electroacupuncture at Zusanli (ST36) prevents intestinal barrier and remote organ dysfunction following gut ischemia through activating the cholinergic anti-inflammatory-dependent mechanism. *Evid-Based Complement Alternative Med*. 2013; 592127. <https://doi.org/10.1155/2013/592127>.
75. Wang H, et al. Electroacupuncture at Zusanli prevents severe scalds-induced gut ischemia and paralysis by activating the cholinergic pathway. *Evid-Based Complement Alternative Med*. 2015;787393. <https://doi.org/10.1155/2015/787393>.
76. Bonaz B, Bazin T, Pellissier S. The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis. *Front Neurosci*. 2018; 12:49. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00049>.
77. Gribble FM, Reimann F. Enteroendocrine cells: chemosensors in the intestinal epithelium. *Annu Rev Physiol*. 2016; 78:277-99. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-105439>.
78. Mawe GM, Hoffman JM. Serotonin signalling in the gut—functions, dysfunctions and therapeutic targets. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013; 10:473-86. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.105>.
79. Bellono NW, et al. Enterochromaffin cells are gut chemosensors that couple to sensory neural pathways. *Cell*. 2017; 170:185-98 e116. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.034>.
80. Plovier H, Cani PD. Enteroendocrine cells: metabolic relays between microbes and their host. *Endocr Dev*. 2017; 32:139-64. <https://doi.org/10.1159/000475736>.
81. Palazzo M, et al. Activation of enteroendocrine cells via TLRs induces hormone, chemokine, and defensin secretion. *J Immunol*. 2007; 178:4296-303.
82. Li Y, Hao Y, Zhu J, Owyang C. Serotonin released from intestinal enterochromaffin cells mediates luminal non-cholecystokinin-stimulated pancreatic secretion in rats. *Gastroenterology*. 2000; 118:1197-207.
83. Strader AD, Woods SC. Gastrointestinal hormones and food intake. *Gastroenterology*. 2005; 128:175-91.
84. Kaelberer MM, et al. A gut-brain neural circuit for nutrient sensory transduction. *Science*. 2018; 361 <https://doi.org/10.1126/science.aat5236>.
85. Gedela S, Sitwat B, Welch WP, Krafty RT, Sogawa Y. The effect of vagus nerve stimulator in controlling status epilepticus in children. *Seizure*. 2018; 55:66-9. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.01.010>.

86. Morris GL 3rd, et al. Evidence-based guideline update: vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2013; 81:1453-9. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a393d1>.
87. Wang HX, Wang YP. Gut Microbiota-brain Axis. *Chin Med J (Engl)*. 2016 Oct 5;129(19):2373-80. doi: 10.4103/0366-6999.190667.
88. Gao K, Mu CL, Farzi A, Zhu WY. Tryptophan Metabolism: A Link Between the Gut Microbiota and Brain. *Adv Nutr*. 2019; nmz127. doi: 10.1093/advances/nmz127.
89. Gheorghe CE, Martin JA, Manriquez FV, Dinan TG, Cryan JF, Clarke G. Focus on the essentials: tryptophan metabolism and the microbiome-gut-brain axis. *Curr Opin Pharmacol*. 2019; 48:137-145. doi: 10.1016/j.coph.2019.08.004.
90. Evrensel A, Ünsalver BÖ, Ceylan ME. Immune -Kynurenine Pathways and the Gut Microbiota-Brain Axis in Anxiety Disorders. *Adv Exp Med Biol*. 2020; 1191:155-167. doi: 10.1007/978-981-32-9705-0_10.
91. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res*. 2018; 1693(Pt B):128-133. doi: 10.1016/j.brainres.2018.03.015.
92. Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota. *J Clin Invest*. 2015; 125(3):926-38. doi: 10.1172/JCI76304.
93. Banks WA. Characteristics of compounds that cross the blood-brain barrier. *Bmc Neurol*. 2009; 9(Suppl 1):S3. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-9-S1-S3>.
94. Wolak DJ, Thorne RG. Diffusion of macromolecules in the brain: implications for drug delivery. *Mol Pharm*. 2013; 10:1492-504. <https://doi.org/10.1021/mp300495e>.
95. Bourassa MW, Alim I, Bultman SJ, Ratan RR. Butyrate, neuroepigenetics and the gut microbiome: can a high fiber diet improve brain health? *Neurosci Lett*. 2016; 625:56-63. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.02.009>.
96. Braniste V, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Science Transl Med*. 2014; 6:263ra158. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3009759>.
97. Møllgaard K, Saunders NR. The development of the human blood-brain and blood-CSF barriers. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1986; 12:337-58.
98. Whish S, et al. The inner CSF-brain barrier: developmentally controlled access to the brain via intercellular junctions. *Frontiers Neurosci*. 2015; 9:16. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00016>.
99. Leclercq S, et al. Low-dose penicillin in early life induces long-term changes in murine gut microbiota, brain cytokines and behavior. *Nature Commun*. 2017; 8:15062. <https://doi.org/10.1038/ncomms15062>.
100. Obrenovich, M.E.; Shola, D.; Schroedel, K.; Agahari, A.; Lonsdale, D. The role of trace elements, thiamine and transketolase in autism and autistic spectrum disorder. *Front. Biosci*. 2014. [CrossRef]
101. Perez-Muñoz, M.E.; Arrieta, M.-C.; Ramer-Tait, A.E.; Walter, J. A critical assessment of the “sterile womb” and “in utero colonization” hypotheses: Implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome* 2017; 5: 48. [Cross-Ref] [PubMed]
102. Bravo, J.A.; Forsythe, P.; Chew, M.V.; Escaravage, E.; Savignac, H.M.; Dinan, T.G.; Bienenstock, J.; Cryan, J.F. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2011; 108:16050-16055. [CrossRef] [PubMed]
103. Shalev, H.; Serlin, Y.; Friedman, A. Breaching the blood-brain barrier as a gate to psychiatric disorder. *Cardiovasc. Psychiatry Neurol*. 2009; 1-7. [CrossRef] [PubMed]
104. Waubant, E. Biomarkers indicative of blood-brain barrier disruption in multiple sclerosis. *Dis. Markers* 2006; 22: 235-244. [CrossRef] [PubMed]
105. Ortiz, G.G.; Pacheco-Moisés, F.P.; Macías-Islas, M.Á.; Flores-Alvarado, L.J.; Mireles-Ramírez, M.A.; González-Renovato, E.D.; Hernández-Navarro, V.E.; Sánchez-López, A.L.; Alatorre-Jiménez, M.A. Role of the blood-brain barrier in multiple sclerosis. *Arch. Med. Res*. 2014; 45: 687-697. [CrossRef] [PubMed]
106. Schneider, S.W.; Ludwig, T.; Tatenhorst, L.; Braune, S.; Oberleithner, H.; Sennner, V.; Paulus, W. Glioblastoma cells release factors that disrupt blood-brain barrier features. *Acta Neuropathol*. 2004; 107: 272-276. [CrossRef] [PubMed]
107. Kolappan, S.; Coureuil, M.; Yu, X.; Nassif, X.; Egelman, E.H.; Craig, L. Structure of the *Neisseria meningitidis* type IV pilus. *Nat. Commun*. 2016; 7: 13015. [CrossRef] [PubMed]
108. Daneman, R.; Prat, A. The blood-brain barrier. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol*. 2015, 7, a020412. [CrossRef] [PubMed]
109. Banack, S.; Caller, T.; Stommel, E. The cyanobacteria derived toxin beta-N-methylamino-L-alanine and amyotrophic lateral sclerosis. *Toxins* 2010; 2: 2837-2850. [CrossRef] [PubMed]

110. Zipser, B.D.; Johanson, C.E.; Gonzalez, L.; Berzin, T.M.; Tavares, R.; Hulette, C.M.; Vitek, M.P.; Hovanesian, V.; Stopa, E.G. Microvascular injury and blood-brain barrier leakage in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 2007; 28: 977-986. [CrossRef] [PubMed]
111. Erickson, M.A.; Banks, W.A. Blood-brain barrier dysfunction as a cause and consequence of Alzheimer's disease. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2013, 33: 1500-1513. [CrossRef] [PubMed]
112. Thu Thuy Nguyen V, Endres K. Targeting gut microbiota to alleviate neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Adv Drug Deliv Rev.* 2022;188:114418. doi: 10.1016/j.addr.2022.114418.
113. Obrenovich, M.; Rai, H.; Chittoor Mana, T.S.; Shola, D.; McCloskey, B.; Sass, C.; Levison, B. Dietary co-metabolism within the microbiota-gut-brain-endocrine metabolic interactome. *BAO Microbiol.* 2007; 2: 022.
114. Maes, M.; Kubera, M.; Leunis, J. The gut-brain barrier in major depression: Intestinal mucosal dysfunction with an increased translocation of LPS from gram negative enterobacteria (leaky gut) plays a role in the inflammatory pathophysiology of depression. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2008; 29: 117-124. [PubMed]
115. Raza, M.W.; Shad, A.; Pedler, S.J.; Karamat, K.A. Penetration and activity of antibiotics in brain abscess. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* 2005; 15: 165-167. [PubMed]
116. Mello, A.A.; Mello, M.F.; Carpenter, L.L.; Price, L.H. Update on stress and depression: The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2003; 25: 231-238. [CrossRef] [PubMed]
117. Main, B.S.; Minter, M.R. Microbial immuno-communication in neurodegenerative diseases. *Front. Neurosci.* 2017; 11: 151. [CrossRef] [PubMed]
118. Ait-Belgnaoui, A.; Durand, H.; Cartier, C.; Chaumaz, G.; Eutamene, H.; Ferrier, L.; Houdeau, J.; Bueno, L.; Theodorou, V. Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats. *Psychoneuroendocrinology* 2012, 37: 1885-1895. [CrossRef] [PubMed]
119. Hoyles, L.; Snelling, T.; Umlai, U.-K.; Nicholson, J.K.; Carding, S.R.; Glen, R.C.; McArthur, S. Microbiome-host systems interactions: Protective effects of propionate upon the blood-brain barrier. *Microbiome* 2018; 6: 55. [CrossRef] [PubMed]
120. Sarkar A, Harty S, Lehto SM, Moeller AH, Dinan TG, Dunbar RIM, Cryan JF, Burnet PWJ. The Microbiome in Psychology and Cognitive Neuroscience. *Trends Cogn Sci.* 2018; 22(7):611-636. doi: 10.1016/j.tics.2018.04.006.
121. Sarkar A, Lehto SM, Harty S, Dinan TG, Cryan JF, Burnet PWJ. Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria-Gut-Brain Signals. *Trends Neurosci.* 2016; 39(11):763-781. doi: 10.1016/j.tins.2016.09.002.
122. Dowlati, Y. et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol. Psychiatry* 2010; 67: 446-457.
123. Udina, M. et al. Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Psychiatry* 2012; 73: 1128-1138.
124. McNutt, M.D. et al. Neurobehavioral effects of interferon- α in patients with hepatitis C: symptom dimensions and responsiveness to paroxetine. *Neuropsychopharmacology* 3 2012; 7: 1444-1454.
125. Lu, Y. et al. BDNF: a key regulator for protein synthesis-dependent LTP and long-term memory? *Neurobiol. Learn. Mem.* 2008; 89: 312-323.
126. Heldt, S.A. et al. Hippocampus-specific deletion of BDNF in adult mice impairs spatial memory and extinction of aversive memories. *Mol. Psychiatry* 2007; 12, 656-670
127. Martinowich, K. and Lu, B. Interaction between BDNF and serotonin: role in mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33:73-83.
128. Tao Y, Leng SX, Zhang H. Ketogenic diet: an effective treatment approach for neurodegenerative diseases. *Curr Neuropsycharmacol.* 2022; 30. doi: 10.2174/1570159X20666220830102628.

BÖLÜM B4

DERMATOLOJİDE PROBİYOTİKLER

Pelin Eşme

Ahmet Hakan Erbil

Giriş

Vücudumuzda patojenik, fırsatçı ve kommensal mikroorganizmalar tarafından oluşturulan doğal denge “mikrobiyom” olarak adlandırılmaktadır. Patojenik bakterilerin çoğalması ya da kommensal bakterilerin azalması çeşitli hastalıkların ortaya çıkışına neden olmaktadır. Bu nedenle kommensal bakteriler, sağlıklı bir immün sistemin dengesinde oldukça önemli rol oynamaktadır¹.

Probiyotiklerin Tanımı

Dünya Sağlık Örgütü'nün (2001)¹ tanımına göre “ekzojen olarak takviye edilebilen, floranın bir üyesi olan ve yeterli miktarlarda alınması konakçı sağlığı için gerekli lokal dengeyi olumlu yönde etkileyen kommensal ve canlı mikroorganizmalar” *probiyotik* olarak tanımlanmıştır. Prebiyotikler ise probiyotik mikroorganizmaların çoğalmasını destekleyen ve çoğunluğu oligosakkarid olan sindirilemeyen karbonhidratlardır². Öncelikle probiyotiklerin, gastrointestinal sistem hastalıklarındaki etkileri araştırılmıştır. Ancak günümüzde geniş meta analizler sayesinde probiyotiklerin artık sindirim sistemi hastalıklarındaki yararların ötesine geçerek infeksiyon hastalıklarının tedavisinde antibiyotik gereksinimini azalttığı, glukoz homeostazını düzenlemeye yardımcı olduğu, inflamasyon parametrelerinde gerileme, kolesterol düzeylerinde düşme ve yara iyileşmesinin hızlandırılmasına kadar pek çok konuda fayda sağladığı bilinmektedir³. Probiyotiklerin, inflamatuvar deri hastalıklarından deri yaşlanmasına, derinin kandida enfeksiyonlarından kozmetik dermatolojiye varan etkileri konusundaki literatür de hızla büyüme göstermektedir⁴⁻⁹. Derimizin santimetre kare başına 1 milyon mikroorganizma içerdiği düşünülürse, probiyotiklerin deride bu denli önemli etkiler gösterebileceği aslında tahmin edilebilmektedir¹⁰.

Kutanöz Mikrobiyom ve Önemi

Kutanöz mikrobiyom, geniş mikrobiyal rezervuarı ile doğal ve kazanılmış immün yanıtta oldukça önemli rol oynamakta ve derinin bariyer bütünlüğünün devamlılığını sağlamaktadır. Kutanöz mikrobiyom yaş, cinsiyet, genetik, diyet, günlük temizlik rutinleri, deri pH'sı, fiziksel ve mental stress, cerrahi prosedürler, nem ve sıcaklık gibi pek çok çevresel faktörden etkilenebilmektedir^{11, 12}. Derinin hidrasyonu ve sebum düzeyi ise kutanöz mikrobiyom kompozisyonunu ve çeşitliliğini belirlemede en önemli faktörler olarak kabul görmektedir¹³.

ğı ve kommensal bir bakteri türü olan *Cutibacterium* türlerinde ise sağlıklı kontrollere kıyasla azalma olduğu bildirilmektedir. Şu an için HS’de probiyotik takviyesinin etkinliğini ortaya koyan net bir veri olmamakla birlikte, mevcut literatürde probiyotik takviyesinin hastalığın prekürsör lezyonlarında fayda sağlayabileceği speküle edilmektedir^{79, 80}.

Kronik ürtiker, ürtikeryal plaklara eşlik edebilen anjiödem varlığının 6 haftadan uzun sürdüğü ve klinik yönetimi oldukça zorlu olabilen klinik tabloyu tanımlamaktadır. Kronik ürtiker tanılı 206 çocuk hastada yapılan plasebo kontrollü randomize klinik bir çalışmanın sonuçları oral desloratin ile kombine edilen probiyotik takviyesinin tek başına desloratadin tedavisine kıyasla tam yanıt oranını ve klinik iyileşmeyi arttırdığını ortaya koymaktadır⁸¹. Benzer sonuçlar erişkin kronik ürtiker tanılı hastalarda standart antihistaminik tedavisine simbiyotik (probiyotik+prebiyotik) takviyesi eklenmesi ile yaşam kalite skorlarında anlamlı artış gözlenmesi ile konfirme edilmiştir⁸¹.

Rekürren idiyopatik aftöz stomatitte, hem mukozalarda hem de tükürük bezlerinde disbiyozis varlığı rapor edilmiştir. Ancak rekürren aftöz stomatit de probiyotiklerin rolünü araştıran çift-kör, plasebo kontrollü randomize klinik bir çalışmada üç ay süre ile günde dört defa 1,5 milyar *Lactobacillus rhamnosus* içeren oral süspansiyon takviyesinin plaseboya kıyasla hastalık kontrolünde anlamlı farklılık sağlamadığı bildirilmiştir⁷⁹.

Sonuç ve Gelecekteki Tedaviler

Probiyotikler, inflamasyonu azaltarak patojenik bakterilerin kolonizasyonunu engellemekte ve immün aktivasyon sağlayarak sağlıklı bir mikroçevre yaratmaktadırlar. Hızla artan medikal kullanımları, oldukça iyi bir güvenlik profillerinin olduğunu yansıtmakla birlikte uzun dönem sonuçları konusunda veriler henüz yetersizdir. Faydaları atopik dermatitte yüksek kanıt düzeyli çalışmalarla gösterilmesine karşın, diğer dermatolojik hastalıklarda probiyotiklerin oral ve topikal kullanımlarına dair örneklem büyüklüğü geniş ve gücü yüksek çalışmalara hâlen ihtiyaç duyulmaktadır.

Kutanöz mikrobiyom bireye özgüdür ve intrinsik/ekstrinsik faktörler ile kompozisyonu değişiklik gösterebilmektedir. Ancak bazı bireylerin kutanöz mikrobiyomdaki değişimlere neden daha eğilimli olduğu tam olarak bilinmemektedir. Kutanöz mikrobiyom kişiye özgü olduğundan her probiyotiğin her hastada fayda sağlaması olası değildir. Farklı deri tiplerinde ve farklı kutanöz hastalıklarda, ideal suş ve dozajlama konusu ise hâlâ soru işaretleri barındırmaktadır. Patojenik bakteriyi direkt hedef alan probiyotiklerin takviye edilebileceği metotlar, bu konudaki gelişmelere ivme kazandıracaktır.

Kaynaklar

1. Bron PA, Van Baarlen P, Kleerebezem M. Emerging molecular insights into the interaction between probiotics and the host intestinal mucosa. *Nat Rev Microbiol.* 2012;10(1):66.
2. Agostoni C, Axelsson I, Goulet O, et al. Prebiotic oligosaccharides in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39(5):465-473.
3. Knackstedt R, Knackstedt T, Gatherwright J. The role of topical probiotics on skin conditions: A systematic review of animal and human studies and implications for future therapies. *Exp Dermatol.* 2019.
4. Lee GR, Maarouf M, Hendricks AK, Lee DE, Shi VY. Current and emerging therapies for hand eczema. *Dermatol Ther.* 2019:e12840.
5. Petersen E, Skov L, Thyssen J, Jensen P. Role of the gut microbiota in atopic dermatitis: a systematic review. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(1-2):5-11.
6. Maguire M, Maguire G. The role of microbiota, and probiotics and prebiotics in skin health. *Acta Derm Venereol.* 2017;309(6):411-421.

7. Notay M, Saric-Bosanac S, Vaughn AR, et al. The use of topical *Nitrosomonas eutropha* for cosmetic improvement of facial wrinkles. *J Cosmet Dermatol*. 2019.
8. Lee DE, Huh C-S, Ra J, et al. Clinical evidence of effects of *Lactobacillus plantarum* HY7714 on skin aging: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *J Microbiol Biotechnol*. 2015;25(12):2160-2168.
9. Shenoy A, Gottlieb A. Probiotics for Oral and Vulvovaginal Candidiasis: A Review. *Dermatol Ther*. 2019:e12970.
10. Kong HH, Segre JA. Skin microbiome: looking back to move forward. *Journal of Investigative Dermatology*. 2012;132(3):933-939.
11. Si J, Lee S, Park JM, Sung J, Ko G. Genetic associations and shared environmental effects on the skin microbiome of Korean twins. *BMC genomics*. 2015;16(1):992.
12. Chen YE, Tsao H. The skin microbiome: current perspectives and future challenges. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(1):143-155. e143.
13. Mukherjee S, Mitra R, Maitra A, et al. Sebum and hydration levels in specific regions of human face significantly predict the nature and diversity of facial skin microbiome. *Sci Rep*. 2016;6:36062.
14. Kennedy EA, Connolly J, Hourihane JOB, et al. Skin microbiome before development of atopic dermatitis: early colonization with commensal staphylococci at 2 months is associated with a lower risk of atopic dermatitis at 1 year. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(1):166-172.
15. Wang Y, Kuo S, Shu M, et al. *Staphylococcus epidermidis* in the human skin microbiome mediates fermentation to inhibit the growth of *Propionibacterium acnes*: implications of probiotics in acne vulgaris. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2014;98(1):411-424.
16. Sajid A, Kashif N, Kifayat N, Ahmad S. Detection of antibiotic residues in poultry meat. *Pak J Pharm Sci*. 2016;29(5):1691-1694.
17. Stepień-Pyśniak D, Marek A, Banach T, et al. Prevalence and antibiotic resistance of *Enterococcus* strains isolated from poultry. *Acta Vet Hung*. 2016;64(2):148-163.
18. Sarkar A, Lehto SM, Harty S, Dinan TG, Cryan JF, Burnet PW. Psychobiotics and the manipulation of bacteria-gut-brain signals. *Trends Neurosci*. 2016;39(11):763-781.
19. Majamaa H, Isolauri E. Evaluation of the gut mucosal barrier: evidence for increased antigen transfer in children with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;97(4):985-990.
20. Jia S, Lu Z, Gao Z, et al. Chitosan oligosaccharides alleviate cognitive deficits in an amyloid- β 1-42-induced rat model of Alzheimer's disease. *Int J Biol Macromol*. 2016;83:416-425.
21. Song L, Gao Y, Zhang X, Le W. Galactooligosaccharide improves the animal survival and alleviates motor neuron death in SOD1G93A mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroscience*. 2013;246:281-290.
22. França K, Lotti T. The gut-brain connection and the use of probiotics for the treatment of depression, anxiety and obsessive-compulsive disorders in dermatology. *Dermatol Ther*. 2017;30(5):e12506.
23. Lopes EG, Moreira DA, Gullón P, Gullón B, Cardelle-Cobas A, Tavaría FK. Topical application of probiotics in skin: adhesion, antimicrobial and antibiofilm in vitro assays. *J Appl Microbiol*. 2017;122(2):450-461.
24. Bowe WP, Logan AC. Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis-back to the future? *Gut Pathog*. 2011;3(1):1.
25. Yu Y, Dunaway S, Champer J, Kim J, Alikhan A. Changing our microbiome: Probiotics in dermatology. *Br J Dermatol*. 2019. [Epub ahead of print].
26. Nole KLB, Yim E, Keri JE. Probiotics and prebiotics in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(4):814-821.
27. Lee GR, Maarouf M, Hendricks AJ, Lee DE, Shi VY. Topical probiotics: the unknowns behind their rising popularity. *Dermatology Online Journal*. 2019;25(5).
28. Fraser CM. *Federal Regulation of Probiotics: An Analysis of the Existing Regulatory Framework and Recommendations for Alternative Frameworks*, University of Maryland; 2016.
29. França K. Topical Probiotics in Dermatological Therapy and Skincare: A Concise Review. *Dermatology and therapy*. 2021;11(1):71-77.
30. Eyerich K, Novak N. Immunology of atopic eczema: overcoming the T h1/T h2 paradigm. *Allergy*. 2013;68(8):974-982.
31. Hata T, Kotol P, Boguniewicz M, et al. History of eczema herpeticum is associated with the inability to induce human β -defensin (HBD)-2, HBD-3 and cathelicidin in the skin of patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2010;163(3):659-661.

32. Winkler P, Ghadimi D, Schrezenmeir Jr, Kraehenbuhl J-P. Molecular and cellular basis of microflora-host interactions. *J Nutr.* 2007;137(3):756S-772S.
33. Prince T, McBain AJ, O'Neill CA. *Lactobacillus reuteri* protects epidermal keratinocytes from *Staphylococcus aureus*-induced cell death by competitive exclusion. *Appl Environ Microbiol.* 2012;78(15):5119-5126.
34. Byrd AL, Deming C, Cassidy SK, et al. *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* strain diversity underlying pediatric atopic dermatitis. *Sci Transl Med.* 2017;9(397):eaal4651.
35. Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. *N Engl J Med.* 2016;375(24):2369-2379.
36. Huang R, Ning H, Shen M, Li J, Zhang J, Chen X. Probiotics for the treatment of atopic dermatitis in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017;7:392.
37. Panduru M, Panduru N, Sălăvăstru C, Tiplica GS. Probiotics and primary prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(2):232-242.
38. Kuitunen M, Kukkonen K, Juntunen-Backman K, et al. Probiotics prevent IgE-associated allergy until age 5 years in cesarean-delivered children but not in the total cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(2):335-341.
39. Di Marzio L, Centi C, Cinque B, et al. Effect of the lactic acid bacterium *Streptococcus thermophilus* on stratum corneum ceramide levels and signs and symptoms of atopic dermatitis patients. *Exp Dermatol.* 2003;12(5):615-620.
40. Gueniche A, Knautd B, Schuck E, et al. Effects of nonpathogenic gram-negative bacterium *Vitreoscilla filiformis* lysate on atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Br J Dermatol.* 2008;159(6):1357-1363.
41. Nakatsuji T, Chen TH, Narala S, et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Sci Transl Med.* 2017;9(378):eaah4680.
42. Myles IA, Earland NJ, Anderson ED, et al. First-in-human topical microbiome transplantation with *Roseomonas mucosa* for atopic dermatitis. *JCI insight.* 2018;3(9).
43. Blanchet-Réthoré S, Bourdès V, Mercenier A, Haddar CH, Verhoeven PO, Andres P. Effect of a lotion containing the heat-treated probiotic strain *Lactobacillus johnsonii* NCC 533 on *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2017;10:249.
44. Al-Ghazzewi FH, Tester RF. Effect of konjac glucomannan hydrolysates and probiotics on the growth of the skin bacterium *Propionibacterium acnes* in vitro. *Int J Cosmet Sci.* 2010;32(2):139-142.
45. Volkova L, Khalif I, Kabanova I. Impact of the impaired intestinal microflora on the course of acne vulgaris. *Klin Med (Mosk).* 2001;79(6):39-41.
46. Zhang H, Liao W, Chao W, et al. Risk factors for sebaceous gland diseases and their relationship to gastrointestinal dysfunction in Han adolescents. *J Dermatol.* 2008;35(9):555-561.
47. Johnston BC, Ma SS, Goldenberg JZ, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;157(12):878-888.
48. Jung GW, Tse JE, Guiha I, Rao J. Prospective, randomized, open-label trial comparing the safety, efficacy, and tolerability of an acne treatment regimen with and without a probiotic supplement and minocycline in subjects with mild to moderate acne. *J Cutan Med Surg.* 2013;17(2):114-122.
49. Kim J, Ko Y, Park Y-K, Kim N-I, Ha W-K, Cho Y. Dietary effect of lactoferrin-enriched fermented milk on skin surface lipid and clinical improvement of acne vulgaris. *Nutrition.* 2010;26(9):902-909.
50. Fabbrocini G, Bertona M, Picazo O, Pareja-Galeano H, Monfrecola G, Emanuele E. Supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* SP1 normalises skin expression of genes implicated in insulin signalling and improves adult acne. *Benef Microbes.* 2016;7(5):625-630.
51. Kang BS, Seo J-G, Lee G-S, et al. Antimicrobial activity of enterocins from *Enterococcus faecalis* SL-5 against *Propionibacterium acnes*, the causative agent in acne vulgaris, and its therapeutic effect. *J Microbiol.* 2009;47(1):101-109.
52. Muizzuddin N, Maher W, Sullivan M, Schnitterger S, Mammone T. Physiological effect of a probiotic on skin. *J Cosmet Sci.* 2012;63(6):385-395.
53. Lewis DDJ, Chan WWH, Hinojosa ET, Hsu SS, Feldman SSR. Mechanisms of microbial pathogenesis and the role of the skin microbiome in psoriasis: A review. *Clin Dermatol.* 2019.
54. Martin DA, Towne JE, Kricorian G, et al. The emerging role of IL-17 in the pathogenesis of psoriasis: preclinical and clinical findings. *J Invest Dermatol.* 2013;133(1):17-26.
55. Groeger D, O'Mahony L, Murphy EF, et al. *Bifidobacterium infantis* 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut. *Gut microbes.* 2013;4(4):325-339.

56. Wu C-S, Chuo W-H, Chen Y-H, et al. Lactobacillus pentosus GMNL-77 inhibits skin lesions in imiquimod-induced psoriasis-like mice. *J Dermatol Sci*. 2017;86(2):e17-e18.
57. Guéniche A, Cathelineau AC, Bastien P, et al. Vitreoscilla filiformis biomass improves seborrheic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(8):1014-1015.
58. Reygagne P, Bastien P, Couavoux M, et al. The positive benefit of Lactobacillus paracasei NCC2461 ST11 in healthy volunteers with moderate to severe dandruff. *Benef Microbes*. 2017;8(5):671-680.
59. Parodi A, Paolino S, Greco A, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in rosacea: clinical effectiveness of its eradication. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(7):759-764.
60. Fortuna M, Garelli V, Pranteda G, et al. A case of Scalp Rosacea treated with low dose doxycycline and probiotic therapy and literature review on therapeutic options. *Dermatol Ther*. 2016;29(4):249-251.
61. Alia E, Feng H. Rosacea pathogenesis, common triggers, and dietary role: The cause, the trigger, and the positive effects of different foods. *Clinics in dermatology*. 2022;40(2):122-127.
62. Tsiouris CG, Kelesi M, Vasilopoulos G, Kalemikerakis I, Papageorgiou EG. The efficacy of probiotics as pharmacological treatment of cutaneous wounds: meta-analysis of animal studies. *Eur J Pharm Sci*. 2017;104:230-239.
63. Valdez J, Peral M, Rachid M, Santana M, Perdigon G. Interference of Lactobacillus plantarum with Pseudomonas aeruginosa in vitro and in infected burns: the potential use of probiotics in wound treatment. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11(6):472-479.
64. Peral MC, Huaman Martinez MA, Valdez JC. Bacteriotherapy with Lactobacillus plantarum in burns. *Int Wound J*. 2009;6(1):73-81.
65. Peral M, Rachid M, Gobato N, Martinez MH, Valdez J. Interleukin-8 production by polymorphonuclear leukocytes from patients with chronic infected leg ulcers treated with Lactobacillus plantarum. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(3):281-286.
66. Mohseni S, Bayani M, Bahmani F, et al. The beneficial effects of probiotic administration on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018;34(3):e2970.
67. Jones M, Ganopolsky JG, Labbé A, et al. Novel nitric oxide producing probiotic wound healing patch: preparation and in vivo analysis in a New Zealand white rabbit model of ischaemic and infected wounds. *Int Wound J*. 2012;9(3):330-343.
68. Kodali VP, Sen R. Antioxidant and free radical scavenging activities of an exopolysaccharide from a probiotic bacterium. *Biotechnology Journal: Healthcare Nutrition Technology*. 2008;3(2):245-251.
69. Dimarzio L, Cinque B, Cupelli F, De Simone C, Cifone MG, Giuliani M. Increase of skin-ceramide levels in aged subjects following a short-term topical application of bacterial sphingomyelinase from Streptococcus thermophilus. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2008;21(1):137-143.
70. Bouilly-Gauthier D, Jeannes C, Maubert Y, et al. Clinical evidence of benefits of a dietary supplement containing probiotic and carotenoids on ultraviolet-induced skin damage. *Br J Dermatol*. 2010;163(3):536-543.
71. Khmaladze I, Butler É, Fabre S, Gillbro JM. Lactobacillus reuteri DSM 17938—A comparative study on the effect of probiotics and lysates on human skin. *Exp Dermatol*. 2019.
72. Sugimoto S, Ishii Y, Izawa N, et al. Photoprotective effects of Bifidobacterium breve supplementation against skin damage induced by ultraviolet irradiation in hairless mice. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2012;28(6):312-319.
73. Levkovich T, Poutahidis T, Smillie C, et al. Probiotic bacteria induce a 'glow of health'. *PloS one*. 2013;8(1):e53867.
74. Iida N, Dzutsev A, Stewart CA, et al. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment. *Science*. 2013;342(6161):967-970.
75. Spencer CN, McQuade JL, Gopalakrishnan V, et al. Dietary fiber and probiotics influence the gut microbiome and melanoma immunotherapy response. *Science (New York, NY)*. 2021;374(6575):1632-1640.
76. Matsubara VH, Wang Y, Bandara H, Mayer MPA, Samaranyake LP. Probiotic lactobacilli inhibit early stages of Candida albicans biofilm development by reducing their growth, cell adhesion, and filamentation. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2016;100(14):6415-6426.
77. Köhler GA, Assefa S, Reid G. Probiotic interference of Lactobacillus rhamnosus GR-1 and Lactobacillus reuteri RC-14 with the opportunistic fungal pathogen Candida albicans. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2012;2012.
78. van de Wijgert JH, Verwijs MC. Lactobacilli-containing vaginal probiotics to cure or prevent bacterial or fungal vaginal dysbiosis: a systematic review and recommendations for future trial designs. *BJOG*. 2019.
79. Dugourd PM, Martin H, Fontas E, et al. Probiotics for recurrent idiopathic aphthous stomatitis in adults: a placebo-controlled randomized trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(5):e239-e240.

80. Luck ME, Tao J, Lake EP. The Skin and Gut Microbiome in Hidradenitis Suppurativa: Current Understanding and Future Considerations for Research and Treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2022.
81. Atefi N, Fallahpour M, Sharifi S, Ghassemi M, Roohaninasab M, Goodarzi A. Probiotic as an adjuvant therapy in chronic urticaria: a blinded randomized controlled clinical trial. *European annals of allergy and clinical immunology.* 2022;54(3):123-130.

*Demet Teker Düztaş**Ödül Eğritaş Gürkan*

Yaşamın başlangıcından beri kitlesel ölümlere neden olan bakteriyel enfeksiyonlar, insan hayatı için ciddi bir tehdit oluşturmuştur. Bu tehdit karşılığında insanoğlu çareler aramış ve Fleming'in 1928 yılında jelatin kapağında kontamine hâlde üremiş mantar kolonilerinin, yakınındaki bakteri kolonilerini yok ettiğini farkettiğinde aranan çözüm bulunmuştur. *Penicillium* cinsi bu mantarın tedavide kullanılacak biçimde saflaştırması 1940'lı yılların başında başarılmış ve 1944'te bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Bu tarihten itibaren antibiyotik çağı başlamış ve yeni antibiyotikler art arda keşfedilmiştir¹.

Antibiyotiklerin tarihi oldukça eskidir. İlk defa sentezlendiği mikroorganizmalar tarafından yaşadıkları ortamda avantaj sağlamak için kullanılmıştır. Antibiyotik sentezleyen bu mikroorganizmaların, ürettikleri antibiyotiklere karşı doğal direnç mekanizmalarına sahip olduğu bilinmektedir. Medeniyetle tanışmamış, antibiyotik kullanmayan izole toplumlardaki insanlarda mevcut bakteriyel suşlarda antibiyotik dirençli mikroorganizmaların varlığı, antibiyotik direncinin eskiden beri var olduğunu ve antibiyotik kullanımıyla ilişkisinin olmadığını kanıtlamaktadır¹. Ancak antibiyotiklerin standart olmayan doz ve sürelerde, gereksiz endikasyonlarla kullanımının antibiyotik direncini arttırdığı ve antibiyotiklerin seleksiyon etkisi ile dirençli mikroorganizmaların daha fazla ürediği bilinen bir gerçektir².

Antibiyotiklerin keşfiyle enfeksiyonsuz bir hayat sürmeyi uman insanoğlu, ne yazık ki artan antibiyotik direnci neticesinde kitlesel ölümlere neden olabilecek bakteriyel enfeksiyonlar açısından risk altında bulunmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü bu riske karşılık klinik yararlılığın maksimumda olduğu ancak ilaç ilişkili toksisite ve antimikrobiyal direncin minimumda olduğu doz ve sürenin gözetilerek akılcı antibiyotik kullanımını önermektedir³. Günümüzde akut enfeksiyonlarda reçete edilen antibiyotiklerin çoğu medikal anlamda yararsız olmasına karşılık, sosyolojik ve duygusal sebeplerle yazılmaktadır. Geçirilen enfeksiyona karşı "bir şey yapma isteği" antibiyotiklerin gereksiz kullanımının en sık nedenidir^{4,5,6}.

Probiyotikler; yeterli miktarda uygulandığında, konakçıya sağlık yararı sağlayan canlı mikroorganizmalardır⁷. Probiyotik etkileri değişkendir ve bu etkiler probiyotik suşuna, miktarına, uygulama yoluna ve uygulandıkları kişilerin doğal mikrobiyota içeriğine bağlı olarak değişmektedir. Probiyotik etkili bakterilerden en sık *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* türleri bilinmekle birlikte son

Prematüre Yenidoğanlarda Bakteriyel Enfeksiyonların Önlenmesinde Probiyotiklerin Rolü

Sağlıklı, term yenidoğanın bağırsaklarında ilk olarak fakültatif aeroblar kolonize olurken, anne sütü alımı ile anaeroblar da kolonize olmaya başlamaktadır⁶⁹. Mikroflora dengesi intestinal defans sisteminin doğru çalışması için gereklidir. Bağırsakta mikrobiyota dengesi doğum şekline, gestasyonel yaşa, anne sütü alımına ve ilaç kullanımına bağlıdır⁷⁰. İmmün sistemi yeteri kadar gelişmemiş prematürelere geç başlangıçlı sepsis ve bakteriyel enfeksiyonlar önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir⁷¹. Probiyotikler intestinal bariyer fonksiyonu destekleyerek patojen mikroorganizmaların mukoz membranı geçmesini ve sepsisi önlemektedir⁷². Kanic ve arkadaşları⁷³ plasebo kontrollü bir çalışmada, *L. acidophilus*, *E. faecium* ve *B. infantis* (günde 2 defa $1,2 \times 10^7$ CFU/gün) verilen çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda geç başlangıçlı sepsis ve bakteriyel enfeksiyon görülme sıklığının anlamlı olarak azaldığı ve daha erken dönemde taburcu edildikleri belirtilmiştir. Probiyotik alan grupta nekrotizan enterokolit (NEK) izlenmediği ve çocuklarda probiyotik verilmesinin yan etkiye sebep olmadığı özellikle belirtilmiştir. Prematüre sorunlarının başında gelen, mikrofloranın bozulması nedeniyle bağırsak geçirgenliğinin artması ile klinik tablonun ortaya çıktığı NEK prematürelere ciddi bir mortalite nedenidir. Prematürelere probiyotik kullanımının NEK üzerindeki etkisini göstermeyi amaçlayan Bi ve arkadaşları⁷⁴ meta-analizinde *Bacillus*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Saccharomyces* türleri ve bu türleri içeren karışımların NEK' i önlemede, aynı zamanda da mortaliteyi azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. *Bifidobacterium* türünün sepsis, NEK ve mortaliteyi azaltmada güçlü etkileri olduğu özellikle belirtilmiş ancak uygun doz belirtilmemiştir. Prematürelere probiyotiklerin kullanım dozu ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu oldukça açıktır.

Son dönemin popüler konusu olan probiyotikler, bakteriyel enfeksiyonlarda artan antibiyotik direncine karşılık iyi bir çözümü vadetmektedir. Ekonomik İş Birliği ve Kalkınma Örgütü (OECD) verilerine göre Türkiye, üye ülkeler arasında antibiyotiklerin hastalara en az etki ettiği ülke olarak değerlendirilmiş ve antibiyotik direnç oranı %38,8 olarak belirtilmiştir. Bilinçsiz antibiyotik kullanımının yaygınlığı bu direncin esas nedeni olarak gösterilmiştir⁷⁵. Akılcı ilaç kullanımı eksikliğinin ülkemizde antibiyotik dirençli bakteriyel enfeksiyonların daha sık görülmesine ve bu enfeksiyonların ciddi salgınlara yol açabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Probiyotik stratejilerinin bakteriyel enfeksiyonlarda, hem bakterilere direkt etkileri hem de antibiyotik etkilerini arttırmaları nedeniyle, korunma ve tedavide önemli rolü olduğu oldukça açıktır. Ancak probiyotik etkilerinin suş, doz ve uygulama yolu bağımlı olması nedeniyle, bu alanda daha fazla çalışma ile tedavi stratejilerinin daha net çizilmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Levy SB. The Antibiotic Paradox. How Miracle Drugs Are Destroying the Miracle? New York-London: Plenum Press, 1992.
2. Leyer GJ, Li S, Mubasher ME et al. Probiotic effects on cold and influenza-like symptom incidence and duration in children. Pediatrics. 2009Aug;124(2): e172-9. doi: 10.1542/peds.2008-2666. Epub 2009 Jul 27. PubMed PMID:19651563.
3. World Health Organization. Antimicrobial resistance. <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/en/>.
4. Linder JA. Moving the mean with feedback: insights from behavioural science. NPJ Prim Care Respir Med. 2016 Apr 28;26:16018. doi: 10.1038/npjperm.2016.18. PubMed PMID 27121229; PubMed Central PMCID: PMC4848736.
5. Linder JA, Doctor JN, Friedberg MW, et al. Time of day and the decision to prescribe antibiotics. JAMA Intern Med. 2014 Dec;174(12):2029-31. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.5225. PubMed PMID: 25286067; PubMed Central PMCID: PMC4648561.

6. Mehrotra A, Linder JA. Tipping the Balance Toward Fewer Antibiotics. *JAMA Intern Med.* 2016 Nov 1;176(11):1649-1650. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.6254. PubMed PMID: 27653497.
7. Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014 Aug;11(8):506-14. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66. Epub 2014 Jun 10. PubMed PMID: 24912386.
8. Derrien M, van Hylckama Vlieg JE. Fate, activity, and impact of ingested bacteria within the human gut microbiota. *Trends Microbiol.* 2015 Jun;23(6):354-66. doi: 10.1016/j.tim.2015.03.002. Epub 2015 Apr 1. Review. PubMed PMID: 25840765.
9. Bron PA, Kleerebezem M, Brummer RJ, et al. Can probiotics modulate human disease by impacting intestinal barrier function? *Br J Nutr.* 2017 Jan;117(1):93-107. doi: 10.1017/S0007114516004037. Review. PubMed PMID: 28102115; PubMed Central PMCID: PMC5297585.
10. Karczewski J, Troost FJ, Konings I, et al. (2010) Regulation of human epithelial tight junction proteins by *Lactobacillus plantarum* in vivo and protective effects on the epithelial barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 298, G851-G859.
11. Cleusix V, Lacroix C, Vollenweider S, et al. (2007) Inhibitory activity spectrum of reuterin produced by *Lactobacillus reuteri* against intestinal bacteria. *BMC Microbiol* 7, 101.
12. Corr SC, Li Y, Riedel CU, et al. (2007) Bacteriocin production as a mechanism for the antiinfective activity of *Lactobacillus salivarius* UCC118. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 7617-7621
13. Pretzer G, Snel J, Molenaar D, et al. (2005) Biodiversitybased identification and functional characterization of the mannose-specific adhesin of *Lactobacillus plantarum*. *J Bacteriol* 187, 6128-6136
14. Adlerberth I, Ahrne SIV, Johansson ML, et al. (1996) A mannose-specific adherence mechanism in *Lactobacillus plantarum* conferring binding to the human colonic cell line HT-29. *Appl Environ Microbiol* 62, 2244-2251.
15. Altenhoefer A, Oswald S, Sonnenborn U, et al. (2004) The probiotic *Escherichia coli* strain Nissle 1917 interferes with invasion of human intestinal epithelial cells by different enteroinvasive bacterial pathogens. *FEMS Immunol Med Microbiol* 40, 223-229
16. Lievin-Le Moal V, Amsellem R, Servin AL, et al. (2002) *Lactobacillus acidophilus* (strain LB) from the resident adult human gastrointestinal microflora exerts activity against brush border damage promoted by a diarrhoeagenic *Escherichia coli* in human enterocyte-like cells. *Gut* 50, 803-811.
17. Sherman PM, Johnson-Henry KC, Yeung HP, et al. (2005) Probiotics reduce enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157: H7- and enteropathogenic *E. coli* O127: H6-induced changes in polarized T84 epithelial cell monolayers by reducing bacterial adhesion and cytoskeletal rearrangements. *Infect Immun* 73, 5183-5188.
18. Asahara T, Shimizu K, Nomoto K, et al. (2004) Probiotic bifidobacteria protect mice from lethal infection with Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157: H7. *Infect Immun* 72, 2240-2247.
19. Castagliuolo I, LaMont JT, Nikulasson ST, et al. (1996) *Saccharomyces boulardii* protease inhibits *Clostridium difficile* toxin A effects in the rat ileum. *Infect Immun* 64, 5225-5232.
20. Rossi GA, van Baarlen P & Wells JM (2013) Host-recognition of pathogens and commensals in the mammalian intestine. *Curr Top Microbiol Immunol* 358, 291-321.
21. McGuckin MA, Linden SK, Sutton P, et al. (2011) Mucin dynamics and enteric pathogens. *Nat Rev Microbiol* 9, 265-278.
22. Principi N, Cozzali R, Farinelli E, et al. Gut dysbiosis and irritable bowel syndrome: The potential role of probiotics. *J Infect.* 2018 Feb;76(2):111-120. doi: 10.1016/j.jinf.2017.12.013. Epub 2017 Dec 29. Review. PubMed PMID: 29291933.
23. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014 Apr;58(4):531-9. doi: 10.1097/MPG.0000000000000320 Erratum in: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016 Jan;62(1):188. PubMed PMID: 24614141.
24. Barbut F, Meynard JL. Managing antibiotic associated diarrhoea. *BMJ* 2002; 324:1345-1346
25. Shan LS, Hou P, Wang ZJ, et al. Prevention and treatment of diarrhoea with *Saccharomyces boulardii* in children with acute lower respiratory tract infections. *Benef Microbes* 2013; 4:329-334.
26. McFarland LV, Surawicz CM, Stamm WE. Risk factors for *Clostridium difficile* carriage and *C. difficile*-associated diarrhea in a cohort of hospitalized patients. *J Infect Dis* 1990; 162:678-684
27. Kelly C, Pothoulakis C, LaMont JT. *Clostridium difficile* colitis. *N Engl J Med* 1994;330(4):257-262.
28. Bagdasarian N, Rao K, and Malani PN, Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* in adults: a systematic review. *Jama*, 2015 313(4): p. 398-408. [PubMed: 25626036]

29. Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Dec 19;12:CD006095. doi: 10.1002/14651858.CD006095.pub4. Review. PubMed PMID: 29257353; PubMed Central PMCID: PMC6486212.
30. Pattani R, Palda VA, Hwang SW, et al. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infection among hospitalized patients: systematic review and meta-analysis. *Open Med.* 2013 May 28;7(2): e56-67. eCollection 2013. Review. PubMed PMID: 24348885; PubMed Central PMCID: PMC3863752.
31. Szajewska H, Canani RB, Guarino A, et al. ESPGHAN Working Group for Probiotics/Prebiotics. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016 Mar;62(3):495-506. doi: 10.1097/MPG.0000000000001081. Review. PubMed PMID: 26756877.
32. Moayyedi P, Hunt RH (2004) *Helicobacter pylori* public health implications. *Helicobacter* 9(1):67-72
33. Kuipers EJ (1997) *Helicobacter pylori* and the risk and management of associated diseases: gastritis, ulcer disease, atrophic gastritis and gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 11(1):71-88.
34. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 56:772-781
35. Elitsur Y, Lawrence Z, Rüssmann H, et al. Primary clarithromycin resistance to *Helicobacter pylori* and therapy failure in children: the experience in West Virginia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 42:327-328
36. Ogata SK, Godoy AP, da Silva Patricio FR, et al. High *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole and clarithromycin in Brazilian children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 56(6):645-648
37. Losurdo G, Cubisino R, Barone M, et al. Probiotic monotherapy and *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review with pooled-data analysis. *World J Gastroenterol.* 2018 Jan 7;24(1):139-149. doi: 10.3748/wjg.v24.i1.139. Review. PubMed PMID: 29358890; PubMed Central PMCID: PMC5757118.
38. Mack DR, Michail S, Wei S, et al. Probiotics inhibit enteropathogenic *E. coli* adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression. *Am J Physiol* 1999; 276: G941-G950 [PMID: 10198338]
39. Coconnier MH, Lievin V, Hemery E, et al.. Antagonistic activity against *Helicobacter* infection in vitro and in vivo by the human *Lactobacillus acidophilus* strain LB. *Appl Environ Microbiol* 1998; 64: 4573-4580 [PMID: 9797324]
40. Dang Y, Reinhardt JD, Zhou X, et al. The effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014 Nov 3;9(11):e111030. doi: 10.1371/journal.pone.0111030. eCollection 2014. PubMed PMID: 25365320; PubMed Central PMCID: PMC4217763.
41. Çekin AH, Şahintürk Y, Akbay Harmandar F, et al. Use of probiotics as an adjuvant to sequential *H. pylori* eradication therapy: impact on eradication rates, treatment resistance, treatment-related side effects, and patient compliance. *Turk J Gastroenterol.* 2017 Jan;28(1):3-11. doi:10.5152/tjg.2016.0278. Epub 2016 Dec 23. PubMed PMID: 28007678.
42. Schwenger EM, Tejani AM, Loewen PS. Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Dec 23;(12):CD008772. doi: 10.1002/14651858.CD008772.pub2. Review. PubMed PMID: 26695595.
43. Falagas ME, Betsi GI, Tokas T, et al. Probiotics for prevention of recurrent urinary tract infections in women. *Drugs.* 2006; 66:1253-61
44. Velraeds MMC, Van De Belt-Gritter B, Van Der Mei HC, et al. Interference in initial adhesion of uropathogenic bacteria and yeasts to silicone rubber by a *Lactobacillus acidophilus* biosurfactant. *J Med Microbiol.* 1998; 47:1081-5.
45. Toh SL, Lee BB, Ryan S, et al. Probiotics [LGG-BB12 or RC14-GR1] versus placebo as prophylaxis for urinary tract infection in persons with spinal cord injury [ProSCIUTTU]: a randomised controlled trial. *Spinal Cord.* 2019 Jul;57(7):550-561. doi: 10.1038/s41393-019-0251-y. Epub 2019 Feb 27. PubMed PMID: 30814670; PubMed Central PMCID: PMC6760555.
46. Aroutcheva A, Gariti D, Simon M, et al. Defense factors of vaginal lactobacilli. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185: 375e9.
47. Ling Z, Kong J, Liu F, et al. Molecular analysis of the diversity of vaginal microbiota associated with bacterial vaginosis. *BMC Genomics* 2010;11:488.
48. Nelson DB, Macones G (2002) Bacterial vaginosis in pregnancy: current findings and future directions[J]. *Epidemiol Rev* 24 (2):102-108
49. Tachedjian G, Aldunate M, Bradshaw CS, et al. The role of lactic acid production by probiotic *Lactobacillus* species in vaginal health. *Res Microbiol.* 2017 Nov - Dec;168(9-10):782-792. doi: 10.1016/j.resmic.2017.04.001. Epub 2017 Apr 20. Review. PubMed PMID: 28435139.
50. Mohanty S, Sood S, Kapil A et al (2010) Interobserver variation in the interpretation of Nugent scoring method for diagnosis of bacterial vaginosis[J]. *Indian J Med Res* 131 (1):88-91

51. Hoyme UB, Huebner J (2010) Prevention of preterm birth is possible by vaginal pH screening, early diagnosis of bacterial vaginosis or abnormal vaginal flora and treatment[J]. *Gynecol*
52. Tan H, Fu Y, Yang C, Ma J. Effects of metronidazole combined probiotics over metronidazole alone for the treatment of bacterial vaginosis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Arch Gynecol Obstet*. 2017 Jun;295(6):1331-1339. doi: 10.1007/s00404-017-4366-0. Epub 2017 Apr 6. Review. PubMed PMID: 28386675.
53. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA et al (1969) Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations[J]. *Am J Med* 74 (1):14-22
54. Mclean NW, Rosenstein IJ (2000) Characterisation and selection of a *Lactobacillus* species to re-colonise the vagina of women with recurrent bacterial vaginosis[J]. *J Med Microbiol* 49 (6):543-552
55. Gardiner GE, Heinemann C, Bruce AW et al (2002) Persistence of *Lactobacillus fermentum* RC-14 and *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 but not *L. rhamnosus* GG in the human vagina as demonstrated by randomly amplified polymorphic DNA[J]. *Clin Diagn Lab Immunol* 9 (1):92-96
56. Laue C, Papazova E, Liesegang A, et al. Effect of a yoghurt drink containing *Lactobacillus* strains on bacterial vaginosis in women - a double-blind, randomised, controlled clinical pilot trial. *Benef Microbes*. 2018 Jan 29;9(1):35-50. doi: 10.3920/BM2017.0018. Epub 2017 Oct 25. PubMed PMID: 29065710.
57. Kirihara N, Kamitomo M, Tabira T, et al. Effect of probiotics on perinatal outcome in patients at high risk of preterm birth. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018 Feb;44(2):241-247. doi: 10.1111/jog.13497. Epub 2017 Oct 10. PubMed PMID: 28994162.
58. Morris DP. Bacterial biofilm in upper respiratory tract infections. *Curr Infect Dis Rep*. 2007;9:186-92
59. Nazzari E, Torretta S, Pignataro L, et al. Role of biofilm in children with recurrent upper respiratory tract infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34:421-9. <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2261-1>.
60. Bidossi A, De Grandi R, Toscano M, et al. Probiotics *Streptococcus salivarius* 24SMB and *Streptococcus oralis* 89a interfere with biofilm formation of pathogens of the upper respiratory tract. *BMC Infect Dis*. 2018 Dec 13;18(1):653. doi: 10.1186/s12879-018-3576-9. PubMed PMID: 30545317; PubMed Central PMCID: PMC6292094.
61. Santagati M, Scillato M, Muscaridola N, et al. Colonization, safety, and tolerability study of the *Streptococcus salivarius* 24SMBc nasal spray for its application in upper respiratory tract infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34:2075-80. <https://doi.org/10.1007/s10096-015-2454-2>
62. Santagati M, Scillato M, Muscaridola N, et al. Colonization, safety, and tolerability study of the *Streptococcus salivarius* 24SMBc nasal spray for its application in upper respiratory tract infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34:2075-80. <https://doi.org/10.1007/s10096-015-2454-2>
63. Teele DW, Klein JO, Rosner B, et al. Boston Otitis Media Study Group. Epidemiology of Otitis media during the first seven years of life in children
64. Thornton RB, Rigby PJ, Wiertsema SP, et al. Multi-species bacterial biofilm and intracellular infection in otitis media. *BMC Pediatr*. 2011;11:94
65. Klein JO. Bacterial resistance and antimicrobial drug selection. In: Evidence based Otitis media. 2nd ed. Hamilton, Ontario: BC Decker; 2003. p. 429-37.
66. Lappan R, Imbrogno K, Sikazwe C, et al. A microbiome case-control study of recurrent acute otitis media identified potentially protective bacterial genera. *BMC Microbiol*. 2018 Feb 20;18(1):13. doi: 10.1186/s12866-018-1154-3. PubMed PMID:29458340; PubMed Central PMCID: PMC5819196.
67. Cárdenas N, Martín V, Arroyo R, et al. Prevention of Recurrent Acute Otitis Media in Children Through the Use of *Lactobacillus salivarius* PS7, a Target-Specific Probiotic Strain. *Nutrients*. 2019 Feb 12;11(2). pii: E376. doi: 10.3390/nu11020376. PubMed PMID: 30759799; PubMed Central PMCID: PMC6413216.
68. Scott AM, Clark J, Julien B, et al. Probiotics for preventing acute otitis media in children. *Cochrane Databas Syst Rev*. 2019 Jun 18;6:CD012941. doi: 10.1002/14651858.CD012941.pub2. Review. PubMed PMID: 31210358; PubMed Central PMCID: PMC6580359.
69. Bezirtzoglou E, Tsiotsias A, Welling GW. Microbiota profile in feces of breast- and formula-fed newborns by using fluorescence in situ hybridization (FISH). *Anaerobe*. 2011;17(6):478-82.
70. Bianconi S, Gudavalli M, Sutija VG, et al. Ranitidine and late-onset sepsis in the neonatal intensive care unit. *J Perinat Med*. 2007;35(2):147-50.
71. Kolaček S. Imunost probavnog sustava. *Paediatr Croat*. 2005;49(Suppl. 1):89-93.
72. Duffy LC. Interactions mediating bacterial translocation in the immature intestine. *J Nutr*. 2000;130(2S Suppl):432S-6S.

73. Kanic Z, Micetic Turk D, Burja S, et al. Influence of a combination of probiotics on bacterial infections in very low birthweight newborns. *Wien Klin Wochenschr.* 2015 Dec;127 Suppl 5:S210-5. doi: 10.1007/s00508-015-0845-0. Epub 2015 Sep 15. PubMed PMID: 26373743.
74. Bi LW, Yan BL, Yang QY, et al. Which is the best probiotic treatment strategy to prevent the necrotizing enterocolitis in premature infants: A network meta-analysis revealing the efficacy and safety. *Medicine (Baltimore).* 2019 Oct;98(41):e17521. doi: 10.1097/MD.0000000000017521. PubMed PMID: 31593123 PubMed Central PMCID: PMC6799420.
75. <https://www.oecd.org/>

ÇOCUKLUK ÇAĞI VİRAL GASTROENTERİT, SOLUNUM YOLU VE DİĞER VİRAL ENFEKSİYONLARDA PROBİYOTİK KULLANIMI

Ayşegül Pala

Öner Özdemir

Giriş

Bu yazımızda öncelikle en sık görülen viral gastroenterit ve etkenlerinden bahsettikten sonra, probiyotiklerin bu hastalıkta ve diğer bazı hastalıklardaki kullanım ve yararı anlatılacaktır.

Viral Gastroenteritler ve Etkenleri

Akut gastroenterit daha çok virüslerin sebep olduğu gastrointestinal sistemde meydana gelen enfeksiyondur. Tüm yaş gruplarında görülmekle beraber dünyada morbidite ve mortalitenin en yaygın nedenlerinden biridir. Ateş, bulantı, kusma ve karın ağrısının eşlik ettiği veya etmediği ani ishal başlangıcı ile kendini gösterir. Viral ve bakteriyel gastroenteritin kliniğini ayırmak zor olsa da laboratuvar testleri ile kesin tanı konulabilir.¹ Viral gastroenterit yeterli miktarda sıvı ve elektrolit desteği verilerek tedavi edilir.² Son yıllarda, akut viral gastroenterit vakalarında probiyotik kullanımını değerlendiren birçok araştırma ve klinik denemeler yapılmıştır ve çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bu bölümde akut gastroenterite en sık neden olan bazı virüslere kısaca değinip akut viral gastroenteritte probiyotik kullanımından bahsedeceğiz.

Rotavirüsler

Rotavirüsler Reoviridae ailesinden olup çocuk yaştaki gastroenteritin ana sebebidir. Sekiz rotavirüs türünden (A'dan H'ye) A, B ve C insan ve hayvanlarda bulunurken D, E, F, G ve H sadece hayvanları enfekte eder.³ Rotavirüs her yıl dünya genelinde 180.000-450.000 beş yaş altı çocuklar ölümünden sorumludur. Rotavirüs gelişmiş ve gelişen ülkelerdeki 3-5 yaş arası neredeyse tüm çocukları enfekte ettiği izlenmiştir. 3 aya kadarki bebeklerde annenin immün sisteminden dolayı enfeksiyonlar hafif geçerken 4-23 aylık çocuklarda hastalığın klinik insidansı en yüksek seviyeye ulaşır. Endüstriyel ülkelerde yapılan vaka kontrol çalışmalarında emzirme eksikliği, prematürite ve düşük doğum ağırlığının Rotavirüs gastroenteriti için risk faktörü oluşturduğu gösterilmiştir.⁴ Rotavirüs kaynaklı gastroenterit gelişmiş ülkelerde daha çok kış aylarında görülürken gelişmekte olan ülkelerde mevsimsel farklılık azdır. Rotavirüsün bulaşması fekal-oral yoldan, kontamine el, su ve besinlerin tüketimi ile gerçekleşir. Enfeksiyon ve replikasyon intestinal villusların olgun enterositlerinde başlar ve böylece emilim ve sekresyon bozukluğu meydana gelir.^{5,6} Klinik tablosu subklinik hastalık veya kısa süreli sulu ishalden kusma ve ateşin eşlik ettiği bol miktarda sık yapılan isha-

Probiyotik alımının COVID-19 tedavisinde yararlı sonuçlar verdiği çalışmalarda gösterilmiştir ancak daha fazla prelinik ve klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.⁷¹

Kaynaklar

1. Chiejina M, Samant H. Viral Diarrhea. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2019.
2. Ramani S, Kang G. Viruses causing childhood diarrhoea in the developing world. *Curr Opin Infect Dis.* 2009; 22(5):477-82.
3. Doro R, Farkas SL, Martella V, Banyai K. Zoonotic transmission of rotavirus: surveillance and control. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015;13: 1337-50.
4. Armah GE, Sow SO, Breiman RF, Dallas MJ, Tapia MD, Feikin DR, et al. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in sub-Saharan Africa: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010; 376:606-14.
5. Greenberg HB, Estes MK. Rotaviruses: from pathogenesis to vaccination. *Gastroenterology.* 2009; 136:1939-51.
6. Boshuizen JA, Reimerink JH, Korteland-van Male AM, van Ham VJ, Koopmans MP, Büller HA, Dekker J, Einerhand AW. Changes in small intestinal homeostasis, morphology, and gene expression during rotavirus infection of infant mice. *J Virol.* 2003; 77:13005-16.
7. Dickey M, Jamison L, Michaud L, Care M, Bernstein DI, Staat MA. Rotavirus meningoencephalitis in a previously healthy child and a review of the literature. *Pediatr Infect Dis J.* 2009; 28:318-21.
8. Parashar UD, Nelson EA, Kang G. Diagnosis, management, and prevention of rotavirus gastroenteritis in children. *BMJ.* 2013;347:f7204.
9. Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC, Cheuvart B, Espinoza F, Gillard P, Innis BL, Cervantes Y, Linhares AC, López P, Macías-Parra M, Ortega-Barría E, Richardson V, Rivera-Medina DM, Rivera L, Salinas B, Pavia-Ruz N, Salmerón J, Rüttimeann R, Tinoco JC, Rubio P, Nuñez E, Guerrero ML, Yarzabal JP, Damaso S, Tornieporth N, Sáez-Llorens X, Vergara RF, Vesikari T, Bouckennooghe A, Clemens R, De Vos B, O’Ryan M; Human Rotavirus Vaccine Study Group. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med.* 2006;354(1):11-22.
10. Thomas EE, Puterman ML, Kawano E, Curran M. Evaluation of seven immunoassays for detection of rotavirus in pediatric stool samples. *J Clin Microbiol.* 1988; 26:1189-93.
11. Hall AJ, Lopman BA, Payne DC, Patel MM, Gastañaduy PA, Vinjé J, Parashar UD. Norovirus disease in the United States. *Emerg Infect Dis.* 2013;19(8):1198-205.
12. Glass RI, Parashar UD, Estes MK. Norovirus gastroenteritis. *N Engl J Med.* 2009;361(18):1776-1785.
13. Levy AG, Widerlite L, Schwartz CJ, Dolin R, Blacklow NR, Gardner JD, Kimberg DV, Trier JS. Jejunal adenylate cyclase activity in human subjects during viral gastroenteritis. *Gastroenterology.* 1976; 70:321-325.
14. Rockx B, De Wit M, Vennema H, Vinjé J, De Bruin E, Van Duynhoven Y, Koopmans M. Natural history of human calicivirus infection: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis.* 2002; 35:246-253.
15. Glass RI, Parashar UD, Estes MK. Norovirus gastroenteritis. *N Engl J Med.* 2009;361(18):1776-1785.
16. Atmar RL, Estes MK. Diagnosis of noncultivable gastroenteritis viruses, the human caliciviruses. *Clin Microbiol Rev.* 2001; 14:15-37.
17. Oka T, Wang Q, Katayama K, Saif L. J. Comprehensive review of human sapoviruses. *Clinical Microbiology Reviews,* 2015; 28 (1):32-53.
18. Osborne CM, Montano AC, Robinson CC, Schultz-Cherry S, Dominguez SR. Viral gastroenteritis in children in Colorado 2006-2009. *Journal of Medical Virology,* 2015;87(6): 931-939.
19. Brandt CD, Kim HW, Rodriguez WJ, Arrobio JO, Jeffries BC, Stallings EP, Lewis C, Miles AJ, Gardner MK, Parrott RH. Adenoviruses and paediatric gastroenteritis. *J Infect Dis* 1985;151:437-43.
20. Whitelaw A, Davies H, Parry J. Electron microscopy of fatal adenovirus gastroenteritis. *Lancet.* 1977;1(8007):361.
21. FAO/WHO, in FAO Food and Nutrition Paper 85, FAO/WHO, Rome, 2006.
22. Czinn, S. J. and S. S. Blanchard. Probiotics in Foods and Supplements. *Probiotics in Pediatric Medicine.* S. Michail and P. M. Sherman. Totowa, NJ, Humana Press. 2009;pp.299-306

23. Collado MC, L. J., Frias R, Lee YK, Salminen S, Lim A, Tan HM. Role of Probiotics in Health and Diseases. Handbook of Probiotics and Prebiotics. Y. K. L. S. Salminen, John Wiley & Sons, Inc: 2009; pp. 257-375.
24. Anal K, Singh H. Recent advances in microencapsulation of probiotics for industrial applications and targeted delivery. Trends Food Sci. Technol. 2007, 18:240- 251.
25. Barzegari A, Saei AA, Designing probiotics with respect to the native microbiome, Future Microbiol. 2012;7:571-575.
26. Dunne C, O'Mahony L, Murphy E, et al. In vitro selection criteria for probiotic bacteria of human origin: correlation with in vivo findings. Am J Clin Nutr. 2001; 73(2 Suppl.): 386S-92S
27. Carmo MS, Santos CID, Araújo MC, Girón JA, Fernandes ES, Monteiro-Neto V. Probiotics, mechanisms of action, and clinical perspectives for diarrhea management in children. Food Funct. 2018;9(10):5074-5095.
28. Guandalini S, Pensabene L, Zikri MA, Dias JA, Casali LG, Hoekstra H, Kolacek S, Massar K, Micetic-Turk D, Papadopoulou A, Sousa JS, Sandhu B, Szajewska H, Weizman Z. Lactobacillus GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2000; 30:54-60.
29. Szajewska H, Skorka A, Ruszczynski M, Gieruszczak-Bialek D. Meta-analysis: Lactobacillus, GG for treating acute gastroenteritis in children—updated analysis of randomised controlled trials, Aliment. Pharmacol. Ther. 2013;38:467-476.
30. Sarker SA, Sultana S, Fuchs GJ, Alam NH, Azim T, Brüßow H, Hammarström L. Lactobacillus paracasei strain ST11 has no effect on rotavirus but ameliorates the outcome of nonrotavirus diarrhea in children from Bangladesh, Pediatrics, 2005;116:221-228.
31. Shornikova V, Casas IA, Isolauri E, Mykkanen H, Vesikari T. Lactobacillus reuteri, as a therapeutic agent in acute diarrhea in young children, J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1997;24:399-404.
32. El-Soud NH, Said RN, Mosallam DS, Barakat NA, Sabry MA. Bifidobacterium lactis in treatment of children with acute diarrhea. A randomized double blind controlled trial, Open Access Maced. J. Med. Sci. 2015;3:403-407.
33. Villarruel G, Rubio DM, Lopez F, Cintioni J, Gurevich R, Romero G, Vandenplas Y. Saccharomyces boulardii in acute childhood diarrhoea: a randomized, placebo-controlled study. Acta Paediatr. 2007; 96:538-541.
34. Szajewska, H., Mrukowicz, J.Z. Use of Probiotics in Children with Acute Diarrhea. Pediatr-Drugs 2005; 7: 111-122.
35. Erdoğan O, Tanyeri B, Torun E, Gönüllü E, Arslan H, Erenberk U, Oktem F. The comparison of the efficacy of two different probiotics in rotavirus gastroenteritis in children. J Trop Med. 2012;2012:787240.
36. Huang YF, Liu PY, Chen YY, Nong BR, Huang IF, Hsieh KS, Chen KT. Three-combination probiotics therapy in children with salmonella and rotavirus gastroenteritis. J Clin Gastroenterol. 2014;48(1):37-42.
37. Savino F, Fornasero S, Ceratto S, Marco A, Mandras N, Roana J, Tullio V, Amisano G. Probiotics and gut health in infants: A preliminary case-control observational study about early treatment with Lactobacillus reuteri, DSM 17938. Clin. Chim. Acta. 2015;451:82-87.
38. Urbanska M, Gieruszczak-Bialek D, Szymanski H, Szajewska H. Effectiveness of Lactobacillus reuteri DSM 17938 for the prevention of nosocomial diarrhea in children: A randomized, double-blind, placebo-controlled Trial. Pediatr. Infect. Dis. J. 2016;35:142-145.
39. Oberhelman RA, Gilman HR, Sheen P, Taylor DN, Black RE, Cabrera L, Lescano AG, Meza R, Madico G. A placebo-controlled trial of Lactobacillus GG to prevent diarrhea in undernourished Peruvian children. J. Pediatr. 1999;134:15-20.
40. Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U, Malik P, Deb S, Black RE. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. Lancet Infect. Dis. 2006;6:374-382.
41. Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. Pediatrics. 2005;115(1):5-9.
42. Noriega L, Cuevas I, Margolles A, Clara G. Deconjugation and bile salts hydrolase activity by Bifidobacterium strains with acquired resistance to bile. Int. Dairy J. 2006;16:850-855.
43. Floch MH, Walker WA, Sanders ME, Nieuwdorp M, Kim AS, Brenner DA, Qamar AA, Miloh TA, Guarino A, Guslandi M, Dieleman LA, Ringel Y, Quigley EM, Brandt LJ. Recommendations for Probiotic Use--2015 Update: Proceedings and Consensus Opinion. J Clin Gastroenterol. 2015; 49(1):S69-73.
44. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010;11: CD003048.
45. Guarino A, Guandalini S, Lo Vecchio A. Probiotics for Prevention and Treatment of Diarrhea. J Clin Gastroenterol. 2015;49 Suppl 1:S37-45

46. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidencebased guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59:132-152.
47. Ministry of public health and sanitation. Policy Guidelines on Control and Management of Diarrhoeal Diseases in Children Below Five Years in Kenya. 2013 Available at: www.publichealth.go.ke.
48. Acute Gastroenteritis Guideline Team, Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Evidence-based care guideline for prevention and management of acute gastroenteritis in children age 2 months to 18 years. Available at: <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=35123&search=cincinnati+and+%28gastroenteritis+or+diarrhea%29>. Accessed December 21,2011.
49. College of paediatrics, Academy of medicine of Malaysia, Malaysian paediatric association. The management of acute diarrhoea in children 2011. Available at: <http://acadmed.org.my/index.cfm?&menuid=83&parentid=34>. Accessed March 4, 2015.
50. National Institute for Health and Clinical Excellence. Diarrhoea and vomiting in children: Diarrhoea and vomiting caused by gastroenteritis: diagnosis, assessment and management in children younger than 5 years. Guidelines CG84; 2009. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg84>.
51. Bhatnagar S, Lodha R, Choudhury P, Sachdev HP, Shah N, Narayan S, Wadhwa N, Makhija P, Kunnekel K, Ugra D. IAP guidelines 2006 on management of acute diarrhea. *Indian Pediatr.* 2007; 44:380-389.
52. King CK, Glass R, Bresee JS, Duggan C. Centers for Disease Control and Prevention. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR Recomm Rep.* 2003;52:1-16.
53. Vesa S, Kleemola M, Blomqvist S, Takala A, Kilpi T, Hovi T. Epidemiology of documented viral respiratory infections and acute otitis media in a cohort of children followed from two to twenty-four months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:574-581.
54. Marc C, Vriegnaud B, Levieux K, Robine A, Guen CG, Launay E. Inappropriate prescription of antibiotics in pediatric practice: Analysis of the prescriptions in primary care. *J Child Health Care.* 2016;20(4):530-536.
55. Guillemard E, Tanguy J, Flavigny A, de la Motte S, Schrezenmeir J. Effects of consumption of a fermented dairy product containing the probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 on common respiratory and gastrointestinal infections in shift workers in a randomized controlled trial. *J Am Coll Nutr* 2010; 29:455-468.
56. Oliva S, Di Nardo G, Ferrari F, Mallardo S, Rossi P, Patrizi G, Cucchiara S, Stronati L. Randomised clinical trial: the effectiveness of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 rectal enema in children with active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012; 35:327-334.
57. Hao Q, Lu Z, Dong BR, Huang CQ, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;9:CD006895.
58. Kang EJ, Kim SY, Hwang IH, Ji YJ. The effect of probiotics on prevention of common cold: a meta-analysis of randomized controlled trial studies. *Korean J Fam Med.* 2013;34:2-10.
59. Hatakka K, Savilahti E, Ponka A, et al. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double-blind, randomized trial. *BMJ* 2001; 322: 1-5
60. Roca I, Akova M, Baquero F, Carlet J, Cavaleri M, Coenen S, Cohen J, Findlay D, Gyssens I, Heuer OE, Kahlmeter G, Kruse H, Laxminarayan R, Liébana E, López-Cerero L, MacGowan A, Martins M, Rodríguez-Baño J, Rolain JM, Segovia C, Sigauque B, Tacconelli E, Wellington E, Vila J. The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention. *New Microbes New Infect.* 2015;6: 22-29.
61. Kumpu M, Kekkonen RA, Kautiainen H, Järvenpää S, Kristo A, Huovinen P, Pitkäranta A, Korpela R, Hatakka. Milk containing probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG and respiratory illness in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2012;66: 1020-1023.
62. Ko Tapiovaara L, Pitkaranta A, Korpela R. Probiotics and the Upper Respiratory Tract - A Review. *Pediatric Infect Dis* 2016;1:19.
63. Liu S, Hu P, Du X, Zhou T, Pei X. *Lactobacillus rhamnosus* GG supplementation for preventing respiratory infections in children: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Indian Pediatr.* 2013;50: 377-381.
64. Weizman Z. Prevention of daycare infections. *Funct Food Rev* 2012;4:158-63.
65. Sakata K, Sasaki Y, Jounai K, Fujii T, Fujiwara D. Preventive Effect of *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* JCM 5805 Yogurt Intake on Influenza Infection among Schoolchildren. *Health* 2017; 9: 756-762.

66. Luoto R, Ruuskanen O, Waris M, Kalliomäki M, Salminen S, Isolauri E. Prebiotic and probiotic supplementation prevents rhinovirus infections in preterm infants: a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(2):405-13.
67. Wu C, Xu Q, Cao Z, et al. The volatile and heterogenous gut microbiota shifts of COVID-19 patients over the course of a probiotics-assisted therapy. *Clin Transl Med.* 2021; 11(12):e643.
68. Wang H, Wang Y, Lu C, Qiu L, Song X, Jia H, Cui D, Zhang G. The efficacy of probiotics in patients with severe COVID-19. *Ann Palliat Med* 2021;10(12):12374-12380
69. Gutiérrez-Castrellón P, Gandara-Martí T, Abreu Y Abreu AT, et al. Probiotic improves symptomatic and viral clearance in Covid19 outpatients: a randomized, quadruple-blinded, placebo-controlled trial. *Gut Microbes.* 2022;14(1):2018899.
70. Kurian SJ, Unnikrishnan MK, Miraj SS, et al. Probiotics in prevention and treatment of COVID-19: Current perspective and future prospects. *Arch Med Res.* 2021;52(6):582-594.
71. Özdemir Ö, Pala A. COVID-19 hastalığında probiyotiklerin rolü, önemi ve kullanımı. *Sakarya Tıp Dergisi* 2022; 12 (1): 193-201.

BÖLÜM B7

PERİNATAL VE YENİDOĞAN DÖNEMLERİNDE MİKROBİYOTA VE PROBİYOTİKLER

Fahri Ovalı

Perinatal Mikrobiyota

İnsan mikrobiyomun vücudun korunması, fizyolojisi ile dengeli bir immün sistemin oluşması ve çalışmasında çok önemli bir konumu vardır. Bu bağlamda perinatal mikrobiyom da fetüsün ve yenidoğanın bağırsakları başta olmak üzere hemen tüm organlarının gelişmesinde ve fonksiyonlarında belirleyici özelliklere sahiptir.

Bağırsak, gebeliğin 3. haftasından itibaren gelişmeye başlar ve bir yandan organogenez devam ederken bir yandan da kolonizasyonun başlaması ile fonksiyonel gelişim sürer. Bağırsakta, bakteri, virüs, mantar, ökaryotlar ve diğer tekhücreliler gibi birçok organizma bulunur. Erken kolonizasyon, konsepsiyonla başlar ve ilk 1000 gün devam eder. Yenidoğanın mikrobiyal çeşitliliği ve buna bağlı yaşamsal fonksiyonları, doğum şekli, annesinin derisiyle teması ve anne sütü ile şekillenmeye başlar ve diğer çevresel faktörlerin etkisiyle gelişir. Bağırsak mikrobiyotası bir organizmalar “topluluğu” olarak değil, bebeği metabolik, trofik ve immünolojik olarak destekleyen aktif bir “organ” olarak ele alınmalıdır.

Gebelik sırasında fetüsün normal gelişimi ve sağlıklı doğumunu sağlayabilmek için bir dizi immünolojik, hormonal ve metabolik değişiklikler olur. Bu kapsamda bağırsak, vajinal, oral ve plasental mikrobiyota da değişir. Fetal mikrobiyotanın kaynağı tam belli değildir ancak vajinal asendan yolla veya maternal oral kavite, bağırsak veya kan dolaşımı yoluyla mikroplar barsağa ulaşabilir. Bu değişikliği etkileyen genetik, etnik, genetik ve çevresel faktörler bulunur. Annenin diyeti, bulunduğu coğrafi bölge ve araştırma yöntemine göre de mikrobiyota farklı görülebilir. Fetüsün steril bir ortamda bulunduğu ve ancak doğumdan sonra mikrobiyotanın oluştuğu paradigması artık geçerliliğini yitirmiştir. Otuz yıldan uzun bir süredir yapılan çalışmaların sonuçlarına göre plasenta, amniyon sıvısı, mekonyum ve fetüsten oluşan feto-maternal üniteye birçok mikrobun bulunduğu artık bilinmektedir.¹ Diğer bir deyişle, maternal-fetal-mikrobiyal triad, bir “holobiont” oluşturmaktadır. Intrauterin mikrobiyota epigenetik değişiklikler ile birlikte fetüsün immüncesini, metabolizmasını ve ileri dönemdeki sağlık durumunu belirlemektedir.

Plasenta, amniyon sıvısı ve mekonyumdaki mikrobiyota, gestasyon yaşına göre değişkenlik gösterir.^{2,3} İlk trimesterde plasentada, miktarı az olsa bile metabolik olarak aktif olan Firmiküt, Tenericüt, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* ve *Fusobacteria* gibi kommensal bakteriler bulunur. Oral mikrobiyoma benzeyen bu mikrobiyom antenatal enfeksiyon, antibiyotik kullanımı ve prematüre

Herhangi bir probiyotik ürününe ait elde edilen verilerin diğer probiyotikler için kullanılması mümkün değildir. Günümüzde probiyotiklerin kullanımı ile ilgili standart öneriler bulunmamaktadır. Özellikle, en çok ihtiyaç duydukları varsayılan 1000 g altı bebeklerdeki kullanımının yararları gösterilememiştir. Probiyotiklerin uzun dönemde bağırsak mikrobiyomu ile bağırsakların immün, metabolik ve anatomik gelişimi üzerindeki etkileri de bilinmemektedir. Probiyotikler ilaç olarak kabul edilmedikleri için farmasötik ajanların tabi oldukları kurallara uymamaktadır. Dolayısıyla bu ajanların güvenlik çalışmaları ve bilgileri yeterli değildir. Bu ajanların da farmasötik ajanlar gibi faz II ve faz III çalışmalarının uygun şekilde yapılması ve üretim, saklama, pazarlama ve kalite kontrol önlemlerinin de standart hâle getirilmesi gerekmektedir. İmmün sistemleri zaten immatür olan prematüre bebeklerde bu ajanların uygunsuz kullanımının bazı istenmeyen etkilere yol açma potansiyeli olduğu unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Gilbert SF. A holobiont birth narrative: the epigenetic transmission of the human microbiome. *Front Genet* 2014; 5: 282
2. Ardisson AN, de la Cruz DM, Davigs Richardson AG et al. Meconium microbiome analysis identifies bacteria correlated with premature birth. *PLoS One* 2014; 9: e90784
3. DiGiulio DB. Prematurity and Perinatal antibiotics: a tale of two factors influencing development of the neonatal gut microbiota. *J Pediatr* 2015; 166: 515-7
4. Jimenez E Fernandez L, Marin ML et al. Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. *Curr Microbiol* 2005; 51(4): 270-4
5. Martin, R., Langa, S., Reviriego, C., Jiménez, E., Marín, M.L., Olivares, M., Boza, J., Jiménez, J., Fernández, L., Xaus, J., Rodríguez, J.M., 2004. The commensal microflora of human milk: new perspectives for food bacteriotherapy and probiotics. *Trends in Food Science and Technology* 15 (3-4), 121-127
6. Srinivasan U, Misra D, Marazita ML, Foxman B. Vaginal and oral microbes, host genotype and preterm birth. *Med Hypoth* 2009; 73: 963-75
7. Zhang D, Huang Y, Ye D. Intestinal dysbiosis: an emerging cause of pregnancy complications? *Med Hypoth* 2015; 84: 223-6
8. Leviton A, Allred EN, Kuban KC et al. The development of extremely preterm infants born to women who had genitourinary infections during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2016; 183: 28-35
9. Lausten-Thomsen U, Olsen M, Greisen G, Schmiedelow K. Inflammatory markers in umbilical cord blood from small for gestational age newborns. *Fetal Pediatr Pathol* 2014; 33: 114-8
10. O'Shea TM, Shah B, Allred EN et al. Inflammation initiating illnesses, inflammation related proteins and cognitive impairment in extremely preterm infants. *Brain Behav Immun* 2013; 35: 93-9
11. Yang J, Hou L, Wang J, et al. Unfavorable intrauterine environment contributes to abnormal gut microbiome and metabolome in twins. *Gut* 2022; 0:1-12.
12. Monsen AL, Schneede J, Ueland PM. Mid-trimester amniotic fluid methionine concentrations: a predictor of birth weight and length. *Metabolism: clinical and experimental* 2006; 55: 1186-91
13. Mshvildadze M, Neu J, Schuster J. Et al. Intestinal microbial ecology in premature infants assessed with non-culture-based techniques. *J Pediatr* 2010; 156: 20-5
14. Jimenez E, Marin ML, Martin R et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Res Microbiol* 2008; 159: 187-193
15. Moles L, Gómez M, Heilig H, Bustos G, Fuentes S, de Vos W, et al. Bacterial diversity in meconium of preterm neonates and evolution of their fecal microbiota during the first month of life. *PLoS ONE*. (2013) 8:e66986. doi: 10.1371/journal.pone.0066986
16. Turunen J, Tejesvi MV, Paalanne N, Pokka T et al. Investigating prenatal and perinatal factors on meconium microbiota: a systematic review and cohort study. *Pediatr Res* 2024; 95: 135-145
17. DiGiulio DB; Callahan BJ, McMurdie PJ et al. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; PMID: 26283357

18. Romero R, Hassan SS, Gajer P. Et al. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome* 2014; 2: 4
19. Ganal-Vonarburg SC, Hornef MW, Macpherson AJ. Microbial-host molecular exchange and its functional consequences in early mammalian life. *Science*. (2020) 368:604-7. doi: 10.1126/science.aba0478
20. Younge N, McCann JR, Ballard J, Plunkett C, Akhtar S, Araújo-Pérez F, et al. Fetal exposure to the maternal microbiota in humans and mice. *JCI Insight*. (2019) 4:e127806.
21. Kasarello K, Sajdel-Sulkowska EM. Developmental significance of early gut-associated lymphoid tissue (GALT) - microbiota interactions in health and disease: creating balance between tolerance and inflammation in children. *Open J Pediatr Child Health*. (2019) 4:040-6.
22. D'Argenio V. The prenatal microbiome: a new player for human health. *High Throughput*. (2018) 7:38.
23. Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science*. (2013) 341:569-73.
24. Onderdonk AB; Hecht JL, McElrath TF et al. Colonization of second trimester placenta parenchyma. *Am J Obstet Gynecol* 2008 199: 52e1-52e10
25. Romero R, Hassan SS; Gajer P. Et al. The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term. *Microbiome* 2014; 2: 18
26. Pretorius C, Jagatt A, Lamont RF. The relationship between periodontal disease, bacterial vaginosis, and preterm birth. *J Perinat Med* 2007; 35: 93-9
27. Trowsdale J, Betz AG. Mother's little helpers: mechanisms of maternal fetal tolerance. *Nat Immunol* 2006; 7: 241-6
28. Haque MM, Merchant M; Kumar PN. Et al. First trimester vaginal microbiome diversity: A potential indicator of preterm delivery risk. *Sci Rep* 2017; 7: 16145
29. Shiozaki A, Yoneda S, Yoneda N et al. Intestinal microbiota is different in women with preterm birth: results from terminal restriction fragment length polymorphism analysis. *PLoS One* 2014; 9: e111374
30. Vazquez-Boland JA, Kuhn M, Berche P. Et al. *Listeria* pathogenesis and molecular virulence determinants. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 584-640
31. Warner BB, Deych E, Zhou Y, Hall-Moore C, Weinstock GM, Sodergren E, et al. Gut bacteria dysbiosis and necrotising enterocolitis in very low birthweight infants: a prospective case-control study. *Lancet*. (2016) 387:1928-36.
32. Fundora JB, Guha P, Shores DR, Pammi M, Maheshwari A. Intestinal dysbiosis and necrotizing enterocolitis: assessment for causality using Bradford Hill criteria. *Pediatr Res*. (2020) 87:235-48.
33. Dougherty MW, Kudin O, Mühlbauer M, Neu J, Gharaibeh RZ, Jobin C. Gut microbiota maturation during early human life induces enterocyte proliferation via microbial metabolites. *BMC Microbiol*. (2020) 20:205.
34. Fettweis JM, Serrano MG, Brooks JP, et al. The vaginal microbiome and preterm birth. *Nat Med* 2019; 25:1012-21
35. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J. Et al. Host gut microbiota metabolic interactions. *Science* 2012; 336 262-7
36. Thorburn AN, McKenzie CI, Shen S. Et al. Evidence that asthma is a developmental origin disease influenced by maternal diet and bacterial metabolites. *Nature Comm* 2015; 6: 7320
37. Tambor V, Vajrychova M, Kacerovsky M. Et al. Potential peripartum markers of infectious inflammatory complications in spontaneous preterm birth. *BioMed Res Int* 2015; 34501
38. Lusiyati S, Hulzebos CV, Zandvoort J et al. Levels of 25 cytokines in the first seven days of life in newborn infants. *BMC Res Notes* 2013; 6: 547
39. Xiong H, Zhou C, Qi C. Proportional changes of CD4CD25Foxp3 regulatory T cells in maternal peripheral blood during pregnancy and labor at term and preterm *Clin Invest Med* 2010; 33: E422
40. Gomez R; Romero R, Ghezzi F. Et al. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 194-202
41. Dominguez -Bello MG, Costello EK, Contreras M et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 11971-5
42. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC et al. Decreased gut microbiota diversity delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by Caesarean section. *Gut* 2013; 63: 559-66
43. Escobar JS, Klotz B, Valdes BE, Agudelo GM: The gut microbiota of Colombians differs from that of Americans, Europeans and Asians. *BMC Microbiol* 2014; 14; 311

44. Azad MB; Konya T, Maughan H et al. Gut microbiota of healthy Canadian infants: Profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *CMAJ* 2013; 185: 385-394
45. Toscano M, DeGrandi R, Peroni DG. et al. Impact of delivery mode on the colostrum microbiota composition. *BMC Microbiol* 2017; 17: 205
46. Dominguez-Bello MG, De Jesus Laboy KM, Shen N. Et al. Partial restoration of the microbiota of cesarean born infants via vaginal microbial transfer. *Nat Med* 2016; Pubmed PMID: 2688196
47. Francavilla R, Cristofori F, Tripaldi ME, Indria F. Intervention for dysbiosis in children born by C-Section. *Ann Nutr Metab* 2018; 73 (Suppl 3): 33-39
48. Binh Ngyen TT, Chung HJ, Kim HJ, Hong ST. Establishment of an ideal gut microbiota to boost healthy growth of neonates. *Critical Rev Microbiol* 2019; 45: 119-129
49. Li M, Wang M, Donovan SM: Early development of the gut microbiome and immune mediated childhood disorders. *Semin Reprod Med* 2014; 32: 74-86
50. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JJ. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444: 1022-31
51. Rautava S. Microbial composition of the initial colonization of newborns. In: Isolauri E, Sherman PM, Walker WA (eds): *Intestinal Microbiome: Functional Aspects in Health and Disease*. Nestle Nutr Inst Workshop Ser 2017; 88: 11-21
52. Karlsson CL, Molin G, Cilio CM, Ahrne S. The Pioneer gut microbiota in human neonates vaginally born at term. A pilot study. *Pediatr Res* 2011; 70: 282-286
53. Marcobal A, Barboza M, Froehlich JW. et al. Consumption of human milk oligosaccharides by gut related microbes. *J Agric Food Chem* 2010; 58: 5334-5340
54. Backhed F, Ding H, Wang T et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 15718-15723
55. Atasoglu C, Valdes C, Walker ND et al. De novo synthesis of amino acids by the ruminal bacteria *Prevotella bryantii* B14, *Selenomonas ruminantium* HD4 and *Streptococcus bovis* ES1. *Appl Environ Microbiol* 1998; 64: 2826-2843
56. Mackie RI, Sghir A, Gaskins HR. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 1035S-45S
57. Palmer C, Bik EM, Digiulio DB et al. Development of the human infant intestinal microbiota *PLoS Biol* 2007; 5: e177
58. Murphy K, O'Shea CA, Ryan CA et al. The gut microbiota composition in dichorionic triplet sets suggests a role for host genetic factors *PLoS One* 2015; 10: e0122561
59. Lahtinen SJ, Boyle RJ, Kivivuori S et al. Prenatal probiotic administration can influence *Bifidobacterium* microbiota development in infants at high risk of allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 499-501
60. Fallani M, Young D, Scott J et al. Intestinal microbiota of 6-week old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode: breast feeding and antibiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51: 77-84
61. Aloiso I, Mazzola G, Corvaglia LT et al. Influence of intrapartum antibiotic prophylaxis against group B *Streptococcus* on the early newborn gut composition and evaluation of the anti streptococcal activity of bifidobacterium strains. *Appl Microbiol Biotechnol* 2014; 98: 6051-60
62. Collado MC, Isolauri E, Latinen K, Salminen S. Effect of mother's weight on infant's microbiota acquisition, composition and activity during early infancy: a prospective follow-up study initiated in early pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 1023-30
63. Zijlmans MA, Korpela K, Riksen-Walraven JM et al. Maternal prenatal stress is associated with the infant intestinal microbiota. *Psychoneuroendocrinology* 2015; 53: 233-45
64. Penders J, Thijs C, Vink C et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006; 118: 511-22
65. Salminen S, Gibson GR, McCartney AL, Isolauri E. Influence of mode of delivery on gut microbiota composition in seven year old children. *Gut* 2004; 53: 1388-89
66. Westerbeek EA, van den Berg A, Lafeber HN et al. The intestinal bacterial colonisation in preterm infants: a review of the literature. *Clin Nutr* 2006; 25: 361-8
67. Underwood MA, Sohn K. The microbiota of the extremely preterm infant. *Clin Perinatol* 2017; 44(2): 402-427
68. Ao M, Miyauchi M, Furusho H et al. Dental infection of *Porphyromonas gingivalis* induces preterm birth in mice. *PLoS One* 2015; 10(8): e0137249

69. Moles L, Gomez M., Heilig H et al. Bacterial diversity in meconium of preterm neonates and evolution of their fecal microbiota during the first month of life. *PLoS One* 2013; 8(6): e66986
70. Wang M, Li M, Wu S. Et al. Fecal microbiota composition of breast fed infants is correlated with human milk oligosaccharides consumed. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60: 825-33
71. Rautava, S., Luoto, R., Salminen, S., Isolauri, E., 2012. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 9 (10), 565-576
72. Fernández, L., Langa, S., Martín, V., Maldonado, A., Jiménez, E., Martín, R., Rodríguez, J.M., 2013. The human milk microbiota: origin and potential roles in health and disease. *Pharmacological Research* 69, 1-10
73. Hunt KM, Foster JA, Forney LJ et al. Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk. *PLoS One* 2011; 6: e21313
74. Jost T; Lacroix C, Braegger C, Chassard C. Assessment of bacterial breast milk using culture dependent and culture independent approaches. *Br J Nutr* 2013; 110: 1253-6
75. DeLeoz ML; Kalanetra KM, Bokulich NA et al. Human milk glycomics and gut microbial genomics in infant feces show a correlation between human milk oligosaccharides andn gut microbiota: a proff of concept study. *J Proteome Res* 2015; 14: 491-502
76. Gopalakrishna KP, Hand TW. Influence of maternal milk on the neonatal intestinal microbiome. *Nutrients.* (2020) 12:823.
77. Fallani M; Amarri S; Uusijarvi A et al. Determinants of the human milk intestinal microbiota after the introduction of first complementary foods in infant samples from five European centres. *Mircbiology* 2011; 157: 1385-9
78. Koenig JE, Spor JA, Scalfone N et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108 (suppl 1): 4578-85
79. Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108(7): 3047-52
80. Diaz Heijtz R. Fetal, neonatal and infant microbiome: perturbations and subsequent effects on brain development and behavior. *Sem Fetal Neonatal Med* 2016; 21: 410-417
81. Martin CR, Mayer EA. Gut-brain axis and behavior. In: Isolauri E, Sherman PM, Walker WA (eds): *Intestinal Microbiome: Functional Aspects in Health and Disease.* Nestle Nutr Inst Workshop Ser 2017; 88: 45-53
82. Mayer EA, Knight R, Mazmanian SK et al. Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience. *J Neurosci* 2014; 34: 15490-6
83. Warner BB. The contribution of the gut microbiome to neurodevelopment and neuropsychiatric disorders. *Pediatr Res* 2019; 85(2): 216-224
84. Bonaz B, Bazin T, Pellissier S. The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis. *Front Neurosci* 2018; Feb 7: 12: 49
85. Snigdha S, Ha K, Tsai P, Dinan TG, Bartos JD, Shahid M. Probiotics: Potential novel therapeutics for microbiota-gut-brain axis dysfunction across gender and lifespan. *Pharmacology and Therapeutics* 2022; 231: 107978
86. Albertsson, A.M., Zhang, X., Vontell, R., Bi, D., Bronson, R.T., Supramaniam, V., Baburamani, A.A., Hua, S., Nazmi, A., Cardell, S., et al. gd T cells contribute to injury in the developing brain. *Am. J. Pathol.* 2018; 188, 757-767.
87. Seki D, Mayer M, Hausmann B, Pjevac P, Giordano V, Goeral K et al. Aberrant gut microbiota immune brain axis development in premature neonates with brain damage. *Cell Host & Microbe* 29, 1558-1572, October 13, 2021
88. Duan, J., Chung, H., Troy, E., and Kasper, D.L. Microbial colonization drives expansion of IL-1 receptor 1-expressing and IL-17-producing gamma/delta T cells. *Cell Host Microbe* 2010; 7, 140-150.
89. Tau GZ, Petersen BS: Normal development of brain circuits. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 147-68
90. Krajmalnik-Brown R, Lozupone C, Kang DW et al. Gut bacteria in children with autism spectrum disorders: challenges and promise of studying how a complex community influences a complex disease. *Microb Ecol Health Dis* 2015; 26: 26914
91. Kang DW, Adams JB; Gregory AC et al. Microbiota transfer alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open label study. *Microbiome* 2017; 5: 10
92. Clarke G, Grenham S; Scully P et al. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampus serotonergic system in a sex dependent manner. *Mol Psychiatry* 2013; 18: 666-673
93. Erny D, Hrabe de Angelis AL, Jaitin D et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS *Nat Neurosci* 2015; 18(7): 965-77

94. Arentsen T, Qian Y, Gkotzis S, Femenia T, Wang T, Udekwu K et al. The bacterial peptidoglycan-sensing molecule Pglyrp2 modulates brain development and behavior. *Mol Psychiatry* 2017; 22(2): 257-266
95. Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C et al. The gut microbiota influences blood brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med* 2014; 6(263): 263ra158
96. Kuzawa CW, Chugani HT, Grossman LI et al. Metabolic costs and evolutionary implications of human brain development. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111(136): 13010-5
97. Selkirk J, Qong P, Zhang X, Pettersson S. Metabolic tinkering by the gut microbiome: implications for brain development and function. *Gut Microbes* 2014; 5: 369-80
98. McFabe DF. Enteric short chain fatty acids: microbial messengers of metabolism, mitochondria, and mind: implications in autism spectrum disorders. *Microb Ecol Health Dis* 2015; 26: 28177
99. Curran EA, Cryan JF, Kenny LC et al. Obstetrical mode of delivery and childhood behavior and psychological development in a British cohort. *J Autism Dev Disord* 2016; 46: 603-14
100. Neufeld KM; Kang N, Bienenstock J, Foster JA. Reduced anxiety like behavior and central neurochemical change in germ free mice. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23:55-264, e119
101. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV et al. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a Mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 16050-16055
102. Beydoun H, Saftlas AF. Physical and mental health outcomes of prenatal maternal stress in human and animal studies: a review of recent evidence *Paediatr Perinat Epidemiol* 2008; 22: 438-66
103. Bailey MT, Lubach GR, Coe CL. Prenatal stress alters bacterial colonization of the gut in infant monkeys. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 414-21
104. Beghetti I, Barone M, Brigidi P, Sansavini A, Corvaglia L, Aceti A and Turrone S. Early-life gut microbiota and neurodevelopment in preterm infants: a narrative review. *Front. Nutr.* 2023; 10:1241303
105. Sarkar A, Prescott SM, Dutra S, Yoo JY, Gordon J, Shaffer E, et al. Relationships of the very low birth weight infant microbiome with neurodevelopment at 2 and 4 years of age. *Dev Psychobiol.* (2022) 64:e22317
106. Van den Berg JP, Westerbeek EA, Bröring-Starre T, Garssen J, Van Elburg RM. Neurodevelopment of preterm infants at 24 months after neonatal supplementation of a prebiotic mix: a randomized trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* (2016) 63:270-6
107. Brewer, M.R.; Maffei, D.; Cerise, J.; Ahn, S.; DeVoti, J.; Codipilly, C.; Lee, A.; Weinberger, B. Determinants of the Lung Microbiome in Intubated Premature Infants at Risk for Bronchopulmonary Dysplasia. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2021, 34, 3220-3226
108. Permall, D.L.; Pasha, A.B.; Chen, X.Q.; Lu, H.Y. The Lung Microbiome in Neonates. *Turk. J. Pediatr.* 2019, 61, 821-830
109. McDavid, A.; Laniewski, N.; Grier, A.; Gill, A.L.; Kessler, H.A.; Huyck, H.; Carbonell, E.; Holden-Wiltse, J.; Bandyopadhyay, S.; Carnahan, J.; et al. Aberrant Newborn T Cell and Microbiota Developmental Trajectories Predict Respiratory Compromise during Infancy. *Science* 2022, 25, 104007
110. Colombo, S.F.G.; Nava, C.; Castoldi, F.; Fabiano, V.; Meneghin, F.; Lista, G.; Caviglioli, F. Preterm Infants' Airway Microbiome: A Scoping Review of the Current Evidence. *Nutrients* 2024, 16, 465
111. Payne, M.S.; Goss, K.C.W.; Connett, G.J.; Kollamparambil, T.; Legg, J.P.; Thwaites, R.; Ashton, M.; Puddy, V.; Peacock, J.L.; Bruce, K.D. Molecular Microbiological Characterization of Preterm Neonates at Risk of Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatr. Res.* 2010, 67, 412-418
112. Rosenboom, I.; Pust, M.-M.; Pirr, S.; Bakker, A.; Willers, M.; Davenport, C.F.; Wiehlmann, L.; Viemann, D.; Tummeler, B. Longitudinal Development of the Airway Metagenome of Preterm Very Low Birth Weight Infants during the First Two Years of Life. *ISME Commun.* 2023, 3, 75
113. Selway, C.A.; Collins, C.T.; Makrides, M.; Sullivan, T.R.; Weyrich, L.S.; N3RO Steering Committee. Variable Preterm Oral Microbiome Stabilizes and Reflects a Full-Term Infant Profile within Three Months. *Pediatr. Res.* 2023 March 1
114. Deshpande, G.; Bhaskaracharya, A. Probiotics for Preterm Neonates—A Prospective Observational Study (Pop-Study). *J. Paediatr. Child Health* 2019, 55, 17
115. Rofael, S.A.D.; McHugh, T.D.; Troughton, R.; Beckmann, J.; Spratt, D.; Marlow, N.; Hurst, J.R. Airway Microbiome in Adult Survivors of Extremely Preterm Birth: The EPICure Study. *Eur. Respir. J.* 2019, 53, 1801225.
116. Fonseca W, Malinczak CA, Fujimura K, li D, McCauley K et al. Maternal gut microbiome regulates immunity to RSV infection in offspring. *JEM* 2022;

117. Fouhy F, Guinane CM, Hussey S et al. High throughput sequencing reveals the incomplete, short term recovery of infant gut microbiota following parenteral antibiotic treatment with ampicillin and gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 5811-20
118. Arentsen T; Raith H, Forssberg H, Diaz Heijtz R. Prenatal antibiotic exposure alters brain development and behavior: implications for neurodevelopmental disorders. *Society for Neuroscience* 2015.
119. O'Mahony SM; Felice VD, Nally K et al. Disturbance of the gut microbiota in early life selectively affects visceral pain in adulthood without impacting cognitive or anxiety related behaviors in male rats. *Neuroscience* 2014; 277: 885-901
120. McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Hubbard R (2002) The importance of prenatal exposures on the development of allergic disease: a birth cohort study using the West Midlands General Practice Database. *Am J Respir Crit Care Med* 15:827-832. <https://>
121. Metsälä J, Lundqvist A, Virta LJ, Kaila M, Gissler M, Virtanen SM (2013) Mother's and offspring's use of antibiotics and infant allergy to cow's milk. *Epidemiology* 24:303-309.
122. Ji C, Zhang G, Xu S, Xiang Q, Huang M, Zhao M, Bai X. Antibiotic treatments to mothers during the perinatal period leaving hidden trouble on infants. *Eur J Pediatr* 2022;
123. Hermansson H, Kumar H, Collado MC, Salminen S, Isolauri E, Rautava S. Breast milk microbiota is shaped by mode of delivery and intrapartum antibiotic exposure. *Front Nutr* 2019; 6:1-8.
124. Magruder, M. et al. Gut uropathogen abundance is a risk factor for development of bacteriuria and urinary tract infection. *Nat. Commun.* 2019; 10, 5521
125. Paalanne, N. et al. Intestinal microbiome as a risk factor for urinary tract infections in children. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2018; 37, 1881-1891.
126. Gibson MK, Wang B, Ahmadi S, Burnham CA, Tarr PI, Warner BB, & Dantas G Developmental dynamics of the pre-term infant gut microbiota and antibiotic resistome. *Nat Microbiol*, 2016; 1, 16024
127. Fouhy F, Guinane CM, Hussey S, Wall R, Ryan CA, Dempsey EM, Cotter PD. High-throughput sequencing reveals the incomplete, short-term recovery of infant gut microbiota following parenteral antibiotic treatment with ampicillin and gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012; 56(11), 5811-5820
128. Gomez-Gallego C, Garcia-Mantrana I, Salminen S, Collado MC. The human milk microbiome and factors influencing its composition and activity. *Sem Fetal Neonatal Med* 2016; 21: 400-405
129. Guaraldi F, Salvatori G. Effect of breast and formula feeding on gut microbiota shaping in newborns. *Front Cell Infect Microbiol* 2012; 2: 94
130. Martin V., Maldonado-Barragan A, Moles L. et al. Sharing of bacterial strains between breast milk and infant feces. *J Hum Lact* 2012; 28(1): 36-44
131. Quigley L, O'Sullivan O, Stanton C et al. The complex microbiota of raw milk. *FEMS Microbiol Rev* 2013; 37: 664-98
132. Jeurink PV, van Bergenhenegouwen J, Jimenez E et al. Human milk: a source of more life than we imagine. *Benef Microbes* 2013; 4(1): 17-30
133. Fernandez L, Langa S, Martin V, et al. The human milk microbiota: origin and potential roles in health and disease. *Pharmacol Res* 2013; 69(1): 1-10
134. Makino H, Martin R, Ishikawa E et al. Multilocus sequence typing of bifidobacterial strains from infant's faeces and human milk: are Bifidobacteria being sustainably shared during breastfeeding? *Benef Microbes* 2015; 6(4): 563-72
135. Ward TL, Hosid S, Ioshikles I, Altosaar I. Human milk metagenome: a functional capacity analysis. *BMC Microbiol* 2013; 13: 116
136. Nishimura RV, Barbieri P, Castro GS et al. Dietary polyunsaturated fatty acid intake during late pregnancy affects fatty acid composition of mature breast milk. *Nutrition* 2014; 30(6): 685-9
137. Abrahamsson TR, Sinkiewicz G, Jakobsson T. Probiotic lactobacilli in breast milk and infant stool in relation to oral intake during the first year of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49(3): 349-54
138. Mastroimarino P, Capobianco D, Miccheli A et al. Administration of a multistrain probiotic product to women in the Perinatal period differentially affects breast milk beneficial microbiota in relation to mode of delivery. *Pharmacol Res* 2015; 95-96: 63-70
139. Reid G, Kumar H, Khan AI et al. The case in favour of probiotics before, during and after pregnancy: insights from the first 1500 days. *Benef Microbes* 2016; 3: 1-10
140. Lemas DJ, Yee S, Cacho N et al. Exploring the contribution of maternal antibiotics and breast feeding to development of the infant microbiome and pediatric obesity. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016; 21: 406-409

141. Dotterud CK, Avershina E, Sekelja M et al. Does maternal Perinatal probiotic supplementation alter the intestinal microbiota of the mother and child? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 61(2): 200-7
142. Sousa SG, Santos MD, Fidalgo LG et al. Effect of thermal pasteurisation and high pressure processing on immunoglobulin content and lysozyme and lactoperoxidase activity in human colostrum. *Food Chem* 2014; 151: 79-85
143. Haarman M, Knol J. Quantitative real time PCR assays to identify and quantify fecal Bifidobacterium species in infants receiving a prebiotic infant formula. *Appl Environ Microbiol* 2005; 71: 2318-24
144. Bauer E, Williams BA, Smidt H et al. Influence of the gastrointestinal microbiota on development of the immune system in young animals. *Curr Issues Intest Microbiol* 2006; 7: 35-52
145. Macpherson AJ, deAgüero MG, Ganai-Vonarburg SC. How nutrition and the maternal microbiota shape the neonatal immune system. *Nature Rev Immunol* 2017; 17(8): 508-517
146. Chen X, Welner RS, Kincade PW. A possible contribution of retinoids to regulation of fetal B lymphopoiesis. *Eur J Immunol* 2009; 39: 2515-2524
147. Fraker P, King L. Reprogramming of the immune system during zinc deficiency. *Annu Rev Nutr* 2004; 24: 277-298
148. LeBlanc JG. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Curr Opin Biotechnol* 2013; 24: 160-168
149. Collado MC, Isolauri E, Laitinen K, Salminen S: Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal weight women. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 894-899
150. Kearney JF, Patel P, Setfanov EK, King RG. Natural antibody repertoires: development and functional role in inhibiting allergic airway disease. *Annu Rev Immunol* 2015; 33: 475-504
151. Santacruz A, Collado MC, Garci-Valdes L et al. Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women. *Br J Nutr* 2010; 104: 83-92
152. Viswanathan S, Lau C, Akbari H, Hoyen C, Walsh MC. Survey and evidence based review of probiotics used in very low birth weight preterm infants within the United States. *J Perinatol*. 2016; 36(12):1106-1111
153. Poindexter B, AAP committee on fetus and newborn. Use of Probiotics in Preterm Infants. *Pediatrics*. 2021;147(6):e2021051485
154. Matera M. Bifidobacteri, Lactobacilli... when, how and why to use them. *Global Pediatrics* 2024; 8: 100139
155. Backhed F, Roswall J, Peng Y, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Host cell Microbe*. 2015;17(5):690-703.
156. Duar RM, Lin XB, Zheng J, et al. Lifestyles in transition: evolution and natural history of the genus *Lactobacillus*. *FEMS Microbiol Rev*. 2017;41(Supp_1):S27-S48
157. Moreno I, Simon C. Deciphering the effect of the reproductive tract microbiota on human reproduction. *Reprod Med Biol*. 2018;18(1):40-50
158. Lee CG, Cha KH, Kim GC, Im SH, Kwon HK. Exploration of probiotic effector molecules and their mode of action in gut-immunity interactions. *FEMS Microbiol Rev*. 2023; 47(4): fuad046
159. Orlando A, Linsalata M, Notarnicola M, Tutino V, Russo F. *Lactobacillus GG* restoration of gliadin-induced epithelial barrier rupture: the role of cellular polyamines. *BMC Microbiol*. 2014;2:19
160. Sarno M, Lania G, Cuomo M, et al. *Lactobacillus paracasei* CBA L74 interferes with the entry of gliadin peptides into Caco-2 cells. *Int J Food Sci Nutr*. 2014;65(8): 953-959
161. Luoto, R., Laitinen, K., Nermes, M., Isolauri, E., Impact of maternal probiotic-supplemented dietary counselling on pregnancy outcome and prenatal and postnatal growth: a double-blind, placebo-controlled study. *British Journal of Nutrition* 2010; 103 (12), 1792-1799
162. Zhou L, Ding C, Wu J, Chen X, Ng DM, Wang H et al. Probiotics and synbiotics show clinical efficacy in treating gestational diabetes mellitus: A meta-analysis. *Prim Care Diabetes* 2021; 15(6): 937-947
163. Zimmermann P., Curtis N., The effect of antibiotics on gut microbiota composition—A systematic review, *J Infect*, 2019; 79(6): 471
164. Mancabelli L, Mancino W, Lugli GA, et al. Resistance to amoxicillin-clavulanic acid in the genus *Bifidobacterium*. *Appl Environ Microbiol*. 2021; 87(7): e03137
165. Di Pierro F., Bertuccioli A., Sagheddu V., Cattivelli D., Soldi S., Eli M. Antibiotic resistance profile and adhesion properties of *Lactobacillus crispatus* M247. *Nutrafoods* (2'19) 2 89-94

166. Di Pierro F, Pane M. Bifidobacterium longum W11: uniqueness and individual or combined clinical use in combination with rifaximin. *Clin Nutr ESPEN*. 2021;42: 15-21.
167. Kery RG, Das G, Golla U, Rodriguez-Torres MDP, Shin HS, Patra JK. Engineered probiotic and prebiotic nutraceutical supplementations in combating non-communicable disorders: A review. *Curr Pharm Biotechnol* 2022, 23(1): 71-97
168. Vendt N, Grünberg H, Tuure T et al. Growth during the first 6 months of life in infants using formula enriched with *Lactobacillus rhamnosus* GG. Double blind, randomised trial. *J Hum Nutr Diet* 2006; 19: 51-58
169. Scalabrin DM, Johnston WH, Hoffman DR: et al. Growth and tolerance of healthy term infants receiving hydrolyzed infant formulas supplemented with *Lactobacillus rhamnosus* GG: randomized double blind controlled trial. *Clin Pediatr (Phila)*: 2009; 48: 734-744
170. Jacquot A, Neveu D, Aujoulat F et al. Dynamics and clinical evolution of bacterial gut microflora in extremely premature patients. *J Pediatr* 2011; 158: 390396
171. Rouge C, Piloquet H, Butel MJ et al. Oral supplementation with probiotics in very low birth weight preterm infants: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1828-1835
172. Hays S, Jacquot A, Gauthier H. Et al. Probiotics and growth in preterm infants: a randomized controlled trial. PREMAPRO study. *Clin Nutr* 2016; 35 802-811
173. Rinne, M., Kalliomäki, M., Salminen, S., and Isolauri, E. (2006). Probiotic intervention in the first months of life: short-term effects on gastrointestinal symptoms and long-term effects on gut microbiota. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 43, 200-205.
174. Ghanem, K.Z., Badawy, I.H., Abdel-Samam, A.M., Influence of yoghurt and probiotic yoghurt on the absorption of calcium, magnesium, iron and bone mineralization in rats. *Milk Science International* 2004; 59, 472-475
175. Kitajima H, Sumida Y; Tanaka R et al. Early administration of Bifidobacterium breve to preterm infants: randomized controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonat Ed* 1997; 76: F101-7
176. Mah MW, Chin VI, Wong WS et al. Effect of a milk formula containing probiotics on the fecal microbiota of Asian infants at risk of atopic disease. *Pediatr Res* 2007; 62: 674-9
177. Cherbut C. Motor effects of short chain fatty acids and lactate in the gastrointestinal tract. *Proc Nutr Soc* 2003; 62: 95-9
178. Lenfestey MW, Neu J. Probiotics in newborns and children. *Pediatr Clin N Am* 2017; 64: 1271-1289
179. Khan WI, Collins SM: Gut motor function: immunological control in enteric infection and inflammation. *Clin Exp Immunol* 2006; 143: 389-97
180. Indrio F, Rezzo G, Raimondi F et al. The effects of probiotics on feeding tolerance, bowel habits, and gastrointestinal motility in preterm newborns. *J Pediatr* 2008; 152: 801-6
181. Martin-Pelaez S, Cano-Ibanez N, Pinto-Gallardo M, Amezcua-Prieto C. The impact of probiotics, prebiotics and synbiotics during pregnancy or lactation on the intestinal microbiota of children born by cesarean section: A systematic review. *Nutrients* 2022, 14, 341.
182. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med* 2011; 364: 255-264
183. Walsh MC, Kliegman RM: Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 1986; 33: 179-201
184. Neu J, Pammi M. Pathogenesis of NEC: impact of an altered intestinal microbiome. *Semin Perinatol* 2016; 41(1): 29-35
185. Cotten CM; Taylor S; Stoll B et al. Duration of initial empirical antibiotic treatment associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2009; 123(1): 58-66
186. Alexander VN, Northrup V, Bizzarro MJ. Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 2011; 159(3): 392-297
187. Leach ST; Lui K, Naing Z et al. Multiple opportunistic pathogens, but not pre existing inflammation may be associated with necrotizing enterocolitis. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 3718-3734
188. Patole S. Microbiota and necrotizing enterocolitis. In: Isolauri E, Sherman PM, Walker WA (eds): *Intestinal Microbiome: Functional Aspects in Health and Disease*. Nestle Nutr Inst Workshop Ser 2017; 88: 81-94
189. Claud EC, Walker WA. Hypothesis: inappropriate colonization of the premature intestine can cause neonatal necrotizing enterocolitis. *FASEB J* 2001; 158(): 111-118
190. Rowley MP, Dahlenburg GW. Gentamicin in prophylaxis of neonatal necrotizing enterocolitis. *Lancet* 1978; 2(8088): 532
191. Morrow AL, Lagormarcino AJ, Schibler KR et al. Early microbial and metabolomic signatures predict later onset of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Microbiome* 2013; 1(1): 13

192. Steward CJ, Cummings SP. Gut bacteria and necrotizing enterocolitis: cause or effect? *Trend Microbiol* 2015; 23 332-333
193. Guillet JR, Stoll BJ, Cotten CM et al. Association of H2 blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2006; 117(2): e137-42
194. Alfaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 (4): CD005496
195. Costeloe K; Hardy P, Juszczak E, Wilks M, Millar MR: Probiotics in preterm infants study collaborative group. *Bifidobacterium breve* BBG/001 in very preterm infants: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387(10019): 649-60
196. Underwood MA, German JB, Lebrilla CM, Mills DA. *Bifidobacterium longum* subspecies infants: champion colonizer of the infant gut. *Pediatr Res* 2015; 77(1-2): 229-235
197. Dermishi E, Wang Y, Yan C et al. The golden age of probiotics: a systematic review and meta analysis of randomized nd observational studies in preterm infants. *Neonatology* 2017; 112(1): 9-23
198. Olsen R; Greisen G, Schoreder M et al. Prophylactic probiotics for preterm infants: a systematic review and meta analysis of observational studies. *Neonatology* 2016; 109(2): 105-12
199. Kutylowski J yania N. Types, frequency, duration and dosage of probiotics to prevent necrotizing enterocolitis in preterm infants among countries. *Adv Neonatal Care* 2019; 19(3): 188-197
200. Costeloe K, Hardy P, Juszczak E, Wilks M, Millar MR; Probiotics in Preterm Infants Study Collaborative Group. *Bifidobacterium breve* BBG-001 in very preterm infants: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 387(10019):649-660
201. Jacobs SE, Tobin JM, Opie GF, et al.; ProPrems Study Group. Probiotic effects on late-onset sepsis in very preterm infants: a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2013;132(6): 1055-1062
202. Deshpande G, Rao S, Patole S et al. Updated meta analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics* 2010; 125(5): 921-30
203. van den Akker CHP, van Goudoever JB, Shamir R, et al. Probiotics and preterm infants: a position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition and the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020; 70(5):664-680
204. Li L, Liu T, Shi Y. Treatment of preterm brain injury via gut-microbiota-metabolite-brain axis. *CNS Neurosci Ther* 2024; 30:e14556
205. Hagberg H, Mallard C, Ferriero DM, Vannucci SJ, Levison SW, Vexler ZS, & Gressens P. The role of inflammation in perinatal brain injury. *Nat Rev Neurol*, 2015; 11(4), 192-208
206. Frohlich EE, Farzi A, Mayerhofer R, Reichmann F, Jacan A, Wagner B, Holzer P. Cognitive impairment by antibiotic-induced gut dysbiosis: Analysis of gut microbiota-brain communication. *Brain Behav Immun*, 2016; 56, 140-155
207. Chang PV, Hao L, Offermanns S, & Medzhitov R. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014; 111(6), 2247-2252
208. Ovalı F. Yenidoğan sepsisi. İn: Dağoğlu T, Ovalı (editörler): *Neonatoloji 3*. Baskı 2018; pp: 745-796 Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul
209. Wheeler M, Renn J. Perinatal infection is an important risk factor for cerebral palsy in very low birthweight infants. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42(6): 364-7
210. Zhang GQ, Hu HJ, Liu CY et al. Probiotics for preventing late onset sepsis in preterm neonates: a PRISMA compliant systematic review and meta analysis of randomized controlled trials. *Medicine* 2016; 95(8): e2581
211. Rao SC, Athalye Jape GK, Deshpande GC et al. Probiotic supplementation and late onset sepsis in preterm infants: a meta analysis. *Pediatrics* 2016; 137(3): 1-16
212. Costeloe K; Hardy P, Juszczak E, Wilks M, Millar MR: Probiotics in preterm infants study collaborative group. *Bifidobacterium breve* BBG/001 in very preterm infants: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387(10019): 649-60
213. Serçe Ö, Benzer D, Gürsoy T, Karatekin G, Ovalı F. Efficacy of *Saccharomyces boulardii* on necrotising enterocolitis or sepsis in very low birth weight infants. A randomised controlled trial. *Early Hum Dev* 2013; 89: 1033-6
214. Chang CM, Tsai MH, Liao WC, Yang PH, Li SW, Chu SM et al. Effects of probiotics on gut microbiomes of extremely preterm infants in the neonatal intensive care unit: A prospective cohort study. *Nutrients* 2022; 14(15): 3239
215. Ting JY, Yoon EW, Fajardo CA, Daboval T, Bertelle V, Shah PS et al. Antimicrobial utilization in very low birth weight infants: association with probiotic use. *J Perinatol* 2022; 42(7): 947-952

216. Vitali B, Cruciani F, Baldassarre ME et al. Dietary supplementation with probiotics during late pregnancy: Outcome on vaginal microbiota and cytokine secretion. *BMC Microbiol* 2012; 12: 236
217. Gille C, Boer B, Marchal M et al. Effect of probiotics on vaginal health in pregnancy. EFFPRO, a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215: 608-e1
218. Olsen P, Willianson M, Traynor V, Georgiou C. The impact of oral probiotics on vaginal Group B streptococcal colonisation rates in pregnant women: A pilot randomised control study. *Women Birth* 2018; 31: 31-37
219. Myhre R, BRantseer AL, Myking S et al. Intake of probiotic food and risk of spontaneous preterm delivery. *Am J Clin Nutr* 2011; 93: 151-157
220. Brantsaeter, A.L., Myhre, R., Haugen, M., Myking, S., Sengpiel, V., Magnus, P., Jacobsson, B., Meltzer, H.M., Intake of probiotic food and risk of preeclampsia in primiparous women: the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Amer J Epidemiol* 2011; 174 (7), 807-815
221. Krauss-Silva L, Moreira MEL, Alves MB et al. A randomised controlled trial of probiotics for the prevention of spontaneous preterm delivery associated with bacterial vaginosis. Preliminary results. *Trials* 2011; 12: 239
222. Lantoushzadeh S, Golshani F, Javadian P et al. Comparative efficacy of probiotic yoghurt and clindamycin in treatment of bacterial vaginosis in pregnant women: a randomized clinical trial *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25: 1021-1024
223. Berg GJ. Maternal probiotic supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 (1): CD012519
224. Jarde A, Lewis-Mikhael AM, Moayyedi P et al. Prenancy outcomes in women taking probiotics or prebiotics: A systematic review and meta analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018; 18: 14
225. Rautava, S., Kalliomäki, M., Isolauri, E., 2005. New therapeutic strategy for combating the increasing burden of allergic disease: probiotics—a Nutrition, Allergy, Mucosal Immunology and Intestinal Microbiota (NAMI) Research Group report. *Journal of allergy and clinical immunology* 116 (1), 31-37
226. Laitinen, K., Poussa, T., Isolauri, E., Nutrition, Allergy, Mucosal Immunology and Intestinal Microbiota Group,. Probiotics and dietary counselling contribute to glucose regulation during and after pregnancy: a randomised controlled trial. *British Journal of Nutrition* 2009; 101 (11), 1679-1687
227. DeBrito CA, Goldoni AL, Sato MN. Immune adjuvants in early life: Targeting the innate immune system to overcome impaired adaptive response. *Immunotherapy* 2009; 1: 883-895
228. West C, Ryden P, Lundin D et al. Gut microbiome and innate immune response patterns in IgE associated eczema. *Clin Exp Allergy* 2015; 45: 1419-29
229. Azad MB Bozyrskiy AL. Perinatal programming of asthma: The role of gut microbiota. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012, 932072
230. Berni Canani R, Gilbert JA, Nagler CR. The role of the commensal microbiota in the regulation of tolerance to dietary allergens. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015; 15B: 243-49
231. Dotterud CK; Storro O, Johnsen R, Oien T. Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease: A randomized, double blind trial. *Br J Dermatol* 2010; 163 616-623
232. Enomoto T, Sowa M, Nishimori K et al. Effects of bifidobacterial supplementation to pregnant women and infants in the prevention of allergy development in infants and on fecal microbiota. *Allergol Int* 2014; 63: 575-85
233. Kalliomäki, M., Salminen, S., Arvilommi, H., Kero, P., Koskinen, P., Isolauri, E., 2001b. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 357 (9262), 1076-1079
234. Baldassarre ME, Palladino V, Amoruso A et al. Rationale of probiotic supplementation during pregnancy and neonatal period. *Nutrients* 2018; 10: 1693
235. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C et al. World Allergy A-Organization-McMaster University Guidelines for allergic disease prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J* 2015; 28: 203/209
236. Baldassarre ME, Bellantuona L, Mastromarino Petal. Gut and breast milk microbiota and their role in the development of the immune function. *Curr Pediatr Rep* 2014; 2: 218-226
237. Hyland NP, Juli Pieper M, O'Mahony SM et al. A distinct subset of submucosal mast cells undergoes hyperplasia following neonatal maternal separation: A role in visceral hypersensitivity? *Gut* 2009; 58: 1029-1030
238. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G. et al. Effects of probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience* 2010; 170: 1179-1188
239. Savignac HM, Tramullas M, Kiely B et al. Bifidobacteria modulate cognitive processes in an anxious Mouse strain. *Behav Brain Res* 2015; 287: 59-72

240. De Oliveira FL, Salgaço MK, de Oliveira MT, et al. Exploring the potential of lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175 as promising Psychobiotics using SHIME. *Nutrients*. 2023;15(6):1521
241. Drobyshevsky A, Synowiec S, Goussakov I, Fabres R et al. Intestinal microbiota modulates neuroinflammatory response and brain injury after neonatal hypoxia-ischemia. *Gut Microbes* 2024; 16: 1, 2333808
242. Sung V. Infantile colic. *Aust Rescr* 2018; 41: 105-110
243. Dryl R, Szajewska H. Probiotics for management of infantile colic: A systematic review of randomized controlled trials. *Arch Med Sci* 2018; 14 1137-1143
244. Baldassarre ME, DiMauro A, Mastromarino P. Et al. Administration of a multi strain probiotic product to women in the Perinatal period differentially affects the breast milk cytokine profile and may have beneficial effects on neonatal gastrointestinal function symptoms. A randomized clinical trial. *Nutrients* 2016; 8: 677
245. Gutierrez-Castrellon P, Indrio F, Bolio-Galvis A et al. Efficacy of Lactobacillus reuteri DSM17928 for infantile colic: systematic review with network meta analysis. *Medicine* 2017; 96: e9375
246. Indrio F, DiMauro A, Riezzo G et al. Prophylactic use of probiotic in the prevention of colic, regurgitation, and functional constipation. A randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2014; 168: 228-233
247. Nouri SAH, mohammadi MH, Moghaddam YN, Rad AH, Zarkesh M. Therapeutic effects of synbiotic on neonates with gestational age over 34 weeks admitted for jaundice. *J Neonatal Perinatal Med* 2022; 15(2): 317-333
248. Ahmadipour S, Baharvand P, Rahmani P, Hasanvand A, Monsenzadeh A. Effect of synbiotic on the treatment of jaundice in full term neonates: A randomized clinical trial. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2019; 22(5): 453-459
249. Arroyo, R., Martín, V., Maldonado, A., Jiménez, E., Fernández, L., Rodríguez, J.M., 2010. Treatment of infectious mastitis during lactation: antibiotics versus oral administration of Lactobacilli isolated from breast milk. *Clinical Infectious Diseases* 50 (12), 1551-1558
250. Boyle RJ, Robins/Browne RM, Tang ML. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1256-64
251. Kuitunen M, Kukkonen K, Savilahti E. Pro and prebiotic supplementation induces a transient reduction in hemoglobin concentration in infant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 626-630
252. Topçuoğlu S, Gürsoy T, Ovalı F, Serçe Ö, Karatekin G. A new risk factor for neonatal vancomycin-resistant Enterococcus colonization: bacterial probiotics. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014 Sep 19:1-4
253. Hempel S, Newberry S, Ruelaz A, et al. Safety of probiotics used to reduce risk and prevent or treat disease. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2011;(200): 1-645

BÖLÜM B8

OBSTETRİK PRATİKTE MİKROBİYOTANIN ÖNEMİ, PERİNATAL SONUÇLARA ETKİSİ VE PROBİYOTİK KULLANIMI

Umit Yasemin Sert

Nuray Bozkurt

Giriş

Normal bir gebelik; anatomi, fizyoloji ve immün fonksiyonlar açısından dinamik değişimler ile karakterize bir süreçtir. Gebeliğin mikrobiyota ve mikrobiyotanın gebelik süreci, anne ve fetus üzerine olan etkileri bilinmezliğini korumakla birlikte, ilgi çeken bir çalışma konusu olmuştur. Dramatik bir hormonal değişimle ilişkili olan perinatal dönemde, bakteriyel kompozisyon, bağırsak fonksiyonu ve bağırsak geçirgenliğinde etkili immün ve inflamatuvar bir süreç başlar.¹

Östrojen ve progesteron, bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonu, bakterilerin büyüme ve patojenitesi ile direkt ilişki içerisinde. Progesteron yükselmesi ile artan *Listeria monocytogenes* enfeksiyonu ve preterm doğum ve ölü doğumla olan artmış birlikteliği bunun en güzel örneğidir.²

2015 yılında yapılan bir çalışmada, 40 gebenin gebelik esnasında ve gebelik sonrası erken dönem oral, vajinal ve bağırsak mikrobiyotasının haftalık incelenmesi ile yapılan çalışmada, normal sağlıklı bir kadın mikrobiyotasından çok farklı bir mikrobiyal çeşitlilik ile karşılaşmıştır. Bu değişim bazı kadınlarda postpartum 1 yıla yakın bir süre devam etmiştir.³

Moleküler çalışmalar, gebelikte vajinal mikrobiyotada *Lactobacillus* dominant bir stabilite olduğunu göstermektedir (östrojen etkisi). *Lactobacillus*, patojen bakterilerin vajinadan asendan olarak maternal-fetal yüze ulaşması ve muhtemel etkilerine karşı koruyucu bir role sahiptir.^{4,5}

Normalde steril olduğu düşünülmesine karşın yapılan çalışmalar sağlıklı bir gebelikte de bakteri ve virüslerin fetal-maternal ünite ve amniyotik sıvıda kolonize olabildiklerini göstermektedir. Bakteriyel ve viral kolonizasyon vajinadan uterusu asendan yolla, oral kaviteden plasentaya hemotojen yolla ve gastrointestinal mikrobiyomun etkisi ile olabilmektedir. Geçiş yolu her ne olursa olsun anneden bebeğe olan bu transfer gebelik, fetal gelişim ve fetal mikrobiyotanın postnatal döneme hazırlanması için fonksiyonel öneme sahiptir.⁶

Dysbiozis'in gebelik üzerindeki etki mekanizması net olmamakla birlikte kötü obstetrik sonuçlarla ilişkili olduğu ve gebeliğin farklı dönemlerinde meydana gelen etkilenimlerin gebelik sonuçlarını farklı etkilediği bilinmektedir.⁷

Vajinal grup B streptokok (GBS) kolonizasyonun ve beraberinde gelişen neonatal komplikasyonların önlenmesinde probiyotiklerin etkisini araştıran bir çalışmada, probiyotik kullanan gebelerin florasında daha fazla kommensal bakteri bulunmasına karşın, GBS enfeksiyonu açısından anlamlı fark saptanmamıştır.⁴⁰ Bilinen rektal ve vajinal GBS kolonizasyonu olan gebelerde yapılan bir diğer çalışmada ise *L.reuteri* ve *L.rhamnosus* GR-1 verilmesini takiben kontrol grubuna kıyasla GBS kolonizasyonunda azalma saptanmıştır.⁴¹

BV'in preterm eylem riskini arttırdığı bilinen bir gerçek olmakla birlikte, probiyotik kullanımının preterm eylem üzerindeki etkisini araştıran çok az çalışma mevcuttur. Süt bazlı probiyotiklerin etkisini araştıran bir randomize kontrollü çalışmada, probiyotik kullanımının preterm eylem ve preeklampsi sıklığını azalttığı gösterilmiştir.⁴² Benzer şekilde gebeliğin erken döneminde *L.rhamnosus* GR-1 ve *L.reuteri* RC-14 içeren probiyotik kullanımının da BV'i azaltarak prematur doğum riskini indirekt olarak azalttığı gösterilmiştir.⁴³

Yoğurt içeriğindeki *L.bulgaris*, *S.thermophilus*, *Probiyotic lactobacillus* ve *Bifidobacterium lactis* ile önemli bir probiyotiktir. BV'in tedavisinde klindimasin ile karşılaştırılmış, vajinal PH'yi düşürerek preterm eylem riskini önleyebileceği sonucuna ulaşılmıştır.⁴⁴

Husein ve arkadaşları 9-14 gestasyonel haftadan gebelik sonuna kadar günde bir kez oral *L.rhamnosus* GR-1 and *L.reuteri* RC-14 verdikleri gebelerde, vajinal mikrobiyota restorasyonunun sağlanmadığı ve BV'in önlenmesine katkıda bulunmadığını göstermişlerdir.⁴⁵ Husein ve arkadaşlarının çalışmasına yapılan en önemli eleştiri ise Lamont ve arkadaşlarının kullanılan probiyotik içeriği ile ilişkili yorumlarıdır.⁴⁶ Lamont ve arkadaşları, 180'in üzerinde *Lactobacillus* türü olduğunu, bu türlerin farklı miktarlarda laktik asit, H₂O₂ ve bakteriyosin sentezi ile ilişkili olduğunu ve kültür temelli çalışmaların moleküler temelli çalışmalara kıyasla bu türleri belirlemede yetersiz olduğunu vurgulamışlar ve sağlıklı bir vajinanın *L.crispatus*, *gasseri*, *iners* ve *jensenii* suşlarından en az birine sahip olması gerektiğini söylemişlerdir.⁴⁶ Oysa Husein ve arkadaşlarının kullandıkları probiyotikte bu *Lactobacillus* türleri yer almamaktaydı.⁴⁵ Lamont ve arkadaşları gelecekte yapılacak probiyotik çalışmalarının *L.crispatus* üzerinde yoğunlaşması gerektiğini savunmuşlardır.⁴⁶

21 farklı çalışmanın incelendiği meta-analizde ise probiyotiklerin preterm eylemi azalttığına dair kanıt bulunamamıştır, gebelik sonuçları üzerine etkinin araştırıldığı daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.³²

Sonuç olarak, yapılan kültür bazlı ve moleküler çalışmalar obstetrik sonuçlar ile mikrobiyota arasında bir ilişki göstermekle birlikte, probiyotiklerin tedavi amaçlı kullanımı için probiyotik içeriği, kullanım süresi ve uygulanma şekli de göz önünde bulundurularak yapılacak daha kapsamlı, kanıta dayalı çalışmalara gereksinim vardır.

Kaynaklar

1. Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, Spor A, Laitinen K, Backhed HK, et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell*. 2012;150(3):470-80.
2. Garcia-Gomez E, Gonzalez-Pedrajo B, Camacho-Arroyo I. Role of sex steroid hormones in bacterial-host interactions. *Biomed Res Int*. 2013;2013:928290.
3. DiGiulio DB, Callahan BJ, McMurdie PJ, Costello EK, Lyell DJ, Robaczewska A, et al. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(35):11060-5.
4. Griffin C. Probiotics in obstetrics and gynaecology. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2015;55(3):201-9.

5. Baker JM, Al-Nakkash L, Herbst-Kralovetz MM. Estrogen-gut microbiome axis: Physiological and clinical implications. *Maturitas*. 2017;103:45-53.
6. Schwiertz A VR. Studying the Human Microbiota. In: A S, editor. *Microbiota of the Human Body*. 2 ed. Switzerland: Springer; 2016. p. 5-153.
7. Zhang D, Huang Y, Ye D. Intestinal dysbiosis: an emerging cause of pregnancy complications? *Med Hypotheses*. 2015;84(3):223-6.
8. Nuriel-Ohayon M, Neuman H, Koren O. Microbial Changes during Pregnancy, Birth, and Infancy. *Front Microbiol*. 2016;7:1031.
9. Josefson JL, Hoffmann JA, Metzger BE. Excessive weight gain in women with a normal pre-pregnancy BMI is associated with increased neonatal adiposity. *Pediatr Obes*. 2013;8(2):e33-6.
10. Oakley BB, Fiedler TL, Marrazzo JM, Fredricks DN. Diversity of human vaginal bacterial communities and associations with clinically defined bacterial vaginosis. *Appl Environ Microbiol*. 2008;74(15):4898-909.
11. Dunlop AL, Mulle JG, Ferranti EP, Edwards S, Dunn AB, Corwin EJ. Maternal Microbiome and Pregnancy Outcomes That Impact Infant Health: A Review. *Adv Neonatal Care*. 2015;15(6):377-85.
12. Wang J, Zheng J, Shi W, Du N, Xu X, Zhang Y, et al. Dysbiosis of maternal and neonatal microbiota associated with gestational diabetes mellitus. *Gut*. 2018;67(9):1614-25.
13. Staude B, Oehmke F, Lauer T, Behnke J, Gopel W, Schlöter M, et al. The Microbiome and Preterm Birth: A Change in Paradigm with Profound Implications for Pathophysiologic Concepts and Novel Therapeutic Strategies. *Biomed Res Int*. 2018;2018:7218187.
14. Agrawal V, Hirsch E. Intrauterine infection and preterm labor. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012;17(1):12-9.
15. Farr A, Kiss H, Hagmann M, Machal S, Holzer I, Kueronya V, et al. Role of *Lactobacillus* Species in the Intermediate Vaginal Flora in Early Pregnancy: A Retrospective Cohort Study. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144181.
16. Aagaard K, Ganu R, Ma J, Racusin D, Arndt M, Riehle K, et al. 8: Whole metagenomic shotgun sequencing reveals a vibrant placental microbiome harboring metabolic function. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2013;208(1):S5.
17. DiGiulio DB, Romero R, Kusanovic JP, Gomez R, Kim CJ, Seok KS, et al. Prevalence and diversity of microbes in the amniotic fluid, the fetal inflammatory response, and pregnancy outcome in women with preterm pre-labor rupture of membranes. *Am J Reprod Immunol*. 2010;64(1):38-57.
18. Moreno I, Fransiak JM. Endometrial microbiota-new player in town. *Fertil Steril*. 2017;108(1):32-9.
19. Galinsky R, Polglase GR, Hooper SB, Black MJ, Moss TJ. The consequences of chorioamnionitis: preterm birth and effects on development. *J Pregnancy*. 2013;2013:412831.
20. Czik M, McCarthy F, Murphy K. Chorioamnionitis: from pathogenesis to treatment. *Clinical Microbiology and Infection*. 2011;17(9):1304-11.
21. Backes CH, Markham K, Moorehead P, Cordero L, Nankervis CA, Giannone PJ. Maternal preeclampsia and neonatal outcomes. *J Pregnancy*. 2011;2011:214365.
22. Barak S, Oettinger-Barak O, Machtei EE, Sprecher H, Ohel G. Evidence of periopathogenic microorganisms in placentas of women with preeclampsia. *J Periodontol*. 2007;78(4):670-6.
23. DiGiulio DB, Gervasi M, Romero R, Mazaki-Tovi S, Vaisbuch E, Kusanovic JP, et al. Microbial invasion of the amniotic cavity in preeclampsia as assessed by cultivation and sequence-based methods. *J Perinat Med*. 2010;38(5):503-13.
24. Amarasekara R, Jayasekara RW, Senanayake H, Dissanayake VH. Microbiome of the placenta in pre-eclampsia supports the role of bacteria in the multifactorial cause of pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015;41(5):662-9.
25. Jacobsson B, Pernevi P, Chidekel L, Jorgen Platz-Christensen J. Bacterial vaginosis in early pregnancy may predispose for preterm birth and postpartum endometritis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002;81(11):1006-10.
26. Stock J. Gut microbiota: an environmental risk factor for cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2013;229(2):440-2.
27. Cani PD, Osto M, Geurts L, Everard A. Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity. *Gut Microbes*. 2012;3(4):279-88.
28. Mukhopadhyay I, Hansen R, El-Omar EM, Hold GL. IBD-what role do Proteobacteria play? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9(4):219-30.
29. Abdallah Ismail N, Ragab SH, Abd Elbaky A, Shoeib AR, Alhosary Y, Fekry D. Frequency of Firmicutes and Bacteroidetes in gut microbiota in obese and normal weight Egyptian children and adults. *Arch Med Sci*. 2011;7(3):501-7.

30. Collado MC, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E. Maternal weight and excessive weight gain during pregnancy modify the immunomodulatory potential of breast milk. *Pediatr Res.* 2012;72(1):77-85.
31. Kiss H, Kogler B, Petricevic L, Sauerzapf I, Klayraung S, Domig K, et al. Vaginal *Lactobacillus* microbiota of healthy women in the late first trimester of pregnancy. *BJOG.* 2007;114(11):1402-7.
32. Jarde A, Lewis-Mikhael AM, Moayyedi P, Stearns JC, Collins SM, Beyene J, et al. Pregnancy outcomes in women taking probiotics or prebiotics: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018;18(1):14.
33. Edwards SM, Cunningham SA, Dunlop AL, Corwin EJ. The Maternal Gut Microbiome During Pregnancy. *MCN Am J Matern Child Nurs.* 2017;42(6):310-7.
34. Brantsaeter AL, Myhre R, Haugen M, Myking S, Sengpiel V, Magnus P, et al. Intake of probiotic food and risk of preeclampsia in primiparous women: the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2011;174(7):807-15.
35. Bisanz JE, Enos MK, Mwanga JR, Changalucha J, Burton JP, Gloor GB, et al. Randomized open-label pilot study of the influence of probiotics and the gut microbiome on toxic metal levels in Tanzanian pregnant women and school children. *MBio.* 2014;5(5):e01580-14.
36. Vitali B, Cruciani F, Baldassarre ME, Capursi T, Spisni E, Valerii MC, et al. Dietary supplementation with probiotics during late pregnancy: outcome on vaginal microbiota and cytokine secretion. *BMC Microbiol.* 2012;12:236.
37. Gille C, Boer B, Marschal M, Urschitz MS, Heinecke V, Hund V, et al. Effect of probiotics on vaginal health in pregnancy. EFFPRO, a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(5):608 e1- e7.
38. Othman M, Neilson JP, Alfirevic Z. Probiotics for preventing preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(1):CD005941.
39. Barrett HL, Dekker Nitert M, Conwell LS, Callaway LK. Probiotics for preventing gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(2):CD009951.
40. Olsen P, Williamson M, Traynor V, Georgiou C. The impact of oral probiotics on vaginal Group B Streptococcal colonisation rates in pregnant women: A pilot randomised control study. *Women Birth.* 2018;31(1):31-7.
41. Ho M, Chang YY, Chang WC, Lin HC, Wang MH, Lin WC, et al. Oral *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14 to reduce Group B Streptococcus colonization in pregnant women: A randomized controlled trial. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2016;55(4):515-8.
42. Myhre R, Brantsaeter AL, Myking S, Gjessing HK, Sengpiel V, Meltzer HM, et al. Intake of probiotic food and risk of spontaneous preterm delivery. *Am J Clin Nutr.* 2011;93(1):151-7.
43. Krauss-Silva L, Moreira ME, Alves MB, Braga A, Camacho KG, Batista MR, et al. A randomised controlled trial of probiotics for the prevention of spontaneous preterm delivery associated with bacterial vaginosis: preliminary results. *Trials.* 2011;12:239.
44. Hantoushzadeh S, Golshahi F, Javadian P, Khazardoost S, Aram S, Hashemi S, et al. Comparative efficacy of probiotic yoghurt and clindamycin in treatment of bacterial vaginosis in pregnant women: a randomized clinical trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(7):1021-4.
45. Husain S, Allotey J, Drymoussi Z, Wilks M, Fernandez-Felix B, Whiley A, et al. Effects of oral probiotic supplements on vaginal microbiota during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial with microbiome analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 2020;127(2):275-84.
46. Lamont RF, Bagge JR, Vinter CA, Jørgensen JS. Re: Effects of oral probiotic supplements on vaginal microbiota during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial with microbiome analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 2019.

BÖLÜM B9

HASTANE ENFEKSİYONLARI VE ÇOKLU İLACA DİRENÇLİ ENFEKSİYONLARI ÖNLEMEDE PROBİYOTİKLERİN ROLÜ

Elmas Pınar Kahraman Kılbaş

Mustafa Altındış

Antibiyotiklerin aşırı ve yanlış kullanımı, çoklu ilaca dirençli (ÇİD) bakterilerin seçilimi ile sonuçlanmıştır. ÇİD mikroorganizma adlı önemli bir halk sağlığı tehdidi hastane kaynaklı bakteriyel enfeksiyonların büyük bir bölümünü oluşturmaktadır. Yüksek insidans nedeniyle, geleneksel olmayan tedaviler günümüzdeki tedavi yöntemlerine ideal alternatiflerdir ve bu enfeksiyonları önlemeye yönelik bir yol göstericidir. Mikrobiyota teriminin anlaşılması ve bu alanda çalışmaların artması ile mikrobiyomun restore edilmesinin ve bütünlüğünün sürdürülmesinin, kolonizasyonu ve ÇİD mikroorganizma kaynaklı enfeksiyonları önlemede bir seçenek olarak düşünülmektedir. Bu kompleks mikroorganizma topluluğu, yaşam alanı ve besin kaynakları için rekabet ve konak ile arasında gelişen immünolojik ve biyokimyasal etkileşimler yoluyla ÇİD mikroorganizmalarla kolonizasyonu önleyebilir. Enfeksiyon kontrolü ve antibiyotik tedavisinin gelecekteki yönü, alternatif tedavi yöntemlerine doğru ilerlemektedir. Bu alternatif terapilerin gelişimine rağmen araştırmacılar bu yöntemleri geliştirmek için gerekli olan translasyonel bilimi engelleyen düzenleyici kurallarla kısıtlanmaktadır.

Hastane kaynaklı, veya sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlar, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından, bir hastanede veya başka bir sağlık kuruluşunda, enfeksiyonun bulunmadığı veya başvuru sırasında kuluçka döneminde bulunduğu enfeksiyonlar olarak tanımlanmaktadır. Tanım, hastanede kalış sırasında edinilen ancak taburcu olduktan sonra ortaya çıkan enfeksiyonları da kapsamaktadır. Sağlık kurumuna başvurudan 48 saat sonra meydana gelen enfeksiyonlar genellikle hastane enfeksiyonları olarak kabul edilmektedir. Hastane enfeksiyonları, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkeleri etkilemekte olan dünya çapında görülen bir sorundur. Sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde akut bakım hastanelerine başvuran tüm hastanede yatan hastaların %5 ila %10'unun hastane enfeksiyonu ile karşılaşacağı tahmin edilmektedir¹. Kabaca %25'inin yoğun bakım ünitesi (YBÜ) hastaları olduğu tahmin edilmektedir. Hastane enfeksiyonlarında riski, gelişmekte olan ülkelere daha da yüksek oranlarda görülmektedir ve WHO'ya göre, hastaneye yatırılan tüm hastaların yaklaşık %15'i bu tür enfeksiyonlardan muzdariptir. Bu durum, hastanede yatış süresinin uzaması, antimikrobiyal direncin artması ve mortalite oranının artması ile sonuçlanır².

İnsan bağırsağında yaklaşık 3 milyon farklı geni kodlayan yaklaşık 3 lbs'lik bakteri (insan ana genomundan 100 kat daha fazla) bulunur³. Van Leeuwenhoek'un mikroskopik hayvan tanımından dört asır sonra Joshua Lederberg tarafından ortaya konan mikrobiyom terimi, vücut boşluklarımızı

- Mevcut verilere dayanarak hastane enfeksiyonlarını önlemede sinbiyotik kullanımı için bir öneride bulunmak için şu anda yeterli kanıt bulunmamaktadır. Çeşitli sinbiyotik suşlar, günlük dozlar ve profilaktik amaçlı kullanım süresi hakkında çok sayıda soru cevapsız kalmaktadır. Bu tür konular gelecekteki çalışmalarda ele alınabilir.
- Mikrobiyom ve konak bağışıklık sistemi arasındaki karmaşık moleküler etkileşimlerin belirlenmesi,
- Konakçı-mikrobiyom etkileşimlerini taklit eden moleküler terapötiklerin geliştirilmesinin teşvik edilmesi şeklindedir.

Tüm bu mikrobiyota iyileştirme stratejilerine rağmen patojen biyofilmler tarafından ortaya çıkan ve yerli mikrobiyotanın homeostatik etkilerinin ötesinde görünen kalıcı problemler vardır ve bu problemler ÇİD mikroorganizma kolonizasyonu için güvenli yaşam alanları sunabilirler⁶¹. Bu nedenle, patolojik biyofilmlerin anlaşılması ve mikrobiyotanın iyileştirilmesindeki ilerlemeler ÇİD mikroorganizma kaynaklı enfeksiyonların kontrolü için birlikte değerlendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Sydnor ER, Perl TM. Hospital epidemiology and infection control in acute-care settings. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24:141-173.
2. Khan HA, Baig FK, Mehboob R. Nosocomial infections: epidemiology, prevention, control and surveillance. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2017;7:478-482.
3. Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005; 307: 1915-20.
4. Lederberg J. Infectious history. *Science* 2000; 288:287-293.
5. Lederberg J, McCray AT. 'Omesweet 'omics-A genealogical treasury of words. *Scientist* 2001; 15:8-9.
6. Naas T, Cuzon G, Villegas MV, Lartigue MF, Quinn JP, Nordmann P. Genetic structures at the origin of acquisition of the beta-lactamase bla KPC gene. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52(4): 1257-63.
7. Falagas ME, Bliziotis IA, Kasiakou SK, Samonis G, Athanassopoulou P, Michalopoulos A. Outcome of infections due to pandrug-resistant (PDR) gram-negative bacteria. *BMC Infect Dis* 2005; 5: 24.
8. Tosh PK, Mc Donald LC. Infection Control in the Multidrug-Resistant Era: Tending the Human Microbiome. *Healthcare Epidemiology* 2012; 54: 707-13.
9. World Health Organization. WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care. Geneva, Switzerland. 2009. <http://www.who.int/gpsc/5may/tools/9789241597906/en/>
10. Peterson J, Garges S, Giovanni M, Mc Innes P, Wang L, Schloss JA, et al. The NIH human microbiome project. *Genome Res* 2009; 19: 2317-23.
11. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473: 174-80.
12. De Filippo C, Cavalieri D, DiPaola M, MatteoRamazzotti, Jean Baptiste Poulet, Sebastien Massart, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107:14691-6.
13. Xun CQ, Thompson JS, Jennings CD, Brown SA, Widmer MB. Effect of total body irradiation, busulfan-cyclophosphamide, or cyclophosphamide conditioning on inflammatory cytokine release and development of acute and chronic graft-versus-host disease in H-2 incompatible transplanted SCID mice. *Blood* 1994;83: 2360-7.
14. Teshima T, Ordemann R, Reddy P, Gagin S, Liu C, Cooke KR, et al. Acute graft-versus-host disease does not require alloantigen expression on host epithelium. *Nat Med* 2002;8: 575-81.
15. Ramadan A, Paczesny S. Various forms of tissue damage and danger signals following hematopoietic stem-cell transplantation. *Front Immunol* 2015;6:14.
16. Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol.* 2008; 6:e280.

17. Tsai HT, Wang JT, Chen CJ, Chang SC. Association between antibiotic usage and subsequent colonization or infection of extensive drug resistant *Acinetobacter baumannii*: a matched case-control study in intensive care units. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 62: 298-305.
18. Bevins CL, Salzman NH. Paneth cells, antimicrobial peptides and maintenance of intestinal homeostasis. *Nat Rev Microbiol* 2011; 9: 356-68.
19. Brandl K, Plitas G, Mihiu CN, Ubeda C, Jia T, Fleisher M, et al. Vancomycin-resistant enterococci exploit antibiotic-induced innate immune deficits. *Nature* 2008; 455: 804-7.
20. Manley KJ, et al. Probiotic treatment of vancomycin-resistant enterococci: a randomised controlled trial. *Med J Aust*. 2007;186:454-457.
21. Hua XT, Tang J, Mu DZ. Effect of oral administration of probiotics on intestinal colonization with drug-resistant bacteria in preterm infants. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2014;16:606-609.
22. Shallis RM, Terry CM, Lim SH. Changes in intestinal microbiota and their effects on allogeneic stem cell transplantation. *Am J Hematol* 2018;93: 122-8.
23. Rutledge-Taylor K, Matlow A, Gravel D, et al. A point prevalence survey of health care-associated infections in Canadian pediatric inpatients. *Am J Infect Control*. 2012;40:491-496.
24. Singhi SC, Kumar S. Probiotics in critically ill children. *F1000Res*. 2016;5:407.
25. Alverdy JC, Laughlin RS, Wu L. Influence of the critically ill state on host-pathogen interactions within the intestine: gut-derived sepsis redefined. *Crit Care Med*. 2003;31:598-607.
26. Singhi SC, Baranwal A. Probiotic use in the critically ill. *Indian J Pediatr*. 2008;75:621-627.
27. Honeycutt TC, El Khashab M, Wardrop RM III, et al. Probiotic administration and the incidence of nosocomial infection in pediatric intensive care: a randomized placebo- controlled trial. *Pediatr Crit Care Med*. 2007;8:452-458.
28. El-Wakeel N, El-Wakeel A, El-Assmy M, et al. Role of probiotics in prevention of hospital acquired pneumonia in Egyptian children admitted to pediatric intensive care unit of Mansoura University Childrens Hospital. *African J Microbiol Res*. 2016;10:1240-1247.
29. Rongrungruang Y, Krajangwittaya D, Pholtawornkulchai K, Tiengrim S, Thamlikitkul V. Randomized controlled study of probiotics containing *Lactobacillus casei* (Shirota strain) for prevention of ventilator-associated pneumonia. *J Med Assoc Thai*. 2015;98:253-259.
30. Mahmoodpoor A, Hamishehkar H, Asghari R, Abri R, Shadvar K, Sanaie S. Effect of a Probiotic Preparation on Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients Admitted to the Intensive Care Unit: A Prospective Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Nutr Clin Pract*. 2019 Feb;34(1):156-162.
31. Newman AM, Arshad M. The Role of Probiotics, Prebiotics and Synbiotics in Combating Multidrug-Resistant Organisms. *Clin Ther*. 2020 Sep;42(9):1637-1648.
32. Lolis N, Veldekis D, Moraitou H, et al. *Saccharomyces boulardii* fungaemia in an intensive care unit patient treated with caspofungin. *Crit Care*. 2008;12:414.
 43. Lherm T, Monet C, Nougere B, et al. Seven cases of fungemia with *Saccharomyces boulardii* in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2002;28:797-801.
 45. Rautio M, Jousimies-Somer H, Kauma H, et al. Liver abscess due to a *Lactobacillus rhamnosus* strain indistinguishable from *L. rhamnosus* strain GG. *Clin Infect Dis*. 1999;28:1159-1160.
33. Vahabnezhad E, Mochon AB, Wozniak LJ, et al. *Lactobacillus* bacteremia associated with probiotic use in a pediatric patient with ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47:437-439.
34. Land MH, Rouster-Stevens K, Woods CR, et al. *Lactobacillus* sepsis associated with probiotic therapy. *Pediatrics*. 2005;115: 178-181.
35. Kelesidis T, Pothoulakis C. Efficacy and safety of the probiotic *Saccharomyces boulardii* for the prevention and therapy of gastrointestinal disorders. *Therap Adv Gastroenterol*. 2012;5: 111-125.
36. De Groote MA, Frank DN, Dowell E, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG bacteremia associated with probiotic use in a child with short gut syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24: 278-280.
37. Kunz AN, Noel JM, Fairchok MP. Two cases of *Lactobacillus* bacteremia during probiotic treatment of short gut syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;38:457-458.
38. Mackay AD, Taylor MB, Kibbler CC, et al. *Lactobacillus* endocarditis caused by a probiotic organism. *Clin Microbiol Infect*. 1999;5:290-292.

39. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009; 9(5): 313-23.
40. Lukens JR, Gurung P, Vogel P, Johnson GR, Carter RA, Mc Goldrick DJ, et al. Dietary modulation of the microbiome affects auto inflammatory disease. *Nature* 2014; 516(7530): 246-9.
41. Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, Vázquez-Baeza Y, Van Treuren W, Ren B, et al. The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe* 2014;15(3): 382-92.
42. Mohamadzadeh M, Pfeiler EA, Brown JB, Zadeh M, Gramarossa M, Managlia E, et al. Regulation of induced colonic inflammation by *Lactobacillus acidophilus* deficient in lipoteichoic acid. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108(Suppl 1): 4623-30.
43. Scher JU, Abramson SB. The microbiome and rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7(10): 569-78.
44. Suez J, Korem T, Zeevi D, Zilberman-Schapira G, Thaiss CA, Maza O, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature* 2014; 514(7521): 181-6.
45. Pérez-Losada M, Castro-Nallar E, Bendall ML, Freishtat RJ, Crandall KA. Dual Transcriptomic Profiling of Host and Microbiota during Health and Disease in Pediatric Asthma. *PLoS ONE* 2015; 10(6): e0131819.
46. Gerbitz A, Schultz M, Wilke A, Linde HJ, Scho"lmerich J, Andreesen R, et al. Probiotic effects on experimental graft-versus-host disease: let the meat yogurt. *Blood* 2004;103: 4365-7.
47. Spinler JK, Ross CL, Savidge TC. Probiotics as adjunctive therapy for preventing *Clostridium difficile* infection - What are we waiting for?. *Anaerobe* 2016; 41: 51-7.
48. Kujawa-Szewieczek A, Adamczak M, Kwiecien K, Dudzicz S, Gazda M, Wiecek A. The Effect of *Lactobacillus plantarum* 299v on the Incidence of *Clostridium difficile* Infection in High Risk Patients Treated with Antibiotics. *Nutrients* 2015; 7(12): 10179-88.
49. Lee YJ, Arguello ES, Jenq RR, Littmann E, Kim GJ, Miller LC, et al. Protective Factors in the Intestinal Microbiome Against *Clostridium difficile* Infection in Recipients of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Infect Dis* 2017;215(7):1117-23.
50. Antonopoulos DA, Huse SM, Morrison HG, Schmidt TM, Sogin ML, Young VB. Reproducible community dynamics of the gastrointestinal microbiota following antibiotic perturbation. *Infect Immun* 2009; 77: 2367-75.
51. Bakken JS. Fecal bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Anaerobe* 2009; 15: 285-9.
52. Tvede M, Rask-Madsen J. Bacteriotherapy for chronic relapsing *Clostridium difficile* diarrhoea in six patients. *Lancet* 1989; 1: 1156-60.
53. Glenn, G.; Roberfroid, M. Dietary modulation of the human colonic microbiota: Introducing the concept of prebiotics. *J. Nutr.* 1995, 125, 1401-1412.
54. den Besten, G.; van Eunen, K.; Groen, A.K.; Venema, K.; Reijngoud, D.-J.; Bakker, B.M. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J. Lipid Res.* 2013, 54, 2325-2340.
55. Gibson GR, Scott KP, Rastall RA, Tuohy KM, Hotchkiss A, Dubert-Ferrandon A, Gareau M, Murphy EF, Saulnier D, Loh G, et al. Dietary prebiotics: Current status and new definition. *Food Sci Technol Bull Funct Foods.* 2010; 7: 1-19.
56. Li C, Liu L, Gao Z, Zhang J, Chen H, Ma S, et al. Synbiotic Therapy Prevents Nosocomial Infection in Critically Ill Adult Patients: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Based on a Bayesian Framework. *Front Med (Lausanne).* 2021 Jul 15;8:693188.
57. Shimizu K, Yamada T, Ogura H, Mohri T, Kiguchi T, Fujimi S, et al.. Synbiotics modulate gut microbiota and reduce enteritis and ventilator-associated pneumonia in patients with sepsis: a randomized controlled trial. *Crit Care.* (2018) 22:239.
58. Asahara T, Shimizu K, Nomoto K, Hamabata T, Ozawa A, Takeda Y. Probiotic bifidobacteria protect mice from lethal infection with Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157:H7. *Infect Immunity.* (2004) 72:2240-7.
59. Davison JM, Wischmeyer PE. Probiotic and synbiotic therapy in the critically ill: state of the art. *Nutrition.* (2019) 59:29-36.
60. Shimizu K, Ogura H, Goto M, Asahara T, Nomoto K, Morotomi M, et al.. Synbiotics decrease the incidence of septic complications in patients with severe SIRS: a preliminary report. *Digest Dis Sci.* (2008) 54:1071-8.
61. Donlan RM. Biofilm elimination on intravascular catheters: important considerations for the infectious disease practitioner. *Clinical Infect Dis* 2011; 52: 1038-45.

BÖLÜM B10

PROBİYOTİKLERDE GELECEK

Tarkan Karakan

Probiyotikler insan sağlığı için faydalı olan mikroorganizmalar olarak özetlenebilir. Bu mikroorganizmalar günümüzde endüstrinin piyasada bulunan ürünlerinden ibaret gibi görünmektedir. Ama gelecek muhtemelen daha farklı olabilir.

İnsan vücudunda bulunan mikroorganizmaların -ki bunların büyük bir kısmı bağırsaklarda yer alır- ve bunların genomlarının toplamına **mikrobiyom** denilmektedir. Son 15 yıl insan mikrobiyomu ile hastalık ilişkisi araştırıldı.¹ Bu araştırmalar birçok hastalıkta sağlıklı insanlardan farklı bir mikrobiyom olduğu sonucunu bizlere gösterdi². Ancak tüm bu çalışmalara rağmen iki bilinmez gizemini korumaktadır:

1. Bu ilişki nedensel mi yoksa sadece birliktelik mi?
2. Diğeri ise konu ise sağlıklı mikrobiyomun tanımı nedir?

Bu soruların cevapları bu yıl içinde bazı çalışmalarla aydınlanmaya başladı³. Mikrobiyotanın probiyotiklerle modülasyonu bazı hastalıklarda etkili olabilir. Bu hastalıklar akut gastroenterit, antibiyotik ilişkili ishaller, irritabl bağırsak sendromu (İBS) ve infantil kolik olarak sayılabilir. Kılavuzlarda bu hastalıklarda yüksek kanıt düzeyi bulunmaktadır. Diğer klinik senaryolarda ise probiyotiklerin etkisi hakkında sınırlı sayıda klinik çalışma bulunmaktadır⁴⁻⁷. Probiyotiklerin nasıl etki ettiği ile ilgili daha çok prelinik çalışmalar bulunmaktadır⁸. Genellikle patojen kolonizasyonunun engellenmesi, sekretuar IgA salgısının artması, immün regülasyonun sağlanması, toksinlerin nötralizasyonu gibi etkiler tanımlanmıştır. Ancak bu probiyotikler(genellikle Laktobasiller ve Bifidobakteriler) bağırsak mikrobiyota çalışmalarından önce de vardı ve yeni nesil dizileme yöntemleri ile keşfedilen mikroorganizmaların çok küçük bir kısmını oluşturmaktadır.

Gelecekte insan bağırsak mikrobiyotasında yeni keşfedilen bakteriler probiyotik olarak kullanılabilir. Buna en iyi örnek *Akkermansia muciniphilia*'dır. *A.muciniphilia* musin tabakası degrade eden bir bakteridir. Ancak obezite, diabetes mellitus ve metabolik sendromda azalmış olduğu bildirilmiştir⁹⁻¹³. *A.muciniphilia* ile ilgili ilk klinik ön çalışma bu yıl içinde yayınlandı. Bu çalışmada 10^{10} CFU dozunda *A.muciniphilia*'nın canlı veya pastörize formu 3 ay boyunca 32 aşırı kilolu, insülin direnci olan deneklere verilmiştir¹⁴. Çalışmanın sonucunda bu probiyotiğin güvenli olduğu, insülin direncini, insülin seviyesini ve total kolesterolü azalttığı gösterilmiştir. Deneklerin vücut ağırlığında ve yağ kütlelerinde de azalma saptanmıştır¹⁴. İlginç olan sadece canlı *A.muciniphilia*'nın değil,

pastörize yani canlı olamayan formunun da fayda etkili göstermesi olmuştur. Bu bilgi probiyotik bakteriler hakkında henüz bilmediğimiz mekanizmaların etkili olabileceğini göstermektedir.

Gelecekte bizi bekleyen neler var diye baktığımızda karşımıza üç farklı konsept çıkıyor:

1. Yapay mikrobiyota bileşenleri (mikrobiyota restorasyon tedavileri)
2. Bakteriofajlar
3. Post-biyotikler

Mikrobiyota restorasyon tedavilerinin öncüllerinden olan Rebiotix firmasının ürettiği RBX2660 isimli mikrobiyota bileşeni özellikle *Clostridioles difficile* (CD) tedavisinde faz çalışmalarını sürdürmektedir. Güvenlik çalışması ilk kez 2016 yılında tamamlanan ürünün, *C.difficile* profilaksisinde etkili olduğu gösterilmiştir^{15, 16}. Geçen yıl yapılan diğer bir çalışmada da benzer başarılı sonuçlar bildirildi. 2019 yılında da Faz 2b çalışması yapılmış bu hasta grubunun mikrobiyota profili ve bakteriyel çeşitliliğinde düzelme olduğunu bildiren bir çalışma yayınlandı¹⁷.

Bakteriofajlar bakterileri enfekte eden virüslerdir. Bakterileri kullanarak çoğalırlar ve bakteriyel mikrobiyotaya yön verebilirler. Bu özelliklerinden faydalanmak amacıyla hedeflenmiş bakteriofajların mikrobiyota modülasyonu için kullanılması hedeflenmiştir. Bu konuda birçok alanda çalışmalar devam etmektedir. Crohn hastalığında da benzer bir çalışma yapılmaktadır¹⁸.

Post-biyotikler probiyotiklerin veya bağırsak mikrobiyotasının ürettiği son ürünleridir. Bu ürünlerden konakçı için faydalı olan metabolitlere *post-biyotik* adı verilmektedir. En eski ve en iyi bilinen postbiyotikler kısa zincirli yağ asitleridir (Butirat, propiyonat ve asetat). Ancak son yıllarda metabolomiks ve proteomiks alanındaki gelişmeler sayesinde çok daha fazla son ürün saptanmıştır. Muhtemelen gelecekte bu ürünler içinden klinik uygulamaya geçebilecek postbiyotikler elimizde olacaktır¹⁹.

Sonuç olarak, probiyotiklerin geleceği gelişen analiz yöntemlerine paralel ilerlemektedir. Bu ürünlerin klinik kullanıma girebilmesi için ilaç benzeri bir regülasyon, analiz ve klinik çalışma dizaynlarına ihtiyaç vardır. Probiyotiklerin gıda takviyesi olmaktan çok daha öteye gidebilmesi için ilaç firmalarının bu ürünleri bu yönde dizayn etmeleri gerekmektedir. En önemli konuların başında da(çoğu zaman göz ardı edilen) güvenlik konusu yatmaktadır. Bu sadece enfeksiyon riski anlamında değil, mikrobiyota modülasyonunun gelecekteki riskleri (kanser, kronik inflamatuvar hastalıklar, psikiyatrik hastalıklar gibi) açısından da kayıt ve bildirimleri yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Marchesi JR,, Ravel J. The vocabulary of microbiome research: a proposal. *Microbiome* 3(1), 31 (2015)
2. Thaiss CA,, Zmora N,, Levy M,, Elinav E. The microbiome and innate immunity. *Nature* 535(7610), 65-74 (2016).
3. McBurney MI, Davis C, Fraser CM, et al. Establishing What Constitutes a Healthy Human Gut Microbiome: State of the Science, Regulatory Considerations, and Future Directions. *J Nutr.* 2019 Nov 1;149(11):1882-1895.
4. Moayyedi P, Andrews CN, MacQueen G, Korownyk C, Marsiglio M, Graff L, Kvern B, Lazarescu A, Liu L, Paterson WG, Sidani S, Vanner S. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Management of Irritable Bowel Syndrome (IBS). *J Can Assoc Gastroenterol.* 2019 Apr;2(1):6-29.
5. Bae JM. Prophylactic efficacy of probiotics on travelers' diarrhea: an adaptive meta-analysis of randomized controlled trials. *Epidemiol Health.* 2018;40:e2018043. doi: 10.4178/epih.e2018043.

6. Cameron D, Hock QS, Kadim M, Mohan N, Ryoo E, Sandhu B, Yamashiro Y, Jie C, Hoekstra H, Guarino A. Probiotics for gastrointestinal disorders: Proposed recommendations for children of the Asia-Pacific region. *World J Gastroenterol*. 2017 Dec 7;23(45):7952-7964.
7. Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A, Krabshuis J, Lemair T, Kaufmann P, de Paula JA, Fedorak R, Shanahan F, Sanders ME, Szajewska H, Ramakrishna BS, Karakan T, Kim N; World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics October 2011. *J Clin Gastroenterol*. 2012 Jul;46(6):468-81.
8. Madsen K. Probiotics and the immune response. *J. Clin. Gastroenterol*.40(3),232-234 (2006).
9. Derrien M, Collado MC, Ben-Amor K, Salminen S, de Vos WM. The Mucin degrader *Akkermansia muciniphila* is an abundant resident of the human intestinal tract. *Applied and environmental microbiology*. 2008;74:1646-1648.
10. van Passel MW, et al. The genome of *Akkermansia muciniphila*, a dedicated intestinal mucin degrader, and its use in exploring intestinal metagenomes. *PLoS one*. 2011;6:e16876.
11. Collado MC, Derrien M, Isolauri E, de Vos WM, Salminen S. Intestinal integrity and *Akkermansia muciniphila*, a mucin-degrading member of the intestinal microbiota present in infants, adults, and the elderly. *Applied and environmental microbiology*. 2007;73:7767-7770.
12. Ottman N, et al. Pili-like proteins of *Akkermansia muciniphila* modulate host immune responses and gut barrier function. *PLoS one*. 2017;12:e0173004.
13. Dao MC, et al. *Akkermansia muciniphila* and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut*. 2016;65:426-436.
14. Depommier C, Everard A, Druart C, Plovier H, Van Hul M, Vieira-Silva S, Falony G, Raes J, Maiter D, Delzenne NM, de Barse M, Loumave A, Hermans MP, Thissen JP, de Vos WM, Cani PD. Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. *Nat Med*. 2019 Jul;25(7):1096-1103.
15. Orenstein R, Dubberke E, Hardi R, Ray A, Mullane K, Pardi DS, Ramesh MS; PUNCH CD Investigators. Safety and Durability of RBX2660 (Microbiota Suspension) for Recurrent *Clostridium difficile* Infection: Results of the PUNCH CD Study. *Clin Infect Dis*. 2016 Mar 1;62(5):596-602.
16. Dubberke ER, Lee CH, Orenstein R, Khanna S, Hecht G, Gerding DN. Results From a Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial of a RBX2660-A Microbiota-Based Drug for the Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Clin Infect Dis*. 2018 Sep 28;67(8):1198-1204.
17. Blount KF, Shannon WD, Deych E, Jones C. Restoration of Bacterial Microbiome Composition and Diversity Among Treatment Responders in a Phase 2 Trial of RBX2660: An Investigational Microbiome Restoration Therapeutic. *Open Forum Infect Dis*. 2019 Apr 11;6(4):ofz095.
18. Sabino J, Hirten RP, Colombel JF. Review article: bacteriophages in gastroenterology-from biology to clinical applications. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 Jan;51(1):53-63.
19. Descamps HC, Herrmann B, Wiredu D, Thaïss CA. The path toward using microbial metabolites as therapies. *EBioMedicine*. 2019 Jun;44:747-754. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.05.063.

PROBİYOTİKLER-PREBİYOTİKLER VE ALERJİK HASTALIKLARIN ÖNLENME VE TEDAVİSİNDEKİ ROLLERİ

Öner Özdemir

Giriş

Yirminci yüzyılın son dekatından itibaren “vücudumuza faydalı mikroplar” olarak adlandırılan ve değişik gıda ürünlerinin içine konulan probiyotikler ve onlara yaşama ortamını sağlayan prebiyotikler üzerinde yapılan araştırmalar ve yazılan makaleler her geçen gün artmaktadır¹⁻³.

Bu derlememize öncelikle probiyotikleri ve prebiyotikleri tanımlayarak başlamak istiyoruz. Daha sonra her ikisinin insan vücudunda meydana getirdiği ve alerjik hastalıkların oluşum (toplumdaki prevalansını) ve tedavisini etkileyebilecek mekanizmalara kısaca değineceğiz. Alerjik hastalıkların (atopik dermatit (AD), besin alerjisi, alerjik rinit ve astım) önlenme ve tedavisi üzerine rolleri güncel literatür verileri, önce randomize kontrollü çalışma (RKÇ)’lerden başlanarak, sonra mevcut metaanalizler ve rehber görüşleri, ışığında anlatılacaktır.

Probiyotikler: Tanımlama

Asırlardır fermente süt (Streptococcus thermophilus ve Lactobacillus bulgaricus) vücuda alınan probiyotikler “ağızdan alındığında, konağın mikrobiotasını değiştirebilecek ve potansiyel olarak sağlığına yararlı olabilecek canlı mikroorganizmalar” olarak tanımlanmaktadır⁴. En sık kullanılan ve en iyi bilinen probiyotik bakteriler laktik asit bakterileri (LAB) olan Laktobasil ve Bifidobakteri’dir. Laktik asit bakterileri dışında kullanılan diğer türler ise E. coli, Bacillus gibi bakteriler ve Saccharomyces gibi mantarlardır³. Bilinen en temel üç özelliği; insan kaynaklı olmaları, mide-barsak sisteminde değişik etkenlere karşı dirençli ve konağa faydalı olmalarıdır². Günümüzde özellikle ticari olarak piyasada satılan yoğurtların probiyotik içeriğinin yeterli olmadığı bilinmektedir.

Prebiyotikler: Tanımlama

Vücutta yerleşik olarak barsaklarda yaşayan ve vücuda faydalı probiyotik türü (Bifidobakteri/Laktobasil vb.) canlı bakterilerin gelişmesi için zorunlu ve üst gastrointestinal sistemde sindirilemeyen fakat kolonda fermente olan besin bileşenleridir. Fermentasyon sonrası barsak mikrobiotasının bileşimini ve aktivitesini vücuda faydalı olacak şekilde değiştirerek, barsak hareketlerini düzenlemekte ve patojen mikroorganizmaların üremesini önlemektedir^{2,5}. Tanımlamaya göre sadece bilinen iki tür hazmedilemeyen oligosakkarit (OGS) kriterleri karşılamaktadır. Bunlar galaktanlar ve inülin-tipindeki β 2-1 fruktanlardır. Galaktanlar’a örnek galaktooligosakkaritler (GOS) ve fruktanlara örnek ise inülin ve fruktooligosakkarit (FOS)’dir².

Tablo 1. Probiyotikler ve prebiyotiklerin alerjik hastalıklar üzerine etkileri

Hastalık	Probiyotik	Etkisi	Kaynak	Prebiyotik	Etkisi	Kaynak
Atopik Dermatit						
Önleme	LGG	↓	16,32	scGOS/lcFOS	↓	59, 60
				Dirençli nişasta	↑	62
Tedavi	LGG, değişik	↓	40-46	Kestoz	↓	66
Besin Alerjisi						
Önleme	Değişik	?	67-73	Fiber, dirençli nişasta	↔	62
Tedavi	LGG	↓	12, 67-69	FOS/OGS	↓	74, 75
Alerjik Rinit						
Önleme	Değişik	?		scGOS+lcFOS	↓	59, 60
Tedavi	Bifidobakteri	↓	88-90	Mannobioz	↓	81, 82
Astım						
Önleme	Değişik	?	18, 22, 83	scGOS/lcFOS	↓	59, 60
Tedavi	Laktobasil	?	85, 86	scGOS/lcFOS/ aOGS	↓	9
					↔	87
				FOS	↓	87
				Raffinoz	↓	86
	Mannan					
Kronik ürtiker						
Tedavi	Karışım	↓	108-110	FOS	↓	108-110

Kısaltmalar: LGG: Lactobacillus rhamnosus GG; scGOS: kısa zincirli galaktooligosakkaritler, lcFOS: uzun zincirli fruktooligosakkaritler; OGS: oligosakkarit; aOGS: asidik oligosakkarit; ↔: etkisizlik; ↑: etkiyle artma; ↓: etkiyle azalma; ?: çelişkili sonuç.

Kaynaklar

- Özdemir Ö. Role and use of probiotics in allergic diseases: Review of the Literature. İstanbul Med J 2018; 19: 95-104.
- Özdemir Ö. Prebiyotikler, probiyotikler ve alerji (Bölüm 76). In: Şekerel BE, Ed. Çocukluk Çağında Alerji, Astım ve İmmünoloji. Balıkesir, Türkiye, Ada Basın-Yayın; 2015. p. 819-43.
- Ozdemir O. Various effects of different probiotic strains in allergic disorders: an update from laboratory and clinical data. Clin Exp Immunol 2010; 160(3): 295-304.
- Food and Agriculture Organization, World Health Organization (FAO/WHO) Report of Joint FAO/WHO expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. FAO/WHO Report no. 10-1-2001. WHO INT; Córdoba, Argentina.
- Gibson GR, Probert HM, Loo JV, Rastall RA, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. Nutr Res Rev. 2004; 17(2):259-275.
- Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, Aiba Y, Kubo C, Koga Y. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. J Immunol 1997; 159: 1739-45.

7. Özdemir O. Prebiotics and probiotics in allergy: Potential mechanisms of prebiotics' and probiotics' actions in allergy - (Part 1). *MOJ Immunol* 2016; 3(1): 00069.
8. Özdemir Ö. Mechanisms of preventative and therapeutic role of probiotics in different allergic and autoimmune disorders. *Open Journal of Immunology* 2013; 3 (3): 1-16.
9. Vos AP, van Esch BC, Stahl B, M'Rabet L, Folkerts G, Nijkamp FP, Garssen J. Dietary supplementation with specific oligosaccharide mixtures decreases parameters of allergic asthma in mice. *Int Immunopharmacol.* 2007; 7(12):1582-1587.
10. Brosseau C, Selle A, Palmer DJ, Prescott SL, Barbarot S, Bodinier M. Prebiotics: Mechanisms and Preventive Effects in Allergy. *Nutrients.* 2019;11(8). pii: E1841.
11. Wong JM, de Souza R, Kendall CW, Emam A, Jenkins DJ. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. *J Clin Gastroenterol.* 2006; 40(3):235-243.
12. Majamaa H, Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99(2): 179-85.
13. Cuello-Garcia CA, Brożek JL, Fiocchi A, Pawankar R, Yepes-Nuñez JJ, Terracciano L, et al. Probiotics for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136(4): 952-61.
14. Zuccotti G, Meneghin F, Aceti A, Barone G, Callegari ML, Di Mauro A, et al. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2015; 70(11): 1356-71.
15. Ricci G, Cipriani F, Cuello-Garcia CA, Brożek JL, Fiocchi A, Pawankar R, et al. A clinical reading on "World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics". *World Allergy Organ J* 2016; 9:9.
16. Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357(9262):1076-9.
17. Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361(9372):1869-71.
18. Kopp MV, Hennemuth I, Heinzmann A, Urbanek R. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention: no clinical effects of *Lactobacillus GG* supplementation. *Pediatrics* 2008; 121(4): e850-6.
19. Huurre A, Laitinen K, Rautava S, Korkeamäki M, Isolauri E. Impact of maternal atopy and probiotic supplementation during pregnancy on infant sensitization: a double-blind placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy* 2008; 38(8): 1342-8.
20. Boyle RJ, Ismail IH, Kivivuori S, Licciardi PV, Robins-Browne RM, Mah LJ, et al. *Lactobacillus GG* treatment during pregnancy for the prevention of eczema: a randomized controlled trial. *Allergy* 2011; 66(4): 509-16.
21. Lodinova-Zadnikova R, Prokesova L, Kocourkova I, Hrdy J, Zizka J. Prevention of allergy in infants of allergic mothers by probiotic *Escherichia coli*. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 153: 201-6.
22. Taylor AL, Dunstan JA, Prescott SL. Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:184-91.
23. Ortiz-Andrellucchi A, Sanchez-Villegas A, Rodriguez-Gallego C, Lemes A, Molero T, Soria A, et al. Immunomodulatory effects of the intake of fermented milk with *Lactobacillus casei* DN114001 in lactating mothers and their children. *Br J Nutr* 2008; 100: 834-45.
24. Niers L, Martín R, Rijkers G, Sengers F, Timmerman H, van Uden N, et al. The effects of selected probiotic strains on the development of eczema (the PandA study). *Allergy* 2009; 64(9):1349-58.
25. Kim JY, Kwon JH, Ahn SH, Lee SI, Han YS, Choi YO, et al. Effect of probiotic mix (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*) in the primary prevention of eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21(2 Pt 2): e386-93.
26. Wickens K, Black PN, Stanley TV, Mitchell E, Fitzharris P, Tannock GW, et al. A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy: a double-blind, randomized, placebo controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:788-794.
27. Wickens K, Black P, Stanley TV, Mitchell E, Barthow C, Fitzharris P, et al. A protective effect of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 against eczema in the first 2 years of life persists to age 4 years. *Clin Exp Allergy* 2012; 42(7): 1071-9.
28. Yao TC, Chang CJ, Hsu YH, Huang JL. Probiotics for allergic diseases: realities and myths. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21(6): 900-19.
29. Szajewska H, Shamir R, Turck D, van Goudoever JB, Mihatsch WA, Fewtrell M. Recommendations on probiotics in allergy prevention should not be based on pooling data from different strains. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136(5):1422.

30. Dotterud CK, Storror O, Johnsen R, Oien T. Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease: a randomized, double-blind trial. *Br J Dermatol* 2010; 163(3): 616-23.
31. Kuitunen M, Kukkonen K, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, Tuure T, et al. Probiotics prevent IgE-associated allergy until age 5 years in cesarean-delivered children but not in the total cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123(2):335-41.
32. Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T, Isolauri E. Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119(4): 1019-21.
33. Wickens K, Stanley TV, Mitchell EA, Barthow C, Fitzharris P, Purdie G, et al. Early supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* HN001 reduces eczema prevalence to 6 years: does it also reduce atopic sensitization? *Clin Exp Allergy* 2013; 43(9):1048-57.
34. Abrahamsson TR, Jakobsson T, Björkstén B, Oldaeus G, Jenmalm MC. No effect of probiotics on respiratory allergies: a seven-year follow-up of a randomized controlled trial in infancy. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24(6):556-61.
35. West CE, Hammarström ML, Hernell O. Probiotics in primary prevention of allergic disease--follow-up at 8-9 years of age. *Allergy* 2013; 68(8): 1015-20.
36. Lin JH. Supplementation with probiotics in the first 6 months of life did not protect against eczema and allergy in at-risk Asian infants: A 5-year follow-up. *Pediatrics* 2014; 134 Suppl 3:S142.
37. Loo EX, Llanora GV, Lu Q, Aw MM, Lee BW, Shek LP. Supplementation with probiotics in the first 6 months of life did not protect against eczema and allergy in at-risk Asian infants: a 5-year follow-up. *Int Arch Allergy Immunol* 2014; 163(1): 25-8.
38. Simpson MR, Dotterud CK, Storror O, Johnsen R, Oien T. Perinatal probiotic supplementation in the prevention of allergy related disease: 6 year follow up of a randomised controlled trial. *BMC Dermatol* 2015; 15:13.
39. Lodinová-Zádníková R, Cukrowska B, Tlaskalova-Hogenova H. Oral administration of probiotic *Escherichia coli* after birth reduces frequency of allergies and repeated infections later in life (after 10 and 20 years). *Int Arch Allergy Immunol* 2003;131(3):209-11.
40. Michail SK, Stolfi A, Johnson T, Onady GM. Efficacy of probiotics in the treatment of pediatric atopic dermatitis: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101:508-16.
41. Drago L, De Vecchi E, Toscano M, Vassena C, Altomare G, Pigatto P. Treatment of atopic dermatitis eczema with a high concentration of *Lactobacillus salivarius* LS01 associated with an innovative gelling complex: a pilot study on adults. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48 Suppl 1:S47-51.
42. Yamamoto K, Yokoyama K, Matsukawa T, Kato S, Kato S, Yamada K, et al. Efficacy of prolonged ingestion of *Lactobacillus acidophilus* L-92 in adult patients with atopic dermatitis. *J Dairy Sci* 2016; 99(7):5039-46.
43. Torii S, Torii A, Itoh K, Urisu A, Terada A, Fujisawa T, et al. Effects of oral administration of *Lactobacillus acidophilus* L-92 on the symptoms and serum markers of atopic dermatitis in children. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;154(3): 236-45.
44. Han Y, Kim B, Ban J, Lee J, Kim BJ, Choi BS, et al. A randomized trial of *Lactobacillus plantarum* CJLP133 for the treatment of atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23(7): 667-73.
45. Gore C, Custovic A, Tannock GW, Munro K, Kerry G, Johnson K, et al. Treatment and secondary prevention effects of the probiotics *Lactobacillus paracasei* or *Bifidobacterium lactis* on early infant eczema: randomized controlled trial with follow-up until age 3 years. *Clin Exp Allergy* 2012; 42(1):112-22.
46. Torley D, Futamura M, Williams HC, Thomas KS. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2010-11. *Clin Exp Dermatol* 2013; 38(5): 449-56.
47. Kim SO, Ah YM, Yu YM, Choi KH, Shin WG, Lee JY. Effects of probiotics for the treatment of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 113(2): 217-26.
48. Van der Aa LB, Heymans HS, van Aalderen WM, Sprikkelman AB. Probiotics and prebiotics in atopic dermatitis: review of the theoretical background and clinical evidence. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21(2 Pt 2): e355-67.
49. Lee J, Seto D, Bielory L. Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121(1):116-121.e11.
50. Baquerizo Nole KL, Yim E, Keri JE. Probiotics and prebiotics in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71(4):814-21.
51. Eigenmann PA. Evidence of preventive effect of probiotics and prebiotics for infantile eczema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13(4): 426-31.
52. Kuitunen M. Probiotics and prebiotics in preventing food allergy and eczema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13(3): 280-6.

53. Mansfield JA, Bergin SW, Cooper JR, Olsen CH. Comparative probiotic strain efficacy in the prevention of eczema in infants and children: a systematic review and meta-analysis. *Mil Med* 2014; 179(6):580-92.
54. Osborn DA, Sinn JK. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD006475.
55. Boyle RJ, Bath-Hextall FJ, Leonardi-Bee J, Murrell DF, Tang ML. Probiotics for treating eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (4):CD006135.
56. WAO Special Committee on Food Allergy and Nutrition. Clinical Use of Probiotics in Pediatric Allergy (CUPPA): A World Allergy Organization Position Paper. *World Allergy Organ J* 2012; 5(11):148-167.
57. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J* 2015; 8(1):4.
58. Sodré CS, Vieira MS, Estefan JL, Moraes C, Cavalcante FS, Dos Santos KRN, de Carvalho Ferreira D. The effect of probiotics on the clinical status of adult patients with atopic dermatitis: a systematic review. *Eur J Med Res*. 2022;27(1):94
59. Sun S, Chang G, Zhang L. The prevention effect of probiotics against eczema in children: an update systematic review and meta-analysis. *J Dermatolog Treat*. 2022 Jun;33(4):1844-1854.
60. Moro G, Arslanoglu S, Stahl B, Jelinek J, Wahn U, Boehm G. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Arch Dis Child*. 2006, 91(10):814-819.
61. Arslanoglu S, Moro GE, Schmitt J, Tandoi L, Rizzardi S, Boehm G. Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life. *J Nutr*. 2008; 138(6):1091-1095.
62. Arslanoglu S, Moro GE, Boehm G, Wienz F, Stahl B, Bertino E. Early neutral prebiotic oligosaccharide supplementation reduces the incidence of some allergic manifestations in the first 5 years of life. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2012; 26(3 Suppl):49-59.
63. Grüber C, van Stuijvenberg M, Mosca F, Moro G, Chirico G, Braegger CP, Riedler J, Boehm G, Wahn U; MIPS 1 Working Group. Reduced occurrence of early atopic dermatitis because of immunoactive prebiotics among low-atopy-risk infants. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126(4):791-797.
64. Pretorius RA, Bodinier M, Prescott SL, Palmer DJ. Maternal fiber dietary intakes during pregnancy and infant allergic disease. *Nutrients*. 2019; 11(8). pii: E1767.
65. Foisy M, Boyle RJ, Chalmers JR, Simpson EL, Williams HC. Overview of Reviews The prevention of eczema in infants and children: an overview of Cochrane and non-Cochrane reviews. *Evid Based Child Health*. 2011; 6(5):1322-1339.
66. Dang D, Zhou W, Lun ZJ, Mu X, Wang DX, Wu H. Meta-analysis of probiotics and/or prebiotics for the prevention of eczema. *J Int Med Res*. 2013; 41(5):1426-1436.
67. Osborn DA, Sinn JK. Prebiotics in infants for prevention of allergy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 3:CD006474.
68. Shibata R, Kimura M, Takahashi H, Mikami K, Aiba Y, Takeda H, Koga Y. Clinical effects of kestose, a prebiotic oligosaccharide, on the treatment of atopic dermatitis in infants. *Clin Exp Allergy*. 2009; 39(9):1397-1403.
69. Fanfaret IS, Boda D, Ion LM, Hosseyni D, Leru P, Ali S, Corcea S, Bumbacea R. Probiotics and prebiotics in atopic dermatitis: Pros and cons (Review). *Exp Ther Med*. 2021; 22(6):1376.
70. Viljanen M, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, et al. Probiotics in treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial. *Allergy* 2005; 60: 494-500.
71. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD, Michaelsen KF, Jeppesen DL, Valerius NH, et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:389-95.
72. Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, Frediani T, Lucarelli S, Cosenza L, et al. Formula selection for management of children with cow's milk allergy influences the rate of acquisition of tolerance: a prospective multicenter study. *J Pediatr* 2013; 163(3):771-7.e1.
73. Sorensen K, Cawood AL, Gibson GR, Cooke LH, Stratton RJ. Amino Acid Formula Containing Synbiotics in Infants with Cow's Milk Protein Allergy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2021 Mar 14;13(3):935.
74. Tan W, Zhou Z, Li W, Lu H, Qiu Z. *Lactobacillus rhamnosus* GG for Cow's Milk Allergy in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr*. 2021; 9:727127.
75. Toh ZQ, Anzela A, Tang ML, Licciardi PV. Probiotic therapy as a novel approach for allergic disease. *Front Pharmacol* 2012; 3: 171.
76. Zhang GQ, Hu HJ, Liu CY, Zhang Q, Shakya S, Li ZY. Probiotics for Prevention of Atopy and Food Hypersensitivity in Early Childhood: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(8): e2562

77. Kong XY, Yang Y, Guan J, Wang RZ. Probiotics' preventive effect on pediatric food allergy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin Med Sci J* 2014; 29(3):144-7.
78. Muraro A, Halken S, Arshad SH, Beyer K, Dubois AE, Du Toit G, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy* 2014; 69(5): 590-601.
79. Fujitani S, Ueno K, Kamiya T, Tsukahara T, Ishihara K, Kitabayashi T, et al. Increased number of CCR4-positive cells in the duodenum of ovalbumin-induced food allergy model NC/jic mice and antiallergic activity of fructooligosaccharides. *Allergol Intern* 2007; 56 (2): 131-138.
80. Schouten B, van Esch BC, Hofman GA, Boon L, Knippels LM, Willemsen LE, Garssen J. Oligosaccharide-induced whey-specific CD25(+) regulatory T-cells are involved in the suppression of cow milk allergy in mice. *J Nutr.* 2010; 140(4):835-841.
81. Kim JY, Choi YO, Ji GE. Effect of oral probiotics (Bifidobacterium lactis AD011 and Lactobacillus acidophilus AD031) administration on ovalbumin-induced food allergy mouse model. *J Microbiol Biotechnol* 2008; 18 (8): 1393-1400.
82. Shida K, Takahashi R, Iwadata E et al. Lactobacillus casei strain Shirota suppresses serum immunoglobulin E and immunoglobulin G1 responses and systemic anaphylaxis in a food allergy model. *Clin Exp Allergy* 2002; 32:563-570.
83. Fox A, Bird JA, Fiocchi A, Knol J, Meyer R, Salminen S, et al. The potential for pre-, pro- and synbiotics in the management of infants at risk of cow's milk allergy or with cow's milk allergy: An exploration of the rationale, available evidence and remaining questions. *World Allergy Organ J.* 2019; 12(5):100034.
84. Mennini M, Arasi S, Artesani MC, Fiocchi AG. Probiotics in food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2021 Jun 1;21(3):309-316.
85. Farahmandi K, Mohr AE, McFarland LV. Effects of Probiotics on Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Am J Rhinol Allergy.* 2022 Jan 31:19458924211073550.
86. Steiner NC, Lorentz A. Probiotic Potential of Lactobacillus Species in Allergic Rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2021;182(9):807-818.
87. Wang MF, Lin HC, Wang YY, Hsu CH. Treatment of perennial allergic rhinitis with lactic acid bacteria. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15(2):152-8.
88. Ivory K, Chambers SJ, Pin C, Prieto E, Arqués JL, Nicoletti C. Oral delivery of Lactobacillus casei Shirota modifies allergen-induced immune responses in allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2008; 38(8):1282-9.
89. Luo C, Peng S, Li M, Ao X, Liu Z. The Efficacy and Safety of Probiotics for Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol.* 2022; 13:848279.
90. Yan S, Ai S, Huang L, Qiu C, Zhang F, He N, Zhuang X, Zheng J. Systematic review and meta-analysis of probiotics in the treatment of allergic rhinitis. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2022; 50(3):24-37.
91. Mårtensson A, Nordström FU, Cervin-Hoberg C, Lindstedt M, Sakellariou C, Cervin A, Greiff L. Nasal administration of a probiotic assemblage in allergic rhinitis: A randomised placebo-controlled crossover trial. *Clin Exp Allergy.* 2022 Jun;52(6):774-783.
92. Yang C, Rupa P, Kanatani H, Nakamura A, Ibuki M, Mine Y. Prophylaxis of intranasally induced pollen allergy in a BALB/C mouse model using a potential prebiotic β -1, 4 mannobiose. *Allergol Int.* 2013; 62(1):53-64.
93. Yang C, Rupa P, Kanatani H, Nakamura A, Ibuki M, Mine Y. Therapeutic effects of β 1, 4 mannobiose in a Balb/c mouse model of intranasally-induced pollen allergy. *Allergol Int.* 2013; 62(1):65-76.
94. Abrahamsson TR, Jakobsson T, Böttcher MF, Fredrikson M, Jenmalm MC, Björkstén B, et al. Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119(5): 1174-80.
95. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 832-6.
96. Miraglia Del Giudice M, Maiello N, Decimo F, Fusco N, D' Agostino B, Sullo N, et al. Airways allergic inflammation and *L. reuterii* treatment in asthmatic children. *J Biol Regul Homeost Agents* 2012; 26(1 Suppl):S35-40.
97. Lew DB, Michael CF, Overbeck T, Robinson WS, Rohman EL, Lehman JM, et al. Beneficial effects of prebiotic *Saccharomyces cerevisiae* Mannan on allergic asthma mouse models. *J Immunol Res.* 2017; 2017:3432701.
98. Sonoyama K, Watanabe H, Watanabe J, et al. Allergic airway eosinophilia is suppressed in ovalbumin-sensitized Brown Norway rats fed raffinose and alpha-linked galactooligosaccharide. *J Nutr* 2005; 135, 538-543.
99. Ciprandi G, Tosca MA. Probiotics in Children with Asthma. *Children (Basel).* 2022; 9(7):978.
100. Drago L, Cioffi L, Giuliano M, Pane M, Ciprandi G; PROPAM Study Group. A post hoc analysis on the effects of a probiotic mixture on asthma exacerbation frequency in schoolchildren. *ERJ Open Res.* 2022; 8(2):00020-2022.
101. Ciprandi G, Cioffi L, Giuliano M, Pane M, Drago L. The PRObiotics in Pediatric Asthma Management (PROPAM) study: A post hoc analysis in preschoolers. *Pediatr Pulmonol.* 2022; 57(5):1355-1357

102. Wawryk-Gawda E, Markut-Miotła E, Emeryk A. Postnatal probiotics administration does not prevent asthma in children, but using prebiotics or synbiotics may be the effective potential strategies to decrease the frequency of asthma in high-risk children - a meta-analysis of clinical trials. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2021;49(4):4-14.
103. Vliagoftis H, Kouranos VD, Betsi GI, Falagas ME. Probiotics for the treatment of allergic rhinitis and asthma: systematic review of randomized controlled trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101:570-9.
104. Das RR, Naik SS, Singh M. Probiotics as additives on therapy in allergic airway diseases: a systematic review of benefits and risks. *Biomed Res Int* 2013; 2013:231979.
105. Peng Y, Li A, Yu L, Qin G. The role of probiotics in prevention and treatment for patients with allergic rhinitis: A systematic review. *Am J Rhinol Allergy* 2015; 29(4): 292-8.
106. Zajac AE, Adams AS, Turner JH. A systematic review and meta-analysis of probiotics for the treatment of allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015; 5(6):524-32.
107. Chen N, Liu F, Gao Q, Wang R, Zhang L, Li Y. A Meta-Analysis of Probiotics for the Treatment of Allergic Airway Diseases in Children and Adolescents. *Am J Rhinol Allergy*. 2022 Mar 3:19458924221080159.
108. Bi XD, Lu BZ, Pan XX, Liu S, Wang JY. Adjunct therapy with probiotics for chronic urticaria in children: randomised placebo-controlled trial. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2021; 17(1):39.
109. Roohaninasab M, Goodarzi A. Probiotic as an adjuvant therapy in chronic urticaria: a blinded randomized controlled clinical trial. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2022;54(3):123-130.
110. Liu CW, Cheng YC, Yu YT, Huang YC. Roles of gut-microbiota and probiotics in chronic urticaria: A systematic review and meta-analysis. *Australas J Dermatol*. 2022; 63(2):e166-e170.
111. Fiocchi A, Cabana MD, Mennini M. Current use of probiotics and prebiotics in allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022; S2213-2198(22)00686-9.
112. Sestito S, D'Auria E, Baldassarre ME, Salvatore S, Tallarico V, Stefanelli E, Tarsitano F, Concolino D, Pensabene L. The Role of Prebiotics and Probiotics in Prevention of Allergic Diseases in Infants. *Front Pediatr*. 2020;8:583946.
113. Colquitt AS, Miles EA, Calder PC. Do Probiotics in Pregnancy Reduce Allergies and Asthma in Infancy and Childhood? A Systematic Review. *Nutrients*. 2022; 14(9):1852.
114. Kopp MV, Mucche-Borowski C, Abou-Dakn M, Ahrens B, Beyer K, Blümchen K, Bubel P, Chaker A, Cremer M, Ensenaauer R, Gerstlauer M, Gieler U, Hübner IM, Horak F, Klimek L, Koletzko BV, Koletzko S, Lau S, Lob-Corzilius T, Nemat K, Peters EMJ, Pizzulli A, Reese I, Rolinck-Werninghaus C, Rouw E, Schaub B, Schmidt S, Steiß JO, Striegel AK, Szépfalusi Z, Schlembach D, Spindler T, Taube C, Trendelenburg V, Treudler R, Umpfenbach U, Vogelberg C, Wagenmann M, Weißenborn A, Werfel T, Worm M, Sitter H, Hamelmann E. S3 guideline Allergy Prevention. *Allergol Select*. 2022; 6:61-97.
115. Özdemir Ö. The role of probiotics in atopic dermatitis prevention and therapy. In: Esparza-Gordillo J, Dekio I, Eds. *Atopic Dermatitis - Disease Etiology and Clinical Management*. InTech, Open Access Company, Croatia, 2012: 353-86.
116. Munblit D, Boyle RJ. Modulating breast milk composition - the key to allergy prevention? *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 159(2): 107-8.
117. Özdemir Ö. Is there any effect of probiotics on allergic airway disease? *J Chin Med Assoc* 2015; 78(10):627-8.
118. Lopez-Santamarina A, Gonzalez EG, Lamas A, Mondragon ADC, Regal P, Miranda JM. Probiotics as a Possible Strategy for the Prevention and Treatment of Allergies. A Narrative Review. *Foods*. 2021; 10(4):701.
119. West CE, Dzidic M, Prescott SL, Jenmalm MC. Bugging allergy; role of pre-, pro- and synbiotics in allergy prevention. *Allergol Int*. 2017; 66(4):529-538.
120. Özdemir Ö. Various Effects of Different Probiotic Strains in Allergic Disorders: an Update from Laboratory and Clinical Data'', *Clin Exp Immunol*. 160(3), 295-304 (2010).

BÖLÜM C1

BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI VE MAKROBESİN ÖGELERİ

Murat Baş

Diyet, insan sağlığının çeşitli yönlerini etkiler ve obezite, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik metabolik koşullarla ilişkilidir. Besin ögeleri sadece insan sağlığı için değil, aynı zamanda insan bağırsaklarında bulunan trilyonlarca mikroorganizmanın sağlığı ve sağkalımı için de gereklidir. Diyet; insanlar ve onların mikrobiyal sakinleri arasındaki ilişkinin temel bir bileşenidir; bağırsak mikroorganizmaları, temel biyolojik süreçler için beslenme ile alınan besin ögelerini kullanır ve bu işlemlerin metabolik çıktıları insan fizyolojisi üzerinde önemli etkilere sahip olabilir. İnsanlarda ve hayvan modelleriyle yapılan çalışmalar bu ilişkinin alt katmanlarını ortaya çıkarmaktadır ve sayısı giderek artan kanıtlar, diyetin insan sağlığı ve hastalıkları üzerindeki bazı daha geniş etkilerinin altını çizmektedir.

Sağlıklı bir diyeti neyin oluşturduğu konusundaki tartışmalar, beslenmenin bilimsel bir disiplin olarak ortaya çıkmasından ve devletlerin beslenme rehberleri oluşturmasından bu yana devam etmektedir¹. Bağırsak mikrobiyotasının sağlık ve hastalığın önemli bir düzenleyicisi olarak ortaya çıkması bu sorunu daha da karmaşıklştırmıştır. Diyet ile bağırsak mikrobiyotası arasında karşılıklı bir ilişki vardır, bu nedenle diyetel faktörler mikrobiyal bileşimin ve fonksiyonun en güçlü modulatorleri arasındadır. İntestinal mikroorganizmalar, konakçı fizyolojisi üzerinde potansiyel olarak derin etkiler yaratarak, alınan besin ögelerinin emilim, metabolizma ve depolanması süreçlerini etkiler.

İnsan bağırsak mikrobiyotası, trilyonlarca mikrobiyal hücre ve binlerce bakteri türünden oluşur. Özel kompozisyon içeriklerine göre bireyler arasında farklılık gösterir ve olgun mikrobiyota oldukça dirençli olmasına rağmen hem iç hem de dış uyaranlar tarafından bireysel olarak değişebilir. Bireylere özgü değişkenlik ve bağırsak mikrobiyotasının esnekliği, “sağlıklı” bir mikrobiyotayı tanımlamaya yönelik çabaları engellemiştir ancak zenginlik ve çeşitlilik gibi mikrobiyal stabilite belirteçleri, sıklıkla kronik hastalıklar ve metabolik disfonksiyon ile ters ilişkisi nedeniyle bağırsak sağlığının göstergeleri olarak kullanılırlar². Mikrobiyota esnekliği de ayrı bir fırsat yaratır; çeşitli dış etkenleri manipüle ederek, insan sağlığını iyileştirmek için bağırsak mikroplarının yapısal ve biyolojik çıktılarını yeniden şekillendirme potansiyeli vardır.

Diyet, bağırsak mikrobiyotasını etkileyen önemli bir dış etkindir ve diyetin mikrobiyal ekolojiji değiştirme yeteneği uzun yıllar önce tanımlanmıştır³. Kısa süreli-geçici diyet kaynaklı değişiklikler, vücut ağırlığından ve adipoz dokudan bağımsız olarak meydana gelir ve insan bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler diyet manipülasyonundan sonraki 24 ila 48 saat içinde saptanabilir⁴. Diyetin

durumuyla ilişkili mikrobiyota bileşimindeki bir değişiklik olan disbiosis, kötü diyet ve çok sayıda kronik hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, karşılaştırmalı olmak yerine mutlak olanın belirlenmesi, disbiosis tanımının çözülemeyen temel bir sorundur. Yakın zamanda önerilen “Anna Karenina hipotezi”, disbiyozun kesin bir örüntü olmadığını, daha ziyade mikrobiyota stabilitesinin kaybıyla birlikte normalden uzaklaşması olduğunu göstermektedir^{52, 53}. Bu durum, çevre, genetik, geçmiş diyet, egzersiz ve coğrafya gibi faktörlerin hepsinin mikrobiyotayı şekillendirmede rol oynadığı ve kişisel etkilerin ortaya çıkabileceği göz önüne alındığında, bireysel olarak sorunlu olan sağlıklı bir mikrobiyota tanımlamanın gerekliliğini gösterir ve bu bireysel etkiler somut sağlık sonuçlarına dönüşebilir veya dönüşmeyebilir.

Mikrobiyota araştırmalarının pratik ve klinik dönüşümünü sınırlayan, mevcut çözümlenmemiş sorulara rağmen bazı yeni gelişmeler, alanın ilerlemesine devam edeceğinin sözünü vermektedir. Proteomik ve metabolomik verilerin, mevcut DNA tabanlı mikrobiyolojik değerlendirme yöntemleri ile entegrasyonu, daha doğru fonksiyonel profil ortaya çıktıkça sağlıklı mikrobiyal popülasyonlara karşı sağlıklı olma ihtiyacını ortadan kaldırabilir. Bu amaçla Entegre İnsan Mikrobiyom Projesi, insan kohort çalışmalarını çeşitli yaşam dönemlerinde ve spesifik hastalık durumlarının başlangıcında işlevsel olarak karakterize etmeye başlamıştır⁵⁴. Ek olarak, yeni biyoinformatik araçlar ve modelleme algoritmaları, mikrobiyota verilerini insan çıktılarına uygulama yeteneğimizi geliştirmektedir. Son başarıların örnekleri arasında, diyet sonrası kilo alımını öngörmek ve postprandial glisemik cevapların kontrolü için kişiselleştirilmiş diyet önerileri geliştirmek için mikrobiyota profilleri içeren algoritmaların geliştirilmesi yer almaktadır⁵⁵. Bu örnekler, potansiyel mikrobiyota-diyet etkileşimlerinin gerçekleştirilmesinin, beslenmeye gelecekteki yaklaşımları nasıl değiştirebileceğini göstermektedir.

Kaynaklar

1. J. Mayer, Toward a national nutrition policy. *Science* 176, 237-241 (1972). 10.1126/science.176.4032.237pmid:5019776
2. A. Cotillard, S. P. Kennedy, L. C. Kong, E. Prifti, N. Pons, E. Le Chatelier, M. Almeida, B. Quinquis, F. Levenez, N. Galleon, S. Gougis, S. Rizkalla, J.-M. Batto, P. Renault, J. Doré, J.-D. Zucker, K. Clément, S. D. Ehrlich, ANR MicroObes consortium, Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature* 500, 585-588 (2013). 10.1038/nature12480pmid:23985875
3. C. A. Herter, A. I. Kendall, *J. Biol. Chem.* 7, 203-236 (1910).
4. L. A. David, C. F. Maurice, R. N. Carmody, D. B. Gootenberg, J. E. Button, B. E. Wolfe, A. V. Ling, A. S. Devlin, Y. Varma, M. A. Fischbach, S. B. Biddinger, R. J. Dutton, P. J. Turnbaugh, Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 505, 559-563 (2014). 10.1038/nature12820pmid:24336217
5. K. H. Collins, H. A. Paul, D. A. Hart, R. A. Reimer, I. C. Smith, J. L. Rios, R. A. Seerattan, W. Herzog, A high-fat high-sucrose diet rapidly alters muscle integrity, inflammation and gut microbiota in male rats. *Sci. Rep.* 6, 37278 (2016). 10.1038/srep37278pmid:27853291
6. R. Mastrocola, I. Ferrocino, E. Liberto, F. Chiazza, A. S. Cento, D. Collotta, G. Querio, D. Nigro, V. Bitonto, J. C. Cutrin, K. Rantsiou, M. Durante, E. Masini, M. Aragno, C. Cordero, L. Coccolin, M. Collino, Fructose liquid and solid formulations differently affect gut integrity, microbiota composition and related liver toxicity: A comparative in vivo study. *J. Nutr. Biochem.* 55, 185-199 (2018). 10.1016/j.jnutbio.2018.02.003pmid:29539590
7. E. D. Sonnenburg, S. A. Smits, M. Tikhonov, S. K. Higginbottom, N. S. Wingreen, J. L. Sonnenburg, Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature* 529, 212-215 (2016). 10.1038/nature16504pmid:26762459
8. T. Yatsunenko, F. E. Rey, M. J. Manary, I. Trehan, M. G. Dominguez-Bello, M. Contreras, M. Magris, G. Hidalgo, R. N. Baldassano, A. P. Anokhin, A. C. Heath, B. Warner, J. Reeder, J. Kuczynski, J. G. Caporaso, C. A. Lozupone, C. Lauber, J. C. Clemente, D. Knights, R. Knight, J. I. Gordon, Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 486, 222-227 (2012). 10.1038/nature11053pmid:22699611

9. S. L. Schnorr, M. Candela, S. Rampelli, M. Centanni, C. Consolandi, G. Basaglia, S. Turrone, E. Biagi, C. Peano, M. Severgnini, J. Fiori, R. Gotti, G. De Bellis, D. Luiselli, P. Brigidi, A. Mabulla, F. Marlowe, A. G. Henry, A. N. Crittenden, Gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers. *Nat. Commun.* 5, 3654 (2014). 10.1038/ncomms4654pmid:24736369
10. C. L. F. Walker, I. Rudan, L. Liu, H. Nair, E. Theodoratou, Z. A. Bhutta, K. L. O'Brien, H. Campbell, R. E. Black, Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *Lancet* 381, 1405-1416 (2013). 10.1016/S0140-6736(13)60222-6pmid:23582727
11. T. V. Maier, M. Lucio, L. H. Lee, N. C. VerBerkmoes, C. J. Brislawn, J. Bernhardt, R. Lamendella, J. E. McDermott, N. Bergeron, S. S. Heinzmann, J. T. Morton, A. González, G. Ackermann, R. Knight, K. Riedel, R. M. Krauss, P. Schmitt-Kopplin, J. K. Jansson, Impact of dietary resistant starch on the human gut microbiome, metaproteome, and metabolome. *MBio* 8, e01343-17 (2017). 10.1128/mBio.01343-17pmid:29042495Abstract/
12. K. A. Earle, G. Billings, M. Sigal, J. S. Lichtman, G. C. Hansson, J. E. Elias, M. R. Amieva, K. C. Huang, J. L. Sonnenburg, Quantitative imaging of gut microbiota spatial organization. *Cell Host Microbe* 18, 478-488 (2015). 10.1016/j.chom.2015.09.002pmid:26439864
13. M. S. Desai, A. M. Seekatz, N. M. Koropatkin, N. Kamada, C. A. Hickey, M. Wolter, N. A. Pudlo, S. Kitamoto, N. Terrapon, A. Muller, V. B. Young, B. Henrissat, P. Wilmes, T. S. Stappenbeck, G. Núñez, E. C. Martens, A dietary fiber-deprived gut microbiota degrades the colonic mucus barrier and enhances pathogen susceptibility. *Cell* 167, 1339-1353.e21 (2016). 10.1016/j.cell.2016.10.043pmid:27863247
14. B. S. Samuel, A. Shaito, T. Motoike, F. E. Rey, F. Backhed, J. K. Manchester, R. E. Hammer, S. C. Williams, J. Crowley, M. Yanagisawa, J. I. Gordon, Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 105, 16767-16772 (2008). 10.1073/pnas.0808567105pmid:18931303Abstract/
15. F. De Vadder, P. Kovatcheva-Datchary, D. Goncalves, J. Vinera, C. Zitoun, A. Duchamp, F. Bäckhed, G. Mithieux, Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits. *Cell* 156, 84-96 (2014). 10.1016/j.cell.2013.12.016pmid:24412651
16. M. Waldecker, T. Kautenburger, H. Daumann, C. Busch, D. Schrenk, Inhibition of histone-deacetylase activity by short-chain fatty acids and some polyphenol metabolites formed in the colon. *J. Nutr. Biochem.* 19, 587-593 (2008). 10.1016/j.jnutbio.2007.08.002pmid:18061431
17. P. J. Turnbaugh, R. E. Ley, M. A. Mahowald, V. Magrini, E. R. Mardis, J. I. Gordon, An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 444, 1027-1031 (2006). 10.1038/nature05414pmid:17183312
18. G. den Besten, K. van Eunen, A. K. Groen, K. Venema, D.-J. Reijngoud, B. M. Bakker, The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J. Lipid Res.* 54, 2325-2340 (2013). 10.1194/jlr.R036012pmid:23821742Abstract/
19. G. R. Gibson, M. B. Roberfroid, Dietary modulation of the human colonic microbiota: Introducing the concept of prebiotics. *J. Nutr.* 125, 1401-1412 (1995). 7782892Abstract/
20. J. Vulevic, A. Juric, G. Tzortzis, G. R. Gibson, A mixture of trans-galactooligosaccharides reduces markers of metabolic syndrome and modulates the fecal microbiota and immune function of overweight adults. *J. Nutr.* 143, 324-331 (2013). 10.3945/jn.112.166132pmid:23303873Abstract/
21. P. Dehghan, B. Pourghassem Gargari, M. Asghari Jafar-abadi, Oligofructose-enriched inulin improves some inflammatory markers and metabolic endotoxemia in women with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled clinical trial. *Nutrition* 30, 418-423 (2014). 10.1016/j.nut.2013.09.005pmid:24332524
22. W. Bridgette et al., *J. Gastroenterol. Hepatol.* 32, 64-68 (2017).
23. E. P. Halmos, V. A. Power, S. J. Shepherd, P. R. Gibson, J. G. Muir, A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 146, 67-75.e5 (2014). 10.1053/j.gastro.2013.09.046pmid:24076059
24. G. R. Gibson, R. Hutkins, M. E. Sanders, S. L. Prescott, R. A. Reimer, S. J. Salminen, K. Scott, C. Stanton, K. S. Swanson, P. D. Cani, K. Verbeke, G. Reid, Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 14, 491-502 (2017). 28611480
25. A. Duda-Chodak, T. Tarko, P. Satora, P. Sroka, Interaction of dietary compounds, especially polyphenols, with the intestinal microbiota: A review. *Eur. J. Nutr.* 54, 325-341 (2015). 10.1007/s00394-015-0852-ypmid:25672526
26. M. A. Hildebrandt, C. Hoffmann, S. A. Sherrill-Mix, S. A. Keilbaugh, M. Hamady, Y.-Y. Chen, R. Knight, R. S. Ahima, F. Bushman, G. D. Wu, High-fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity. *Gastroenterology* 137, 1716-24.e1, 2 (2009). 10.1053/j.gastro.2009.08.042pmid:19706296

27. S. Ramos-Romero, M. Hereu, L. Atienza, J. Casas, O. Jáuregui, S. Amézqueta, G. Dasilva, I. Medina, M. R. Nogués, M. Romeu, J. L. Torres, Mechanistically different effects of fat and sugar on insulin resistance, hypertension, and gut microbiota in rats. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 314, E552-E563 (2018). 10.1152/ajpendo.00323.2017pmid:29351480
28. S. Rabot, M. Membrez, A. Bruneau, P. Gérard, T. Harach, M. Moser, F. Raymond, R. Mansourian, C. J. Chou, Germ-free C57BL/6J mice are resistant to high-fat-diet-induced insulin resistance and have altered cholesterol metabolism. *FASEB J.* 24, 4948-4959 (2010). 10.1096/fj.10-164921pmid:20724524
29. S. El Aidy, G. Hooiveld, V. Tremaroli, F. Bäckhed, M. Kleerebezem, The gut microbiota and mucosal homeostasis: Colonized at birth or at adulthood, does it matter? *Gut Microbes* 4, 118-124 (2013). 10.4161/gmic.23362pmid:23333858
30. R. Kübeck, C. Bonet-Ripoll, C. Hoffmann, A. Walker, V. M. Müller, V. L. Schüppel, I. Lagkouravdos, B. Scholz, K.-H. Engel, H. Daniel, P. Schmitt-Kopplin, D. Haller, T. Clavel, M. Klingenspor, Dietary fat and gut microbiota interactions determine diet-induced obesity in mice. *Mol. Metab.* 5, 1162-1174 (2016). 10.1016/j.molmet.2016.10.001pmid:27900259
31. K. Martinez-Guryn, N. Hubert, K. Frazier, S. Urlass, M. W. Musch, P. Ojeda, J. F. Pierre, J. Miyoshi, T. J. Sontag, C. M. Cham, C. A. Reardon, V. Leone, E. B. Chang, Small intestine microbiota regulate host digestive and absorptive adaptive responses to dietary lipids. *Cell Host Microbe* 23, 458-469.e5 (2018). 10.1016/j.chom.2018.03.011pmid:29649441
32. C. Bidu, Q. Escoula, S. Bellenger, A. Spor, M. Galan, A. Geissler, A. Bouchot, D. Dardevet, B. Morio-Liondor, P. D. Cani, L. Lagrost, M. Narce, J. Bellenger, The Transplantation of ω 3 PUFA-altered gut microbiota of fat-1 mice to wild-type littermates prevents obesity and associated metabolic disorders. *Diabetes* 67, 1512-1523 (2018). 10.2337/db17-1488pmid:29793999Abstract/
33. C. Vors, G. Pineau, J. Drai, E. Meugnier, S. Pesenti, M. Laville, F. Laugerette, C. Malpuech-Brugère, H. Vidal, M.-C. Michalski, Postprandial endotoxemia linked with chylomicrons and lipopolysaccharides handling in obese versus lean men: A lipid dose-effect trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 100, 3427-3435 (2015). 10.1210/jc.2015-2518pmid:26151336
34. P. D. Cani, J. Amar, M. A. Iglesias, M. Poggi, C. Knauf, D. Bastelica, A. M. Neyrinck, F. Fava, K. M. Tuohy, C. Chabo, A. Waget, E. Delmée, B. Cousin, T. Sulpice, B. Chamontin, J. Ferrières, J.-F. Tanti, G. R. Gibson, L. Casteilla, N. M. Delzenne, M. C. Alessi, R. Burcelin, Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 56, 1761-1772 (2007). 10.2337/db06-1491pmid:17456850Abstract/
35. R. S. Munford, Endotoxemia-menace, marker, or mistake? *J. Leukoc. Biol.* 100, 687-698 (2016). 10.1189/jlb.3RU0316-151Rpmid:27418356
36. K. A. Kallio, K. A. Hätönen, M. Lehto, V. Salomaa, S. Männistö, P. J. Pussinen, Endotoxemia, nutrition, and cardiometabolic disorders. *Acta Diabetol.* 52, 395-404 (2015). 10.1007/s00592-014-0662-3pmid:25326898
37. V. Urdaneta, J. Casadesús, Interactions between bacteria and bile salts in the gastrointestinal and hepatobiliary tracts. *Front. Med.* 4, 163 (2017). 10.3389/fmed.2017.00163pmid:29043249
38. J. R. Swann, E. J. Want, F. M. Geier, K. Spagou, I. D. Wilson, J. E. Sidaway, J. K. Nicholson, E. Holmes, Systemic gut microbial modulation of bile acid metabolism in host tissue compartments. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 108 (suppl. 1), 4523-4530 (2011). 10.1073/pnas.1006734107pmid:20837534Abstract/
39. J. M. Ridlon, P. G. Wolf, H. R. Gaskins, Taurocholic acid metabolism by gut microbes and colon cancer. *Gut Microbes* 7, 201-215 (2016). 10.1080/19490976.2016.1150414pmid:27003186
40. C. Thomas, A. Gioiello, L. Noriega, A. Strehle, J. Oury, G. Rizzo, A. Macchiarulo, H. Yamamoto, C. Matak, M. Pruzanski, R. Pellicciari, J. Auwerx, K. Schoonjans, TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metab.* 10, 167-177 (2009). 10.1016/j.cmet.2009.08.001pmid:19723493
41. S. I. Sayin, A. Wahlström, J. Felin, S. Jäntti, H.-U. Marschall, K. Bamberg, B. Angelin, T. Hyötyläinen, M. Orešič, F. Bäckhed, Gut microbiota regulates bile acid metabolism by reducing the levels of tauro-beta-muricholic acid, a naturally occurring FXR antagonist. *Cell Metab.* 17, 225-235 (2013). 10.1016/j.cmet.2013.01.003pmid:23395169
42. Y. Zhu, P. P. Wang, J. Zhao, R. Green, Z. Sun, B. Roebbothan, J. Squires, S. Buehler, E. Dicks, J. Zhao, M. Cotterchio, P. T. Campbell, M. Jain, P. S. Parfrey, J. R. Mclaughlin, Dietary N-nitroso compounds and risk of colorectal cancer: A case-control study in Newfoundland and Labrador and Ontario, Canada. *Br. J. Nutr.* 111, 1109-1117 (2014). 10.1017/S0007114513003462pmid:24160559
43. E. E. Alexeev, J. M. Lanis, D. J. Kao, E. L. Campbell, C. J. Kelly, K. D. Battista, M. E. Gerich, B. R. Jenkins, S. T. Walk, D. J. Kominsky, S. P. Colgan, Microbiota-derived indole metabolites promote human and murine intestinal homeostasis through regulation of interleukin-10 receptor. *Am. J. Pathol.* 188, 1183-1194 (2018). 10.1016/j.ajpath.2018.01.011pmid:29454749
44. S. Krishnan, Y. Ding, N. Saedi, M. Choi, G. V. Sridharan, D. H. Sherr, M. L. Yarmush, R. C. Alaniz, A. Jayaraman, K. Lee, Gut microbiota-derived tryptophan metabolites modulate inflammatory response in hepatocytes and macrophages. *Cell Rep.* 23, 1099-1111 (2018). 10.1016/j.celrep.2018.03.109pmid:29694888

45. W. H. Tang, Z. Wang, B. S. Levison, R. A. Koeth, E. B. Britt, X. Fu, Y. Wu, S. L. Hazen, Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N. Engl. J. Med.* 368, 1575-1584 (2013). 10.1056/NEJMoa1109400pmid:23614584
46. M.-E. Dumas, R. H. Barton, A. Toye, O. Cloarec, C. Blancher, A. Rothwell, J. Fearnside, R. Tatoud, V. Blanc, J. C. Lindon, S. C. Mitchell, E. Holmes, M. I. McCarthy, J. Scott, D. Gauguier, J. K. Nicholson, Metabolic profiling reveals a contribution of gut microbiota to fatty liver phenotype in insulin-resistant mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 103, 12511-12516 (2006). 10.1073/pnas.0601056103pmid:16895997Abstract/
47. A. B. Roberts, X. Gu, J. A. Buffa, A. G. Hurd, Z. Wang, W. Zhu, N. Gupta, S. M. Skye, D. B. Cody, B. S. Levison, W. T. Barrington, M. W. Russell, J. M. Reed, A. Duzan, J. M. Lang, X. Fu, L. Li, A. J. Myers, S. Rachakonda, J. A. DiDonato, J. M. Brown, V. Gogonea, A. J. Lusa, J. C. Garcia-Garcia, S. L. Hazen, Development of a gut microbe-targeted nonlethal therapeutic to inhibit thrombosis potential. *Nat. Med.* 24, 1407-1417 (2018). 10.1038/s41591-018-0128-1pmid:30082863
48. S. Magnúsdóttir, D. Ravcheev, V. de Crécy-Lagard, I. Thiele, Systematic genome assessment of B-vitamin biosynthesis suggests co-operation among gut microbes. *Front. Genet.* 6, 148 (2015). 10.3389/fgene.2015.00148pmid:25941533
49. R. N. Carmody, G. K. Gerber, J. M. Luevano Jr., D. M. Gatti, L. Somes, K. L. Svenson, P. J. Turnbaugh, Diet dominates host genotype in shaping the murine gut microbiota. *Cell Host Microbe* 17, 72-84 (2015). 10.1016/j.chom.2014.11.010pmid:25532804
50. N. W. Griffin, P. P. Ahern, J. Cheng, A. C. Heath, O. Ilkayeva, C. B. Newgard, L. Fontana, J. I. Gordon, Prior dietary practices and connections to a human gut microbial metacommunity alter responses to diet interventions. *Cell Host Microbe* 21, 84-96 (2017). 10.1016/j.chom.2016.12.006pmid:28041931
51. G. D. Wu, J. Chen, C. Hoffmann, K. Bittinger, Y.-Y. Chen, S. A. Keilbaugh, M. Bewtra, D. Knights, W. A. Walters, R. Knight, R. Sinha, E. Gilroy, K. Gupta, R. Baldassano, L. Nessel, H. Li, F. D. Bushman, J. D. Lewis, Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 334, 105-108 (2011). 10.1126/science.1208344pmid:21885731Abstract/
52. J. R. Zaneveld, R. McMinds, R. Vega Thurber, Stress and stability: Applying the Anna Karenina principle to animal microbiomes. *Nat. Microbiol.* 2, 17121 (2017). 10.1038/nmicrobiol.2017.121pmid:28836573
53. Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium, The Integrative Human Microbiome Project: Dynamic analysis of microbiome-host omics profiles during periods of human health and disease. *Cell Host Microbe* 16, 276-289 (2014). 10.1016/j.chom.2014.08.014pmid:25211071
54. C. A. Thaiss, S. Itav, D. Rothschild, M. Meijer, M. Levy, C. Moresi, L. Dohnalová, S. Braverman, S. Rozin, S. Malitsky, M. Dori-Bachash, Y. Kuperman, I. Biton, A. Gertler, A. Harmelin, H. Shapiro, Z. Halpern, A. Aharoni, E. Segal, E. Elinav, Persistent microbiome alterations modulate the rate of post-dieting weight regain. *Nature* 540, 544-551 (2016). 10.1038/nature20796pmid:27906159
55. D. Zeevi, T. Korem, N. Zmora, D. Israeli, D. Rothschild, A. Weinberger, O. Ben-Yacov, D. Lador, T. Avnit-Sagi, M. Lotan-Pompan, J. Suez, J. A. Mahdi, E. Matot, G. Malka, N. Kosower, M. Rein, G. Zilberman-Schapira, L. Dohnalová, M. Pevsner-Fischer, R. Bikovsky, Z. Halpern, E. Elinav, E. Segal, Personalized nutrition by prediction of glycemic responses. *Cell* 163, 1079-1094 (2015). 10.1016/j.cell.2015.11.001pmid:26590418

BÖLÜM C2

BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI VE MİKROBESİN ÖGELERİ

Saniye Sözlü
Efsun Karabudak

İnsanların sağlıklı bir şekilde hayatlarını sürdürmesinde enerji sağlayan makro besin öğelerinin yanı sıra enerji sağlamayan ancak metabolizmada hayati rolleri olan mikro besin öğeleri (vitaminler, mineraller, iz elementler) de önem taşımaktadır. Mikro besin öğelerinin metabolizmada enerji metabolizması, hücresel büyüme ve farklılaşma, bağışıklık sistemi, organ fonksiyonlarının devam ettirilmesi gibi kritik rolleri bulunmaktadır. Metabolizmadaki bu etkilerini doğrudan ince bağırsaklardan emilip hedef hücre veya dokuya transfer edilerek veya dolaylı olarak bağırsak kanalındaki mikrobiyota aracılığı ile gerçekleştirildiği düşünülmektedir¹.

Bağırsak mikrobiyotasıyla ilişkili bağışıklık sistemi ve bağırsak bariyer fonksiyonu ve makro besin öğeleri arasında birçok çalışma bulunsa da^{2, 3}, konakçı-mikroorganizma-metabolik eksen içinde mikro besin öğeleri ve sağlık üzerine etkileri konusundaki çalışmalar yok denecek kadar azdır¹. Bu nedenle, bu bölümde diyet ile alınan suda veya yağda çözünen vitaminler ve minerallerin bağırsak mikrobiyotası ve konakçı sağlığı üzerine etkileri ele alınmıştır.

İntestinal Mikrobiyota ve Vitaminler

Vitaminler, vücudun normal gelişimini sağlayan ve sağlığı koruyan temel mikro besin öğeleridir. Vitaminler besinlerin sindirimi ve emilimi yoluyla, bazı maddelerin dönüşümü ve senteziyle veya bağırsak bakterileri ile elde edilebilirler⁴. Makro besin öğelerinin yanı sıra bağırsak mikrobiyotası bazı mikro besin öğelerinin hem sentezini hem de metabolik işlevini düzenler³. Bağırsak mikrobiyotası başlıca K vitamini, biotin, kobalamin, folat, nikotinik asit, pantetonik asit, pridoksin, riboflavin ve tiamin olmak üzere B grubu vitaminlerini sentezleyebilir⁵. Örneğin, insan bağırsağında bulunan laktik asit bakterileri (LAB) ve *Bifidobacteria* B grubu vitaminlerinin çoğunu ve K₂ vitaminini tek başına sentezleyebilecek yapıya sahiptir⁵. Mikrobiyota tarafından üretilen bu vitaminlerin bakteri metabolizması için önemini yanı sıra memelilerde metabolik ve fizyolojik yollarda da önemli fonksiyonları olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır⁴.

Yapılan araştırmalar sonucunda bazı vitaminlerin sentezinde tek bir mikroorganizmanın rol almadığı, bunun yerine sentez basamakları için birbirini tamamlayan organizma çiftlerinin var olduğu tespit edilmiştir. Bağırsak bakterileri arasında çapraz-beslenme olarak nitelendirilen bu durumda bir bakteri tarafından üretilen vitaminin bir kısmının vitamin üretmeyen diğer bakteri tarafından kullanıldığı böylece büyümesi için gerekli vitamini sağladığı gösterilmiştir⁶. Bakteriler arasındaki

Sonuç

Diyet ile alınan vitamin ve mineral yetersizliği bağırsak mikrobiyota yapısını etkileyebilir. Bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen vitaminler bağırsak immün yanıtını aktifleştirmede ve dış patojenlerin neden olduğu enfeksiyona karşı savunmada önemli bir rol oynamaktadır. Ancak mikrobiyal vitaminler ve patojenler arasındaki doğrudan etkileşimin mekanizması hâlâ belirsizliğini korumaktadır.

Veriler aynı zamanda mikrobiyota odaklı diyet müdahale çalışmalarında mikro besin öğelerinin bileşiminin izlenmesinin önemini vurgulamaktadır ve vitamin ve mineral eksiklikleri için risk altındaki popülasyonlarda klinik denemelere ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Biesalski HK. Nutrition meets the microbiome: micronutrients and the microbiota. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2016;1372(1):53-64.
2. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science (New York, N.Y.)*. 2012;336(6086):1262-1267.
3. Gentile CL, Weir TL. The gut microbiota at the intersection of diet and human health. *Science (New York, N.Y.)*. 2018;362(6416):776-780.
4. Rowland I, Gibson G, Heinken A, et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *European journal of nutrition*. 2018;57(1):1-24.
5. Hill MJ. Intestinal flora and endogenous vitamin synthesis. *European journal of cancer prevention: the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*. 1997;6 Suppl 1:S43-45.
6. Magnusdottir S, Ravcheev D, de Crecy-Lagard V, Thiele I. Systematic genome assessment of B-vitamin biosynthesis suggests co-operation among gut microbes. *Frontiers in genetics*. 2015;6:148.
7. Said HM, Mohammed ZM. Intestinal absorption of water-soluble vitamins: an update. *Current opinion in gastroenterology*. 2006;22(2):140-146.
8. Khan MT, Browne WR, van Dijk JM, Harmsen HJ. How can *Faecalibacterium prausnitzii* employ riboflavin for extracellular electron transfer? *Antioxidants & redox signaling*. 2012;17(10):1433-1440.
9. Wang J, Thingholm LB, Skieceviciene J, et al. Genome-wide association analysis identifies variation in vitamin D receptor and other host factors influencing the gut microbiota. *Nature genetics*. 2016;48(11):1396-1406.
10. Frank RA, Leeper FJ, Luisi BF. Structure, mechanism and catalytic duality of thiamine-dependent enzymes. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*. 2007;64(7-8):892-905.
11. Huskisson E, Maggini S, Ruf M. The role of vitamins and minerals in energy metabolism and well-being. *The Journal of international medical research*. 2007;35(3):277-289.
12. Rindi G, Laforenza U. Thiamine intestinal transport and related issues: recent aspects. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y.)*. 2000;224(4):246-255.
13. Said HM. Intestinal absorption of water-soluble vitamins in health and disease. *The Biochemical journal*. 2011;437(3):357-372.
14. Aksoy M. *Beslenme biyokimyası*. Hatiboğlu Yayınları; 2011.
15. Said HM, Ortiz A, Subramanian VS, Neufeld EJ, Moyer MP, Dudeja PK. Mechanism of thiamine uptake by human colonocytes: studies with cultured colonic epithelial cell line NCM460. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*. 2001;281(1):G144-150.
16. Nabokina SM, Said HM. A high-affinity and specific carrier-mediated mechanism for uptake of thiamine pyrophosphate by human colonic epithelial cells. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*. 2012;303(3):G389-395.
17. Barrow BJ, Ortiz-Reyes R, O'Riordan MA, Pretlow TP. In situ localization of enzymes and mucin in normal rat colon embedded in plastic. *The Histochemical journal*. 1989;21(5):289-295.
18. Nabokina SM, Inoue K, Subramanian VS, Valle JE, Yuasa H, Said HM. Molecular identification and functional characterization of the human colonic thiamine pyrophosphate transporter. *The Journal of biological chemistry*. 2014;289(7):4405-4416.

19. Lindhurst MJ, Fiermonte G, Song S, et al. Knockout of Slc25a19 causes mitochondrial thiamine pyrophosphate depletion, embryonic lethality, CNS malformations, and anemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006;103(43):15927-15932.
20. Costliow ZA, Degnan PH. Thiamine Acquisition Strategies Impact Metabolism and Competition in the Gut Microbe *Bacteroides thetaiotaomicron*. *mSystems*. 2017;2(5).
21. Hou J-W, Yu R-C, Chou C-C. Changes in some components of soymilk during fermentation with bifidobacteria. *Food Research International*. 2000;33(5):393-397.
22. Deguchi Y, Morishita T, Mutai M. Comparative studies on synthesis of water-soluble vitamins among human species of bifidobacteria. *Agricultural and Biological Chemistry*. 1985;49(1):13-19.
23. Champagne CP, Tompkins TA, Buckley ND, Green-Johnson JM. Effect of fermentation by pure and mixed cultures of *Streptococcus thermophilus* and *Lactobacillus helveticus* on isoflavone and B-vitamin content of a fermented soy beverage. *Food microbiology*. 2010;27(7):968-972.
24. Pinto JT, Zempleni J. Riboflavin. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*. 2016;7(5):973-975.
25. Said HM, Ortiz A, Moyer MP, Yanagawa N. Riboflavin uptake by human-derived colonic epithelial NCM460 cells. *American journal of physiology. Cell physiology*. 2000;278(2):C270-276.
26. Kasper H. Vitamin absorption in the colon. *American journal of proctology*. 1970;21(5):341-345.
27. Jaeger B, Bosch AM. Clinical presentation and outcome of riboflavin transporter deficiency: mini review after five years of experience. *Journal of inherited metabolic disease*. 2016;39(4):559-564.
28. Garcia-Angulo VA. Overlapping riboflavin supply pathways in bacteria. *Critical reviews in microbiology*. 2017;43(2):196-209.
29. Said HM. Recent advances in transport of water-soluble vitamins in organs of the digestive system: a focus on the colon and the pancreas. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*. 2013;305(9):G601-610.
30. LeBlanc JG, Laino JE, del Valle MJ, et al. B-group vitamin production by lactic acid bacteria--current knowledge and potential applications. *Journal of applied microbiology*. 2011;111(6):1297-1309.
31. Juarez Del Valle M, Laino JE, de Moreno de LeBlanc A, Savoy de Giori G, LeBlanc JG. Soyamilk fermented with riboflavin-producing *Lactobacillus plantarum* CRL 2130 reverts and prevents ariboflavinosis in murine models. *The British journal of nutrition*. 2016;116(7):1229-1235.
32. Russo P, Capozzi V, Arena MP, et al. Riboflavin-overproducing strains of *Lactobacillus fermentum* for riboflavin-enriched bread. *Applied microbiology and biotechnology*. 2014;98(8):3691-3700.
33. Tastan C, Karhan E, Zhou W, et al. Tuning of human MAIT cell activation by commensal bacteria species and MR1-dependent T-cell presentation. *Mucosal immunology*. 2018;11(6):1591-1605.
34. Yoshii K, Hosomi K, Sawane K, Kunisawa J. Metabolism of Dietary and Microbial Vitamin B Family in the Regulation of Host Immunity. *Frontiers in nutrition*. 2019;6:48.
35. Gao J, Xu K, Liu H, et al. Impact of the Gut Microbiota on Intestinal Immunity Mediated by Tryptophan Metabolism. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2018;8:13.
36. Gazzaniga F, Stebbins R, Chang SZ, McPeck MA, Brenner C. Microbial NAD metabolism: lessons from comparative genomics. *Microbiology and molecular biology reviews: MMBR*. 2009;73(3):529-541, Table of Contents.
37. Rodionov DA, Li X, Rodionova IA, et al. Transcriptional regulation of NAD metabolism in bacteria: genomic reconstruction of NiaR (YrxA) regulon. *Nucleic acids research*. 2008;36(6):2032-2046.
38. Kennedy DO. B Vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy--A Review. *Nutrients*. 2016;8(2):68.
39. Quick M, Shi L. The sodium/multivitamin transporter: a multipotent system with therapeutic implications. *Vitamins and hormones*. 2015;98:63-100.
40. Fleischman NM, Das D, Kumar A, et al. Molecular characterization of novel pyridoxal-5'-phosphate-dependent enzymes from the human microbiome. *Protein Science*. 2014;23(8):1060-1076.
41. Grubman A, Phillips A, Thibonnier M, et al. Vitamin B6 is required for full motility and virulence in *Helicobacter pylori*. *mBio*. 2010;1(3).
42. Sperandio V. Take Your Pick: Vitamins and Microbiota Facilitate Pathogen Clearance. *Cell host & microbe*. 2017;21(2):130-131.
43. Tong L. Structure and function of biotin-dependent carboxylases. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*. 2013;70(5):863-891.

44. Zempleni J, Wijeratne SS, Hassan YI. Biotin. *BioFactors (Oxford, England)*. 2009;35(1):36-46.
45. Bi H, Zhu L, Jia J, Cronan JE. A Biotin Biosynthesis Gene Restricted to Helicobacter. *Scientific reports*. 2016;6:21162.
46. Hayashi A, Mikami Y, Miyamoto K, et al. Intestinal Dysbiosis and Biotin Deprivation Induce Alopecia through Overgrowth of Lactobacillus murinus in Mice. *Cell reports*. 2017;20(7):1513-1524.
47. Sugahara H, Odamaki T, Fukuda S, et al. Probiotic Bifidobacterium longum alters gut luminal metabolism through modification of the gut microbial community. *Scientific reports*. 2015;5:13548.
48. Baysal A. *Beslenme*. Hatiboğlu Basım ve Yayım; 2011.
49. Zhao R, Diop-Bove N, Visentin M, Goldman ID. Mechanisms of membrane transport of folates into cells and across epithelia. *Annual review of nutrition*. 2011;31:177-201.
50. Rossi M, Amaretti A, Raimondi S. Folate production by probiotic bacteria. *Nutrients*. 2011;3(1):118-134.
51. Maynard C, Cummins I, Green J, Weinkove D. A bacterial route for folic acid supplementation. *BMC biology*. 2018;16(1):67.
52. Crittenden RG, Martinez NR, Playne MJ. Synthesis and utilisation of folate by yoghurt starter cultures and probiotic bacteria. *International journal of food microbiology*. 2003;80(3):217-222.
53. Pompei A, Cordisco L, Amaretti A, Zanoni S, Matteuzzi D, Rossi M. Folate production by bifidobacteria as a potential probiotic property. *Applied and environmental microbiology*. 2007;73(1):179-185.
54. Strozzi GP, Mogna L. Quantification of folic acid in human feces after administration of Bifidobacterium probiotic strains. *Journal of clinical gastroenterology*. 2008;42 Suppl 3 Pt 2:S179-184.
55. Kunisawa J, Hashimoto E, Ishikawa I, Kiyono H. A pivotal role of vitamin B9 in the maintenance of regulatory T cells in vitro and in vivo. *PloS one*. 2012;7(2):e32094.
56. Rong N, Selhub J, Goldin BR, Rosenberg IH. Bacterially synthesized folate in rat large intestine is incorporated into host tissue folyl polyglutamates. *The Journal of nutrition*. 1991;121(12):1955-1959.
57. Green R. Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood*. 2017;129(19):2603-2611.
58. Masuda M, Ide M, Utsumi H, Niuro T, Shimamura Y, Murata M. Production potency of folate, vitamin B(12), and thiamine by lactic acid bacteria isolated from Japanese pickles. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*. 2012;76(11):2061-2067.
59. Patel A, Shah N, Prajapati J. Biosynthesis of vitamins and enzymes in fermented foods by lactic acid bacteria and related genera-A promising approach. *Croatian journal of food science and technology*. 2013;5(2):85-91.
60. Degnan PH, Taga ME, Goodman AL. Vitamin B12 as a modulator of gut microbial ecology. *Cell metabolism*. 2014;20(5):769-778.
61. Degnan PH, Barry NA, Mok KC, Taga ME, Goodman AL. Human gut microbes use multiple transporters to distinguish vitamin B(1)(2) analogs and compete in the gut. *Cell host & microbe*. 2014;15(1):47-57.
62. Gray MJ, Escalante-Semerena JC. A new pathway for the synthesis of alpha-ribazole-phosphate in Listeria innocua. *Molecular microbiology*. 2010;77(6):1429-1438.
63. Allen RH, Stabler SP. Identification and quantitation of cobalamin and cobalamin analogues in human feces. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;87(5):1324-1335.
64. Biesalski HK, Nohr D. Importance of vitamin-A for lung function and development. *Molecular aspects of medicine*. 2003;24(6):431-440.
65. Grune T, Lietz G, Palou A, et al. Beta-carotene is an important vitamin A source for humans. *The Journal of nutrition*. 2010;140(12):2268s-2285s.
66. Muhlhofer A, Buhler-Ritter B, Frank J, et al. Carotenoids are decreased in biopsies from colorectal adenomas. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2003;22(1):65-70.
67. Cassani B, Villablanca EJ, De Calisto J, Wang S, Mora JR. Vitamin A and immune regulation: role of retinoic acid in gut-associated dendritic cell education, immune protection and tolerance. *Molecular aspects of medicine*. 2012;33(1):63-76.
68. Uray IP, Dmitrovsky E, Brown PH. Retinoids and rexinoids in cancer prevention: from laboratory to clinic. *Seminars in oncology*. 2016;43(1):49-64.
69. Semba RD. Vitamin A and immunity to viral, bacterial and protozoan infections. *The Proceedings of the Nutrition Society*. 1999;58(3):719-727.
70. Long KZ, Estrada-Garcia T, Rosado JL, et al. The effect of vitamin A supplementation on the intestinal immune response in Mexican children is modified by pathogen infections and diarrhea. *The Journal of nutrition*. 2006;136(5):1365-1370.

71. Wang Y, Gao Y, Liu Q, et al. Effect of vitamin A and Zn supplementation on indices of vitamin A status, haemoglobin level and defecation of children with persistent diarrhea. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*. 2016;59(1):58-64.
72. Sun J. Dietary vitamin D, vitamin D receptor, and microbiome. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2018;21(6):471-474.
73. Lewis JD, Abreu MT. Diet as a Trigger or Therapy for Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2017;152(2):398-414.e396.
74. Cross HS, Nittke T, Peterlik M. Modulation of vitamin D synthesis and catabolism in colorectal mucosa: a new target for cancer prevention. *Anticancer research*. 2009;29(9):3705-3712.
75. Cross HS, Nittke T, Kallay E. Colonic vitamin D metabolism: implications for the pathogenesis of inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *Molecular and cellular endocrinology*. 2011;347(1-2):70-79.
76. Bakke D, Sun J. Ancient Nuclear Receptor VDR With New Functions: Microbiome and Inflammation. *Inflammatory bowel diseases*. 2018;24(6):1149-1154.
77. Schaubert J, Svanholm C, Termen S, et al. Expression of the cathelicidin LL-37 is modulated by short chain fatty acids in colonocytes: relevance of signalling pathways. *Gut*. 2003;52(5):735-741.
78. Schaffler H, Herlemann DP, Klinitzke P, et al. Vitamin D administration leads to a shift of the intestinal bacterial composition in Crohn's disease patients, but not in healthy controls. *Journal of digestive diseases*. 2018;19(4):225-234.
79. Wu S, Zhang YG, Lu R, et al. Intestinal epithelial vitamin D receptor deletion leads to defective autophagy in colitis. *Gut*. 2015;64(7):1082-1094.
80. Shang M, Sun J. Vitamin D/VDR, Probiotics, and Gastrointestinal Diseases. *Current medicinal chemistry*. 2017;24(9):876-887.
81. Su D, Nie Y, Zhu A, et al. Vitamin D Signaling through Induction of Paneth Cell Defensins Maintains Gut Microbiota and Improves Metabolic Disorders and Hepatic Steatosis in Animal Models. *Frontiers in physiology*. 2016;7:498.
82. Choi Y, Lee S, Kim S, et al. Vitamin E (alpha-tocopherol) consumption influences gut microbiota composition. *International journal of food sciences and nutrition*. 2019:1-5.
83. Smith AD, Botero S, Shea-Donohue T, Urban JF, Jr. The pathogenicity of an enteric *Citrobacter rodentium* Infection is enhanced by deficiencies in the antioxidants selenium and vitamin E. *Infection and immunity*. 2011;79(4):1471-1478.
84. Beulens JW, Booth SL, van den Heuvel EG, Stoecklin E, Baka A, Vermeer C. The role of menaquinones (vitamin K(2)) in human health. *The British journal of nutrition*. 2013;110(8):1357-1368.
85. Gustafsson BE, Daft FS, McDaniel EG, Smith JC, Fitzgerald RJ. Effects of vitamin K-active compounds and intestinal micro-organisms in vitamin K-deficient germfree rats. *Journal of Nutrition*. 1962;78:461-468.
86. Frick P, Riedler G, Brögli H. Dose response and minimal daily requirement for vitamin K in man. *Journal of Applied Physiology*. 1967;23(3):387-389.
87. Lopez CA, Skaar EP. The Impact of Dietary Transition Metals on Host-Bacterial Interactions. *Cell host & microbe*. 2018;23(6):737-748.
88. Jaeggi T, Kortman GA, Moretti D, et al. Iron fortification adversely affects the gut microbiome, increases pathogen abundance and induces intestinal inflammation in Kenyan infants. *Gut*. 2015;64(5):731-742.
89. Sanchez KK, Chen GY, Schieber AMP, et al. Cooperative Metabolic Adaptations in the Host Can Favor Asymptomatic Infection and Select for Attenuated Virulence in an Enteric Pathogen. *Cell*. 2018;175(1):146-158.e115.
90. Wilck N, Matus MG, Kearney SM, et al. Salt-responsive gut commensal modulates TH17 axis and disease. *Nature*. 2017;551(7682):585-589.

BÖLÜM C3

ORAL MİKROBİYOTA VE BESLENME

Nuran Usta

Merve Şeyda Karaçil Ermumcu

Günümüzde sağlığının korunması ve iyileştirilmesi adına mikrobiyota alanındaki araştırmalar önemli bir yer kazanmaya başlamıştır. Bu araştırmaların temelinde vücudumuzda bulunan mikroorganizmaların sağlık ve hastalık üzerindeki etkilerinin incelenmesi yer almaktadır. Oral mikrobiyota, ağızda yaşayan mikroorganizmaların topluluğundan oluşmaktadır ve ağız sağlığı ile genel sağlık üzerinde önemli bir etkiye sahiptir^{1,2}. Oral mikrobiyota toplum genelinde önemli halk sağlığı sorunları arasında yer alan ağız sağlığı sorunlarının (diş çürüğü ve diş eti hastalıkları) gelişimiyle ilişkilendirilmektedir^{3,4}. Ayrıca ağız sağlığı genel sağlıkla birebir ilişkili olup, ağızda bulunan patojenik mikroorganizmaların kalp hastalıkları, diyabet ve solunum yolu hastalıkları gibi bulaşıcı olmayan hastalıklarında riskini artırabileceği ileri sürülmektedir^{5,6}. Son yıllarda özellikle oral mikrobiyota profilinin bazı hastalıkların erken teşhisinde biyobelirteç olarak da kullanılabileceği belirtilmektedir. Antibiyotik direnci geliştirme mekanizmaların anlaşılmasında da oral mikrobiyota çalışmalarından faydaniılmaktadır⁷.

Bireyler arasında oral mikrobiyota büyük farklılıklar göstermekte olup genetik, yaşam tarzı, kişisel hijyen ve beslenme alışkanlıklarından etkilenmektedir. Özellikle beslenme alışkanlıkları oral mikrobiyotayı etkileyen ve ağız sağlığını belirleyen önemli bir faktördür^{8,9}. Örneğin, şeker ve fermente edilebilir karbonhidratlar gibi diyet bileşenleri, diş çürükleri ve periodontal hastalıkların gelişiminde kritik bir rol oynar^{10,11}. Ayrıca probiyotik ve prebiyotikler gibi sağlıklı besin bileşenleri, oral mikrobiyotanın dengesini ve ağız sağlığını destekleyerek, hastalıkların önlenmesinde koruyucu role sahiptir¹². Bu bölümde, besin, besin ögesi ve bireylerin beslenme alışkanlıklarının oral mikrobiyota üzerindeki etkileri ile sağlıklı bir ağız mikrobiyotasının korunması ve sürdürülmesinde beslenmenin öneminden bahsedilecektir.

Oral Mikrobiyota Tanımı ve Önemi

Ağız boşluğu, milyonlarca mikroorganizmanın yer aldığı dinamik bir ekosistemdir. Bu mikroorganizmaların toplamı, oral mikrobiyota olarak adlandırılmaktadır. Oral mikrobiyota, doğum anından itibaren oluşmaya başlar. Doğum şekli, oral mikrobiyotanın oluşumunu etkileyen önemli bir faktördür. Vajinal doğum sırasında fetüs annenin vajinal mikrobiyotası ile temas eder. Bu temas ağız boşluğundaki ilk kolonizasyonun oluşmasına neden olur. Sezaryen doğumda fetüsün doğum kanalı ile teması bulunmadığından ağız içindeki ilk kolonizasyon insanlarla temas sonucu gerçekleşir.

Sonuç ve Öneriler

Oral mikrobiyota, ağız sağlığının korunmasında ve genel sağlık durumunun iyileştirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Beslenme, oral mikrobiyotanın bileşimini ve dengesini belirleyen temel faktörlerden biridir. Anne sütüyle beslenmenin teşviki, dengeli bir diyetin sürdürülmesi, aşırı şeker tüketiminden kaçınılması ve prebiyotik ile probiyotiklerin kullanımı, sağlıklı bir oral mikrobiyotanın ve genel ağız sağlığının önemli bileşenleridir. Bu konulara yönelik verilecek beslenme eğitimi ve farkındalık çalışmaları, toplumun ağız sağlığını ve genel sağlık durumunu iyileştirebilir. Düzenli ağız sağlığı kontrolleri ve oral mikrobiyotanın izlenmesi ile ağız ve genel sağlığının korunması sağlanabilir.

Kaynaklar

1. Zhang Y, Wang X, Li H, Ni C, Du Z, Yan F. Human oral microbiota and its modulation for oral health. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018; 99:883-93.
2. Wade WG. The oral microbiome in health and disease. *Pharmacological Research*. 2013;69(1):137-43.
3. Sharma N, Bhatia S, Singh Sodhi A, Batra N. Oral microbiome and health. *AIMS Microbiology*. 2018;4(1):42-66.
4. Sedghi L, DiMassa V, Harrington A, et al. The oral microbiome: Role of key organisms and complex networks in oral health and disease. *Periodontology 2000*. 2021; 87(1): 107-131.
5. Thomas C, Minty, M, Vinel, A, et al. Oral microbiota: A major player in the diagnosis of systemic diseases. *Diagnostics*. 2021; 11(8): 1376.
6. Li, X, Liu, Y, Yang X, et al. The oral microbiota: community composition, influencing factors, pathogenesis, and interventions. *Frontiers in microbiology*. 2022;13: 895537.
7. Pamukçu U, Yıldız FN, Dal T, Peker İ. Oral Mikrobiyota Araştırmaları Işığında Ağız Sağlığına Yeni Bakış Açısı: Derleme. *J Biotechnol and Strategic Health Res*. December 2018;2(3):128-137
8. Augimeri G, Caparello G, Caputo I, et al. Mediterranean diet: a potential player in the link between oral microbiome and oral diseases. *Journal of Oral Microbiology*. 2024; 16(1): 2329474.
9. Hansen TH, Kern T, Bak EG, et al. Impact of a vegan diet on the human salivary microbiota. *Sci Rep*. 2018;8(1):5847.
10. Millen AE, Dahhan R, Freudenheim JL, et al. Dietary carbohydrate intake is associated with the subgingival plaque oral microbiome abundance and diversity in a cohort of postmenopausal women. *Sci Rep*. 2022;12(1): 2643.
11. Esberg A, Haworth S, Hasslöv P, et al. Oral microbiota profile associates with sugar intake and taste preference genes. *Nutrients*. 2020;12(3):681.
12. Luo SC, Wei SM, Luo XT, How probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotics prevent dental caries: an oral microbiota perspective. *npj Biofilms and Microbiomes*. 2024;10(1):14.
13. Ateş GÖ. Oral Mikrobiyota. Sağlık Bilimlerinde Multidisipliner Çalışmalar 3. 1. Baskı, Dinç A (Ed), İstanbul, Efe Akademi, 2021;s. 301-314.
14. Verma D, Garg PK, Dubey AK. Insights into the human oral microbiome. *Arch Microbiol*. 2018;200(4):525-40.
15. Cueva C, Silva M, Pinillos I, et al. Interplay between dietary polyphenols and oral and gut microbiota in the development of colorectal cancer. *Nutrients*. 2020;12(3):625.
16. Lamont RJ, Koo H, Hajishengallis G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16(12):745-59.
17. Lu M, Xuan S, Wang Z. Oral microbiota: A new view of body health. *Food Science and Human Wellness*. 2019;8(1):8-15.
18. Talay T, Odabaş M. Çürük Oluşumunda Candida ve Non-Candida Türlerinin Etkisi. *Selcuk Dent J*. 2022;9(1):352-358.
19. Peng X, Cheng L, You Y, et al. Oral microbiota in human systematic diseases. *Int J Oral Sci*. 2022;14(1):14.
20. Santonocito S, Giudice A, Polizzi A, et al. A Cross-Talk between Diet and the Oral Microbiome: Balance of Nutrition on Inflammation and Immune System's Response during Periodontitis. *Nutrients*. 2022;14(12):2426.
21. Deo PN, Deshmukh R. Oral microbiome: Unveiling the fundamentals. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2019;23(1):122-8.
22. Kaan AM(, Kahharova D, Zaura E. Acquisition and establishment of the oral microbiota. *Periodontology 2000*. 2021;86(1):123-41.

23. Shanmugasundaram S, Nayak N, Karmakar S, Chopra A, Arangaraju R. Correction to: Evolutionary History of Periodontitis and the Oral Microbiota—Lessons for the Future. *Curr Oral Health Rep.* 2024;11(2):117.
24. Adler CJ, Dobney K, Weyrich LS, et al. Sequencing ancient calcified dental plaque shows changes in oral microbiota with dietary shifts of the Neolithic and Industrial revolutions. *Nat Genet.* 2013;45(4):450-5.
25. Nasidze I, Li J, Schroeder R, Creasey JL, Li M, Stoneking M. High Diversity of the Saliva Microbiome in Batwa Pygmies. *PLoS ONE.* 2011;6(8):e23352.
26. Weyrich LS. The evolutionary history of the human oral microbiota and its implications for modern health. *Periodontology 2000.* 2021;85(1):90-100.
27. Contreras M, Costello EK, Hidalgo G, Magris M, Knight R, Dominguez-Bello MG. The bacterial microbiota in the oral mucosa of rural Amerindians. *Microbiology.* 2010;156(11):3282-7.
28. Lassalle F, Spagnoletti M, Fumagalli M, et al. Oral microbiomes from hunter-gatherers and traditional farmers reveal shifts in commensal balance and pathogen load linked to diet. *Molecular Ecology.* 2018;27(1):182-95.
29. Weyrich LS, Duchene S, Soubrier J, et al. Neanderthal behaviour, diet, and disease inferred from ancient DNA in dental calculus. *Nature.* 2017;544(7650):357-61.
30. Crittenden AN, Schnorr SL. Current views on hunter-gatherer nutrition and the evolution of the human diet. *American J Phys Anthropol.* 2017;162(S63):84-109.
31. Jia G, Zhi A, Lai PFH, et al. The oral microbiota - a mechanistic role for systemic diseases. *Br Dent J.* 2018;224(6):447-55.
32. Cato LE, McKay AKA, L'Heureux JE, et al. Low Carbohydrate, High Fat Diet Alters the Oral Microbiome without Negating the Nitrite Response to Beetroot Juice Supplementation. *Nutrients.* 2023;15(24):5123.
33. Butler CA, Adams GG, Blum J, et al. Breastmilk influences development and composition of the oral microbiome. *Journal of Oral Microbiology.* 2022;14(1):2096287.
34. Kilian M. The oral microbiome - friend or foe?. *European J Oral Sciences.* 2018;126(S1):5-12.
35. Eshriqui I, Viljakainen HT, Ferreira SRG, Raju SC, Weiderpass E, Figueiredo RAO. Breastfeeding may have a long-term effect on oral microbiota: results from the Fin-HIT cohort. *Int Breastfeed J.* 2020;15:1-11.
36. Al-Shehri SS, Sweeney EL, Cowley DM, et al. Deep sequencing of the 16S ribosomal RNA of the neonatal oral microbiome: a comparison of breast-fed and formula-fed infants. *Sci Rep.* 2016;6(1):38309
37. Zimmermann P, Curtis N. Breast milk microbiota: A review of the factors that influence composition. *Journal of Infection.* 2020;81(1):17-47.
38. Hujuel PP, Lingström P. Nutrition, dental caries and periodontal disease: a narrative review. *J Clinic Periodontology.* 2017;44:79-84.
39. Angarita-Díaz MdP, Fong C, Bedoya-Correa CM, Cabrera-Arango CL. Does high sugar intake really alter the oral microbiota?: A systematic review. *Clinical & Exp Dental Res.* 2022;8(6):1376-90.
40. Monson KR, Peters BA, Usyk M, et al. Elevated Dietary Carbohydrate and Glycemic Intake Associate with an Altered Oral Microbial Ecosystem in Two Large U.S. Cohorts. *Cancer Research Communications.* 2022;2(12):1558-68.
41. Chen W, Jiang Q, Yan G, Yang D. The oral microbiome and salivary proteins influence caries in children aged 6 to 8 years. *BMC Oral Health.* 2020;20:1-16.
42. Jayasinghe TN, Harrass S, Erdrich S, King S, Eberhard J. Protein Intake and Oral Health in Older Adults—A Narrative Review. *Nutrients.* 2022;14(21):4478.
43. Anderson AC, Rothballer M, Altenburger MJ, et al. Long-Term Fluctuation of Oral Biofilm Microbiota following Different Dietary Phases. *Appl Environ Microbiol.* 2020;86(20): e01421-20.
44. Johansson I, Esberg A, Eriksson L, Haworth S, Lif Holgerson P. Self-reported bovine milk intake is associated with oral microbiota composition. *PLoS ONE.* 2018;13(3):e0193504.
45. Adegboye AR, Boucher BJ, Kongstad J, Fiehn N, Christensen LB, Heitmann BL. Calcium, vitamin D, casein and whey protein intakes and periodontitis among Danish adults. *Public Health Nutr.* 2016;19(3):503-10.
46. Baysal I, Aksoydan E. Ağız Hastalıklarında Beslenme. *Güncel Gastroenteroloji.* 2016;20(3):195-200.
47. Minty M, Loubières P, Canceill T, et al. Gender-associated differences in oral microbiota and salivary biochemical parameters in response to feeding. *J Physiol Biochem.* 2021;77(1):155-66.
48. Daniele S, Scarfò G, Ceccarelli L, et al. The Mediterranean Diet Positively Affects Resting Metabolic Rate and Salivary Microbiota in Human Subjects: A Comparison with the Vegan Regimen. *Biology.* 2021;10(12):1292.

49. Zhang Y, Wang B, Bai J, et al. Food intervention strategy for oral microbiome: A review. *Trends in Food Science & Technology*. 2024;148:104514.
50. Kaur K, Sculley D, Wallace J, et al. Micronutrients and bioactive compounds in oral inflammatory diseases. *Journal of Nutrition & Intermediary Metabolism*. 2019;18:100105.
51. Ślebioda Z, Szponar E, Dorocka-Bobkowska B. Vitamin D and Its Relevance in the Etiopathogenesis of Oral Cavity Diseases. *Arch Immunol Ther Exp*. 2016;64(5):385-97.
52. Zanetta P, Squarzanti DF, Sorrentino R, et al. Oral microbiota and vitamin D impact on oropharyngeal squamous cell carcinogenesis: a narrative literature review. *Critical Reviews in Microbiology*. 2021;47(2):224-39.
53. Cagetti MG, Wolf TG, Tennert C, Camoni N, Lingström P, Campus G. The Role of Vitamins in Oral Health. A Systematic Review and Meta-Analysis. *IJERPH*. 2020;17(3):938.
54. Kato I, Vasquez A, Moyerbrailean G, et al. Nutritional Correlates of Human Oral Microbiome. *Journal of the American College of Nutrition*. 2017;36(2):88-98.
55. Thurnheer T, Belibasakis GN. Effect of sodium fluoride on oral biofilm microbiota and enamel demineralization. *Archives of Oral Biology*. 2018;89:77-83.
56. Bhattacharya PT, Misra SR, Hussain M. Nutritional Aspects of Essential Trace Elements in Oral Health and Disease: An Extensive Review. *Scientifica*. 2016;2016:1-12.
57. Slomka V, Herrero ER, Boon N, et al. Oral prebiotics and the influence of environmental conditions in vitro. *Journal of Periodontology*. 2018;89(6):708-17.
58. Kojima Y, Ohshima T, Seneviratne CJ, Maeda N. Combining prebiotics and probiotics to develop novel synbiotics that suppress oral pathogens. *Journal of Oral Biosciences*. 2016;58(1):27-32.
59. Şenol Tuna MS, Aras Ş. Çeşitli sakızların ağız ve diş sağlığı üzerine etkilerinin değerlendirilmesi. *Acta Odontol Turc*. 2015;32(1):42.
60. Söderling E, Pienihäkkinen K. Effects of xylitol and erythritol consumption on mutans streptococci and the oral microbiota: a systematic review. *Acta Odontologica Scandinavica*. 2020;78(8):599-608.
61. Salli, K., Söderling, E., Hirvonen, J., Gürsoy, U., & Ouwehand, A. C. (2020). Influence of 2'-fucosyllactose and galactooligosaccharides on the growth and adhesion of *Streptococcus mutans*. *British Journal of Nutrition*, 124(8), 824-831.
62. Sheth, M., Hirdyani, H., Bandukwala, F., & Lotankar, N. S. (2016). An interventional trial with Fructooligosaccharide as a strategy to improve oral health (Lactobacilli establishment) and gut health of young school children of urban Vadodara. *WJPMR*, 2(2), 46-50.
63. Yu X, Devine D, Vernon J. Manipulating the diseased oral microbiome: the power of probiotics and prebiotics. *Journal of Oral Microbiology*. 2024;16(1):2307416.
64. Koopman JE, Röling WFM, Buijs MJ, et al. Stability and Resilience of Oral Microcosms Toward Acidification and Candida Outgrowth by Arginine Supplementation. *Microb Ecol*. 2015;69(2):422-33.
65. Nascimento M, Browngard C, Xiaohui X, Klepac-Ceraj V, Paster B, Burne R. The effect of arginine on oral biofilm communities. *Molecular Oral Microbiology*. 2014;29(1):45-54.
66. Tada A, Nakayama-Imaohji H, Yamasaki H, et al. Cleansing effect of acidic L-arginine on human oral biofilm. *BMC Oral Health*. 2016;16:1-9.
67. Moran SP, Rosier BT, Henriquez FL, Burleigh MC. The effects of nitrate on the oral microbiome: a systematic review investigating prebiotic potential. *Journal of Oral Microbiology*. 2024;16(1):2322228.
68. Rosier BT, Buetas E, Moya-Gonzalez EM, Artacho A, Mira A. Nitrate as a potential prebiotic for the oral microbiome. *Sci Rep*. 2020;10(1):12895.
69. Devine DA, Marsh PD. Prospects for the development of probiotics and prebiotics for oral applications. *Journal of Oral Microbiology*. 2009;1(1):1949.
70. Oelschlaeger TA. Mechanisms of probiotic actions - A review. *International Journal of Medical Microbiology*. 2010;300(1):57-62.
71. Terai T, Okumura T, Imai S, et al. Screening of Probiotic Candidates in Human Oral Bacteria for the Prevention of Dental Disease. *PLoS ONE*. 2015;10(6):e0128657.
72. Saiz P, Taveira N, Alves R. Probiotics in Oral Health and Disease: A Systematic Review. *Applied Sciences*. 2021;11(17):8070.
73. Şahin T, Özmeriç N. Bakterilerilerden Gelen Yaşam: Diş Hekimliğinde Probiyotiklerin Kullanım Alanları. *ADO Klinik Bilimler Dergisi*. 2021;10(2):135-42.

74. Allaker RP, Stephen AS. Use of Probiotics and Oral Health. *Curr Oral Health Rep.* 2017;4(4):309-18.
75. Mahasneh S, Mahasneh A. Probiotics: A Promising Role in Dental Health. *Dentistry Journal.* 2017;5(4):26.
76. Lodi CS, Oliveira LV, Brighenti FL, et al. Effects of probiotic fermented milk on biofilms, oral microbiota, and enamel. *Braz Oral Res.* 2015;29(1):01-7.
77. Rungsri P, Akkarachaneeyakorn N, Wongsuwanlert M, Piwat S, Nantarakchaikul P, Teanpaisan R. Effect of fermented milk containing *Lactobacillus rhamnosus* SD11 on oral microbiota of healthy volunteers: A randomized clinical trial. *Journal of Dairy Science.* 2017;100(10):7780-7.
78. Chua JCL, Hale JDF, Silcock P, Bremer PJ. Bacterial survival and adhesion for formulating new oral probiotic foods. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition.* 2020;60(17):2926-37.

BÖLÜM C4

PREBİYOTİK OLARAK FRUKTOOLİGOSAKKARİTLER METABOLİZMALARI VE SAĞLIĞA FAYDALARI

Hatice Bölükbaşı

Gamze Akbulut

Giriş

Prebiyotik; kolon mikrobiyotasındaki bakterilerin büyümesini ve/veya aktivitesini seçici olarak uyararak, konakçı sağlığını iyileştiren, sindirilemeyen besin bileşenleridir¹. Son yıllarda literatürde çeşitli sindirilemeyen oligosakkaritlerin (ör. fruktooligosakkaritler, galaktooligosakkarit, izomalto-oligosakkaritler, ksilooligosakkaritler ve maltitol) mikrobiyota üzerindeki prebiyotik etkileri üzerine durulmaktadır. Başlıca prebiyotik özelliği taşıyan oligosakkaritlerden biri olan fruktooligosakkaritler (FOS) hem prebiyotik olma kriterlerini (1- mide asiditesine, memeli enzimleri tarafından hidrolize ve gastrointestinal absorpsiyona direnç gösterirler; 2- bağırsak mikrobiyotasında fermentasyona uğrarlar ve 3- sağlığa katkıda bulunan bağırsak bakterilerinin büyümesinin ve/veya aktivitesinin seçici olarak uyarılmasını sağlarlar) karşılması ile hem de sağlık üzerine olumlu etkileri ile diğer prebiyotiklerden daha fazla öne çıkmaktadır^{2, 3}. Bu bölümde prebiyotik olarak fruktooligosakkaritlerin metabolizmaları ve sağlığa faydaları yer almaktadır.

Tanımı, Yapısal Özellikleri ve Besinsel Kaynakları

Fruktooligosakkaritler, ana bifidojenik oligosakkarit sınıflarından birini temsil eden sindirilemeyen karbonhidratlardır. Oligofruktoz, oligo fruktan, fruktoz oligomerleri, fruktanlar veya glukofruktanlar ortak adıyla da bilinmektedirler⁴. FOS'lar β (2-1) bağlarıyla bağlı fruktoz oligomerleridir. FOS'lar, 3 ila 10 arası monosakkaridin (en sondaki früktoz ve glukoz) α -glikozidik (1-2) bağlar ile bağlanması sonucu meydana gelmektedir (Şekil 1).

Fruktooligosakkaritler, yüksek oranda çözünür (oda sıcaklığında suda yaklaşık %80) ve düşük enerji içeriğine sahip karbonhidratlardır (1,0-1,7 kkal/g). FOS'ların saf formları, sakkaroz ile karşılaştırıldığında yaklaşık %30-35'lik bir tatlılığa sahiptir. Düşük pH'a kadar stabildirler ve 140°C'ye kadar ısıya dayanıklıdırlar. Teknolojik özellikleri nedeniyle FOS'lar; süt ürünlerinde, dondurulmuş tatlılarda, unlu mamüllerde, ekmeklerde, kahvaltılık gevreklerde ve diyet ürünlerinde organoleptik özellikleri iyileştirmesi için kullanılmaktadır⁶.

Fruktooligosakkaritler; muz, sarımsak, soğan, domates, buğday, kuşkonmaz, enginar, pırasa, bal, çavdar, esmer şeker, arpa, marul, hindiba, yer elması, pancar, elma, muz, domates, çiçek soğanı gibi bitkilerde yüksek miktarda bulunmaktadır ve şeker otu bitkisi (Stevia rebaudiana Bertoni) atıklarından da elde edilebilmektedir^{5, 7}.

etkiye sahip olduğu kabul edilmektedir. Fruktooligosakkaritler, gıda, tarım ve farmasötik uygulamalar dâhil olmak üzere birçok alanda kullanımı avantaj sağlamaktadır.

Kaynaklar

1. Ayaz, Z. Probiyotikler ve sağlık açısından faydaları. *The Journal of Turkish Family Physician*, 2021;12(4), 201-206.
2. Chen, G., Li, C., & Chen, K. Fructooligosaccharides: a review on their mechanisms of action and effects. *Studies in natural products chemistry, Chapter 6*, 2016;209-229.
3. World Gastroenterology Organisation. Probiotics and prebiotics, Erişim: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english> 2017; Erişim tarihi: 26.08.2022.
4. Kherade, M., Solanke, S., Tawar, M., & Wankhede, S. Fructooligosaccharides: A comprehensive review. *J. Ayu. Herb. Med.*, 7, 2021;193-200.
5. Hazal Özyurt, V., & Ötleş, S.. Probiyotikler: Metabolizma İçin Önemli Bir Gıda Bileşeni. *Academic Food Journal/Akademik Gıda*, 2014;12(1).
6. Yıldız, S. The metabolism of fructooligosaccharides and fructooligosaccharide-related compounds in plants. *Food Reviews International*, 2010;27(1), 16-50.
7. Demirci, M., et al., *Probiyotik oligosakkaritlerin kaynakları, üretimleri ve gıda uygulamaları*. Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi;2017. 6(10): p. 20-31.
8. Singh, S. P., Jadaun, J. S., Narnoliya, L. K., & Pandey, A. Prebiotic oligosaccharides: special focus on fructooligosaccharides, its biosynthesis and bioactivity. *Applied biochemistry and biotechnology*, 2017;183(2), 613-635.
9. CK Rajendran, S. R., Okolie, C. L., Udenigwe, C. C., & Mason, B. Structural features underlying prebiotic activity of conventional and potential prebiotic oligosaccharides in food and health. *Journal of Food Biochemistry*, 2017;41(5), e12389.
10. Mano, M. C. R., Neri-Numa, I. A., da Silva, J. B., Paulino, B. N., Pessoa, M. G., & Pastore, G. M. Oligosaccharide biotechnology: an approach of prebiotic revolution on the industry. *Applied microbiology and biotechnology*, 2018;102(1), 17-37.
11. Oku, T., & Nakamura, S. Fructooligosaccharide: metabolism through gut microbiota and prebiotic effect. *Food & Nutrition Journal*, 2017;2, 1-10.
12. Gibson, G. R., & Roberfroid, M. B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *The Journal of nutrition*, 1995;125(6), 1401-1412.
13. Ramos, C. I., Armani, R. G., Canziani, M. E. F., Dalboni, M. A., Dolenga, C. J. R., Nakao, L. S., ... & Cuppari, L. Effect of prebiotic (fructooligosaccharide) on uremic toxins of chronic kidney disease patients: a randomized controlled trial. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2019;34(11), 1876-1884.
14. Nobre, C., Simões, L. S., Gonçalves, D. A., Berni, P., & Teixeira, J. A. Fructooligosaccharides production and the health benefits of prebiotics. In *Current developments in biotechnology and bioengineering 2022*;109-138.
15. Sabater-Molina, M., Larqué, E., Torrella, F., & Zamora, S. Dietary fructooligosaccharides and potential benefits on health. *Journal of physiology and biochemistry*, 2009;65(3), 315-328.
16. Guo, M., Chen, G., & Chen, K. (2016). Fructooligosaccharides: effects, mechanisms, and applications. In *Research Progress in Oligosaccharins* (pp. 51-63). Springer, New York, NY.
17. Tokunaga, T. Novel physiological function of fructooligosaccharides. *Biofactors*, 2004;21(1-4), 89-94.
18. Costa, G. T., Abreu, G. C. D., Guimarães, A. B. B., Vasconcelos, P. R. L. D., & Guimarães, S. B. Fructo-oligosaccharide effects on serum cholesterol levels. An overview. *Acta cirurgica brasileira*, 2015;30, 366-370.
19. de la Rosa, O., Flores-Gallegos, A. C., Ascacio-Valdés, J. A., Sepúlveda, L., Montañez, J. C., & Aguilar, C. N. Fructooligosaccharides as Prebiotics, their Metabolism, and Health Benefits. *Probiotics, Prebiotics and Synbiotics: Technological Advancements Towards Safety and Industrial Applications*, 2022;307-337.
20. Dominguez, A. L., Rodrigues, L. R., Lima, N. M., & Teixeira, J. A. An overview of the recent developments on fructooligosaccharide production and applications. *Food and Bioprocess Technology*, 2014;7(2), 324-337.
21. Costa, G. T., Vasconcelos, Q. D., & Aragão, G. F. Fructooligosaccharides on inflammation, immunomodulation, oxidative stress, and gut immune response: a systematic review. *Nutrition Reviews*, 2022;80(4), 709-722.
22. Seifert, S., & Watzl, B. Inulin and oligofructose: review of experimental data on immune modulation. *The Journal of nutrition*, 2007;137(11), 2563S-2567S.

BÖLÜM C5

FARKLI BESLENME MODELLERİNİN BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI ÜZERİNE ETKİSİ

Hilal Yıldırım

Feride Ayyıldız

Giriş

Bağırsak mikrobiyotası en az 1000'den fazla bakteri türünü içeren farklı tür ve suşlardan oluşmuş geniş bir ekosistemdir. Bu flora geniş sayı açısından ayrı bir endokrin organ olarak değerlendirilebilir ve karbonhidrat sindirimi, zararlı mikroorganizmaların baskılanması, vitamin sentezi, immün sistem aktivitesi ve ilaç metabolizması gibi birçok hayati fonksiyonda görev alır.^{1,2} Doğumdan itibaren genetik faktörler, Batı tarzı diyet, sedanter yaşam, sigara ve alkol kullanımı gibi pek çok endojen ve eksojen faktörler bağırsaktaki mikrobiyal çeşitliliği ve miktarı etkilemektedir.¹ Bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler disbiyozu neden olmaktadır ve bağırsak disbiyozisi metabolik sendrom, metabolik hastalıklar, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, obezite gibi pek çok hastalık prognozu ile ilişkilendirilmektedir.³ Bağırsak mikrobiyotasında bulunan bakterilerin dağılımı, çeşitliliği, türleri ve metabolik ürünlerine bağlı olarak konak için fayda ve zarar dengesi belirlenmektedir. Mikrobiyota, sağlık ve hastalık ilişkisi Şekil 1'de özetlenmiştir.⁴

Bağırsak mikrobiyotasındaki bakterilerin %90'ından fazlasını *gram negatif Bacteroidetes* ve *gram pozitif Firmicutes* oluşturmaktadır.² Bağırsaktaki bakterilerin fermantasyonu sonucu oluşan kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) (asetat, propiyonat ve bütirat), bağırsak mikrobiyotası üzerinde direkt anti inflamatuvar etki göstermektedir. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) gibi bazı hastalıklarda bakteri çeşitliliğinin daha az, aynı zamanda *Bacteroides* ve *Firmicutes* sayılarının daha düşük olduğu gösterilmiştir. *Bacteroides* ve *Firmicutes*'in birlikte azalması ise mikrobiyal metabolit olan bütirat konsantrasyonunun da azalmasına neden olarak bağırsak sağlığını olumsuz etkileyebilmektedir.⁵ Obezitede ise *Bacteroides-Firmicutes* oranı değişmektedir. Literatürde çelişkili sonuçlar olsa da genel olarak obezlerde *Firmicutes* sayısı artarken, *Bacteroides* sayısının azaldığı gösterilmiştir.⁶

Bağırsak mikrobiyotasındaki bu değişiklikler sonucu bozulan bağırsak bütünlüğü sızdıran bağırsak oluşumuna neden olur. Gram negatif bakteriler olan *Bacteroides* türündeki artış ile birlikte bu bakterilerin hücre duvarlarından salınan liposakkaritlerin artışı metabolik endotokseminin başlamasından ve proinflamatuvar sitokinlerin sekresyonunun tetiklenmesinden sorumludur. Bu süreç pek çok hastalık oluşumuna zemin hazırlamaktadır.⁷

Sonuç olarak açlık diyetlerinin olumlu etkilerinin mikrobiyota aracılığıyla da gelişebileceği düşünülmektedir ancak faydaları üzerine net bir bilgiye rastlanılmamıştır. Bundan dolayı insanlar üzerinde yapılan geniş örneklemli uzun dönem çalışmalara ihtiyaç olduğu aşikârdır.

Paleolitik/Paleo Diyet

Taş devri olarak da adlandırılan diyet modeli olup farklı türleri bulunmaktadır. Sebze, meyve ve baharatların fazla, yağsız etlerin orta/yüksek miktarda, organ etleri, balık ve yumurta, orta seviyede yağlı tohum ve sert kabuklu meyvelerin tüketildiği, tüm işlenmiş besinlerin, baklagiller, tahıllar, süt ve ürünleri ve bitkisel yağların (zeytinyağı ve hindistan cevizi yağı dışında) yasaklandığı modern paleolitik diyet bunlardan biridir.¹

Tahılların insan diyetine dâhil edilmesinin yaklaşık 10.000 yıl önce başladığı düşünülmektedir. Bu nedenle insan bağırsağının veya mikrobiyotanın bu şiddetli diyet değişikliklerine uygun bir şekilde adapte olmadığı bundan dolayı tahıl tüketilmemesi gerektiği savunulmaktadır.^{24, 60} Glutenle tanışmadan önceki mikrobiyotayı yansıtacağı düşünülen Tanzanya’da bulunan Hadza avcılarının fekal analizleri ve İtalya’da Akdeniz diyetiyle beslenen bireyler kıyaslandığında Hadza yerlilerinin mikrobiyal zenginlik ve çeşitliliğinin İtalyanlara göre daha fazla olduğu görülmüştür. Hadza mikrobiyotasında *Firmicutes* (%72), *Bacteroidetes* (%17), *Proteobacteria* (%6) ve *Spirochaetes* (%3) bakterileri bulunmasına rağmen probiyotik olarak da kullanılan *Bifidobacteria*’ya rastlanılmamıştır.⁶⁰

Barone ve arkadaşları ise 15 İtalyan bireye (3 kadın, 12 erkek) Paleo diyet (işlenmemiş ürünlerin yer aldığı, tahıl, süt ve ürünleri, tuz ve rafine şekerin çıkarıldığı diyet) vererek takip etmişler ve çalışma sonunda Paleo diyetle bakteriyel çeşitliliğin arttığını gözlemlemişlerdir.⁶¹ Ancak Paleo diyetinin etkisini modern zamanda yaşayan insanların genetiği ve çevresel koşullarını da gözleterek yapılacak uzun dönem çalışma sonuçlarına göre değerlendirmek gerekmektedir.

Sonuç olarak farklı diyet modellerinin içerdikleri besin çeşitliliği ve farklı oranlardaki besin ögesi konsantrasyonları göz önüne alındığında bu diyet modellerinin bağırsak mikrobiyotasını etkilemesinin yanı sıra insan sağlığını ve kronik hastalıkları farklı düzeylerde etkileyebileceği düşünülmektedir. Bu diyet modellerinin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkileri bilimsel olarak netlik kazanmadığından, bireye özgü enerji ve besin ögesi gereksinmelerini karşılayacak yeterli ve dengeli beslenme sağlığın korunmasında oldukça önemlidir. Ancak sadece kişinin beslenme tarzı değil aynı zamanda yaşı, cinsiyeti, genetik özellikleri, fiziksel aktivite düzeyi, alkol ve sigara kullanımı gibi birçok faktörün de bağırsak mikrobiyotasını etkileyebileceği unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Klement RJ, Paziienza V. Impact of different types of diet on gut microbiota profiles and cancer prevention and treatment. *Medicina*. 2019;55(4):84.
2. Tsukumo DM, Carvalho BM, Carvalho-Filho MA, et al. Translational research into gut microbiota: new horizons in obesity treatment. *Arq Bras Endocrinol Metabol*.2009;53: 139-44.
3. Del Chierico F, Vernocchi P, Dallapiccola B, et al. Mediterranean diet and health: food effects on gut microbiota and disease control. *Int J Mol Sci*. 2014;15(7):11678-99
4. Flint HJ, Scott KP, Louis P, et al. The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9(10):577.
5. Lucas López R, Grande Burgos MJ, Gálvez A, et al. The human gastrointestinal tract and oral microbiota in inflammatory bowel disease: a state of the science review. *Apmis*. 2017;125(1):3-10
6. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated ut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444(7122):1027.

7. Pussinen PJ, Havulinna AS, Lehto M, et al. Endotoxemia is associated with an increased risk of incident diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34:392-397.
8. Zhang C, Zhang M, Wang S, et al. Interactions between gut microbiota, host genetics and diet relevant to development of metabolic syndromes in mice. *ISME J*. 2009;4:232-241.
9. Sharma S, Tripathi P. Gut microbiome and type 2 diabetes: where we are and where to go? *J Nutr Biochem*. 2019;63:101-108.
10. Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*. 2012;489(7415):242-249.
11. David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014;505(7484):559-563.
12. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(33):14691-14696.
13. Singh RK, Chang H-W, Yan D, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med*. 2017;15(1):73.
14. Dernini S, Berry EM. Mediterranean diet: from a healthy diet to a sustainable dietary pattern. *Front Nutr*. 2015;2:15.
15. Nagpal R, Shively CA, Register TC, et al. Gut microbiome-Mediterranean diet interactions in improving host health. *F1000Research*. 2019;8:699.
16. Garcia-Mantrana I, Selma-Royo M, Alcantara C, et al. Shifts on gut microbiota associated to mediterranean diet adherence and specific dietary intakes on general adult population. *Front Microbiol*. 2018;9:890.
17. De Filippis F, Pellegrini N, Vannini L, et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut*. 2016;65(11):1812-1821.
18. Mitsou EK, Kakali A, Antonopoulou S, et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with the gut microbiota pattern and gastrointestinal characteristics in an adult population. *Br J Nutr*. 2017;117:1645-1655.
19. Ghosh T, Rampelli S, Jeffery IB, et al. Mediterranean diet intervention alters the gut microbiome in older people reducing frailty and improving health status: The NU-AGE 1-year dietary intervention across five European countries. *Gut*. 2020;69:1218-1228.
20. Fava F, Gitau R, Griffin B, et al J. The type and quantity of dietary fat and carbohydrate alter faecal microbiome and short-chain fatty acid excretion in a metabolic syndrome 'at-risk' population. *Int J Obes*. 2013;37(2):216-223.
21. Marlow G, Ellett S, Ferguson IR, et al. Transcriptomics to study the effect of a Mediterranean-inspired diet on inflammation in Crohn's disease patients. *Hum Genomics*. 2013;7(1):24.
22. Wu GD, Compher C, Chen EZ, et al. Comparative metabolomics in vegans and omnivores reveal constraints on diet-dependent gut microbiota metabolite production. *Gut*. 2016;65(1):63-72.
23. Tomova A, Bukovsky I, Rembert E, et al. The effects of vegetarian and vegan diets on gut microbiota. *Front Nutr*. 2019;6:47.
24. Costabile A, Klinder A, Fava F, et al. Whole-grain wheat breakfast cereal has a prebiotic effect on the human gut microbiota: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Br J Nutr*. 2008;99(1):110-120.
25. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. 2011;334(6052):105-108.
26. Fan W, Huo G, Li X, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in infants during the six months of life. *J Microbiol Biotechnol*. 2014;24:133-143.
27. Beam A, Clinger E, Hao, L. Effect of diet and dietary components on the composition of the gut microbiota. *Nutrients*. 2021;13(8):2795.
28. Losno EA, Sieferle, K, Perez-Cueto FJA, et al. Vegan diet and the gut microbiota composition in healthy adults. *Nutrients*. 2021;13(7):2402.
29. Blachier F, Beaumont M, Portune KJ, et al. High-protein diets for weight management: Interactions with the intestinal microbiota and consequences for gut health. A position paper by the my new gut study group. *Clin Nutr*. 2019;38(3):1012-1022.
30. Andriamihaja M, Lan A, Beaumont M, et al. The deleterious metabolic and genotoxic effects of the bacterial metabolite p-cresol on colonic epithelial cells. *Free Radic Biol Med*. 2015;85:219-227.
31. Walker AW, Ince J, Duncan SH, et al. Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *ISME J*. 2011;5(2):220-230.
32. Halmos EP, Christophersen CT, Bird AR, et al. Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal micro-environment. *Gut*. 2015;64(1):93-100.
33. Böhn L, Störsrud S, Liljebo T, et al. Diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome as well as traditional dietary advice: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1399-1407.

34. Staudacher HM, Lomer MC, Anderson JL, et al. Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *J Nutr.* 2012;142(8):1510-1518.
35. Ooi SL, Correa D, Pak SC. Probiotics, prebiotics, and low FODMAP diet for irritable bowel syndrome-What is the current evidence? *Complement Ther Med.* 2019;43:73-78.
36. Simões CD, Maganinho M, Sousa AS. FODMAPs, inflammatory bowel disease and gut microbiota: updated overview on the current evidence. *European Journal of Nutrition.* 2022; 61:1187-1198.
37. Gobetti M, Pontonio E, Filannino P, et al. How to improve the gluten-free diet: The state of the art from a food science perspective. *Food Res Int.* 2018;110:22-32.
38. Cenit M, Olivares M, Codoñer-Franch P, et al. Intestinal microbiota and celiac disease: cause, consequence or co-evolution? *Nutrients.* 2015;7(8):6900-23.
39. Melini V, Melini F. Gluten-Free Diet: Gaps and Needs for a Healthier Diet. *Nutrients.* 2019;11(1):170.
40. Nyland L, Kaukinen K, Lindfors K. The microbiota as a component of the celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *Clin Nutr Exp.* 2016; 6:17-24.
41. Primec M, Klemenak M, Aloisio I, et al. Faecal Concentrations of Short chain Fatty Acids and Selected Bacteria in Healthy and Celiac Children. *Int J Celiac Dis.* 2016; 4(3): 95-101.
42. Di Cagno R, De Angelis M, De Pasquale I, et al. Duodenal and faecal microbiota of celiac children: molecular, phenotype and metabolome characterization. *BMC Microbiol.* 2011; 11(1): 219.
43. Wacklin P, Kaukinen K, Tuovinen E, et al. The duodenal microbiota composition of adult celiac disease patients is associated with the clinical manifestation of the disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013; 19(5): 934-41.
44. Sanz Y. Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult humans. *Gut Microbes.* 2010;1(3):135-137.
45. Büyük N, Ayyıldız F. Glutensiz Diyetin Mikrobiyotaya Etkisi. *Sağlık Bil Değer.* 2022; 12(3): 548-553.
46. Pokusaeva K, Fitzgerald GF, van Sinderen D. Carbohydrate metabolism in Bifidobacteria. *Genes Nutr.* 2011;6(3):285-306.
47. Newell C, Bomhof MR, Reimer RA, et al. Ketogenic diet modifies the gut microbiota in a murine model of autism spectrum disorder. *Mol Autism.* 2016;7:37.
48. Ma, D, Wang AC, Parikh I, et al. Ketogenic diet enhances neurovascular function with altered gut microbiome in young healthy mice. *Sci Rep.* 2018; 8:6670.
49. Ang QY, Alexander M, Newman JC, et al. Ketogenic Diets Alter the Gut Microbiome Resulting in Decreased Intestinal Th17 Cells. *Cell.* 2020;181:1263-1275.e16.
50. Duncan SH, Belenguer A, Holtrop G, et al. Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. *Appl Environ Microbiol.* 2007;73(4):1073-1078.
51. Xie G, Zhou Q, Qiu C-Z, et al. Ketogenic diet poses a significant effect on imbalanced gut microbiota in infants with refractory epilepsy. *World J Gastroenterol.* 2017;23(33):6164-6171.
52. Lairon D. Intervention studies on Mediterranean diet and cardiovascular risk. *Mol Nutr Food Res.* 2007;51(10):1209-1214.
53. O'Keefe SJ, Li JV, Lahti L, et al. Fat, fibre and cancer risk in African Americans and rural Africans. *Nat Commun.* 2015;6:6342.
54. Singh RP, Abu hálaka D, Hayouka Z, et al. High-Fat Diet Induced Alteration of Mice Microbiota and the Functional Ability to Utilize Fructooligosaccharide for Ethanol Production. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:376.
55. Bisanz JE, Upadhyay V, Turnbaugh JA, et al. Meta-Analysis Reveals Reproducible Gut Microbiome Alterations in Response to a High-Fat Diet. *Cell Host Microbe.* 2019;26:265-272.e4.
56. Mattson MP, Allison DB, Fontana L, et al. Meal frequency and timing in health and disease. *PNAS.* 2014;111(47):16647-16653.
57. Beli E, Yan Y, Moldovan L, et al. Restructuring of the gut microbiome by intermittent fasting prevents retinopathy and prolongs survival in db/db mice. *Diabetes.* 2018;67(9):1867-1879.
58. Li G, Xie C, Lu S, et al. Intermittent fasting promotes white adipose browning and decreases obesity by shaping the gut microbiota. *Cell Metab.* 2017;26(5):801.
59. Zheng X, Zhou K, Zhang Y, et al. Food withdrawal alters the gut microbiota and metabolome in mice. *FASEB J.* 2018;32(9):4878-4888.
60. Schnorr SL, Candela M, Rampelli S, et al. Gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers. *Nat Commun.* 2014;5:3654.
61. Barone M, Turrone S, Rampelli S, et al. Gut microbiome response to a modern Paleolithic diet in a Western lifestyle context. *Plos One.* 2019;8(14)8:e0220619.

BÖLÜM C6

FONKSİYONEL VE FERMENTE BESİNLERİN MİKROBİYOTA ÜZERİNE ETKİSİ

Sevinç Yücecan

İnsan sağlığı ve hastalıklarında bağırsak mikrobiyotası; konağın metabolik, immünolojik ve nörolojik hatta fizyolojik durumunun belirlenmesinde kilit rol oynamaktadır. Hatta son çalışmalar organizmanın homeostazının korunmasında bağırsak mikrobiyotasının çok önemli rolü olduğunu göstermektedir. Bağırsak mikrobiyotası ile ilişkilendirilen fonksiyonel besin bileşenlerinin; örneğin polifenollerin, prebiyotik benzeri etki yaparak bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu üzerinde etkili olabileceği belirtilmektedir. Yapılan çalışmalar polifenollerin; antimikrobiyal ve bakteriostatik etki göstererek seçici olarak patojen mikroorganizmaların büyümesini baskıladığını, probiyotikler gibi yararlı bakterilerin çoğalmasını uyararak mikrobiyotanın modülasyonunda etkili olduğunu göstermekte ve mikrobiyotada bulunan iyi huylu mikroorganizmaların da polifenollerini katabolize ederek doğal fenolik bileşiklerden daha aktif ve daha iyi emilen metabolitleri serbest bıraktığını belirtmektedir. Diyet polifenollerinin sağlığı geliştirici etkinliklerinin geniş bir yelpazesi araştırılmış olmakla birlikte, bağırsak ekolojisinin modülasyonu üzerindeki etkileri ve “polifenoller” “mikrobiyota” iki yönlü ilişkisinin etkileri hâlâ tam olarak anlaşılmamıştır. Bağırsak mikrobiyotasında üretilen ve sağlığı geliştiren polifenolik metabolitlerinin türü ve miktarı, bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonuna ve işlevine bağlıdır. Polifenollerin sağlık etkilerinin tam olarak anlaşılması için klinik çalışmalarda bireylerin metabolizma tiplerine bakmak önerilmektedir. Fermente yiyecek ve içeceklerin etkileri de bağırsak mikrobiyota düzeyindeki etkisi ile değerlendirilmektedir. Sağlık, bağırsak mikrobiyotası ve fonksiyonel besinler ile fermente besinler arasındaki etkileşim özellikle mikrobiyota-bağırsak-beyin ekseninde alanında irdelenmeye başlanmıştır. Günümüzde bu iletişimin birçok yol aracılığıyla iki yönlü olduğu anlaşılmıştır. Tam olarak mekanizma anlaşılmasa da immün faktörler, hormonlar, metabolitler, bazı transmitterler bu iletişime katkı sağlayabilmektedir. Fonksiyonel ve fermente besinlerin mikrobiyota üzerine etkileri anlaşılmaya başlanmış olsa da konu ile ilgili daha ileri klinik çalışmaların yapılması salık verilmektedir.

Giriş

İnsan sağlığı ve hastalıklarında bağırsak mikrobiyotası; konağın metabolik, immünolojik ve nörolojik hatta fizyolojik durumunun belirlenmesinde kilit rol oynamaktadır. Hatta son çalışmalar organizmanın homeostaz'ının (homeostasis; çevresinde gerçekleşen olumsuzluklar karşısında hücrenin kendi dengelerini koruma çabası, değişen koşullarda iç dengenin aktif düzenlemesi) modüle edilmesinde bağırsak mikrobiyotasının çok önemli rolü olduğunu göstermektedir. Bu ekosistemdeki denge, konağın homeostazını yani metabolizma, inflamasyon, bağışıklık ve hücre proliferasyo-

olabileceği ayrıca laktoz intoleransı ve konstipasyon gibi sindirim sistemi sorunlarına karşı kullanılabilmesi, antibakteriyal ve antifungal özellikler gösterdiği bildirilmiştir⁷⁴⁻⁷⁶. Fermente besinlerin sağlık üzerindeki etkisine yönelik mekanizmalar, içerdiği mikroorganizmalarla bağlantılı potansiyel probiyotik etkiler, fermentasyon türevli biyoaktif peptitler, biyojenik aminler ve fenolik bileşiklerin biyolojik olarak aktif bileşiklere dönüşümü ve ayrıca anti-nutrisyonel faktörlerin azalması ile ilintilidir⁵⁰⁻⁵⁶. Ancak fermente besinlerin sağlık üzerine etkileri ile ilintili daha ileri klinik çalışmalar yapılması, bu çalışmaların metagenomik, metatranskriptomik ve metabolomik yaklaşımlarla desteklenmesi salık verilmektedir.

Sonuç

Fonksiyonel ve fermente besinler ile bağırsak mikrobiyotası arasındaki sağlıklı ilgili potansiyel etki mekanizmaları henüz net değildir. Bu konularda; metagenomik, transkriptomik ve proteomik yaklaşımlarla daha ileri çalışmaların yapılması salık verilmektedir. Özellikle omik teknolojinin yeni kültürlerinin gelişiminde önemli rol oynayabileceği, fonksiyonel besin bileşenleri ile probiyotik bakterilerin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki işlevselliği ile etkinlik mekanizmalarının daha iyi belirlenebileceği ve açıklığa kavuşturulabileceği belirtilmektedir. Ayrıca fermente besinlerin sağlık üzerine etkileri ile ilintili de daha ileri klinik çalışmalar yapılması, bu çalışmaların metagenomik, metatranskriptomik ve metabolomik yaklaşımlarla desteklenmesi salık verilmektedir. Bu araştırmaların, fermente besinlerin insan diyetindeki önemini ve potansiyel olarak gerekliliğini ve ulusal beslenme kılavuzlarına dâhil edilmelerinin gerekçesini açıklığa kavuşturmada da çok yardımcı olabileceği öngörülmektedir.

Kaynaklar

1. Sánchez-Tapia M, Tovar AR, Torres N. Diet as regulator of gut microbiota and its role in health and disease. *Arch Med Res*. 2019 Jul;50(5):259-268.
2. Chae YR, Lee YR, Kim YS, Park HY. Diet-induced gut dysbiosis and leaky gut syndrome. *J Microbiol Biotechnol*. 2024 Feb 1;34(4):1-10.
3. Labetoulle M, Baudouin C, Benitez Del Castillo JM, Rolando M, et al. How gut microbiota may impact ocular surface homeostasis and related disorders. *Prog Retin Eye Res*. 2024 Mar 8;100:101250-101268.
4. Di Vincenzo F, Del Gaudio A, Petito V, Lopetuso LR, Scaldaferrì F. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. *Intern Emerg Med*. 2024 Mar;19(2):275-293.
5. Abadías-Granado I, Sánchez-Bernal J, Gilaberte Y. The microbiome and aging. *Plast Aesthet Res* 2021;8:27-36
6. Aleman RS, Moncada M, Aryana KJ. Leaky gut and the ingredients that help treat it: A review. *Molecules*. 2023 Jan 7;28(2):619-653.
7. Hamjane N, Mechita MB, Nourouti NG, Barakat A. Gut microbiota dysbiosis -associated obesity and its involvement in cardiovascular diseases and type 2 diabetes. A systematic review. *Microvasc Res*. 2024 Jan;151:104601-104612.
8. Czarnik W, Fularski P, Gajewska A, Jakubowska P, et al. The role of intestinal microbiota and diet as modulating factors in the course of Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Nutrients*. 2024 Jan 19;16(2):308-322.
9. Arifuzzaman M, Collins N, Guo CJ, Artis D. Nutritional regulation of microbiota-derived metabolites: Implications for immunity and inflammation. *Immunity*. 2024 Jan 9;57(1):14-27
10. Boulangé CL, Neves AL, Chilloux J, Nicholson JK, Dumas ME. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Med*. 2016 Apr 20;8(1):42-53.
11. Adefegha SA. Functional foods and nutraceuticals as dietary intervention in chronic diseases; Novel perspectives for health promotion and disease prevention. *J Diet Suppl*. 2018 Nov 2;15(6):977-100.
12. Konstantinidi M, Koutelidakis AE. Functional foods and bioactive compounds: A review of its possible role on weight management and obesity's metabolic consequences. *Medicines (Basel)*. 2019 Sep 9;6(3):94-119.
13. Alkhatib A, Tsang C, Tiss A, Bahorun T, Arefanian H, et al. Functional foods and lifestyle approaches for diabetes prevention and management. *Nutrients*. 2017 Dec 1;9(12):1310-1328.

14. Asgary S, Rastqar A, Keshvari M. Functional food and cardiovascular disease prevention and treatment: A review. *J Am Coll Nutr.* 2018 Jul;37(5):429-455.
15. Serra D, Almeida LM, Dinis TCP. Dietary polyphenols: A novel strategy to modulate microbiota-gut-brain axis. 2018;78, (8): 224-233.
16. Luca SV, Macovei I, Bujor A, Miron A, et al. Bioactivity of dietary **polyphenols**: The role of metabolites. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020;60(4):626-659.
17. Gandhi GR, Antony PJ, Ceasar SA, Vasconcelos ABS, et al. Health functions and related molecular mechanisms of ellagitannin-derived urolithins. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2024;64(2):280-310.
18. Fraga CG, Croft KD, Kennedy DO, Tomás-Barberán FA. The effects of polyphenols and other bioactives on human health. *Food Funct.* 2019 Feb 20;10(2):514-528.
19. Tomás-Barberán FA, Selma MV, Espín JC. Interactions of gut microbiota with dietary polyphenols and consequences to human health. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2016 Nov;19(6):471-476.
20. Speciale A, Molonia MS, Muscarà C, Cristani M, Salamone FL, et al. An overview on the cellular mechanisms of anthocyanins in maintaining intestinal integrity and function. *Fitoterapia.* 2024 Apr 6;175:105953
21. Fan J, Yang Y, Ma C, Liu X, Wang Y, et al. The effects and cell barrier mechanism of main dietary nutrients on intestinal barrier. *Curr Opin Food Sci.* 2022; 48:100942-100952.
22. Jin Z, Ke J, Guo P, Wang Y, Wu H. Quercetin improves blood-brain barrier dysfunction in rats with cerebral ischemia reperfusion via Wnt signaling pathway. *Am J Transl Res.* 2019 Aug 15;11(8):4683-4695.
23. Lobo de Sá FD, Butkevych E, Natramilarasu PK, Fromm A, Mousavi S, et al. Curcumin mitigates immune-induced epithelial barrier dysfunction by *Campylobacter jejuni*. *Int J Mol Sci.* 2019 Sep 28;20(19):4830-4849.
24. Noda S, Tanabe S, Suzuki T. Naringenin enhances intestinal barrier function through the expression and cytoskeletal association of tight junction proteins in Caco-2 cells. *Mol Nutr Food Res.* 2013 Nov;57(11):2019-2028.
25. Coutinho-Wolino KS, Melo MFS, Mota JC, Mafra D, Guimarães JT, et al. Blueberry, cranberry, raspberry, and strawberry as modulators of the gut microbiota: target for treatment of gut dysbiosis in chronic kidney disease? From current evidence to future possibilities. *Nutr Rev.* 2024 Jan 10;82(2):248-261
26. Azuma T, Shigeshiro M, Kodama M, Tanabe S, Suzuki T. Supplemental naringenin prevents intestinal barrier defects and inflammation in colitic mice. *J Nutr.* 2013 Jun;143(6):827-34.
27. Yang G, Bibi S, Du M, Suzuki T, Zhu MJ. Regulation of the intestinal tight junction by natural polyphenols: A mechanistic perspective. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017 Dec 12;57(18):3830-3839.
28. Li S, Qi C, Zhu H, Yu R, Xie C, et al. *Lactobacillus reuteri* improves gut barrier function and affects diurnal variation of the gut microbiota in mice fed a high-fat diet. *Food Funct.* 2019 Aug 1;10(8):4705-4715.
29. Cremonini E, Daveri E, Mastaloudis A, Adamo AM, Mills D, et al. Anthocyanins protect the gastrointestinal tract from high fat diet-induced alterations in redox signaling, barrier integrity and dysbiosis. *Redox Biol.* 2019 Sep;26:101269-101279.
30. Hussain M, Umair Ijaz M, Ahmad MI, Khan IA, Brohi SA, et al. Meat proteins in a high-fat diet have a substantial impact on intestinal barriers through mucus layer and tight junction protein suppression in C57BL/6J mice. *Food Funct.* 2019 Oct 16;10(10):6903-6914.
31. Rohr MW, Narasimhulu CA, Rudeski-Rohr TA, Parthasarathy S. Negative effects of a high-fat diet on intestinal permeability: A Review. *Adv Nutr.* 2019; Jul 3:1-15.
32. Hansen CHF, Larsen CS, Petersson HO, Zachariassen LF, Vegge A, et al. Targeting gut microbiota and barrier function with prebiotics to alleviate autoimmune manifestations in NOD mice. *Diabetologia.* 2019 Sep;62(9):1689-1700.
33. Akram W, Garud N, Joshi R. Role of inulin as prebiotics on inflammatory bowel disease. *Drug Discov Ther.* 2019;13(1):1-8.
34. Wu RY, Abdullah M, Määttänen P, Pilar AV, Scruten E, et al. Protein kinase C δ signaling is required for dietary prebiotic-induced strengthening of intestinal epithelial barrier function. *Sci Rep.* 2017 Jan 18;7:40820-40830.
35. Holscher HD. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes.* 2017 Mar 4;8(2):172-184.
36. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017 Aug;14(8):491-502.
37. Nam B, Kim SA, Nam W, Jeung WH, Park SD, et al. *Lactobacillus plantarum* HY7714 restores TNF- α induced defects on tight junctions. *Prev Nutr Food Sci.* 2019 Mar;24(1):64-69.

38. Martens K, Pugin B, De Boeck I, Spacova I, Steelant B, et al. Probiotics for the airways: Potential to improve epithelial and immune homeostasis. *Allergy*. 2018 Oct;73(10):1954-1963.
39. Yadav M, Mandeep, Shukla P. Probiotics of diverse origin and their therapeutic applications: A review. *J Am Coll Nutr*. 2019 Nov 25:1-11.
40. F F Anhê B S Y Choi J R B Dyck J D Schertzer A Marette. Host-Microbe Interplay in the Cardiometabolic Benefits of Dietary Polyphenols. *Trends Endocrinol Metab*. 2019 Jun;30(6):384-395.
41. Lordan C, Thapa D, Ross RP, Cotter PD. Potential for enriching next-generation health-promoting gut bacteria through prebiotics and other dietary components. *Gut Microbes*. 2019 May 22:1-20
42. Roopchand DE, Carmody RN, Kuhn P, Moskal K, RojasSilva P, et al. Dietary polyphenols promote growth of the gut bacterium *akkermansia muciniphila* and attenuate high-fat diet-induced metabolic syndrome. *Diabetes*. 2015 Aug;64(8):2847-2858.
43. Moreno-Indias I, Sanchez-Alcoholado L, Perez-Martinez P, Andrés-Lacueva C, Cardona F, et al. Red wine polyphenols modulate fecal microbiota and reduce markers of the metabolic syndrome in obese patients. *Food Funct*. 2016 Apr;7(4):1775-1787.
44. Kim CH. Complex regulatory effects of gut microbial short-chain fatty acids on immune tolerance and autoimmunity. *Cell Mol Immunol*. 2023 Apr;20(4):341-350.
45. Shortt C, Hasselwander O, Meynier A, Nauta A, Fernández EN et al. Systematic review of the effects of the intestinal microbiota on selected nutrients and non-nutrients. *Eur J Nutr*. 2018 Feb;57(1):25-49.
46. Zhang D, Jian YP, Zhang YN, Li Y, et al. Short-chain fatty acids in diseases. *Cell Commun Signal*. 2023 Aug 18;21(1):212-232.
47. Hernández MAG, Canfora EE, Jocken JWE, Blaak EE. The short-chain fatty acid acetate in body weight control and insulin sensitivity. *Nutrients*. 2019 Aug 18;11(8):1943-75.
48. Leeuwendaal NK, Stanton C, O'Toole PW, Beresford TP. Fermented Foods, Health and the Gut Microbiome. *Nutrients*. 2022 Apr 6;14(7):1527-1553.
49. Voidarou C, Antoniadou M, Rozos G, Tzora A, et al. Fermentative foods: microbiology, biochemistry, potential human health benefits and public health issues. *Foods*. 2020 Dec 31;10(1):69-96.
50. Marco ML, Heeney D, Binda S, Cifelli CJ, Cotter PD, et al. Health benefits of fermented foods: microbiota and beyond. *Curr Opin Biotechnol*. 2017 Apr;44:94-102.
51. Shiferaw Terefe N, Augustin MA. Fermentation for tailoring the technological and health related functionality of food products. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019 Oct 4:1-28.
52. Dimidi E, Cox SR, Rossi M, Whelan K. Fermented foods: Definitions and characteristics, impact on the gut microbiota and effects on gastrointestinal health and disease. *Nutrients*. 2019 Aug 5;11(8):1806-1832.
53. Valentino V, Magliulo R, Farsi D, Cotter PD, et al. Fermented foods, their microbiome and its potential in boosting human health. *Microb Biotechnol*. 2024 Feb;17(2):e14428-14458.
54. Bell V, Ferrão J, Pimentel L, Pintado M, Fernandes T. One health, fermented foods, and gut microbiota. *Foods*. 2018 Dec 3;7(12):195-211.
55. Gille D, Schmid A, Walther B, Vergères G. Fermented food and non-communicable chronic diseases: A review. *Nutrients*. 2018 Apr 4;10(4):448-466.
56. Melini F, Melini V, Luziatelli F, Ficca AG, Ruzzi M. Health-promoting components in fermented foods: An up-to-date systematic review. *Nutrients*. 2019 May 27;11(5):1189-1213.
57. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014 Aug;11(8):506-14.
58. Van LY, Chen ZJ, Shah NP, El-Nezami H. Modulation of intestinal epithelial defense responses by probiotic bacteria. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2016 Dec 9;56(16):2628-41.
59. Markowiak P, Śliżewska K. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *nutrients*. 2017 Sep 15;9(9):1021-1051.
60. Maldonado Galdeano C, Cazorla SI, Lemme Dumit JM, Vélez E, Perdigón G. Beneficial effects of probiotic consumption on the immune system. *Ann Nutr Metab*. 2019;74(2):115-124.
61. Septembre-Malaterre A, Remize F, Pouchet P. Fruits and vegetables, as a source of nutritional compounds and phytochemicals: Changes in bioactive compounds during lactic fermentation. *Food Res Int*. 2018 Feb;104:86-99.

62. Delgado GTC, Tamashiro WMSC. Role of prebiotics in regulation of microbiota and prevention of obesity. *Food Res Int.* 2018 Nov;113:183-188.
63. O'Connor S, Chouinard-Castonguay S, Gagnon C, Rudkowska I. Prebiotics in the management of components of the metabolic syndrome. *Maturitas.* 2017 Oct;104:11-18
64. Redondo-Useros N, Gheorghe A, Díaz-Prieto LE, Villavisencio B, Marcos A, Nova E. Associations of probiotic fermented milk (PFM) and yogurt consumption with *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* components of the gut microbiota in healthy adults. *Nutrients.* 2019 Mar 18;11(3):651-669.
65. Silva MC, da Cruz AG, Prudencio ES. Dairy foods and positive impact on the consumer's health. *Adv Food Nutr Res.* 2019;89:95-164.
66. Hill D, Sugrue I, Arendt E, Hill C, Stanton C, Ross RP. Recent advances in microbial fermentation for dairy and health. *F1000Res.* 2017 May 26;6:751-760.
67. Kok CR, Hutkins R. Yogurt and other fermented foods as sources of health-promoting bacteria. *Nutr Rev.* 2018 Dec 1;76(Suppl 1):4-15.
68. Macori G, Cotter PD. Novel insights into the microbiology of fermented dairy foods. *Curr Opin Biotechnol.* 2018 Feb;49:172-178.
69. Fernandez MA, Panahi S, Daniel N Tremblay A, Marette A. Yogurt and cardiometabolic diseases: A critical review of potential mechanisms. *Adv Nutr.* 2017 Nov 15;8(6):812-829.
70. Pei R, Martin DA, DiMarco DM, Bolling BW. Evidence for the effects of yogurt on gut health and obesity. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017 May 24;57(8):1569-1583.
71. Rigamonti AE, Leoncini R, Casnici C, Marelli O, Col A, et al. Whey proteins reduce appetite, stimulate anorexigenic gastrointestinal peptides and improve glucometabolic homeostasis in young obese women. *Nutrients.* 2019 Jan 23;11(2):247-258.
72. Zapata RC, Singh A, Pezeshki A, Nibber T, Chelikani PK. Whey protein components - Lactalbumin and Lactoferrin - improve energy balance and metabolism. *Sci Rep.* 2017 Aug 30;7(1):9917-9931.
73. Nunes EA, Rafacho A. Implications of palmitoleic acid (palmitoleate) on glucose homeostasis, insulin resistance and diabetes. *Curr Drug Targets.* 2017;18(6):619-628.
74. Aryana KJ, Olson DW. A 100-Year Review: Yogurt and other cultured dairy products. *J Dairy Sci.* 2017 Dec;100(12):9987-10013
75. González S, Fernández-Navarro T, Arbolea S, de Los Reyes-Gavilán CG, Salazar N, et al. Fermented Dairy Foods: Impact on intestinal microbiota and health-linked biomarkers. *Front Microbiol.* 2019 May 24;10:1046-1056.
76. Mozaffarian D. Dairy foods, obesity, and metabolic health: The role of the food matrix compared with single nutrients. *Adv Nutr.* 2019 Sep 1;10(5):917S-923S.

*Yasemin Çakır-Gökkurt**Efsun Karabudak*

Giriş

Probiyotiklerin ve prebiyotiklerin daha önce kullanılan tanımları yakın zamanda gözden geçirilmiş ve güncellenmiştir. Güncellenen kavramlara göre, probiyotik, yeterli miktarlarda alındığında konakçıya sağlık yararı sağlayan canlı mikroorganizmalarken, prebiyotik ise sağlık yararı sağlayan, konakçı mikroorganizmalar tarafından seçici olarak kullanılan bir substrattır. Farklı bakteri suşları konakçının bağışıklık sistemini etkileyerek bağışıklık tepkilerini modüle edebilmektedir. Bununla birlikte, canlı mikrobiyal hücrelerin yaygın kullanımından kaynaklanan güvenlik problemleriyle ilgili ortaya çıkan endişeleri ve raf ömrü sorunlarını ortadan kaldıracabilecekleri, mikrobiyal translokasyon ve enfeksiyon risklerini azaltabilecekleri için, canlı olmayan mikroorganizmalara veya mikrobiyal hücre özütlerine olan ilgi artmaktadır. Canlı olup probiyotik özellik gösteren veya göstermeyen mikroorganizmaların fermantasyon yoluyla veya besin bileşenleri üzerindeki etkileriyle üretebilecekleri metabolitleri ve/veya hücre bileşenlerinin sağlığa etkileri konusunda artan kanıtlar bulunmaktadır. Probiyotik, prebiyotik veya sinbiyotik kategorilerine girmeyen bu probiyoaktif bileşikler ifade etmek için postbiyotik, paraprobiyotik gibi farklı terimler kullanılmaktadır. Uluslararası Probiyotik ve Prebiyotikler Bilimsel Kuruluşu (ISAPP) tarafından 2021 yılında postbiyotiklerin tanımına ilişkin yayınlanan konsensus bazı araştırmacılar tarafından kabul edilmemiş ve eleştirilmiştir. Bu nedenle bu terimlere henüz uluslararası fikir birliği ile ortak bir terminoloji kazandırılmamıştır. Bu bölümde, canlı olmayan mikrobiyal hücrelerin veya ham mikrobiyal hücre fraksiyonlarının ve metabolitlerinin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkileri hakkında bilimsel literatüre genel bir bakış sağlanması amaçlanmıştır.

Probiyotiklerden Post- ve Paraprobiyotiklerin Doğuşu

Modern probiyotik tarihi, 1900'lerin başında, Paris'teki Pasteur Enstitüsü'nde çalışan Rus bilim insanı, Nobel ödüllü Elie Metchnikoff'un öncü çalışmaları ile başlamaktadır. Metchnikoff fermantasyon sürecinden sorumlu olan mikroorganizmaların insan sağlığı üzerindeki olası etkilerini araştırmıştır. Bulgaristan kırsal halkının sağlıklı uzun yaşamlarının, yoğurt gibi fermente süt ürünlerinin düzenli tüketiminden kaynaklandığını ileri sürmüştü ve bunu *Bulgarian bacillus* (*Lactobacillus delbrueckii* subs. *bulgaricus*) ile ilişkilendirmiştir¹. Metchnikoff, laktobasillerin tüketilmesi ile bağırsak mikroflorasının olumlu yönde etkilendiğini, bozulmanın ve toksik mikrobiyal aktivitelerin

Kaynaklar

1. Gasbarrini G, Bonvicini F, Gramenzi A. Probiotics history. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50:116-119.
2. Mercenier A, Pavan S, Pot B. Probiotics as biotherapeutic agents: present knowledge and future prospects. *Curr Pharm Des*. 2003;9(2):175-191.
3. Institute of Medicine. *Manipulating host-microbe interactions: probiotic research and regulations*. Ending the War Metaphor: The Changing Agenda for Unraveling the Host-Microbe Relationship: Workshop Summary. The National Institute of Medicine (US) Forum on Microbial Threats. Washington (DC): National Academies Press (US); 2006.
4. FAO/WHO. Probiotics in food: Health and nutritional properties and guidelines for evaluation. Accessed: 01.10.2019. <http://www.fao.org/3/a-a0512e.pdf>
5. Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506.
6. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(8):491.
7. De Vrese M, Schrezenmeir. Probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Adv Biochem Eng Biotechnol* 2008;111:1-66.
8. Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(11):687-701.
9. Douglas LC, Sanders ME. Probiotics and prebiotics in dietetics practice. *J Am Diet Assoc*. 2008;108(3):510-521.
10. Umu ÖC, Rudi K, Diep DB. Modulation of the gut microbiota by prebiotic fibres and bacteriocins. *Microb Ecol Health Dis*. 2017;28(1):1348886.
11. International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics, Defining emerging 'biotics'. Accessed 01.10.2019, <https://isappscience.org/defining-emerging-biotics/>
12. Reid G. Probiotics: definition, scope and mechanisms of action. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016;30(1):17-25.
13. Aguilar-Toalá J, Garcia-Varela R, Garcia H, et al. Postbiotics: An evolving term within the functional foods field. *Trends Food Sci Technol*. 2018;75:105-114.
14. Kothari D, Patel S, Kim S-K. Probiotic supplements might not be universally-effective and safe: A review. *Biomed Pharmacother*. 2019;111:537-547.
15. Collado M, Vinderola G, Salminen S. Postbiotics: facts and open questions. A position paper on the need for a consensus definition. *Benef Microbes*. 2019;10(7):711-719.
16. Taverniti V, Guglielmetti S. The immunomodulatory properties of probiotic microorganisms beyond their viability (ghost probiotics: proposal of paraprobiotic concept). *Genes Nutr*. 2011;6(3):261.
17. de Almada CN, Almada CN, Martinez RC, et al. Paraprobiotics: evidences on their ability to modify biological responses, inactivation methods and perspectives on their application in foods. *Trends Food Sci Technol*. 2016;58:96-114.
18. Malashree L, Angadi V, Yadav S, Prabha R, et al. "Postbiotics"—One step ahead of probiotics. *Int J Current Microbiol Appl Sci*. 2019;8:2049-2053.
19. Wegh CA, Geerlings SY, Knol J, et al. Postbiotics and Their Potential Applications in Early Life Nutrition and Beyond. *Int J Mol Sci*. 2019;20(19):4673.
20. Deshpande G, Athalye-Jape G, Patole S. Para-probiotics for preterm neonates—the next frontier. *Nutrients*. 2018;10(7):871.
21. Lacroix C, Yildirim S. Fermentation technologies for the production of probiotics with high viability and functionality. *Curr Opin Biotechnol*. 2007;18(2):176-183.
22. Irvani S, Korbekandi H, Mirmohammadi SV. Technology and potential applications of probiotic encapsulation in fermented milk products. *J Food Sci Technol*. 2015;52(8):4679-4696.
23. Tripathi MK, Giri SK. Probiotic functional foods: Survival of probiotics during processing and storage. *J Funct Foods*. 2014;9:225-241.
24. Perricone M, Bevilacqua A, Altieri C, et al. Challenges for the production of probiotic fruit juices. *Beverages*. 2015;1(2):95-103.
25. EFSA Panel on Dietetic Products N, Allergies. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to live yoghurt cultures and improved lactose digestion (ID 1143, 2976) pursuant to Article 13 (1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J*. 2010;8(10):1763.
26. International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics, Dead bacteria - despite potential for benefit - are NOT probiotics. Accessed 01.10.2019, <https://isappscience.org/dead-bacteria-not-probiotics/>

27. Sánchez B, Delgado S, Blanco-Míguez A, et al. Probiotics, gut microbiota, and their influence on host health and disease. *Mol Nutr Food Res*. 2017;61(1):1600240.
28. Markowiak P, Śliżewska K. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients*. 2017;9(9):1021.
29. Guimarães JT, Balthazar CF, Scudino H, et al. High-intensity ultrasound: a novel technology for the development of probiotic and prebiotic dairy products. *Ultrason Sonochem*. 2019 Oct;57:12-21
30. Champagne CP, da Cruz AG, Daga M. Strategies to improve the functionality of probiotics in supplements and foods. *Curr Opin Food Sci*. 2018;22:160-166.
31. Lahtinen SJ. Probiotic viability-does it matter? *Microb Ecol Health Dis*. 2012;23(1):18567.
32. Ouwehand AC, Salminen SJ. The health effects of cultured milk products with viable and non-viable bacteria. *International Dairy Journal*. 1998;8(9):749-758.
33. Adams CA. The probiotic paradox: live and dead cells are biological response modifiers. *Nutr Res Rev*. 2010;23(1):37-46.
34. Akter S, Park J-H, Jung HK. Potential health-promoting benefits of paraprobiotics, inactivated probiotic cells. *Microbiol Biotechnol*. 2020
35. Ojha KS, Mason TJ, O'Donnell CP, et al. Ultrasound technology for food fermentation applications. *Ultrason Sonochem*. 2017;34:410-417.
36. Pandey KR, Naik SR, Vakil BV. Probiotics, prebiotics and synbiotics-a review. *J Food Sci Technol*. 2015;52(12):7577-7587.
37. Thorakkattu P, Khanashyam AC, Shah K, et al. Postbiotics: current trends in food and pharmaceutical industry. *Foods*. 2022;11(19):3094.
38. Yan R, Zeng X, Shen J, et al. New clues for postbiotics to improve host health: a review from the perspective of function and mechanisms. *J Sci Food Agric*. 2024.
39. Walker WA, Iyengar RS. Breast milk, microbiota, and intestinal immune homeostasis. *Pediatr Res*. 2015;77(1-2):220-228.
40. Gómez-Gallego C, Morales J, Monleón D, et al. Human breast milk NMR metabolomic profile across specific geographical locations and its association with the milk microbiota. *Nutrients*. 2018;10(10):1355.
41. Chilton S, Burton J, Reid G. Inclusion of fermented foods in food guides around the world. *Nutrients*. 2015;7(1):390-404.
42. Iraporda C, Errea A, Romanin DE, et al. Lactate and short chain fatty acids produced by microbial fermentation downregulate proinflammatory responses in intestinal epithelial cells and myeloid cells. *Immunobiology*. 2015;220(10):1161-1169.
43. Wu X, Wu Y, He L, et al. Effects of the intestinal microbial metabolite butyrate on the development of colorectal cancer. *J Cancer*. 2018;9(14):2510.
44. Gänzle MG, Haase G, Jelen P. Lactose: crystallization, hydrolysis and value-added derivatives. *International Dairy Journal*. 2008;18(7):685-694.
45. Salminen S, Collado MC, Endo A, et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(9):649-667.
46. Vinderola G, Sanders ME, Cunningham M, et al. Frequently asked questions about the ISAPP postbiotic definition. *Front Microbiol*. 2024;14:1324565.
47. International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics, Behind the publication: Understanding ISAPP's new scientific consensus definition of postbiotics Accessed 10.08.2022, <https://isappscience.org/behind-the-publication-understanding-isapps-new-scientific-consensus-definition-of-postbiotics/>
48. Vinderola G, Sanders ME, Salminen S. The Concept of Postbiotics. *Foods*. 2022;11(8):1077.
49. Aguilar-Toalá JE, Arioli S, Behare P, et al. Postbiotics—When simplification fails to clarify. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(11):825-826.
50. Salminen S, Collado MC, Endo A, et al. Reply to: Postbiotics—when simplification fails to clarify. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(11):827-828.
51. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines-Probiotics and prebiotics. 2023. Accessed: 26.04.2024 <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english>
52. Tsilingiri K, Rescigno M. Postbiotics: what else? *Benef Microbes*. 2012;4(1):101-107.
53. Piqué N, Berlanga M, Miñana-Galbis D. Health benefits of heat-killed (Tyndallized) probiotics: an overview. *Int J Mol Sci*. 2019;20(10):2534.
54. Lee MJ, Zang ZL, Choi EY, Shin HK, et al. Cytoskeleton reorganization and cytokine production of macrophages by bifidobacterial cells and cell-free extracts. *J Microbiol Biotechnol*. 2002;12(3):398-405.
55. Cross ML, Ganner A, Teibal D, et al. Patterns of cytokine induction by gram-positive and gram-negative probiotic bacteria. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2004;42(2):173-180.

56. Miettinen M, Vuopio-Varkila J, Varkila K. Production of human tumor necrosis factor alpha, interleukin-6, and interleukin-10 is induced by lactic acid bacteria. *Infection Immun.* 1996;64(12):5403-5405.
57. Haller D, Bode C, Hammes W, et al. Non-pathogenic bacteria elicit a differential cytokine response by intestinal epithelial cell/leucocyte co-cultures. *Gut.* 2000;47(1):79-87.
58. Cani PD, Depommier C, Derrien M, et al. Akkermansia muciniphila: paradigm for next-generation beneficial microorganisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022;1-13.
59. EFSA Panel on Nutrition NF, Allergens F, Turck D, et al. Safety of pasteurised Akkermansia muciniphila as a novel food pursuant to Regulation (EU) 2015/2283. *EFSA J.* 2021;19(9):e06780.
60. International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics, Pasteurized Akkermansia muciniphila as a postbiotic: EFSA approval and beyond. Accessed 15.08.2022, <https://isappscience.org/pasteurized-akkermansia-muciniphila-as-a-postbiotic-efsa-approval-and-beyond/>
61. Agostoni C, Canani RB, Fairweather-Tait S, et al. Scientific Opinion on the safety of heat-treated milk products fermented with Bacteroides xylanisolvens DSM 23964 as a novel food EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). *Efsa J.* 2015;13(1).
62. Li N, Russell WM, Douglas-Escobar M, et al. Live and heat-killed *Lactobacillus rhamnosus* GG: effects on proinflammatory and anti-inflammatory cytokines/chemokines in gastrostomy-fed infant rats. *Pediatr Res.* 2009;66(2):203.
63. Lopez M, Li N, Kataria J, et al. Live and ultraviolet-inactivated *Lactobacillus rhamnosus* GG decrease flagellin-induced interleukin-8 production in Caco-2 cells. *J Nutr.* 2008;138(11):2264-2268.
64. Zhang L, Li N, Caicedo R, et al. Live and dead *Lactobacillus rhamnosus* GG decrease tumor necrosis factor- α -induced interleukin-8 production in caco-2 cells. *J Nutr.* 2005;135(7):1752-1756.
65. Imaoka A, Shima T, Kato K, et al. Anti-inflammatory activity of probiotic *Bifidobacterium*: enhancement of IL-10 production in peripheral blood mononuclear cells from ulcerative colitis patients and inhibition of IL-8 secretion in HT-29 cells. *World J Gastroenterol.* 2008;14(16):2511.
66. Sakai Y, Tsukahara T, Bukawa W, et al. Cell preparation of *Enterococcus faecalis* strain EC-12 prevents vancomycin-resistant enterococci colonization in the cecum of newly hatched chicks. *Poul Sci.* 2006;85(2):273-277.
67. Revankar NA, Negi PS. Biotics: An emerging food supplement for health improvement in the era of immune modulation. *Nutr Clin Pract.* 2024;39(2):311-329.
68. Singh TP, Kaur G, Kapila S, et al. Antagonistic activity of *Lactobacillus reuteri* strains on the adhesion characteristics of selected pathogens. *Front Microbiol.* 2017;8:486.
69. Nataraj BH, Ali SA, Behare PV, et al. Postbiotics-parabiotics: The new horizons in microbial biotherapy and functional foods. *Microb Cell Fact.* 2020;19(1):1-22.
70. Patel RM, Myers LS, Kurundkar AR, et al. Probiotic bacteria induce maturation of intestinal claudin 3 expression and barrier function. *Am J Pathol.* 2012;180(2):626-635.
71. Djokic J, Popovic N, Brdaric E, et al. The influence of heat-killed *Enterococcus faecium* BGPAS1-3 on the tight junction protein expression and immune function in differentiated Caco-2 cells infected with *Listeria monocytogenes* ATCC 19111. *Front Microbiol.* 2019;10:412.
72. Sawada D, Sugawara T, Ishida Y, et al. Effect of continuous ingestion of a beverage prepared with *Lactobacillus gasseri* CP2305 inactivated by heat treatment on the regulation of intestinal function. *Food Res Int.* 2016;79:33-39.
73. Nakai H, Murosaki S, Yamamoto Y, et al. Safety and efficacy of using heat-killed *Lactobacillus plantarum* L-137: High-dose and long-term use effects on immune-related safety and intestinal bacterial flora. *J Immunotoxicol.* 2021;18(1):127-135.
74. Seong G, Lee S, Min YW, et al. Effect of heat-killed *Lactobacillus casei* DKG7 on a rat model of irritable bowel syndrome. *Nutrients.* 2021;13(2):568.
75. Buccigrossi V, Poeta M, Cioffi V, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG counteracts rotavirus-induced ion secretion and enterocyte damage by inhibiting oxidative stress and apoptosis through specific effects of living and postbiotic preparations. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:854989.
76. Andresen V, Gschossmann J, Layer P. Heat-inactivated *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75 (SYN-HI-001) in the treatment of irritable bowel syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(7):658-666.
77. Mehling H, Busjahn A. Non-viable *Lactobacillus reuteri* DSMZ 17648 (Pylopass™) as a new approach to *Helicobacter pylori* control in humans. *Nutrients.* 2013;5(8):3062-3073.
78. Endo A, Maeno S, Tanizawa Y, et al. Fructophilic lactic acid bacteria, a unique group of fructose-fermenting microbes. *Appl Environ Microbiol.* 2018;84(19):e01290-18.
79. Den Besten G, Van Eunen K, Groen AK, et al. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res.* 2013;54(9):2325-2340.

80. Ragavan ML, Hemalatha S. The functional roles of short chain fatty acids as postbiotics in human gut: future perspectives. *Food Sci Biotechnol.* 2024;33(2):275-285.
81. Om H, Chand U, Kushawaha PK. Postbiotics: an alternative and innovative intervention for the therapy of inflammatory bowel disease. *Microbiol Res.* 2023:127550.
82. Zhou P, Chen C, Patil S, et al. Unveiling the therapeutic symphony of probiotics, prebiotics, and postbiotics in gut-immune harmony. *Front Nutr.* 2024;11:1355542.
83. Lührs H, Gerke T, Müller J, et al. Butyrate inhibits NF- κ B activation in lamina propria macrophages of patients with ulcerative colitis. *Scand Journal Gastroenterol.* 2002;37(4):458-466.
84. Martyniak A, Medyńska-Przęczek A, Wędrychowicz A, et al. Prebiotics, probiotics, synbiotics, paraprobiotics and postbiotic compounds in IBD. *Biomolecules.* 2021;11(12):1903.
85. Hamer HM, Jonkers DM, Vanhoutvin SA, et al. Effect of butyrate enemas on inflammation and antioxidant status in the colonic mucosa of patients with ulcerative colitis in remission. *Clin Nutr.* 2010;29(6):738-744.
86. Scheppach W. Treatment of distal ulcerative colitis with short-chain fatty acid enemas a placebo-controlled trial. *Dig Dis Sci.* 1996;41(11):2254-2259.
87. Steinhart AH, Hiruki T, Brzezinski A, et al. Treatment of left-sided ulcerative colitis with butyrate enemas: a controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996;10(5):729-736.
88. Kaczmarek N, Kokot M, Makarewicz A, et al. The therapeutic potential of short-chain fatty acids enemas in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Farmacja Polska.* 2020;76(5):297-304.
89. Lee YK, Menezes JS, Umesaki Y, Mazmanian SK. Proinflammatory T-cell responses to gut microbiota promote experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2011;108(Supplement 1):4615-4622.
90. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci.* 2008;105(43):16731-16736.
91. He X, Zeng Q, Puthiyakunnon S, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG supernatant enhance neonatal resistance to systemic *Escherichia coli* K1 infection by accelerating development of intestinal defense. *Sci Rep.* 2017;7(1):43305.
92. Fernandez EM, Valenti V, Rockel C, et al. Anti-inflammatory capacity of selected lactobacilli in experimental colitis is driven by NOD2-mediated recognition of a specific peptidoglycan-derived muropeptide. *Gut.* 2011;60(8):1050-1059.
93. Shida K, Kiyoshima-Shibata J, Kaji R, et al. Peptidoglycan from lactobacilli inhibits interleukin-12 production by macrophages induced by *Lactobacillus casei* through Toll-like receptor 2-dependent and independent mechanisms. *Immunology.* 2009;128(1pt2):e858-e869.
94. Kaji R, Kiyoshima-Shibata J, Nagaoka M, et al. Bacterial teichoic acids reverse predominant IL-12 production induced by certain lactobacillus strains into predominant IL-10 production via TLR2-dependent ERK activation in macrophages. *Journal Immunol.* 2010;184(7):3505-3513.
95. Zadeh M, Khan MW, Goh YJ, et al. Induction of intestinal pro-inflammatory immune responses by lipoteichoic acid. *J Inflamm (Lond).* 2012;9(1):1-12.
96. Żółkiewicz J, Marzec A, Ruszczyński M, et al. Postbiotics—a step beyond pre-and probiotics. *Nutrients.* 2020;12(8):2189.
97. Sarno M, Lania G, Cuomo M, et al. *Lactobacillus paracasei* CBA L74 interferes with gliadin peptides entrance in Caco-2 cells. *Int J Food Sci Nutr.* 2014;65(8):953-959.
98. Tomasik P, Tomasik P. Probiotics, non-dairy prebiotics and postbiotics in nutrition. *Applied Sciences.* 2020;10(4):1470.
99. Conte M, Porpora M, Nigro F, et al. Pro-pre and postbiotic in celiac disease. *Applied Sciences.* 2021;11(17):8185.
100. Sepehri S, Kotlowski R, Bernstein CN, et al. Microbial diversity of inflamed and noninflamed gut biopsy tissues in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13(6):675-683.
101. Dobson A, Cotter PD, Ross RP, et al. Bacteriocin production: a probiotic trait? *Appl Environ Microbiol.* 2012;78(1):1-6.
102. Fanning S, Hall LJ, Cronin M, et al. Bifidobacterial surface-exopolysaccharide facilitates commensal-host interaction through immune modulation and pathogen protection. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109(6):2108-2113.
103. Abbasi A, Rad AH, Ghasempour Z, et al. The biological activities of postbiotics in gastrointestinal disorders. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2022;62(22):5983-6004.
104. Schlee M, Wehkamp J, Altenhoefer A, et al. Induction of human β -defensin 2 by the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is mediated through flagellin. *Infect Immun.* 2007;75(5):2399-2407.
105. Dykstra NS, Hyde L, Adawi D, et al. Pulse probiotic administration induces repeated small intestinal Muc3 expression in rats. *Pediat Res.* 2011;69(3):206.
106. Mack DR, Michail S, Wei S, et al. Probiotics inhibit enteropathogenic *E. coli* adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression. *Am J Physiol.* 1999;276(4):G941-G950.
107. Wang Y, Liu Y, Sidhu A, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG culture supernatant ameliorates acute alcohol-induced intestinal permeability and liver injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012;303(1):G32-G41.

108. Zhou X, Zhang K, Qi W, et al. Exopolysaccharides from *Lactobacillus plantarum* NCU116 enhances colonic mucosal homeostasis by controlling epithelial cell differentiation and c-Jun/Muc2 signaling. *J Agric Food Chem.* 2019;67(35):9831-9839.
109. Rad AH, Aghebati-Maleki L, Kafil HS, et al. Postbiotics, as dynamic biomolecules, and their promising role in promoting food safety. *Biointerface Res Appl Chem.* 2021;11(6):14529-14544.
110. Chen Y, Zhang M, Ren F. A role of exopolysaccharide produced by *Streptococcus thermophilus* in the intestinal inflammation and mucosal barrier in Caco-2 monolayer and dextran sulphate sodium-induced experimental murine colitis. *Molecules.* 2019;24(3):513.
111. Gao J, Li Y, Wan Y, et al. A novel postbiotic from *Lactobacillus rhamnosus* GG with a beneficial effect on intestinal barrier function. *Front Microbiol.* 2019;10:446870.
112. Segawa S, Fujiya M, Konishi H, et al. Probiotic-derived polyphosphate enhances the epithelial barrier function and maintains intestinal homeostasis through integrin-p38 MAPK pathway. *PLoS One.* 2011;6(8):e23278.
113. Yan F, Cao H, Cover TL, et al. Colon-specific delivery of a probiotic-derived soluble protein ameliorates intestinal inflammation in mice through an EGFR-dependent mechanism. *J Clin Invest.* 2011;121(6):2242-2253.
114. Pagnini C, Saeed R, Bamiás G, et al. Probiotics promote gut health through stimulation of epithelial innate immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(1):454-459.
115. Ńahui Palomino RA, Vanpouille C, Costantini PE, et al. Microbiota-host communications: Bacterial extracellular vesicles as a common language. *PLoS Pathog.* 2021;17(5):e1009508.
116. International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics, Bacterial vesicles: Emerging potential postbiotics. Accessed 20.08.2022, <https://isappscience.org/bacterial-vesicles-emerging-potential-postbiotics/>
117. Cui Y, Qi S, Zhang W, et al. *Lactobacillus reuteri* ZJ617 Culture Supernatant Attenuates Acute Liver Injury Induced in Mice by Lipopolysaccharide. *J Nutr.* 2019;
118. Kaci G, Lakhdari O, Doré J, et al. Inhibition of the NF- κ B pathway in human intestinal epithelial cells by commensal *Streptococcus salivarius*. *Appl Environ Microbiol.* 2011;77(13):4681-4684.
119. von Schillde M-A, Hörmannspurger G, Weiher M, et al. Lactocepin secreted by *Lactobacillus* exerts anti-inflammatory effects by selectively degrading proinflammatory chemokines. *Cell Host Microbe.* 2012;11(4):387-396.
120. Mazmanian SK, Round JL, Kasper DL. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. *Nature.* 2008;453(7195):620.
121. Konstantinov SR, Smidt H, de Vos WM, et al. S layer protein A of *Lactobacillus acidophilus* NCFM regulates immature dendritic cell and T cell functions. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(49):19474-19479.
122. Canonici A, Siret C, Pellegrino E, et al. *Saccharomyces boulardii* improves intestinal cell restitution through activation of the $\alpha 2\beta 1$ integrin collagen receptor. *PloS One.* 2011;6(3):e18427.
123. Zhao X, Liu S, Li S, et al. Unlocking the power of postbiotics: A revolutionary approach to nutrition for humans and animals. *Cell Metab.* 2024;36(4):725-744.
124. Kvakova M, Kamlarova A, Stofilova J, et al. Probiotics and postbiotics in colorectal cancer: Prevention and complementary therapy. *World J Gastroenterol.* 2022;28(27):3370.
125. Fong W, Li Q, Yu J. Gut microbiota modulation: a novel strategy for prevention and treatment of colorectal cancer. *Oncogene.* 2020;39(26):4925-4943.
126. Xie W, Zhong Y-S, Li X-J, et al. Postbiotics in colorectal cancer: intervention mechanisms and perspectives. *Frontiers Microbiol.* 2024;15:1360225.
127. Malagón-Rojas JN, Mantziari A, Salminen S, et al. Postbiotics for preventing and treating common infectious diseases in children: a systematic review. *Nutrients.* 2020;12(2):389.
128. Sharieff W, Bhutta Z, Schauer C, et al. Micronutrients (including zinc) reduce diarrhoea in children: the Pakistan Sprinkles Diarrhoea Study. *Arch Dis Child.* 2006;91(7):573-579.
129. Łukasik J, Salminen S, Szajewska H. Rapid review shows that probiotics and fermented infant formulas do not cause d-lactic acidosis in healthy children. *Acta Paediatr.* 2018;107(8):1322-1326.
130. Sabahi S, Homayouni Rad A, Aghebati-Maleki L, et al. Postbiotics as the new frontier in food and pharmaceutical research. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2023;63(26):8375-8402.
131. Liang B, Xing D. The current and future perspectives of postbiotics. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2023;15(6):1626-1643.

BÖLÜM C8

GIDA KATKI MADDELERİ VE BAĞIRSAK MİKROBİYOTASINA ETKİLERİ

Duygu Ağagündüz

Giriş

Türk Gıda Kodeksi'ne göre gıda katkı maddeleri; “besleyici değeri olsun veya olmasın, tek başına gıda olarak tüketilmeyen ve gıdanın karakteristik bileşeni olarak kullanılmayan, teknolojik bir amaç doğrultusunda üretim, muamele, işleme, hazırlama, ambalajlama, taşıma veya depolama aşamalarında gıdaya ilave edilmesi sonucu kendisinin ya da yan ürünlerinin, doğrudan ya da dolaylı olarak o gıdanın bileşeni olması beklenen maddeleri” ifade etmektedir¹. Bu tanımlama gıda kalitesini sürdürmek veya artırmak amaçlı eklenen gıdaları veya gıda kontaminasyonlarını kapsamamaktadır.

Modern dünyada gıda sanayiinde gıda katkı maddelerinin kullanımı kaçınılmazdır. Ülkemizde ve Avrupa Birliği (AB)'nde yaklaşık 300 civarında gıda katkı maddesinin çeşitli gıdalarda değişen miktarlarda kullanılmasına izin verilmektedir². Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde Gıda ve İlaç Dairesi (FDA)'nın kullanımına onay verdiği gıda katkı maddesi sayısı ise yaklaşık 3000'dir³. Gıdalarda en yaygın kullanılan gıda katkı maddeleri; antioksidanlar, renklendiriciler, emülsifiyerler, stabilize edici maddeler, jelleştiriciler, koruyucular ve tatlandırıcılardır⁴.

Gıda katkı maddelerinin kullanımlarına ilişkin ulusal ve uluslararası boyutta düzenlemeler bulunmaktadır. Ancak güvenilirlikleri her zaman sorgulanan bir konu olmuştur⁵. Modern dünyada gıda katkı maddelerinin tüketimi arttıkça, alerjik reaksiyonlar, astım, migren, gastrointestinal sistem semptomları, çocuklarda hiperaktivite ve dikkat eksikliği vb. sağlık problemleri de artış göstermeye başlamıştır^{6,7}. Son zamanlarda ise bağırsak mikrobiyotasına ve bununla ilişkili sağlık etkileri ilgi çekmeye ve önem kazanmaya başlamıştır.

İnsan, %10 insan ve %90 mikrobiyal hücrelerin birleşiminden oluşan bir süperorganizmadır. İnsan ve mikrobiyal genomların metabolizmaları ve varlıklarını sürdürebilme özellikleri ayrılamaz şekilde birbirlerine karışmıştır⁸. Bağırsak mikrobiyotasındaki temel bakteri grupları *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia* ve *Actinobacteria*'dir. Sayıca en baskın olarak bulunan bakteri grupları ise gram pozitif *Firmicutes* ve gram negatif *Bacteroidetes* gruplarıdır⁹. Diyetel faktörler; probiyotikler, prebiyotikler, sinbiyotikler, antibiyotikler; stress, yaş, fiziksel aktivite durumu ve iklimsel faktörler gibi diyetel olmayan bazı faktörler bağırsak mikrobiyotası dengesine ve çeşitliliğine etki edebilmektedir¹⁰.

Bağırsak mikrobiyotası ve konakçı arasındaki etkileşim insan sağlığı için önemli bir rol oynamaktadır. Birçok hastalığın etiopatogenezinde; disbiyoz, bağırsak mikrobiyotasındaki olumsuz

kadar stabilizörler maddelerin bağırsak mikrobiyotasına olan etkileri, üzerine çok yoğunlaşılacak konular arasında yer almamıştır.

Diğer Katkı Maddeleri

Literatürde bağırsak mikrobiyotası ile işkili olarak aroma verici maddeler ile topaklamayı önleyici maddelere ait bazı araştırmalar da yer almaktadır^{72, 73}.

Aroma verici maddelerden özellikle monosodyum glutamate (MSG) (%3) ile 30 gün boyunca beslenen hayvan modellerinde bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliği değiştiği, gastrointestinal yolda daha çok enerji hasadına neden olan mikrobiyal popülasyonların kolonizasyonlarını artırdığı bildirilmiştir. Bu da MSG ile obezite arasındaki olası ilişkiye dayanak oluşturmuştur⁷².

Topaklanmayı önleyici maddelerden de bentonitin ise hayvan modelinde mikroorganizma popülasyonunun zenginliğini ve çeşitliliğini olumsuz olarak etkilemediği hatta bazı potansiyel patojenik bakterilerin sayısını azatabileceği yönünde bilgiler vardır⁷³.

Sonuç ve Öneriler

Modern dünyada, işlenmiş gıdaların ve Batı tarzı diyetlerin tüketimlerinin bu kadar yaygınlaştığı bir çağda gıda katkı maddelerinin göz ardı edilmesi mümkün değildir. Gıda katkı maddelerinin olası sağlık etkilerinin yanında bağırsak mikrobiyotasını da etkileri bulunmaktadır. Bu etkilerini beyin bağırsak aksında sıklıkla nöroendokrin, metabolik ve genomik yollarla gerçekleştirebilmektedirler. Bir genelleme olarak gıda katkı maddelerin özellikle de sentetik olanlarının büyük otoriter kuruluşlar tarafından güvenli kabul edilmelerine rağmen bağırsak mikrobiyotasında olumsuz yapı ve metabolik değişikliklerine neden olduğu, stress ve inflamasyon oluşturabildiği söylenebilir. Ancak tam tersine bağırsak mikrobiyotasının yapı ve çeşitliliği ile metabolizmasını olumlu etkileyebilen prebiyotik işlev gösteren doğal ve sentetik gıda katkı maddeleri de bulunmaktadır. Bu hususta; gıda sanayiinde ürünün reolojik, duysal ve teknolojik süreçleri göz önünde bulundurularak bağırsak mikrobiyotasını olumsuz etkileyenlerin daha az tercih edilmesinde ve/veya olumsuz etkilerin düzenlenmesini/azaltılmasını sağlayacak bir beslenme tarzının benimsenmesinde fayda olacağı düşünülmektedir. Yapay/sentetik katkı maddelerinin yerine doğal olan gıda katkı maddelerinin tercih edilmesi ancak bu hususta da doğal olsalar bile kullanılan doza dikkat edilmesi önemlidir. Ayrıca gıda katkı maddelerinin bağırsak mikrobiyotası üzerine etkileri çoğunlukla hayvan modellerinde değerlendirildiği için insanlar üzerinde yapılan geniş kapsamlı daha çok araştırmaya ihtiyaç bulunmaktadır. Ayrıca büyük otoriter kuruluşların gıda katkı maddelerinin güvenilirliklerini araştırırken bağırsak mikrobiyotasına olan etkilerinin de göz önünde bulundurulmasında fayda olacağı düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. TC. Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı, Türk Gıda Kodeksi Yönetmeliği. Resmi Gazete: 30 Haziran 2013.- 28693. Erişim: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2013/06/20130630-4.htm> Erişim tarihi: 15 Ekim 2019.
2. Eroğlu Eİ, Ayaz A. Gıda katkı maddelerinin sağlık üzerine etkileri: Risk değerlendirme. *Beslenme ve Diyet Dergisi*. 2018;46(3):311-319.
3. Boğa A, Binokay S. Gıda katkı maddeleri ve sağlığımıza etkileri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2010;19(3):141-154.
4. EFSA. Available at: Food additives. <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/food-additives> Accessed on November 28, 2019
5. Gültekin F, Oner ME, Savas HB, Dogan B. Food additives and microbiota. *Northern Clinics of İstanbul*. 2019. doi: 10.14744/nci.2019.92499.

6. Tuormaa TE. The adverse effects of food additives on health: a review of the literature with a special emphasis on childhood hyperactivity. *Journal of Orthomolecular Medicine*. 1994;9:225-225.
7. Karatepe TU, Ekerbiçer HÇ. Gıda katkı maddeleri. *Sakarya Tıp Dergisi*. 2017;7(4):164-167.
8. Yıldırım AE, Altun R. Obezite ve Mikrobiyota. *Güncel Gastroenteroloji*. 2014;106-111.
- 9. Walker AW, Ince J, Duncan SH, et al. Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *The ISME journal*. 2011;5(2):220.
10. Roca-Saavedra P, Mendez-Vilabrille V, Miranda JM, et al. Food additives, contaminants and other minor components: effects on human gut microbiota—a review. *Journal of physiology and biochemistry*. 2018;74(1):69-83.
11. Pinget G, Tan J, Janac B, et al. Impact of the food additive titanium dioxide (E171) on gut microbiota-host interaction. *Frontiers in Nutrition*. 2019;6:57.
12. Özdemir A, Demirel ZB. Beslenme ve mikrobiyota ilişkisi. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*. 2017;1:25-33.
13. WHO. Food Additives. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/food-additives> Accessed on November 29, 2019.
14. FSA. Approved additives and E numbers. Available at: <https://www.food.gov.uk/business-guidance/approved-additives-and-e-numbers>. Accessed on November 30, 2019
15. Arı A. Katkı maddelerinin mikrobiyota üzerine etkisi. *Türkiye Klinikleri Immunology Allergy-Special Topics*. 2018;11(2):69-69.
16. Viennois E, Merlin D, Gewirtz AT, Chassaing B. Dietary emulsifier-induced low-grade inflammation promotes colon carcinogenesis. *Cancer research*. 2017;77(1):27-40.
17. Chassaing B, Van de Wiele T, De Bodt J, et al. Dietary emulsifiers directly alter human microbiota composition and gene expression ex vivo potentiating intestinal inflammation. *Gut*. 2017;66(8):1414-1427.
18. Laudisi F, Stolfi C, Monteleone G. Impact of food additives on gut homeostasis. *Nutrients*. 2019;11(10).
19. Lenhart A, Chey WD. A Systematic Review of the Effects of Polyols on Gastrointestinal Health and Irritable Bowel Syndrome. *Advances in nutrition (Bethesda, Md)*. 2017;8(4):587-596.
20. Karaali A, Özçelik B. Gıda katkısı olarak doğal ve sentetik boyalar. *GIDA*. 1993;18(6):389-396.
21. Büyükdere Y, Ayaz A. Gıdalarda kullanılan renklendiricilerin sağlık yönü: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu. *Beslenme ve Diyet Dergisi*. 2016;44(2):169-177.
22. Amchova P, Kotolova H, Ruda-Kucerova J. Health safety issues of synthetic food colorants. *Regulatory toxicology and pharmacology: RTP*. 2015;73(3):914-922.
23. Feng J, Cerniglia CE, Chen H. Toxicological significance of azo dye metabolism by human intestinal microbiota. *Frontiers in bioscience (Elite edition)*. 2012;4:568: 568-586.
24. Misal SA, Gawai KR. Azoreductase: a key player of xenobiotic metabolism. *Bioresources and Bioprocessing*. 2018;5(1):1-9.
25. Xu H, Heinze TM, Chen S, et al.. Anaerobic metabolism of 1-amino-2-naphthol-based azo dyes (Sudan dyes) by human intestinal microflora. *Appl Environ Microbiol*. 2007;73(23):7759-7762.
26. Mercier-Bonin M, Despax B, Raynaud P, et al. Mucus and microbiota as emerging players in gut nanotoxicology: The example of dietary silver and titanium dioxide nanoparticles. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2018;58(6):1023-1032.
27. Önenç SS, Açıkgöz Z. Aromatik bitkilerin hayvansal ürünlerde antioksidan etkileri. *Hayvansal Üretim*. 2005;46(1):50-55.
28. Anand S, Sati N. Artificial preservatives and their harmful effects: looking toward nature for safer alternatives. *International journal of pharmaceutical sciences and research*. 2013;4(7):2496.
29. Irwin SV, Fisher P, Graham E, et al. Sulfites inhibit the growth of four species of beneficial gut bacteria at concentrations regarded as safe for food. *PLoS one*. 2017;12(10):e0186629.
30. Hrnčirova L, Machova V, Trckova E, et al. Food Preservatives Induce Proteobacteria Dysbiosis in Human-Microbiota Associated Nod2-Deficient Mice. *Microorganisms*. 2019;7(10):383. doi: 10.3390/microorganisms7100383.
31. Hrnčirova L, Hudcovic T, Sukova E, et al. Human gut microbes are susceptible to antimicrobial food additives in vitro. *Folia microbiologica*. 2019:1-12.
32. Hrnčirova L, Hudcovic T, Sukova E, et al. Human gut microbes are susceptible to antimicrobial food additives in vitro. *Folia Microbiol (Praha)*. 2019;64(4):497-508.

33. Altuntaş EG, Ayhan K. Süt ve süt ürünlerinde bakteriyosinlerin kullanımı. *Pamukkale Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi*. 2010;16(1):113-120.
34. Jia Z, Chen A, Bao F, et al. Effect of nisin on microbiome-brain-gut axis neurochemicals by *Escherichia coli*-induced diarrhea in mice. *Microbial pathogenesis*. 2018;119:65-71.
35. Shen J, Liu Z, Chen Y, Lv P, et al. Effects of nisin on in vitro fermentation, methanogenesis and functional microbial populations of the rumen. *Wei sheng wu xue bao = Acta microbiologica Sinica*. 2016;56(8):1348-1357.
36. Salminen S, Salminen E, Bridges J, et al. The effects of sorbitol on the gastrointestinal microflora in rats. *Zeitschrift für Ernährungswissenschaft*. 1986;25(2):91-95.
37. Conning D, Phillips J. Comparative metabolism of BHA, BHT and other phenolic antioxidants and its toxicological relevance. *Food and Chemical Toxicology*. 1986;24(10-11):1145-1148.
38. JECFA. Butylated hydroxyanisole (BHA) Available at: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v15je04.htm> Accessed on November 29, 2019.
39. Çimen MBY. Flavonoidler ve antioksidan özellikleri. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 1999;19(5):296-304.
40. Shahidi F. *Natural antioxidants: chemistry, health effects, and applications*. The American Oil Chemists Society; 1997.
41. Zhao R, Long X, Yang J, et al. Pomegranate peel polyphenols reduce chronic low-grade inflammatory responses by modulating gut microbiota and decreasing colonic tissue damage in rats fed a high-fat diet. *Food & function*. 2019. doi: 10.1039/c9fo02077b. [Epub ahead of print].
42. Gomes A, Oudot C, Macià A, et al. Berry-enriched diet in salt-sensitive hypertensive rats: Metabolic fate of (Poly) phenols and the role of gut microbiota. *Nutrients*. 2019;11(11):2634.
43. Sylvestsky AC, Rother KI. Trends in the consumption of low-calorie sweeteners. *Physiology & behavior*. 2016;164(Pt B):446-450.
44. Kızılaslan N. The relationship between sweeteners and metabolic diseases. *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology*. 2017;5(2):191-198.
45. İşgören A, Sungur S. Tatlandırıcılar. *Lectio Scientific*.3(1):19-33.
46. Suez J, Korem T, Zeevi D, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature*. 2014;514(7521):181-186.
47. Roca-Saavedra P, Mendez-Vilabrille V, Miranda JM, et al. Food additives and contaminants: Effects on human gut microbiota—A review. *Preprints.org*; 2016.
48. Abou-Donia MB, El-Masry EM, Abdel-Rahman AA, et al. Splenda alters gut microflora and increases intestinal p-glycoprotein and cytochrome p-450 in male rats. *Journal of toxicology and environmental health Part A*. 2008;71(21):1415-1429.
49. Palmnas MS, Cowan TE, Bomhof MR, et al. Low-dose aspartame consumption differentially affects gut microbiota-host metabolic interactions in the diet-induced obese rat. *PLoS One*. 2014;9(10):e109841.
50. Palmnäs MS, Cowan TE, Bomhof MR, et al. Low-dose aspartame consumption differentially affects gut microbiota-host metabolic interactions in the diet-induced obese rat. *PloS one*. 2014;9(10):e109841.
51. Gültekin F, Öner ME, Savaş HB, Doğan B. Tatlandırıcılar, glikoz intoleransı ve mikrobiyota. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*. 2017;1:34-38.
52. Ruiz-Ojeda FJ, Plaza-Díaz J, Sáez-Lara MJ, et al. Effects of sweeteners on the gut microbiota: a review of experimental studies and clinical trials. *Advances in Nutrition*. 2019;10(suppl_1):S31-S48.
53. Beards E, Tuohy K, Gibson G. A human volunteer study to assess the impact of confectionery sweeteners on the gut microbiota composition. *The British journal of nutrition*. 2010;104(5):701-708.
54. Salminen S, Salminen E, Koivistoinen P, et al. Gut microflora interactions with xylitol in the mouse, rat and man. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*. 1985;23(11):985-990.
55. Grembecka M. Sugar alcohols—their role in the modern world of sweeteners: a review. *European Food Research and Technology*. 2015;241(1):1-14.
56. Tansı LS, Gedik S. Çukurova koşullarında bitki yoğunluğu ve bitki yaşının şeker otu (*Stevia rebaudiana* Bertoni)'nın verimine etkisi. *Iğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*.7(3):285-292.
57. Gardana C, Simonetti P, Canzi E, et al. Metabolism of stevioside and rebaudioside A from *Stevia rebaudiana* extracts by human microflora. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2003;51(22):6618-6622.

58. Sanches Lopes SM, Francisco MG, Higashi B, et al. Chemical characterization and prebiotic activity of fructo-oligosaccharides from *Stevia rebaudiana* (Bertoni) roots and in vitro adventitious root cultures. *Carbohydrate polymers*. 2016;152:718-725.
59. Vo TD, Lynch BS, Roberts A. Dietary exposures to common emulsifiers and their impact on the gut microbiota: Is there a cause for concern? *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2019;18(1):31-47.
60. Chassaing B, Koren O, Goodrich JK, et al. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature*. 2015;519(7541):92.
61. Csáki KF. Synthetic surfactant food additives can cause intestinal barrier dysfunction. *Medical hypotheses*. 2011;76(5):676-681.
62. Shang Q, Jiang H, Cai C, et al. Gut microbiota fermentation of marine polysaccharides and its effects on intestinal ecology: An overview. *Carbohydrate polymers*. 2018;179:173-185.
63. Martino JV, Van Limbergen J, Cahill LE. The Role of Carrageenan and carboxymethylcellulose in the development of intestinal inflammation. *Frontiers in pediatrics*. 2017;5:96.
64. Jiang T, Gao X, Wu C, et al. Apple-derived pectin modulates gut microbiota, improves gut barrier function, and attenuates metabolic endotoxemia in rats with diet-induced obesity. *Nutrients*. 2016;8(3):126.
65. Jie Z, Bang-Yao L, Ming-Jie X, et al. Studies on the effects of polydextrose intake on physiologic functions in Chinese people. *The American journal of clinical nutrition*. 2000;72(6):1503-1509.
66. Li M, Li G, Shang Q, et al. In vitro fermentation of alginate and its derivatives by human gut microbiota. *Anaerobe*. 2016;39:19-25.
67. Thymann T, Möller HK, Stoll B, et al. Carbohydrate maldigestion induces necrotizing enterocolitis in preterm pigs. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2009;297(6):G1115-G1125.
68. Nickerson KP, McDonald C. Crohn's disease-associated adherent-invasive *Escherichia coli* adhesion is enhanced by exposure to the ubiquitous dietary polysaccharide maltodextrin. *PLoS one*. 2012;7(12):e52132.
69. Laudisi F, Di Fusco D, Dinallo V, et al. The food additive maltodextrin promotes endoplasmic reticulum stress-driven mucus depletion and exacerbates intestinal inflammation. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*. 2019;7(2):457-473.
70. Ağagündüz D, Karabudak E. Gamlar: Besin alımı üzerine etkileri. *Beslenme ve Diyet Dergisi*. 2017;45(2):171-177.
71. Edwards C. Gums: Dietary Importance. *Encyclopedia of Food and Health*. Oxford: Academic Press; 2016:278-282.
72. Feng ZM, Li TJ, Wu L, et al. Monosodium l-glutamate and dietary fat differently modify the composition of the intestinal microbiota in growing pigs. *Obesity facts*. 2015;8(2):87-100.
73. Prasai TP, Walsh KB, Bhattarai SP, et al. Biochar, bentonite and zeolite supplemented feeding of layer chickens alters intestinal microbiota and reduces campylobacter load. *PLoS One*. 2016;11(4):e0154061.

BÖLÜM C9

BAĞIRSAK GEÇİRGENLİĞİNDE SEBEP VE TEDAVİ OLARAK BESLENME

Rana Nagihan Akder

Özge Küçükerdönmez

Uzun yıllar boyunca gastrointestinal sistemin görevinin besin öğelerinin sindirimi ve emilimi ile elektrolit/su homeostazının sağlanması ile sınırlı olduğu düşünülmüştür. Gelişen teknoloji ile yapılan çalışmaların artırılması sonucunda, gastrointestinal sistemin bir bariyer mekanizması aracılığıyla moleküllerin çevre ve konakçı arasındaki alışverişini düzenleme becerisine sahip olduğu da gösterilmiştir¹. Bu bölümde bağırsak bariyer mekanizması, bağırsak geçirgenliği ve bu terimlerin beslenme ile ilişkisi güncel literatür eşliğinde anlatılmaya çalışılmıştır.

Bağırsak Bariyerinin Yapısı

Gastrointestinal sistem 200 m²'den daha geniş yüzeyi ile besin ve besinlerdeki mikroorganizmalarla sürekli etkileşim hâlinindedir^{2,3}. Dış ortam ile en sık etkileşim hâlinde olan sistemlerin başında gelen gastrointestinal sistem, alt özofagus sfinkterinden anüse kadar vücudun içini dış ortamdan ayıran hücre katmanına sahiptir^{2,4}. Bağırsak lümeninde epitel bariyeri geçerek mukozaya iltihabına neden olabilecek çok çeşitli çevresel faktör bulunması sebebiyle bu ayırma fonksiyonu büyük önem taşımaktadır⁴. Bu katman ayırma fonksiyonunun yanı sıra besinlerin emilimini düzenleyen, su ve elektrolit kaybını önleyen, yerleşik mikrobiyotaya ile bağırsak bağışıklık sistemi arasındaki etkileşimlere de izin veren kompleks bir yapıdır^{2,5}. Mikrobiyotaya, mukus tabakası, doğal ve adaptif bağışıklık hücreleri, vasküler/lenfatik/endokrin/nöroenterik/enzimatik sistemden oluşan bu kompleks yapıya "bağırsak bariyeri" denilmektedir².

Bağırsak bariyeri (Bk. Şekil 1), hücresel ve ekstraselüler kısımdan oluşmaktadır. Hücresel kısım epitel hücreleri ve bu hücrelerin altında yer alan lamina propriayı kapsamaktadır. Hücresel kısım 5 farklı hücre tipini içermektedir: Kök hücre, mukus salgısı yapan goblet hücreleri, antimikrobiyal peptit (AMP) üreten Paneth hücreleri, emilim sağlayan enterositler (tüm hücrelerin yaklaşık %80'i), hormon salgılayan enteroendokrin hücreleri. İntestinal epitel hücrelerinin görevleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Lamina propria ise dendritik hücreleri, intraepitelyal dendritik hücreleri, makrofajları, intraepitelyal lenfositleri, T düzenleyici hücreleri, TCD4+ lenfositleri, B lenfositleri ve plazma hücrelerini içermektedir⁶⁻⁹.

Ekstraselüler alan dış faktörlere karşı ilk savunma mekanizması olarak görev alır. Goblet hücreleri tarafından üretilen mukus tabakası, Paneth hücreleri tarafından salgılanan AMP'ler ve plazma hücreleri tarafından salınan sekretuvar IgA dimerleri bu kısımda yer almaktadır^{6,7}. Mukus tabakası

probiyotiklerin birlikte yer aldığı sinbiyotiklerin kullanımının da bağırsak geçirgenliğine olumlu etkide bulunabileceği belirtilmektedir⁷⁵.

Prebiyotik, probiyotik ya da sinbiyotik kullanımı günümüzde hâlâ tam olarak açıklanabilmiş değildir. Daha uzun süreli, farklı preparatlar kullanarak yürütülen, planlaması iyi yapılmış insan klinik çalışmalarına ihtiyaç vardır⁷⁵.

Polifenoller

Diyetsel polifenoller meyve, sebze, tahıl, çay, kahve ve şarapta bulunan doğal bileşiklerdir. Polifenoller, hidroksile edilmiş fenil kısımları ile karakterize edilen önemli biyoaktif bileşiklerdir³⁹. Bağırsak geçirgenliğinin azalmasını sağladığı düşünülen polifenoller Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. Bazı Polifenollerün Bağırsak Geçirgenliğine Etkisi

Polifenol	Bağırsak Geçirgenliğine Etkisi
Kurkumin ¹⁴	İnflamasyon ve immün sistem üzerine olumlu etkilerinden dolayı bağırsak geçirgenliğinde de etkili olabilir. TJ proteinlerinin üretimini artırır. Dolaşımdaki lipopolisakkarit miktarını azaltmaya yardımcı olur.
Quersetin ⁷⁶	Klaudin-4'lerin artışını sağlar. ZO-2, okludin ve klaudin-1'in bir araya gelmesinde etkilidir.
Kaempferol ⁷	ZO-1, ZO-2, okludin, klaudin-1, klaudin-3 ve klaudin-4'ün sitoskeletal birleşmesini sağlar. TJ proteinlerinin salınımdaki artışa bağlı olarak transepitelyal elektrik direncini yükseltir.
Genistein ⁷	Bariyer bütünlüğünü asetaldehid ve oksidatif strese karşı koruyan okludin/ZO-1 kompleksinin dağılımını ve kompleksin ayrışmasını düzenler.

Kaynaklar

1. Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiological reviews*. 2011;91(1):151-175.
2. Graziani C, Talocco C, De Sire R, et al. Intestinal permeability in physiological and pathological conditions: major determinants and assessment modalities. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2019;23(2):795-810.
3. Zhou Z, Zhong W. Targeting the gut barrier for the treatment of alcoholic liver disease. *Liver research*. 2017;1(4):197-207.
4. Arrieta M-C, Bistriz L, Meddings J. Alterations in intestinal permeability. *Gut*. 2006;55(10):1512-1520.
5. Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, et al. Intestinal permeability-a new target for disease prevention and therapy. *BMC gastroenterology*. 2014;14(1):189.
6. Cennet Ö. *Besinler ve Gastrointestinal Sistem Salgılarının Deneysel Sıçan Modelinde İntestinal Bütünlük Üzerine Etkileri*: Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2018.
7. De Santis S, Cavalcanti E, Mastronardi M, Jirillo E, Chieppa M. Nutritional keys for intestinal barrier modulation. *Frontiers in immunology*. 2015;6:612.
8. Anastasilakis CD, Ioannidis O, Gkiomisi AI, Botsios D. Artificial nutrition and intestinal mucosal barrier functionality. *Digestion*. 2013;88(3):193-208.
9. Julio-Pieper M, Bravo J. Intestinal barrier and behavior. *International review of neurobiology*. Vol 131: Elsevier; 2016:127-141.

10. Zhu R, Ma X-c. Role of metabolic changes of mucosal layer in the intestinal barrier dysfunction following trauma/hemorrhagic shock. *Pathology-Research and Practice*. 2018;214(11):1879-1884.
11. Mu Q, Kirby J, Reilly CM, Luo XM. Leaky gut as a danger signal for autoimmune diseases. *Frontiers in immunology*. 2017;8:598.
12. Lodemann U. Effects of probiotics on intestinal transport and epithelial barrier function. *Bioactive foods in promoting health*: Elsevier; 2010:303-333.
13. Groschwitz KR, Hogan SP. Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2009;124(1):3-20.
14. Ghosh SS, He H, Wang J, Gehr TW, Ghosh S. Curcumin-mediated regulation of intestinal barrier function: the mechanism underlying its beneficial effects. *Tissue barriers*. 2018;6(1):e1425085.
15. Demirpençe Ö, Gündüz Ş, Yıldırım M. An Important Member of Tight Junctions: Claudins. *JOURNAL OF CLINICAL AND ANALYTICAL MEDICINE*. 2015;6:583-586.
16. El Asmar R, Panigrahi P, Bamford P, et al. Host-dependent zonulin secretion causes the impairment of the small intestine barrier function after bacterial exposure. *Gastroenterology*. 2002;123(5):1607-1615.
17. Artursson P, Palm K, Luthman K. Caco-2 monolayers in experimental and theoretical predictions of drug transport. *Advanced drug delivery reviews*. 2001;46(1-3):27-43.
18. Abbasi S, Khani H, Gholivand MB, Naghipour A, Farmany A, Abbasi F. A kinetic method for the determination of thiourea by its catalytic effect in micellar media. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2009;72(2):327-331.
19. Camara-Lemarroy CR, Metz L, Meddings JB, Sharkey KA, Wee Yong V. The intestinal barrier in multiple sclerosis: implications for pathophysiology and therapeutics. *Brain*. 2018;141(7):1900-1916.
20. Ersöz Alan B, Gülerman F. Otizm Spektrum Bozukluğunda Bağırsak Mikrobiyotasının Rolü. *Turkish Journal of Psychiatry*. 2019;30(3).
21. Moreira APB, Texeira TFS, Ferreira AB, Peluzio MdCG, Alfenas RdCG. Influence of a high-fat diet on gut microbiota, intestinal permeability and metabolic endotoxaemia. *British Journal of Nutrition*. 2012;108(5):801-809.
22. Alphan ET, Yılmaz N. Endokanabinoid sistemin, enerji metabolizması ve obeziteye etkisi. *Marmara Medical Journal*. 2007;20(3):202-214.
23. Teixeira TF, Collado MC, Ferreira CL, Bressan J, Maria do Carmo GP. Potential mechanisms for the emerging link between obesity and increased intestinal permeability. *Nutrition research*. 2012;32(9):637-647.
24. De Kort S, Keszthelyi D, Masclee A. Leaky gut and diabetes mellitus: what is the link? *Obesity Reviews*. 2011;12(6):449-458.
25. Camilleri M, Madsen K, Spiller R, Van Meerveld B, Verne G. Intestinal barrier function in health and gastrointestinal disease. *Neurogastroenterology & Motility*. 2012;24(6):503-512.
26. Schroeder BO, Birchenough GM, Ståhlman M, et al. Bifidobacteria or fiber protects against diet-induced microbiota-mediated colonic mucus deterioration. *Cell host & microbe*. 2018;23(1):27-40. e27.
27. Isolauri E, Sherman PM, Walker WA. *Intestinal Microbiome: Functional Aspects in Health and Disease: 88th Nestlé Nutrition Institute Workshop, Playa Del Carmen, September 2016*. Karger Medical and Scientific Publishers; 2017.
28. Han J-L, Lin H-L. Intestinal microbiota and type 2 diabetes: from mechanism insights to therapeutic perspective. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014;20(47):17737.
29. Quigley EM. Leaky gut-concept or clinical entity? *Current opinion in gastroenterology*. 2016;32(2):74-79.
30. Kutlu T. Glutensiz diyet: gerçekten her zaman yararlı mı? *Türk Pediatri Arşivi*. 2019;54(2).
31. Sander GR, Cummins AG, Powell BC. Rapid disruption of intestinal barrier function by gliadin involves altered expression of apical junctional proteins. *FEBS letters*. 2005;579(21):4851-4855.
32. Bonder MJ, Tigchelaar EF, Cai X, et al. The influence of a short-term gluten-free diet on the human gut microbiome. *Genome medicine*. 2016;8(1):45.
33. Sanz Y. Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult humans. *Gut Microbes*. 2010;1(3):135-137.
34. Guerreiro CSG, Calado ÁCA, Sousa JSJ, Fonseca JEFJ. Diet, microbiota and gut permeability-the unknown triad in rheumatoid arthritis. *Frontiers in medicine*. 2018;5:349.

35. Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, et al. Food components and dietary habits: Keys for a healthy gut microbiota composition. *Nutrients*. 2019;11(10):2393.
36. Molendijk I, van der Marel S, Maljaars P. Towards a Food Pharmacy: Immunologic Modulation through Diet. *Nutrients*. 2019;11(6):1239.
37. Myles IA. Fast food fever: reviewing the impacts of the Western diet on immunity. *Nutrition journal*. 2014;13(1):61.
38. Yadav H, Rane SG. Dietary fatty acids: Friends or foes? *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2015;23(7):1329-1329.
39. Sánchez-Tapia M, Tovar AR, Torres N. Diet as Regulator of Gut Microbiota and its Role in Health and Disease. *Archives of medical research*. 2019;50(5):259-268.
40. Caesar R, Tremaroli V, Kovatcheva-Datchary P, Cani PD, Bäckhed F. Crosstalk between gut microbiota and dietary lipids aggravates WAT inflammation through TLR signaling. *Cell metabolism*. 2015;22(4):658-668.
41. Andrade MER, Araújo RS, de Barros PAV, et al. The role of immunomodulators on intestinal barrier homeostasis in experimental models. *Clinical nutrition*. 2015;34(6):1080-1087.
42. Roche H, Terres A, Black I, Gibney M, Kelleher D. Fatty acids and epithelial permeability: effect of conjugated linoleic acid in Caco-2 cells. *Gut*. 2001;48(6):797-802.
43. Plöger S, Stumpff F, Penner GB, et al. Microbial butyrate and its role for barrier function in the gastrointestinal tract. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2012;1258(1):52-59.
44. Michielan A, D'Inca R. Intestinal permeability in inflammatory bowel disease: pathogenesis, clinical evaluation, and therapy of leaky gut. *Mediators of inflammation*. 2015;2015.
45. Venkatraman A, Ramakrishna B, Pulimood A, Patra S, Murthy S. Increased permeability in dextran sulphate colitis in rats: time course of development and effect of butyrate. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2000;35(10):1053-1059.
46. Ishiguro E, Haskey N, Campbell K. *Gut Microbiota: Interactive Effects on Nutrition and Health*. Academic Press; 2018.
47. Zehra BD. Beslenme ve Mikrobiyota. *Mikrobiyota ve İnsan Sağlığı Sempozyumu Bildiri Kitabı*. 2017:37-45.
48. Duncan SH, Belongue A, Holtrop G, Johnstone AM, Flint HJ, Lopley GE. Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. *Appl Environ Microbiol*. 2007;73(4):1073-1078.
49. Blog RL, by Age N. CPE Monthly: Leaky Gut Syndrome—Learn About the Causes, Associated Conditions, and Treatments Under Research By EA Stewart, MBA, RD Today's Dietitian Vol. 18 No. 1 P. 46.
50. Rapin JR, Wiernsperger N. Possible links between intestinal permeability and food processing: a potential therapeutic niche for glutamine. *Clinics*. 2010;65(6):635-643.
51. Li M, Oshima T, Ito C, et al. Glutamine Blocks Interleukin-13-Induced Intestinal Epithelial Barrier Dysfunction. *Digestion*. 2019:1-10.
52. Beutheu S, Ouelaa W, Guérin C, et al. Glutamine supplementation, but not combined glutamine and arginine supplementation, improves gut barrier function during chemotherapy-induced intestinal mucositis in rats. *Clinical nutrition*. 2014;33(4):694-701.
53. Ewaschuk JB, Murdoch GK, Johnson IR, Madsen KL, Field CJ. Glutamine supplementation improves intestinal barrier function in a weaned piglet model of Escherichia coli infection. *British journal of nutrition*. 2011;106(6):870-877.
54. Lima AA, Brito LF, Ribeiro HB, et al. Intestinal barrier function and weight gain in malnourished children taking glutamine supplemented enteral formula. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2005;40(1):28-35.
55. Singh N, Mishra SK, Sachdev V, et al. Effect of oral glutamine supplementation on gut permeability and endotoxemia in patients with severe acute pancreatitis: a randomized controlled trial. *Pancreas*. 2014;43(6):867-873.
56. Beutheu S, Ghouzali I, Galas L, Déchelotte P, Coëffier M. Glutamine and arginine improve permeability and tight junction protein expression in methotrexate-treated Caco-2 cells. *Clinical nutrition*. 2013;32(5):863-869.
57. L'Huillier C, Jarbeau M, Achamrah N, et al. Glutamine, but not Branched-Chain Amino Acids, Restores Intestinal Barrier Function during Activity-Based Anorexia. *Nutrients*. 2019;11(6):1348.
58. Taleb S. Tryptophan dietary impacts gut barrier and metabolic diseases. *Frontiers in immunology*. 2019;10:2113.
59. Hendriks T, Schnabl B. Indoles: metabolites produced by intestinal bacteria capable of controlling liver disease manifestation. *Journal of internal medicine*. 2019;286(1):32-40.
60. Xiao L, Cui T, Liu S, et al. Vitamin A supplementation improves the intestinal mucosal barrier and facilitates the expression of tight junction proteins in rats with diarrhea. *Nutrition*. 2019;57:97-108.

61. Lima AA, Soares AM, Lima NL, et al. Vitamin A supplementation effects on intestinal barrier function, growth, total parasitic and specific *Giardia* spp. infections in Brazilian children: a prospective randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2010;50(3):309.
62. Barbáchano A, Fernández-Barral A, Ferrer-Mayorga G, Costales-Carrera A, Larriba MJ, Muñoz A. The endocrine vitamin D system in the gut. *Molecular and cellular endocrinology*. 2017;453:79-87.
63. Junqueira-Franco MVM, Troncon LE, Chiarello PG, Unamuno MdRDL, Jordao AA, Vannucchi H. Intestinal permeability and oxidative stress in patients with alcoholic pellagra. *Clinical Nutrition*. 2006;25(6):977-983.
64. Mondal P, Long JM, Westcott JE, et al. Zinc Absorption and Endogenous Fecal Zinc Losses in Bangladeshi Toddlers at Risk for Environmental Enteric Dysfunction. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2019;68(6):874-879.
65. Zhong W, Li Q, Sun Q, et al. Preventing gut leakiness and endotoxemia contributes to the protective effect of zinc on alcohol-induced steatohepatitis in rats. *The Journal of nutrition*. 2015;145(12):2690-2698.
66. Sturniolo GC, Di Leo V, Ferronato A, D'Odorico A, D'Inca R. Zinc supplementation tightens "leaky gut" in Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2001;7(2):94-98.
67. Bishehsari F, Magno E, Swanson G, et al. Alcohol and gut-derived inflammation. *Alcohol research: current reviews*. 2017;38(2):163.
68. Forsyth CB, Voigt RM, Keshavarzian A. Intestinal CYP2E1: A mediator of alcohol-induced gut leakiness. *Redox biology*. 2014;3:40-46.
69. Stärkel P, Leclercq S, de Timary P, Schnabl B. Intestinal dysbiosis and permeability: the yin and yang in alcohol dependence and alcoholic liver disease. *Clinical Science*. 2018;132(2):199-212.
70. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Valerius NH, Pærregaard A, Michaelsen KF. Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and small intestinal permeability in children with atopic dermatitis. *The Journal of pediatrics*. 2004;145(5):612-616.
71. Isolauri E, Sütas Y, Kankaanpää P, Arvilommi H, Salminen S. Probiotics: effects on immunity. *The American journal of clinical nutrition*. 2001;73(2):444s-450s.
72. Fiorini G, Cimminiello C, Chianese R, et al. *Bacillus subtilis* selectively stimulates the synthesis of membrane bound and secreted IgA. *Chemioterapia: international journal of the Mediterranean Society of Chemotherapy*. 1985;4(4):310-312.
73. Mennigen R, Nolte K, Rijcken E, et al. Probiotic mixture VSL# 3 protects the epithelial barrier by maintaining tight junction protein expression and preventing apoptosis in a murine model of colitis. *American journal of physiology-Gastrointestinal and liver physiology*. 2009;296(5):G1140-G1149.
74. Guo S, Gillingham T, Guo Y, et al. Secretions of *Bifidobacterium infantis* and *Lactobacillus acidophilus* protect intestinal epithelial barrier function. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2017;64(3):404-412.
75. Stoidis CN, Misiakos EP, Patapis P, Fotiadis CI, Spyropoulos BG. Potential benefits of pro-and prebiotics on intestinal mucosal immunity and intestinal barrier in short bowel syndrome. *Nutrition research reviews*. 2011;24(1):21-30.
76. Suzuki T, Hara H. Quercetin enhances intestinal barrier function through the assembly of zonula occludens-2, occludin, and claudin-1 and the expression of claudin-4 in Caco-2 cells. *The Journal of nutrition*. 2009;139(5):965-974.

Giriş

Fiziksel aktivite, iskelet kaslarının enerji harcamasını sağlayan herhangi bir vücut hareketini kapsamakta olup günlük hayatta fiziksel olarak aktif olmak için çoğunlukla en çok tercih edilenler yürüyüş, koşu, bisiklet, yüzme ya da dans gibi aktivitelerdir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) fiziksel aktivite kılavuzunda yetişkinler için haftada toplam 150 dk. orta şiddetli veya 75 dk. yüksek şiddetli egzersiz veya her ikisinin eşit sürede birlikte yapılmasını önermektedir¹. Önerilen sürelerde ve düzenli olarak yapılan egzersizin;

- Kas ve kardiyorespiratuar fiziksel uygunluğu geliştirdiği,
- Kemik sağlığını geliştirdiği,
- Hipertansiyon, koroner arter hastalığı, inme, diyabet, depresyon ve bazı kanser çeşitlerinin (özellikle meme ve kolon kanseri) riskini azalttığı,
- Düşme olasılığını azaltarak özellikle kalça ve vertebra kırıklarını önlediği,
- Enerji dengesi ve ağırlık kontrolünde destekleyici rol oynadığı çalışmalarca gösterilmiştir.

Fiziksel inaktivite ise global olarak ölüm nedenlerinin başlıca risk faktörlerinden biridir. Bireyler için yeterli fiziksel aktivite seviyesine sahip olmamak, kanser, kalp hastalığı, felç ve diyabet riskini %20-30 oranında arttırırken yaşam beklentisini de 3-5 yıl kısaltmaktadır¹.

Düzenli egzersiz; immünite, metabolizma ve mikrobiyom-bağırsak-beyin aksına odaklanmış birçok organın moleküler ve fizyolojik cevaplarını modüle ederek sistemik homeostazi etkilemektedir. Son zamanlarda, bağırsak mikrobiyotasının hastalıkların önlenmesi ve tedavisi üzerindeki etkilerinin yanı sıra sağlığın geliştirilmesi üzerindeki etkileri araştırılmakta ve egzersizin bu etkileri nasıl modüle edebileceği üzerine yoğun bir şekilde çalışılmaktadır. Örneğin, hayvan çalışmaları bağırsak mikrobiyotasındaki egzersize bağlı değişikliklerin, obezite^{2,3}, disbiyozis⁴, metabolik sendrom ve diyabetin⁵ modülasyonunda rol oynayabileceğini göstermiştir. İnsan çalışmaları ise düzenli egzersizin, bağırsak mikrobiyotasının yapısını ve çeşitliliğini etkileyerek sağlığın geliştirilmesinde yararlı bir rol oynadığını da bildirmiştir. Yüksek kardiyorespiratuar fitness düzeyine sahip olan

liflerinde artış; serum laktat, amonyak, kreatin kinaz, glukoz, albümin, üre, kreatinin ve trigliserid seviyelerinde azalmaya sebep olduğu gözlemlenmiştir⁵⁸.

2023 yılında yayınlanan bir derlemede probiyotik takviyesinin dayanıklılık sporcularının performansı üzerindeki etkisini araştıran 7 çalışma incelenmiştir. Huang ve arkadaşları tarafından yapılan iki çalışmada, triatletlerde 3-4 hafta boyunca tek bir bakteri suşu probiyotiğinin entegrasyonundan sonra mikrobiyota ve ilgili metabolitlerin modülasyonuna bağlı olarak koşu performansında iyileşmeler⁵⁹ ve daha iyi antrenman yönetimi kaydedilmiştir⁶⁰. Derlemede incelenen çalışmalardan ikisi probiyotik takviyesinin performans üzerinde herhangi bir etkisi olmadığını saptamıştır. Performans etkisinin görülmediği bu iki çalışmanın birinde probiyotik takviyesi 28 gün⁶¹ değerinde ise 90 gün⁶² uygulanmıştır.

Harnett ve arkadaşları erkek rugby sporcularına 17 hafta boyunca çoklu suş içeren probiyotik takviyesi uygulamış ve takviyenin sporcuların bacak kas ağrılarında azalma sağladığını göstermiştir⁶³. Salleh ve arkadaşları 6 hafta boyunca badminton oyuncularına tek tür suş içeren probiyotik takviyesi uygulamış ve sonuç olarak aerobik kapasitenin geliştiğini ancak hız, kuvvet ve çeviklik gibi diğer performans parametrelerinde herhangi bir iyileşme olmadığını göstermiştir⁶⁴. Ayrıca altı hafta sonra, sporcuların anksiyete ve stres düzeyleri müdahale öncesi koşullara kıyasla sırasıyla %16 ve %20 oranında önemli ölçüde azalmıştır. Mental sağlığın iyileştirilmesinin tüm branşlarda atletik performansın dolaylı olarak artış göstermesini sağlayacağı da düşünülmelidir.

Sonuç olarak yapılan çalışmalardaki katılımcı sayılarının az olması, suplementasyon sürelerinin genellikle kısa olması, performans etkilerinin doza bağımlı olması, sporcular için henüz probiyotik kullanım önerilerinin bulunmaması ve çalışmalarda katılımcıların fiziksel aktivite düzeylerinin standartlaştırılmamış olması gibi birçok etken nedeniyle probiyotik kullanımının sporcularda atletik performansı arttırdığına dair kanıtlar yetersizdir ve ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Global Recommendations on Physical Activity for Health. WHO,2010.
2. Kang SS, Jeraldo PR, Kurti A, Miller MEB, Cook MD, Whitlock K, et al. Diet and exercise orthogonally alter the gut microbiome and reveal independent associations with anxiety and cognition. *Mol Neurodegener.* 2014;9(1):36.
3. Evans CC, LePard KJ, Kwak JW, Stancukas MC, Laskowski S, Dougherty J, et al. Exercise prevents weight gain and alters the gut microbiota in a mouse model of high fat diet-induced obesity. *PLoS One.* 2014;9(3):e92193.
4. Choi JJ, Eum SY, Rampersaud E, Daunert S, Abreu MT, Toborek M. Exercise attenuates PCB-induced changes in the mouse gut microbiome. *Environ Health Perspect.* 2013;121(6):725-30.
5. Feng X, Uchida Y, Koch L, Britton S, Hu J, Lutrin D, et al. Exercise Prevents enhanced Postoperative neuroinflammation and cognitive Decline and rectifies the gut Microbiome in a rat Model of Metabolic syndrome. *Frontiers in immunology.*2017;8:1768.
6. Estaki M, Pither J, Baumeister P, Little JP, Gill SK, Ghosh S, et al. Cardiorespiratory fitness as a predictor of intestinal microbial diversity and distinct metagenomic functions. *Microbiome.* 2016;4(1):42.
7. Barton W, Penney NC, Cronin O, Garcia-Perez I, Molloy MG, Holmes E, et al. The microbiome of professional athletes differs from that of more sedentary subjects in composition and particularly at the functional metabolic level. *Gut.* 2018;67(4):625-33.
8. Barton, W., Penney, N. C., Cronin, O., Garcia-Perez, I., Molloy, M. G., Holmes, E., Shanahan, F., Cotter, P.D., O'Sullivan, O. (2017). The microbiome of professional athletes differs from that of more sedentary subjects in composition and particularly at the functional metabolic level. *Gut*, 1-9.
9. Möller GB et al. Supplementation of Probiotics and Its Effects on Physically Active Individuals and Athletes: Systematic Review. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 2019
10. Lucy J. Mailing, Jacob M. Allen, Thomas W. Buford, Christopher J. Fields, Jeffrey A. Woods. Exercise and the Gut Microbiome: A Review of the Evidence, Potential Mechanisms, and Implications for Human Health. *ACSM Exercise and Sport Sciences Reviews.* 2019.
11. Clarke SF, Murphy EF, O'Sullivan O, et al. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut.* 2014; 63(12):1913-20.

12. Bressa C, Bailén-Andrino M, Pérez-Santiago J, et al. Differences in gut microbiota profile between women with active lifestyle and sedentary women. *PLoS One*. 2017; 12(2):e0171352.
13. Durk RP, Castillo E, Márquez-Magaña L, et al. Gut microbiota composition is related to cardiorespiratory fitness in healthy young adults. *Int. J.Sport Nutr. Exerc. Metab.* 2018; 1-15.
14. Allen JM, Mailing LJ, Niemi GM, et al. Exercise alters gut microbiota composition and function in lean and obese humans. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2018; 50(4):747-57.
15. van Wijck K, Lenaerts K, van Loon LJ, Peters WH, Buurman WA, Dejong CH. Exercise-induced splanchnic hypoperfusion results in gut dysfunction in healthy men. *PLoS One*. 2011; 6(7): e22366.
16. Otte JA, Oostveen E, Geelkerken RH, Groeneveld AB, Kolkman JJ. Exercise induces gastric ischemia in healthy volunteers: a tonometry study. *J.Appl. Physiol.* 2001; 91(2):866-71.
17. Fehrenbach E, Niess AM, Schlotz E, Passetk F, Dickhuth H-H, Northoff H. Transcriptional and translational regulation of heat shock proteins in leukocytes of endurance runners. *J. Appl. Physiol.* 2000; 89(2): 704-10.
18. Dokladny K, Moseley PL, Ma TY. Physiologically relevant increase in temperature causes an increase in intestinal epithelial tight junction permeability. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2006; 290(2): G204-12.
19. Song BK, Cho KO, Jo Y, Oh JW, Kim YS. Colon transit time according to physical activity level in adults. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2012;18(1):64-9.
20. Dainese R, Serra J, Azpiroz F, Malagelada J-R. Effects of physical activity on intestinal gas transit and evacuation in healthy subjects. *Am. J. Med.* 2004; 116(8):536-9.
21. Meissner M, Lombardo E, Havinga R, Tietge UJ, Kuipers F, Groen AK. Voluntary wheel running increases bile acid as well as cholesterol excretion and decreases atherosclerosis in hypercholesterolemic mice. *Atherosclerosis.* 2011; 218(2):323-9.
22. Joyner, M. J., and Coyle, E. F. (2008). Endurance exercise performance: the physiology of champions. *J. Physiol.* 586, 35-44. doi: 10.1113/jphysiol.2007.143834
23. Wai, T., and Langer, T. (2016). Mitochondrial dynamics and metabolic regulation. *Trends Endocrinol. Metab.* 27, 105-117. doi: 10.1016/j.tem.2015.12.001
24. Rapoport, B. I. (2010). Metabolic factors limiting performance in marathon runners. *PLoS Comput. Biol.* 6:e1000960. doi: 10.1371/journal.pcbi.1000960
25. Ma, J., Coarfa, C., Qin, X., Bonnen, P. E., Milosavljevic, A., Versalovic, J., et al. (2014). mtDNA haplogroup and single nucleotide polymorphisms structure human microbiome communities. *BMC Genomics* 15:257. doi: 10.1186/1471-2164-15-257
26. Mottawea, W., Chiang, C.-K., Mühlbauer, M., Starr, A. E., Butcher, J., Abujamel, T., et al. (2016). Altered intestinal microbiota-host mitochondria crosstalk in new onset Crohn's disease. *Nat. Commun.* 7:13419. doi: 10.1038/ncomms13419
27. Saint-Georges-Chaumet, Y., and Edeas, M. (2016). Microbiota-mitochondria inter-talk: consequence for microbiota-host interaction. *Pathogens Dis.* 74:ftv096. doi: 10.1093/femspd/ftv096
28. Circu, M. L., and Aw, T. Y. (2012). Intestinal redox biology and oxidative stress. *Semin. Cell Dev. Biol.* 23, 729-737. doi: 10.1016/j.semcdb.2012.03.014
29. Bär, F., Bochmann, W., Widok, A., Medem, K., von Pagel, R., Hirose, M., et al. (2013). Mitochondrial gene polymorphisms that protect mice from colitis. *Gastroenterology* 145, 1055-1063.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2013.07.015
30. den Besten, G., van Eunen, K., Groen, A. K., Venema, K., Reijngoud, D.-J., and Bakker, B. M. (2013). The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J. Lipid. Res.* 54, 2325-2340. doi: 10.1194/jlr.R036012
31. Xu J, Xu C, Chen X, Cai X, Yang S, Sheng Y, et al. Regulation of an antioxidant blend on intestinal redox status and major microbiota in early weaned piglets. *Nutrition* 2014;30:584-9
32. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth.* 2000;85:109-17.
33. Norheim F, Gjelstad IM, Hjorth M, et al. Molecular nutrition research: The modern way of performing nutritional science. *Nutrients.* 2012;4:1898-944
34. Gleeson M, Bishop NC. Special feature for the olympics: Effects of exercise on the immune system: Modification of immune responses to exercise by carbohydrate, glutamine and anti-oxidant supplements. *Immunol Cell Biol.* 2000;78:554-61.
35. Baş, M. (2019), *Yaşam Dediğin 9 Metre*, İstanbul: Destek Yayınları.
36. Windey K, De Preter V, Verbeke K. Relevance of protein fermentation to gut health. *Mol Nutr Food Res.* 2012;56:184-96.
37. Drygas W, Rebowska E, Stepień E, et al. Biochemical and hematological changes following the 120-km open-water marathon swim. *J Sports Sci Med.* 2014;13:632-7.
38. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbiota metabolism of l-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med.* 2013; 19:576-85.
39. König D, Berg A, Weinstock C, et al. Essential fatty acids, immune function, and exercise. *Exerc Immunol Rev.* 1997;3:1-31.
40. Mickleborough TD. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in physical performance optimization. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2013;23:83-96.
41. de La Serre CB, Ellis CL, Lee J, et al. Propensity to high-fat diet-induced obesity in rats is associated with changes in the gut microbiota and gut inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2010;299:440-48.

42. Pedersen BK, Helge JW, Richter EA, et al. Training and natural immunity: Effects of diets rich in fat or carbohydrate. *Eur J Appl Physiol*. 2000;82:98-102.
43. Geovana SF Leite, Ayane S Resende, Nicholas P West,
44. Antonio H Lancha Jr, Probiotics and sports: is it a new magic bullet?, *Nutrition* (2018)
43. Geovana SF Leite, Ayane S Resende, Nicholas P West, Antonio H Lancha Jr, Probiotics and sports: is it a new magic bullet?. *Nutrition*. 2018.
44. Clancy RL, Gleeson M, Cox A, et al. (2006) Reversal in fatigued athletes of a defect in interferon g secretion after administration of *Lactobacillus acidophilus*. *British Journal of Sports Medicine* 40: 351-354.
45. Cox AJ, Pyne DB, Saunders PU, et al. (2010) Oral administration of the probiotic *Lactobacillus fermentum* VRI-003 and mucosal immunity in endurance athletes. *British Journal of Sports Medicine* 44: 222-226.
46. Gleeson M, Bishop NC and Struszczyk L (2016) Effects of *Lactobacillus casei* Shirota ingestion on common cold infection and herpes virus antibodies in endurance athletes: a placebo- controlled, randomized trial. *European Journal of Applied Physiology* 116: 1555-1563.
47. Haywood BA, Black KE, Baker D, et al. (2014) Probiotic supplementation reduces the duration and incidence of infections but not severity in elite rugby union players. *Journal of Science and Medicine in Sport* 17(4): 356-360.
48. West NP, Horn PL, Pyne DB, et al. (2014) Probiotic supplementation for respiratory and gastrointestinal illness symptoms in healthy physically active individuals. *Clinical Nutrition* 33: 581-587.
49. Pugh JN, Fearn R, Morton JP, Close GL. Gastrointestinal symptoms in elite athletes: time to recognise the problem? *Br J Sports Med* 2018 Apr;52(8):487-8.
50. Gill SK, Teixeira A, Rama L, Prestes J, Rosado F, Hankey J, et al. Circulatory endotoxin concentration and cytokine profile in response to exertional-heat stress during a multi-stage ultramarathon competition. *Exerc Immunol Rev* 2015;21:114-28.
51. Kekkonen RA, Vasankari TJ, Vuorimaa T, Haahela T, Julkunen I, Korpela R. The effect of probiotics on respiratory infections and gastrointestinal symptoms during training in marathon runners. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2007;17(4):352-63.
52. West NP, Pyne DB, Cripps AW, Hopkins WG, Eskesen DC, Jairath A, et al. *Lactobacillus fermentum* (PCC®) supplementation and gastrointestinal and respiratory-tract illness symptoms: a randomized control trial in athletes. *Nutr J* 2011;10:30.
53. Shing CM, Peake JM, Lim CL, Briskey D, Walsh NP, Fortes MB, et al. Effects of probiotics supplementation on gastrointestinal permeability, inflammation and exercise performance in the heat. *Eur J Appl Physiol* 2014;114(1):93-103.
54. Roberts JD, Suckling CA, Peedle GY, Murphy JA, Dawkins TG, Roberts MG. An exploratory investigation of endotoxin levels in novice long distance triathletes, and the effects of a multistrain probiotic/prebiotic, antioxidant intervention. *Nutrients* 2016;8(11).pii: E733.
55. West NP, Pyne DB, Cripps AW, Christophersen CT, Conlon MA, Fricker PA. Gut Balance, a symbiotic supplement, increases fecal *Lactobacillus paracasei* but has little effect on immunity in healthy physically active individuals. *Gut Microbes* 2012;3(3):221-7.
56. Gill SK, Rosado AMTF, Cox M, et al. (2016) High-dose probiotic supplementation containing *Lactobacillus casei* for 7 days does not enhance salivary antimicrobial protein responses to exertional heat stress compared with placebo. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism* 26: 150-160.
57. Marinkovic D, Minic R, Dikic N, et al. (2016) *Lactobacillus helveticus* Lafti® L10 supplementation reduces respiratory infection duration in a cohort of elite athletes: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Applied Physiology Nutrition and Metabolism* 41(7): 782-789
58. Chen YM, Wei L, Chiu YS, et al. (2016) *Lactobacillus plantarum* TWK10 supplementation improves exercise performance and increases muscle mass in mice. *Nutrients* 8(205): 1-15.
59. Huang, W. C., Pan, C. H., Wei, C. C., & Huang, H. Y. (2020). *Lactobacillus plantarum* PS128 improves physiological adaptation and performance in triathletes through gut microbiota modulation. *Nutrients*, 12(8), 2315.
60. Huang, W. C., Wei, C. C., Huang, C. C., Chen, W. L., & Huang, H. Y. (2019). The beneficial effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 on high-intensity, exercise-induced oxidative stress, inflammation, and performance in triathletes. *Nutrients*, 11(2), 353.
61. Pugh, J. N., Wagenmakers, A. J., Doran, D. A., Fleming, S. C., Fielding, B. A., Morton, J. P., & Close, G. L. (2020). Probiotic supplementation increases carbohydrate metabolism in trained male cyclists: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 318(4), E504-E513.
62. Schreiber, C., Tamir, S., Golan, R., Weinstein, A., & Weinstein, Y. (2021). The effect of probiotic supplementation on performance, inflammatory markers and gastro-intestinal symptoms in elite road cyclists. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 18, 1-10.
63. Harnett, J. E., Pyne, D. B., McKune, A. J., Penm, J., & Pumpa, K. L. (2021). Probiotic supplementation elicits favourable changes in muscle soreness and sleep quality in rugby players. *Journal of science and medicine in sport*, 24(2), 195-199.
64. Salleh, R. M., Kuan, G., Aziz, M. N. A., Rahim, M. R. A., Rahayu, T., Sulaiman, S., ... & Appukutty, M. (2021). Effects of probiotics on anxiety, stress, mood and fitness of badminton players. *Nutrients*, 13(6), 1783.

BÖLÜM C11

COVID-19 VE AKILCI BESLENME

K. Esen Karaca Çelik

Giriş

Akut solunum yolu enfeksiyonları dünyada hem mevsimsel grip salgınları hem de SARS-CoV-2 enfeksiyonunun neden olduğu yeni koronavirüs hastalığı (COVID-19) ile ilişkilendirilen morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü, dünya çapında mevsimsel influenza'nın hastaneye yatmayı gerektiren 3-5 milyon ağır hastalığa ve yılda 290.000-650.000 ölüme neden olduğunu tahmin etmektedir¹. Toplamda, akut solunum yolu hastalıklarının 2016 yılında dünya genelinde yaklaşık 2,38 milyon ölümden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir^{2,3}. Gerçekten de, 1990-2017 yılları arasında küresel olarak sepsis ilişkili ölümün en yaygın nedeni şiddetli alt solunum yolu enfeksiyonları olarak bilinmektedir⁴.

Yeni bir koronavirüsün neden olduğu hastalık olan COVID-19 ise insan sağlığını büyük ölçüde tehdit eden bir pandemi hâline gelmiştir. Koronavirüs esas olarak solunum sistemini hedefleyen başlıca patojenlerden biridir. Aralık 2019'un sonlarında, başlangıçta etiyojisi bilinmeyen bir pnömoni tanısı ile hastanelere hastalar kabul edilmeye başlanmış, ilk raporlar COVID-19 hastalığına neden olan olası bir koronavirüs salgınının başlangıcını öngörmüştür. Devam eden salgın sonucunda Dünya Sağlık Örgütü tarafından küresel halk sağlığı acil durumu olarak ilan edilmiştir^{5,6}.

Düzenli el yıkama, enfeksiyon belirtileri gösterenlerden kaçınma ve öksürürken ağzı kapatma gibi solunum virüslerinin yayılmasını ve etkisini sınırlamaya yardımcı olmak için bir dizi standart halk sağlığı uygulaması geliştirilmiştir⁷. Ancak önceki salgınlardan elde edilen deneyimler, bir salgın geliştikçe, halk sağlığı faaliyetlerini doğrudan klinik yöntemlerin ötesine genişletmenin acil bir ihtiyaç olduğunu göstermiştir⁸. Bu nedenle COVID-19'un ortaya çıkmasından itibaren, acil durum hazırlıkları ilk savunma hattı olarak düşünülse de bireysel ve toplumsal dayanıklılık ana kaynak olarak ortaya çıkmıştır. Aslında, hem bireylerin hem de toplumun psikolojik ve davranışsal önlemleri, hem dayanıklılığı ve hem de bir pandemi karşısında halk sağlığı yaklaşımlarının etkinliğini artırmak için hayati belirleyicilerdir⁹. Bireylerin beslenme durumu uzun süredir strese ve bağışıklığa karşı dayanıklılığın bir göstergesi olarak kabul edilmekte, yetersiz beslenme sonucu gelişebilen önemli stres faktörlerinin sağlıkla ilişkili uzun süreli etkilere yol açabileceği bilinmektedir¹⁰.¹¹ Aslında, yetersiz beslenme sadece fiziksel değil aynı zamanda ruh sağlığı ile de ilişkilendirilmiştir¹². Optimal beslenme ve besin alımı, birey ve toplum için önemli bir kaynaktır¹³. Bireysel düzey-

Sonuç ve Öneriler

COVID-19 pandemisi döneminde doğru beslenme önerileri şu şekilde özetlenebilir:

- Öncelikle mikro besinler ve omega-3 yağ asitleri takviyesi yapılmalı, beslenme eksiklikleri ortadan kaldırılmalı ve optimal bağışıklık fonksiyonu desteklenmelidir. Bu, enfeksiyon riskini ve sonuçlarını azaltmaya yardımcı olan güvenli, etkili ve düşük maliyetli bir yoldur. Ancak takviye ürünleri alırken Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi gibi uzman yetkililer tarafından belirlenen üst güvenlik sınırlarına uyulmalıdır.
- İkinci olarak C ve D vitaminleri için RDA'nın üzerinde takviye yapılmalıdır. Son metaanalizler, hastalığın şiddeti ve C vitamini takviyesi ile yaşlı hastalarda ölüm riskinin ilişkili olduğunu, D vitamini desteğinin hem çocuklarda hem de yetişkinlerde solunum yolu enfeksiyonu riskini azalttığını göstermektedir.
- Üçüncü olarak yeterli Omega-3 yağ asitleri EPA ve DHA alımı inflamasyonun düzenlenmesini destekler.

Aşılardan ve hijyen önlemleri gibi halk sağlığı uygulamaları, akut solunum yolu virüsleri de dâhil olmak üzere enfeksiyonların yayılması ve sınırlandırılmasına yardımcı olan önemli önlemlerdir. Ancak SARS-CoV-2 enfeksiyonu ve COVID-19'un ciddi sonuçları ve solunum yolu enfeksiyonlarının morbidite ve mortalite rakamları genel olarak bu uygulamaların tek başına yeterli olmadığını göstermektedir. Bu nedenle, güvenli ve düşük maliyetli bir yol olan "bağışıklık sistemini desteklemek" bireyleri ve toplumu zarardan daha fazla korumak için güvenli ve uygun maliyetli bir yoldur. Optimal besin alımı, optimal bağışıklık fonksiyonunu destekler ve enfeksiyonların etkisini kontrol etmeye yardımcı olur. Bu nedenle, sağlığı iyileştirmek, viral enfeksiyonların etkisini azaltmak için, beslenme stratejilerinin genişletilmesi ve iyileştirilmesi desteklenmelidir.

Kaynaklar

1. World Health Organization Influenza (Seasonal). 25 Mayıs 2020 tarihinde [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)) adresinden alındı.
2. Naghavi, M., Abajobir, A.A., Abbafati, C., Abbas, K.M., Abd-Allah, F., Abera, S.F., Aboyans, V., Adetokunboh, O., Afshin, A., Agrawal, A. et al. (2017), Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016, *Lancet*, 390, 1151-1210.
3. Troeger, C., Blacker, B., Khalil, I.A., Rao, P.C., Cao, J., Zimsen, S.R.M., Albertson, S.B., Deshpande, A., Farag, T., Abebe, Z. et al. (2018), Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study, *Lancet Infect Dis*, 18, 1191-1210.
4. Rudd, K.E., Johnson, S.C., Agesa, K.M., Shackelford, K.A., Tsoi, D., Kievlan, D.R., Colombara, D.V., Ikuta, K.S., Kisssoon, N., Finfer, S. et al. (2020), Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: Analysis for the Global Burden of Disease Study, *Lancet*, 395, 200-211.
5. Bogoch, II., Watts, A., Thomas-Bachli, A., Huber, C., Kraemer, M.U., Khan, K. (2020), Pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: potential for international spread via commercial air travel, *J Travel Med*, 272:1-3.
6. Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J. et al. (2020), Anovel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019, *N Engl J Med*, 382:727-33.
7. U.S. Centers for Disease Control Take 3 Actions to Fight Flu. 25 Mayıs 2020 tarihinde <https://www.cdc.gov/flu/prevent/preventing.htm> adresinden alındı.

8. Gamage, S.D., Kravolic, S.M., Roselle, G. (2009), Emerging infectious diseases: concepts in preparing for and responding to the next microbial threat. In: Koenig KL, Schultz CH, eds. Koenig and Schultz's Disaster Medicine: Comprehensive Principles and Practices, Cambridge University Press, 75-102.
9. Reissman, D.B., Watson, P.J., Klomp, R.W., Tanielian, T.L., Prior, S.D. (2006), Pandemic influenza preparedness: adaptive responses to an evolving challenge, *J Homel Sec Emerg Manag*, 3:1-24.
10. Cobb, T.D. (2001), *Reclaiming our food: how the grassroots food movement is changing the way we eat*. Storey Publishing, Adams, MA, USA.
11. Yousafzai, A.K., Rasheed, M.A., Bhutta, Z.A. (2013), Annual research review: improved nutrition-a pathway to resilience, *J Child Psychol Psychiatry*, 54:367-77.
12. Hislop, T.G., Bajdik, C.D., Balneaves, L.G., Holmes, A., Chan, S., Wu, E. et al. (2006), Physical and emotional health effects and social consequences after participation in a low-fat, high-carbohydrate dietary trial for more than 5 years. *J Clin Oncol*, 24:2311-7.
13. Ma, Y.J., Lee, H.H. (2012), Understanding consumption behaviours for fair trade non-food products: focusing on self-transcendence and openness to change values, *Int J Consum Stud*, 36:622-34.
14. Valdés-Ramos, R., Martínez-Carrillo, B.E., Aranda-González, II., Guadarrama, A.L., Pardo-Morales, R.V., Tlatempa, P. et al. (2010), Diet, exercise and gut mucosal immunity, *Proc Nutr Soc*, 69:644-50.
15. Haug, A., Brand-Miller, J.C., Christophersen, O.A., McArthur, J., Fayet, F., Truswell, S. (2007), A food "lifeboat": food and nutrition considerations in the event of a pandemic or other catastrophe, *Med J Aust*, 187:674.
16. Duerr, H.P., Brockmann, S.O., Piechotowski, I., Schwehm, M., Eichner, M. (2007), Influenza pandemic intervention planning using InFluSim: pharmaceutical and non-pharmaceutical interventions, *BMC Infect Dis*, 7:76.
17. Hobbs, M., Pearson, N., Foster, P.J., Biddle, S.J. (2015), Sedentary behaviour and diet across the lifespan: an updated systematic review, *Br J Sports Med*, 49:1179-88.
18. Scully, M., Dixon, H., Wakefield, M. (2009), Association between commercial television exposure and fast-food consumption among adults, *Public Health Nutr*, 12:105-10.
19. Anton, S.D., Miller, P.M. (2005), Do negative emotions predict alcohol consumption, saturated fat intake, and physical activity in older adults?, *Behav Modif*, 29:677-88.
20. Macht, M. (1999), Characteristics of eating in anger, fear, sadness and joy, *Appetite*, 33:129-39.
21. Macht, M. (2008), How emotions affect eating: a five-way model, *Appetite*, 50:1-11.
22. Vallianatos, M., Azuma, A.M., Gilliland, S., Gottlieb, R. (2010), Peer reviewed: food access, availability, and affordability in 3 Los Angeles communities, project CAFE, 2004-2006, *Prev Chronic Dis*, 7:1-9.
23. Vo. T.L.H., Thiel, D. (2006), *A system dynamics model of the chicken meat supply chain faced with bird flu*. University of Nantes: Nantes, France.
24. Kohn, S., Eaton, J.L., Feroz, S., Bainbridge, A.A., Hoolachan, J., Barnett, D.J. (2012), Personal disaster preparedness: an integrative review of the literature, *Disaster Med Public Health Preparedness*, 6:217-31.
25. Timmer, C.P. (2010), Reflections on food crises past, *Food Policy*, 35:1-11.
26. World Health Organization. (2020), *Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report*, 51. World Health Organization, Geneva.
27. Naja, F., Hamadeh, R. (2020), Nutrition amid the COVID-19 pandemic: a multi-level framework for action. *European Journal of Clinical Nutrition*, <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0634-3>
28. Barazzoni, R. et al. (2020), ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection, *Clinical Nutrition*, <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.03.022>
29. Türkiye diyetisyenler derneği. Covid-19 klinik beslenme önerileri. 25 Mayıs 2020 tarihinde <http://www.tdd.org.tr/index.php/duyurular/70-corona-klinik-rehberi> adresinden alındı.
30. Volkert, D., Beck, A.M., Cederholm, T., Cruz-Jentoft, A., Goisser, S., Hooper, L. et al. (2019), ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics, *Clin Nutr*, 38:10-47.
31. Cederholm, T., Barazzoni, R., Austin, P., Ballmer, P., Biolo, G., Bischoff, S.C. et al. (2017), ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition, *Clin Nutr*, 36:49-64.
32. Cederholm, T., Jensen, G.L., Correia, MITD., Gonzalez, M.C., Fukushima, R., Higashiguchi, T. et al. (2019). GLIM Core Leadership Committee, GLIM Working Group. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - a consensus report from the global clinical nutrition community, *Clin Nutr*, 38:1-9.

33. Short, K.R., Kedzierska, K., van de Sandt, C.E. (2018), Back to the future: lessons learned from the 1918 influenza pandemic. *Front Cell Infect Microbiol*, 8:343.
34. Zhang, L., Liu, Y. (2020), Potential interventions for novel coronavirus in China: a systematic review, *J Med Virol*, 92:479-90.
35. Wypych, T.P., Marsland, B.J., Ubags, N.D. (2017). The impact of diet on immunity and respiratory diseases. *Ann Am Thorac Soc*, 14: S339-47.
- 36) Gleeson, M., Nieman, D.C., Pedersen, B.K. (2004). Exercise, nutrition and immune function, *J Sports Sci*, 22:115-25.
- 37) Centers for Disease Control and Prevention. People who need to take extra precautions. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/needextra-precautions/index.html>. Published 2020. Accessed January 20, 2022.
- 38) Detopoulou P, Tsouma C, Papamikos V. COVID-19 and nutrition: summary of official recommendations. *Topics in Clinical Nutrition*. 2022 Jul;37(3):187.
39. Martindale R, Patel JJ, Taylor B, Arabi YM, Warren M, McClave SA. Nutrition therapy in critically ill patients with coronavirus disease 2019. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2020;44(7):1174-1184. doi:10.1002/jpen.1930.
40. British Dietetic Association. COVID-19/coronavirus—advice for the general public. <https://www.bda.uk.com/resource/covid-19-corona-virus-advice-for-the-general-public.html>. Published April 17, 2020. Accessed January 20, 2022.
41. Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin Nutr*. 2020;39(6):1631-1638. doi:10.1016/j.clnu.2020.03.022.
42. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). Nutrition and hydration: key weapons in the fight against COVID-19 (for patients recovering at home). https://www.nutritioncare.org/uploadedFiles/Documents/Guidelines_and_Clinical_Resources/COVID19/COVID19%20Patient%20Nutrition%20Paper.pdf. Published 2020. Accessed January 20, 2022.
43. Murphy, K., Weaver, C. (2017), *Janeway's Immunobiology*, 9th ed.; Taylor & Francis: Philadelphia, PA, USA, pp. 1-35.
44. Calder, P.C., Carr, A.C., Gombart A.F., Eggersdorfer, M. (2020), Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections, *Nutrients*, 12, 1181.
45. Carr, A.C., Maggini, S. (2017), Vitamin C and immune function. *Nutrients*, 9, 1211.
46. Martineau, A.R., Jolliffe, D.A., Hooper, R.L., Greenberg, L., Aloia, J.F., Bergman, P., Dubnov-Raz, G., Esposito, S., Ganmaa, D., Ginde, A.A. et al. (2017), Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: Systematic review and meta-analysis of individual participant data, *BMJ*, 356, i6583.
47. Gombart, A.F., Pierre, A., Maggini, S. (2020). A review of micronutrients and the immune system working in harmony to reduce the risk of infection, *Nutrients*, 12, 236.
48. Calder, P.C. (2012). Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: Nutrition or pharmacology?: Omega-3 fatty acids and inflammation. *Br. J. Clin. Pharmacol*, 75, 645-662.
49. Gombart, A.F. (2009), The vitamin D-antimicrobial peptide pathway and its role in protection against infection. *Future Microbiol*, 4,1151.
50. Greiller, C., Martineau, A. (2015), Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients*, 7, 4240-4270.
51. Mehta, P., McAuley, D.F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R.S., Manson, J.J. 2020, COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression, *Lancet*, 395, 1033-1034.
52. Dushianthan, A., Cusack, R., Burgess, V.A., Grocott, M.P., Calder, P.C. (2019), Immunonutrition for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults. *Cochrane Database Syst. Rev*.
53. Hemilä, H. (2017), Vitamin C and infections, *Nutrients*, 9, 339.
54. Hemilä, H., Louhiala, P. (2013), Vitamin C for preventing and treating pneumonia. *Cochrane Database Syst. Rev*, 8;(8): CD005532.
55. Hemilä, H.; Chalker, E. (2013) Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst. Rev*, 31;(1):CD000980.
56. Jolliffe, D.A., Griffiths, C.J., Martineau, A.R. (2013), Vitamin D in the prevention of acute respiratory infection: Systematic review of clinical studies. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*, 136, 321-329.
57. Meydani, S.N., Leka, L.S., Fine, B.C., Dallal, G.E., Keusch, G.T., Singh, M.F., Hamer, D.H. (2004), Vitamin E and respiratory tract infections in elderly nursing home residents: A randomized controlled trial, *JAMA*, 292, 828-836.

58. Maares, M. Haase, H. (2016), Zinc and immunity: An essential interrelation. *Arch Biochem Biophys*, 611, 58-65.
59. Beck, M.A., Levander, O.A., Handy, J. (2013), Selenium deficiency and viral infection, *J. Nutr*, 133, 1463-1467.
60. Beck, M., Handy, J., Levander, O. (2004), Host nutritional status: The neglected virulence factor. *Trends Microbiol*, 12, 417-423.
61. Carr, A.C. 2020, Vitamin C in pneumonia and sepsis. *In Vitamin C: New Biochemical and Functional Insights*; Chen, Q., Vissers, M.C.M., Eds.; CRC Press: Boca Raton, FL, USA, 115-135.
62. Jabczyk M, Nowak J, Hudzik B, Zubelewicz-Szkodzińska B. Diet, probiotics and their impact on the gut microbiota during the COVID-19 pandemic. *Nutrients*. 2021 Sep 11;13(9):3172.
63. Widjaja SS, Rusdiana R, Amelia R. Curcumin: Boosting the immunity of COVID-19-vaccinated populations. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*. 2022 Jul;13(3):187.

MİKROBİYOTA RESTORASYONUNDA BESLENME VE
GIDA TAKVİYELERİNİN ROLÜ

Neslihan Yeşilyurt

Duygu Ağagündüz

Giriş

Mikrobiyota sağlık ve hastalık durumlarının düzenlenmesinde kritik bir role sahiptir.¹ Mikrobiyota; deri, ağız, solunum sistemi, gastrointestinal kanal ve vajinayı kolonize eden tüm mikroorganizmalardan (bakteriler, mantarlar, arkeler, virüsler ve protozoanlar) meydana gelmiş olan ekolojik komünitedir. Ancak mikrobiyotanın %70'inden fazlası geniş yüzey alanı ve besin ögesi miktarı çeşitliliği açısından zengin olması nedeniyle bağırsaklarda yaşam döngülerini devam ettirmekte ve bir organ gibi işlevi görmektedirler.^{2,5} Bağırsak mikrobiyotasının bileşimi hakkında mevcut bilgilerin çoğu, fekal örneklerin 16S ribozomal RNA (rRNA) dizilemesi elde edilen verilerden oluşmakta ve bu nedenle bizlere özellikle kalın bağırsağın distal lümeninin mikrobiyal çeşitliliği hakkında kapsamlı bilgiler vermektedir.^{4,6-8}

Son zamanlarda bazı mikroorganizmaların sağlık üzerine olumlu etkileri kapsamlı bir şekilde tanımlanmış olup bu mikroorganizmalar “potansiyel olarak faydalı” olarak ifade edilmektedir. Bunlar başlıca; *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Akkermansia*, *Fecalibacterium*, *Eubacterium*, *Roseburia*, *Ruminococcus* ve *Blautia* cinsleridir. Bunların aksine bazı mikroorganizmalar özellikle bulaşıcı olmayan kronik hastalıkların gelişi ve prognozunda rol oynayabilmekte ve sıklıkla “potansiyel olarak zararlı” olarak anılmaktadır. Bunlar ise *Clostridium*, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Bacteroidetes* ve *Ruminococcus* cinsleridir.⁹ Buna göre genel olarak sağlıklı bir mikrobiyota; *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Ruminococcus*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium* ve *Roseburia* cinslerini içeren Firmicutes filumu, *Bacteroides* ve *Prevotella* cinslerini içeren Bacteroidetes filumu, *Actinobacteria* ve *Verrucomicrobia* filumunu ve bunların sağlığı destekleyecek şekilde orantılı olma durumlarını içermektedir.^{4,6-8} Bağırsak mikrobiyotasının baskın mikroorganizmaları olan bakterilerin oluşturduğu en büyük koloniye sahip Bacteroidetes ve Firmicutes filumlarının oranı sağlıklı bireylerde Firmicutes:Bacteroidetes 1:1 ila 1:3 arasında değişmektedir.¹⁰ Bu denge (öbiyozis) sağlıklı olma hâli ile ilişkilendirilirken; bu dengenin bozulmasının (disbiyozis) obezite, diyabet, gastrointestinal ve kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok hastalığın patogenezinde rol oynayabildiği belirtilmektedir.¹¹⁻¹³

Dinamik bir yapıya sahip olan bağırsak mikrobiyotası; genetik faktörler, yaş, cinsiyet, beslenme, antibiyotikler başta olmak üzere ilaç kullanım durumları, yaşam tarzı alışkanlıkları gibi birçok

asitler ve vitaminler) içeren postbiyotik sıvının bağırsak lümen pH'ını düşürerek patojenik bakterilerin büyümesinin engellediği için gastrointestinal sistemdeki bakteriyel dengesizliğin yanı sıra bununla ilişkili semptomları giderdiği belirlenmiştir.^{120, 121} Biyotiklerin mikrobiyota modülasyonu ve restorasyonundaki rollerine ilişkin bu kitap bölümünde verilerden çok daha fazla miktarda literatürde kanıt olduğu unutulmamalıdır.

Sonuç ve Öneriler

Bağırsak mikrobiyotasının iyi sağlık durumu ve çeşitli hastalıkların patogenezindeki rollerinin daha iyi anlaşılması üzerine; mikrobiyota restorasyonu teröpatik bir yol olarak düşünölmeye başlanmıştır. Çeşitli çevresel faktörden etkilenen mikrobiyota için en etkili modölatör şüphesiz beslenmedir. Öbiyozis ve disbiyozis durumları özellikle beslenme modellerine, besinlere ve besin ögelerine büyük ölçüde bağlıdır. Farklı mikroorganizma komüniteleri farklı diyet bileşenlerini kullanmakta ve böylece dominant türleri, oranları ve metabolizmaları şekillenebilmektedir. Mikrobiyota restorasyonu söz konusu olduğunda ön plana çıkan Akdeniz Diyeti'nin sağlıkla ilişkilendirilen faydalı mikroorganizmaların bolluğunu arttırdığı ve *Firmicutes:Bacteroidetes* oranını azalttığını göstermektedir. Yine bazı hastalıklarda uygulanan tıbbi beslenme tedavilerinin mikrobiyotanın disbiyozis durumunu azalttığı ve mikrobiyotanın öbiyozis durumuna geçişini hızlandırdığı bildirilmektedir. Diğer bir yandan yeni bir yaklaşım olarak görölen; bir veya daha fazla besin ögesini içeren ağızdan alınmak üzere tablet, kapsül ve sıvı formda hazırlanmış ürünler olan gıda takviyelerinin mikrobiyota restorasyonundaki olası etkileri de henüz netlik kazanmamıştır. Olası etkiler; gıda takviyesinin türüne, dozuna, kullanım şekline ve kullanan bireyin özelliklerine ve sağlık durumuna göre değişkenlik gösterebilmektedir. Bu noktada gıda takviyelerinin doz aşımaları ile ilgili de güvenlik endişelerinin olduğu ve kullanımlarına ilişkin fayda/zarar oranlarının göz önünde bulundurulması gerektiği unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Donovan SM. Introduction to the special focus issue on the impact of diet on gut microbiota composition and function and future opportunities for nutritional modulation of the gut microbiome to improve human health. *Gut Microbes*. 2017;8(2):75-81. doi: 10.1080/19490976.2017.1299309.
2. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*. 2015;21(29):8787-803. doi: 10.3748/wjg.v21.i29.8787.
3. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J*. 2017;474(11):1823-36. doi: 10.1042/BCJ20160510.
4. Ruan W, Engevik MA, Spinler JK, Versalovic J. Healthy Human Gastrointestinal Microbiome: Composition and Function After a Decade of Exploration. *Dig Dis Sci*. 2020;65(3):695-705. doi: 10.1007/s10620-020-06118-4.
5. Van Treuren W, Dodd D. Microbial Contribution to the Human Metabolome: Implications for Health and Disease. *Annu Rev Pathol*. 2020;15:345-69. doi: 10.1146/annurev-pathol-020117-043559.
6. Suau A, Bonnet R, Sutren M, Godon JJ, Gibson GR, Collins MD, et al. Direct analysis of genes encoding 16S rRNA from complex communities reveals many novel molecular species within the human gut. *Appl Environ Microbiol*. 1999;65(11):4799-807. doi: 10.1128/aem.65.11.4799-4807.1999.
7. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005;308(5728):1635-8. doi: 10.1126/science.1110591.
8. Tap J, Mondot S, Levenez F, Pelletier E, Caron C, Furet JP, et al. Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core. *Environ Microbiol*. 2009;11(10):2574-84. doi: 10.1111/j.1462-2920.2009.01982.x.
9. Yang Q, Liang Q, Balakrishnan B, Belobrajdic DP, Feng QJ, Zhang W. Role of Dietary Nutrients in the Modulation of Gut Microbiota: A Narrative Review. *Nutrients*. 2020;12(2). doi: 10.3390/nu12020381.
10. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*. 2015;21(29):8787-803. doi: 10.3748/wjg.v21.i29.8787.

11. Kho ZY, Lal SK. The Human Gut Microbiome - A Potential Controller of Wellness and Disease. *Front Microbiol.* 2018;9:1835. doi: 10.3389/fmicb.2018.01835.
12. Ramos S, Martín MÁ. Impact of diet on gut microbiota. *Current Opinion in Food Science.* 2021;37:83-90. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2020.09.006>.
13. Ferreira CM, Vieira AT, Vinolo MAR, Oliveira FA, Curi R, Martins FdS. The central role of the gut microbiota in chronic inflammatory diseases. *Journal of immunology research.* 2014;2014.
14. Lynch SV, Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N Engl J Med.* 2016;375(24):2369-79. doi: 10.1056/NEJMra1600266.
15. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiaro GAD, Gasbarrini A, et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms.* 2019;7(1). doi: 10.3390/microorganisms7010014.
16. Daliri EB-M, Tango CN, Lee BH, Oh D-H. Human microbiome restoration and safety. *International Journal of Medical Microbiology.* 2018;308(5):487-97.
17. Plaza-Diaz J. Nutrition, Microbiota and Noncommunicable Diseases. *Nutrients.* 2020;12(7). doi: 10.3390/nu12071971.
18. Sánchez-Tapia M, Tovar AR, Torres N. Diet as Regulator of Gut Microbiota and its Role in Health and Disease. *Arch Med Res.* 2019;50(5):259-68. doi: 10.1016/j.arcmed.2019.09.004.
19. Zhang C, Zhang M, Wang S, Han R, Cao Y, Hua W, et al. Interactions between gut microbiota, host genetics and diet relevant to development of metabolic syndromes in mice. *Isme j.* 2010;4(2):232-41. doi: 10.1038/ismej.2009.112.
20. Del Chierico F, Vernocchi P, Dallapiccola B, Putignani L. Mediterranean diet and health: food effects on gut microbiota and disease control. *International journal of molecular sciences.* 2014;15(7):11678-99. doi: 10.3390/ijms150711678.
21. Jin K, Simpkins JW, Ji X, Leis M, Stambler I. The critical need to promote research of aging and aging-related diseases to improve health and longevity of the elderly population. *Aging and disease.* 2015;6(1):1.
22. Kårlund A, Gómez-Gallego C, Turpeinen AM, Palo-oja O-M, El-Nezami H, Kolehmainen M. Protein Supplements and Their Relation with Nutrition, Microbiota Composition and Health: Is More Protein Always Better for Sportspeople? *Nutrients.* 2019;11(4):829.
23. Millar M, Wilks M, Costeloe K. Probiotics for preterm infants? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88(5):F354-F8. doi: 10.1136/fn.88.5.f354.
24. Özdemir A, Demirel ZB. Beslenme ve mikrobiyota ilişkisi. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research.* 2017;1:25-33.
25. Lee SA, Lim JY, Kim BS, Cho SJ, Kim NY, Kim OB, et al. Comparison of the gut microbiota profile in breast-fed and formula-fed Korean infants using pyrosequencing. *Nutr Res Pract.* 2015;9(3):242-8. doi: 10.4162/nrp.2015.9.3.242.
26. Backhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, Jia H, Kovatcheva-Datchary P. Dynamics 450 and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell Host.* 451:690-703.
27. Goma EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie van Leeuwenhoek.* 2020;113(12):2019-40. doi: 10.1007/s10482-020-01474-7.
28. KILINÇ GE, Aslı U. Farklı Beslenme Şekilleri ve İntestinal Mikrobiyota. *Sağlık Bilimlerinde Deger.* 12(1):164-70.
29. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature.* 2014;505(7484):559-63. doi: 10.1038/nature12820.
30. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2010;107(33):14691-6.
31. Nagpal R, Shively CA, Register TC, Craft S, Yadav H. Gut microbiome-Mediterranean diet interactions in improving host health. *F1000Research.* 2019;8.
32. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science.* 2011;334(6052):105-8. doi: 10.1126/science.1208344.
33. Forouhi NG, Krauss RM, Taubes G, Willett W. Dietary fat and cardiometabolic health: evidence, controversies, and consensus for guidance. *Bmj.* 2018;361.
34. Nagpal R, Shively CA, Appt SA, Register TC, Michalson KT, Vitolins MZ, et al. Gut microbiome composition in non-human primates consuming a Western or Mediterranean diet. *Frontiers in Nutrition.* 2018;5:28.

35. Tagliamonte S, Laiola M, Ferracane R, Vitale M, Gallo MA, Meslier V, et al. Mediterranean diet consumption affects the endocannabinoid system in overweight and obese subjects: possible links with gut microbiome, insulin resistance and inflammation. *Eur J Nutr.* 2021;60(7):3703-16. doi: 10.1007/s00394-021-02538-8.
36. Ismael S, Silvestre MP, Vasques M, Araújo JR, Morais J, Duarte MI, et al. A Pilot Study on the Metabolic Impact of Mediterranean Diet in Type 2 Diabetes: Is Gut Microbiota the Key? *Nutrients.* 2021;13(4). doi: 10.3390/nu13041228.
37. Fava F, Gitau R, Griffin BA, Gibson GR, Tuohy KM, Lovegrove JA. The type and quantity of dietary fat and carbohydrate alter faecal microbiome and short-chain fatty acid excretion in a metabolic syndrome 'at-risk' population. *Int J Obes (Lond).* 2013;37(2):216-23. doi: 10.1038/ijo.2012.33.
38. Tindall AM, McLimans CJ, Petersen KS, Kris-Etherton PM, Lamendella R. Walnuts and Vegetable Oils Containing Oleic Acid Differentially Affect the Gut Microbiota and Associations with Cardiovascular Risk Factors: Follow-up of a Randomized, Controlled, Feeding Trial in Adults at Risk for Cardiovascular Disease. *J Nutr.* 2020;150(4):806-17. doi: 10.1093/jn/nxz289.
39. Zafeiropoulou K, Nichols B, Mackinder M, Biskou O, Rizou E, Karanikolou A, et al. Alterations in Intestinal Microbiota of Children With Celiac Disease at the Time of Diagnosis and on a Gluten-free Diet. *Gastroenterology.* 2020;159(6):2039-51.e20. doi: 10.1053/j.gastro.2020.08.007.
40. Naseri K, Dabiri H, Rostami-Nejad M, Yadegar A, Hourri H, Olfatifar M, et al. Influence of low FODMAP-gluten free diet on gut microbiota alterations and symptom severity in Iranian patients with irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol.* 2021;21(1):292. doi: 10.1186/s12876-021-01868-5.
41. Cox SR, Lindsay JO, Fromentin S, Stagg AJ, McCarthy NE, Galleron N, et al. Effects of Low FODMAP Diet on Symptoms, Fecal Microbiome, and Markers of Inflammation in Patients With Quiescent Inflammatory Bowel Disease in a Randomized Trial. *Gastroenterology.* 2020;158(1):176-88.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2019.09.024.
42. So WKW, Chan JYW, Law BMH, Choi KC, Ching JYL, Chan KL, et al. Effects of a Rice Bran Dietary Intervention on the Composition of the Intestinal Microbiota of Adults with a High Risk of Colorectal Cancer: A Pilot Randomised-Controlled Trial. *Nutrients.* 2021;13(2). doi: 10.3390/nu13020526.
43. Shanahan F, van Sinderen D, O'Toole PW, Stanton C. Feeding the microbiota: transducer of nutrient signals for the host. *Gut.* 2017;66(9):1709-17.
44. Cummings J, Stephen A. Carbohydrate terminology and classification. *European journal of clinical nutrition.* 2007;61(1):S5-S18.
45. Ercolini D, Fogliano V. Food design to feed the human gut microbiota. *Journal of agricultural and food chemistry.* 2018;66(15):3754-8.
46. Mack DR, Michail S, Wei S, McDougall L, Hollingsworth MA. Probiotics inhibit enteropathogenic *E. coli* adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression. *Am J Physiol.* 1999;276(4):G941-50. doi: 10.1152/ajpgi.1999.276.4.G941.
47. Capuron L, Miller AH. Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. *Pharmacol Ther.* 2011;130(2):226-38. doi: 10.1016/j.pharmthera.2011.01.014.
48. Peng L, Li ZR, Green RS, Holzman IR, Lin J. Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers. *J Nutr.* 2009;139(9):1619-25. doi: 10.3945/jn.109.104638.
49. Corrêa-Oliveira R, Fachi JL, Vieira A, Sato FT, Vinolo MA. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clin Transl Immunology.* 2016;5(4):e73. doi: 10.1038/cti.2016.17.
50. Rajilić-Stojanović M. Function of the microbiota. *Best practice & research Clinical gastroenterology.* 2013;27(1):5-16.
51. Hughes R, Magee EA, Bingham S. Protein degradation in the large intestine: relevance to colorectal cancer. *Curr Issues Intest Microbiol.* 2000;1(2):51-8.
52. Fan P, Li L, Rezaei A, Eslamfam S, Che D, Ma X. Metabolites of Dietary Protein and Peptides by Intestinal Microbes and their Impacts on Gut. *Curr Protein Pept Sci.* 2015;16(7):646-54. doi: 10.2174/1389203716666150630133657.
53. Wrzosek L, Miquel S, Noordine ML, Bouet S, Joncquel Chevalier-Curt M, Robert V, et al. *Bacteroides thetaiotaomicron* and *Faecalibacterium prausnitzii* influence the production of mucus glycans and the development of goblet cells in the colonic epithelium of a gnotobiotic model rodent. *BMC Biol.* 2013;11:61. doi: 10.1186/1741-7007-11-61.
54. Beaumont M, Portune KJ, Steuer N, Lan A, Cerrudo V, Audebert M, et al. Quantity and source of dietary protein influence metabolite production by gut microbiota and rectal mucosa gene expression: a randomized, parallel, double-blind trial in overweight humans. *The American journal of clinical nutrition.* 2017;106(4):1005-19.

55. Nychyk O, Barton W, Rudolf AM, Boscaini S, Walsh A, Bastiaanssen TF, et al. Protein quality and quantity influence the effect of dietary fat on weight gain and tissue partitioning via host-microbiota changes. *Cell Reports*. 2021;35(6):109093.
56. Sprong R, Schonewille A, Van der Meer R. Dietary cheese whey protein protects rats against mild dextran sulfate sodium-induced colitis: Role of mucin and microbiota. *Journal of dairy science*. 2010;93(4):1364-71.
57. Nakatani A, Li X, Miyamoto J, Igarashi M, Watanabe H, Sutou A, et al. Dietary mung bean protein reduces high-fat diet-induced weight gain by modulating host bile acid metabolism in a gut microbiota-dependent manner. *Biochemical and biophysical research communications*. 2018;501(4):955-61.
58. Wolters M, Ahrens J, Romani-Pérez M, Watkins C, Sanz Y, Benítez-Páez A, et al. Dietary fat, the gut microbiota, and metabolic health-A systematic review conducted within the MyNewGut project. *Clinical Nutrition*. 2019;38(6):2504-20.
59. Collins B, Hoffman J, Martinez K, Grace M, Lila MA, Cockrell C, et al. A polyphenol-rich fraction obtained from table grapes decreases adiposity, insulin resistance and markers of inflammation and impacts gut microbiota in high-fat-fed mice. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2016;31:150-65.
60. Avila-Nava A, Noriega LG, Tovar AR, Granados O, Perez-Cruz C, Pedraza-Chaverri J, et al. Food combination based on a pre-hispanic Mexican diet decreases metabolic and cognitive abnormalities and gut microbiota dysbiosis caused by a sucrose-enriched high-fat diet in rats. *Molecular nutrition & food research*. 2017;61(1):1501023.
61. Patterson E, O'Doherty RM, Murphy EF, Wall R, O'Sullivan O, Nilaweera K, et al. Impact of dietary fatty acids on metabolic activity and host intestinal microbiota composition in C57BL/6J mice. *British Journal of Nutrition*. 2014;111(11):1905-17.
62. Skrypnik K, Suliburska J. Association between the gut microbiota and mineral metabolism. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2018;98(7):2449-60.
63. Lebieđzińska A, Szefer P. Vitamins B in grain and cereal-grain food, soy-products and seeds. *Food Chemistry*. 2006;95(1):116-22.
64. Sperandio V. Take your pick: Vitamins and microbiota facilitate pathogen clearance. *Cell Host & Microbe*. 2017;21(2):130-1.
65. Degan PH, Barry NA, Mok KC, Taga ME, Goodman AL. Human gut microbes use multiple transporters to distinguish vitamin B₁₂ analogs and compete in the gut. *Cell Host Microbe*. 2014;15(1):47-57. doi: 10.1016/j.chom.2013.12.007.
66. Degan PH, Taga ME, Goodman AL. Vitamin B12 as a modulator of gut microbial ecology. *Cell Metab*. 2014;20(5):769-78. doi: 10.1016/j.cmet.2014.10.002.
67. Park S, Kang S, Sol Kim D. Folate and vitamin B-12 deficiencies additively impaired memory function and disturbed the gut microbiota in amyloid- β infused rats. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*. 2019;1(1):1-13.
68. Lee H, Ko G. New perspectives regarding the antiviral effect of vitamin A on norovirus using modulation of gut microbiota. *Gut Microbes*. 2017;8(6):616-20.
69. Lv Z, Wang Y, Yang T, Zhan X, Li Z, Hu H, et al. Vitamin A deficiency impacts the structural segregation of gut microbiota in children with persistent diarrhea. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*. 2016:15-148.
70. Maggini S, Wintergerst ES, Beveridge S, Hornig DH. Selected vitamins and trace elements support immune function by strengthening epithelial barriers and cellular and humoral immune responses. *British journal of nutrition*. 2007;98(S1):S29-S35.
71. Mandal S, Godfrey KM, McDonald D, Treuren WV, Bjørnholt JV, Midtvedt T, et al. Fat and vitamin intakes during pregnancy have stronger relations with a pro-inflammatory maternal microbiota than does carbohydrate intake. *Microbiome*. 2016;4(1):1-11.
72. Pierre JF, Hinterleitner R, Bouziat R, Hubert NA, Leone V, Miyoshi J, et al. Dietary antioxidant micronutrients alter mucosal inflammatory risk in a murine model of genetic and microbial susceptibility. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2018;54:95-104.
73. Walther B, Karl JP, Booth SL, Boyaval P. Menaquinones, bacteria, and the food supply: the relevance of dairy and fermented food products to vitamin K requirements. *Adv Nutr*. 2013;4(4):463-73. doi: 10.3945/an.113.003855.
74. Ellis JL, Karl JP, Oliverio AM, Fu X, Soares JW, Wolfe BE, et al. Dietary vitamin K is remodeled by gut microbiota and influences community composition. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1887721.
75. Ravcheev DA, Thiele I. Genomic analysis of the human gut microbiome suggests novel enzymes involved in quinone biosynthesis. *Frontiers in microbiology*. 2016;7:128.
76. Ramakrishna BS. Role of the gut microbiota in human nutrition and metabolism. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2013;28:9-17.

77. Beulens JW, Booth SL, van den Heuvel EG, Stoecklin E, Baka A, Vermeer C. The role of menaquinones (vitamin K₂) in human health. *Br J Nutr.* 2013;110(8):1357-68. doi: 10.1017/s0007114513001013.
78. Lai Y, Masatoshi H, Ma Y, Guo Y, Zhang B. Role of Vitamin K in Intestinal Health. *Frontiers in Immunology.* 2022;12. doi: 10.3389/fimmu.2021.791565.
79. Tur JA, Jacob C, Chaimbault P, Tadayyon M, Richling E, Hermans N, et al. Personalized nutrition in ageing society: redox control of major-age related diseases through the NutRedOx Network (COST Action CA16112). *Free Radic Res.* 2019;53(sup1):1163-70. doi: 10.1080/10715762.2019.1572890.
80. Ames BN. Prolonging healthy aging: Longevity vitamins and proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(43):10836-44. doi: 10.1073/pnas.1809045115.
81. Serafini M, Stanzione A, Foddai S, Anton R, Delmulle L. The European role on traditional herbal medicinal products and traditional plant food supplements. *Journal of clinical gastroenterology.* 2012;46:S93-S4.
82. Marra MV, Bailey RL. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: micronutrient supplementation. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics.* 2018;118(11):2162-73.
83. Congress U. Public Law 103-417. Dietary Supplement Health and Education Act (DSHEA) US Government Printing Office, Washington, DC. 1994.
84. Yang Q, Liang Q, Balakrishnan B, Belobrajdic DP, Feng Q-J, Zhang W. Role of Dietary Nutrients in the Modulation of Gut Microbiota: A Narrative Review. *Nutrients.* 2020;12(2):381.
85. Zhang FF, Barr SI, McNulty H, Li D, Blumberg JB. Health effects of vitamin and mineral supplements. *Bmj.* 2020;369:m2511. doi: 10.1136/bmj.m2511.
86. Ford JA, MacLennan GS, Avenell A, Bolland M, Grey A, Witham M, et al. Cardiovascular disease and vitamin D supplementation: trial analysis, systematic review, and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition.* 2014;100(3):746-55.
87. Liu J, Liu X, Xiong X-Q, Yang T, Cui T, Hou N-L, et al. Effect of vitamin A supplementation on gut microbiota in children with autism spectrum disorders-a pilot study. *BMC microbiology.* 2017;17(1):1-14.
88. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 1996;334(18):1150-5. doi: 10.1056/nejm199605023341802.
89. Malaguarnera L. Vitamin D and microbiota: Two sides of the same coin in the immunomodulatory aspects. *International Immunopharmacology.* 2020;79:106112.
90. Sun J. Dietary vitamin D, vitamin D receptor, and microbiome. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care.* 2018;21(6):471-4. doi: 10.1097/mco.0000000000000516.
91. Ciubotaru I, Green SJ, Kukreja S, Barengolts E. Significant differences in fecal microbiota are associated with various stages of glucose tolerance in African American male veterans. *Translational Research.* 2015;166(5):401-11.
92. Degnan PH, Barry NA, Mok KC, Taga ME, Goodman AL. Human gut microbes use multiple transporters to distinguish vitamin B12 analogs and compete in the gut. *Cell host & microbe.* 2014;15(1):47-57.
93. Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Dayer M. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;8(8):Cd006612. doi: 10.1002/14651858.CD006612.pub5.
94. Lönnerdal B. Excess iron intake as a factor in growth, infections, and development of infants and young children. *The American journal of clinical nutrition.* 2017;106(suppl_6):1681S-7S.
95. Sjödin KS, Domellöf M, Lagerqvist C, Hernell O, Lönnerdal B, Szymlek-Gay EA, et al. Administration of ferrous sulfate drops has significant effects on the gut microbiota of iron-sufficient infants: a randomised controlled study. *Gut.* 2019;68(11):2095-7.
96. Kortman GA, Dutilh BE, Maathuis AJ, Engelke UF, Boekhorst J, Keegan KP, et al. Microbial metabolism shifts towards an adverse profile with supplementary iron in the TIM-2 in vitro model of the human colon. *Frontiers in microbiology.* 2016;6:1481.
97. Constante M, Fragoso G, Lupien-Meilleur J, Calvé A, Santos MM. Iron supplements modulate colon microbiota composition and potentiate the protective effects of probiotics in dextran sodium sulfate-induced colitis. *Inflammatory bowel diseases.* 2017;23(5):753-66.
98. IJssennagger N, Derrien M, van Doorn GM, Rijnierse A, van den Bogert B, Müller M, et al. Dietary heme alters microbiota and mucosa of mouse colon without functional changes in host-microbe cross-talk. *PloS one.* 2012;7(12):e49868.

99. Lee T, Clavel T, Smirnov K, Schmidt A, Lagkouvardos I, Walker A, et al. Oral versus intravenous iron replacement therapy distinctly alters the gut microbiota and metabolome in patients with IBD. *Gut*. 2017;66(5):863-71.
100. Zackular JP, Moore JL, Jordan AT, Juttukonda LJ, Noto MJ, Nicholson MR, et al. Dietary zinc alters the microbiota and decreases resistance to *Clostridium difficile* infection. *Nature Medicine*. 2016;22(11):1330-4. doi: 10.1038/nm.4174.
101. Aslam MN, Bassis CM, Zhang L, Zaidi S, Varani J, Bergin IL. Correction: Calcium Reduces Liver Injury in Mice on a High-Fat Diet: Alterations in Microbial and Bile Acid Profiles. *Plos one*. 2017;12(1):e0170136.
102. Chaplin A, Parra P, Laraichi S, Serra F, Palou A. Calcium supplementation modulates gut microbiota in a prebiotic manner in dietary obese mice. *Molecular nutrition & food research*. 2016;60(2):468-80.
103. Manson JE, Bassuk SS, Cook NR, Lee IM, Mora S, Albert CM, et al. Vitamin D, Marine n-3 Fatty Acids, and Primary Prevention of Cardiovascular Disease Current Evidence. *Circ Res*. 2020;126(1):112-28. doi: 10.1161/circresaha.119.314541.
104. Rajkumar H, Mahmood N, Kumar M, Varikuti SR, Challa HR, Myakala SP. Effect of probiotic (VSL# 3) and omega-3 on lipid profile, insulin sensitivity, inflammatory markers, and gut colonization in overweight adults: a randomized, controlled trial. *Mediators of inflammation*. 2014;2014.
105. Watson H, Mitra S, Croden FC, Taylor M, Wood HM, Perry SL, et al. A randomised trial of the effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplements on the human intestinal microbiota. *Gut*. 2018;67(11):1974-83.
106. Moreno-Pérez D, Bressa C, Bailén M, Hamed-Bousdar S, Naclerio F, Carmona M, et al. Effect of a Protein Supplement on the Gut Microbiota of Endurance Athletes: A Randomized, Controlled, Double-Blind Pilot Study. *Nutrients*. 2018;10(3):337.
107. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2017;14(8):491-502.
108. Windey K, De Preter V, Huys G, Broekaert WF, Delcour JA, Louat T, et al. Wheat bran extract alters colonic fermentation and microbial composition, but does not affect faecal water toxicity: a randomised controlled trial in healthy subjects. *British Journal of Nutrition*. 2015;113(2):225-38.
109. Hald S, Schioldan AG, Moore ME, Dige A, Laerke HN, Agnholt J, et al. Effects of arabinoxylan and resistant starch on intestinal microbiota and short-chain fatty acids in subjects with metabolic syndrome: a randomised crossover study. *PLoS One*. 2016;11(7):e0159223.
110. Finegold SM, Li Z, Summanen PH, Downes J, Thames G, Corbett K, et al. Xylooligosaccharide increases bifidobacteria but not lactobacilli in human gut microbiota. *Food & Function*. 2014;5(3):436-45.
111. François IE, Lescroart O, Veraverbeke WS, Marzorati M, Possemiers S, Hamer H, et al. Effects of wheat bran extract containing arabinoxylan oligosaccharides on gastrointestinal parameters in healthy preadolescent children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2014;58(5):647-53.
112. Walton GE, Lu C, Trogh I, Arnaut F, Gibson GR. A randomised, double-blind, placebo controlled cross-over study to determine the gastrointestinal effects of consumption of arabinoxylan-oligosaccharides enriched bread in healthy volunteers. *Nutrition journal*. 2012;11(1):1-11.
113. Ma G, Chen Y. Polyphenol supplementation benefits human health via gut microbiota: A systematic review via meta-analysis. *Journal of Functional Foods*. 2020;66:103829.
114. Li H-Y, Zhou D-D, Gan R-Y, Huang S-Y, Zhao C-N, Shang A, et al. Effects and mechanisms of probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotics on metabolic diseases targeting gut microbiota: a narrative review. *Nutrients*. 2021;13(9):3211.
115. Bubnov RV, Babenko LP, Lazarenko LM, Mokrozub VV, Demchenko OA, Nechypurenko OV, et al. Comparative study of probiotic effects of *Lactobacillus* and *Bifidobacteria* strains on cholesterol levels, liver morphology and the gut microbiota in obese mice. *EPMA Journal*. 2017;8(4):357-76. doi: 10.1007/s13167-017-0117-3.
116. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2014.
117. Chen YT, Yang NS, Lin YC, Ho ST, Li KY, Lin JS, et al. A combination of *Lactobacillus mali* APS1 and dieting improved the efficacy of obesity treatment via manipulating gut microbiome in mice. *Sci Rep*. 2018;8(1):6153. doi: 10.1038/s41598-018-23844-y.
118. Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, Reimer RA, Reid G, Verbeke K, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2020;17(11):687-701.

119. Sergeev IN, Aljutaily T, Walton G, Huarte E. Effects of Synbiotic Supplement on Human Gut Microbiota, Body Composition and Weight Loss in Obesity. *Nutrients*. 2020;12(1). doi: 10.3390/nu12010222.
120. Salminen S, Collado MC, Endo A, Hill C, Lebeer S, Quigley EMM, et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2021;18(9):649-67. doi: 10.1038/s41575-021-00440-6.
121. Omarov T, Omarova L, Omarova V, Sarsenova S. The chronic gastritis, the dysbacteriosis and the use of Hylak forte at the treatment. *Wiadomosci Lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*. 2014;67(2 Pt 2):365-7.

BÖLÜM C13

VEJETARYEN BESLENME VE MİKROBİYOTA

Yasemin Açar
Feride Ayyıldız

Giriş

Son yıllarda, bitki bazlı diyetlerin (vejetaryen) insan sağlığı ve çevre üzerindeki olumlu etkilerinden dolayı ilgi giderek artış göstermektedir.^{1,2} Bitki bazlı diyetler, hayvansal besinlerin düşük sıklıkta tüketilmesi veya hiç tüketilmemesi ile karakterize, bitki bazlı besinlerden zengin diyet modelini ifade etmektedir.³ Tam tahıllar, meyveler, baklagiller, sebzeler ve yağlı tohumlar gibi yüksek kaliteli bitkisel besinlerden zengin beslenme modellerinin daha düşük kronik hastalık riski ile ilişkilendirilmiş olması artan bu ilginin temel sebepleri arasında yer almaktadır.¹ Genellikle meyve, sebze, kepekli tahıllar, baklagiller, kabuklu yemişler ve çeşitli soya ürünleri açısından zengin olan vejetaryen/vegan diyet, daha düşük enerji, doymuş yağ ve kolesterol alımı ve daha yüksek diyet posası, karotenoidler, vitaminler ve sağlığı teşvik eden fitokimyasal alımı ile de karakterizedir. Vejetaryen-vegan yaşam tarzının olumsuz yönleri ise B vitaminleri, D vitamini, omega-3 yağ asitleri, kalsiyum, demir, iyot, selenyum ve çinko alımının yetersiz olmasıdır.⁴

Bitki bazlı diyet modellerinin bağırsak mikrobiyotası üzerine etkileri son dönemde literatürde yer alan önemli konular arasında yer almaktadır.¹ Bu diyetlerin daha fazla bakteriyel çeşitliliği sağladığı, içerdiği posa, polifenol ve prebiyotikler sayesinde faydalı bakteri bolluğunda artışı desteklediği bildirilmiştir.¹ Bunlara ek olarak başta gastrointestinal hastalıklar (inflamatuvar bağırsak sendromu, ülseratif kolit, chron gibi) olmak üzere hastalık prognozunu bakteri türlerinde değişiklik sağlayarak olumlu yönde etkileyebildiği bildirilmiştir.^{1,5}

Vejetaryen Diyet

Vejetaryen diyet, hayvansal kaynaklı besinlerin tamamen veya kısmen kısıtlandığı, bitkisel kaynaklı besinlerin diyetten ön planda olduğu bir diyet modelidir. Vejetaryen diyetler deniz ürünleri, yumurta veya süt ürünlerinin diyetten çıkarılma durumlarına göre vegan, lakto-ovo vejetaryen, ovo-vejetaryen, lakto-vejetaryen, semivejetaryen ve peskovejetaryen olmak üzere farklı kategorilerde incelenmektedir.⁶ Literatürde yer alan çeşitli vejetaryen diyet türleri ve tanımları Tablo 1’de verilmiştir.

Sonuç

Vejetaryen diyet, hayvansal kaynaklı besinlerin tamamen veya kısmen kısıtlandığı, bitkisel kaynaklı besinlerin diyetle ön planda yer aldığı diyet modelidir. Hayvansal kaynaklı besinlerin diyetle bulunma düzeylerine göre farklı isimlerle adlandırılmaktadırlar.⁶ Bitkisel kaynaklı besinlerden zengin diyetlerin tüketimi, mikrobiyota modülasyonunu sağlayarak kronik hastalık riskinin azaltılmasında önemli etkilere sahiptir. Vegan ve vejetaryenler, omnivorlarla karşılaştırıldığında daha yüksek düzeyde *Bacteroidetes* ile ilgili OTU (operasyonel taksonomik ünite) birimlerine sahiptir. Bu diyetlerde diyet posa alımı *Ruminococcus*, *E. rectale* ve *Roseburia* gibi laktik asit bakterilerini artırıp ve *Clostridium* ve *Enterococcus* türlerini azaltabilmektedir. Bitkisel besinlerin yüksek polifenol içeriğine sahip olması, anti-patojenik ve anti-inflamatuvar etki göstererek kardiyovasküler hastalıklara karşı koruma sağlayan *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* düzeylerini artırmaktadır.^{11, 19}

Bitki bazlı diyetlerde çok düşük konsantrasyonda bulunan metiyonin, triptofan ve tirozin gibi esansiyel amino asitlerin eksikliklerinin, dopamin ve serotonin metabolizmasına dayanarak bu diyetlerde depresyon sürecini artırabileceği öne sürülmüştür.⁴⁵

Yüksek diyet posa alımı, asetat, propiyonat ve bütirat gibi kısa zincirli yağ asitlerini fermente eden türlerin sayısının artmasını sağlamaktadır. Kısa zincirli yağ asitlerinin sağlık üzerinde patojenlere karşı immün sistemi koruma, kan-beyin bariyer bütünlüğünü sağlama ve bağırsak fonksiyonlarını düzenleme gibi olumlu etkileri bulunmaktadır.^{18, 34} Sonuç olarak, vejetaryen/vegan diyetlerin, hem insan bağırsak mikrobiyomu hem de genel sağlığı desteklemek için faydalı bakterilerden oluşan çeşitli bir ekosistemi teşvik etmede olumlu etkileri bulunmaktadır. Ancak vejetaryen diyet modellerinin faydalarını gösteren birçok gözlemsel çalışma olmasına rağmen uzun vadeli etkileri hakkında net veriler için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Mazzocchi S, Visaggi P, Baroni L. Plant-based diets in gastrointestinal diseases: Which evidence? *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2023;62:101829. doi:10.1016/j.bpg.2023.101829.
2. Sidhu SRK, Kok CW, Kunasegaran T, Ramadas A. Effect of plant-based diets on gut microbiota: a systematic review of interventional studies. *Nutrients.* 2023; 15(6): 1510. doi:10.3390/nu15061510.
3. Joshi S, McMacken M, Kalantar-Zadeh K. Plant-based diets for kidney disease: a guide for clinicians. *Am J Kidney Dis.* 2021; 77(2): 287-296. doi:10.1053/j.ajkd.2020.10.003.
4. Seel W, Reiners S, Kipp K, et al. Role of dietary fiber and energy intake on gut microbiome in vegans, vegetarians, and flexitarians in comparison to omnivores-insights from the nutritional evaluation (NuEva) study. *Nutrients.* 2023; 15(8): 1914. doi:10.3390/nu15081914.
5. Herter J, Stübing F, Lüth V, et al. Bowel health, defecation patterns and nutrient intake following adoption of a vegan diet: a randomized-controlled trial. *Ann Med.* 2024; 56(1): 2305693. doi:10.1080/07853890.2024.2305693.
6. Xiao W, Zhang Q, Yu L, et al. Effects of vegetarian diet-associated nutrients on gut microbiota and intestinal physiology. *Food Sci Hum Wellness.* 2022; 11(2): 208-217. doi:10.1016/j.fshw.2021.11.002.
7. Hargreaves SM, Rosenfeld DL, Moreira AVB, et al. Plant-based and vegetarian diets: An overview and definition of these dietary patterns. *Eur J Nutr.* 2023; 62(3): 1109-1121. doi:10.1007/s00394-023-03086-z.
8. Kent G, Kehoe L, Flynn A, et al. Plant-based diets: a review of the definitions and nutritional role in the adult diet. *Proc Nutr Soc.* 2022; 81(1): 62-74. doi:10.1017/S0029665121003839.
9. Kim MS, Hwang SS, Park EJ, et al. Strict vegetarian diet improves the risk factors associated with metabolic diseases by modulating gut microbiota and reducing intestinal inflammation. *Environ Microbiol Rep.* 2013; 5(5): 765-775. doi:10.1111/1758-2229.12079.
10. Kabeerdoss J, Devi RS, Mary RR, et al. Faecal microbiota composition in vegetarians: comparison with omnivores in a cohort of young women in southern India. *Br J Nutr.* 2012; 108(6): 953-957. doi:10.1017/S0007114511006362.

11. Bunešová V, Joch M, Musilová S, et al. Bifidobacteria, lactobacilli, and short chain fatty acids of vegetarians and omnivores. *Sci Agric Bohem.* 2017; 48: 47-54. doi:10.1515/sab-2017-0007.
12. Zhang C, Björkman A, Cai K, et al. Impact of a 3-months vegetarian diet on the gut microbiota and immune repertoire. *Front Immunol.* 2018;9: 908. doi:10.3389/fimmu.2018.00908.
13. Ruengsomwong S, Korenori Y, Sakamoto N, et al. Senior Thai fecal microbiota comparison between vegetarians and non-vegetarians using PCR-DGGE and real-time PCR. *J Microbiol Biotechnol.* 2014; 24(8): 1026-1033. doi:10.4014/jmb.1310.10043
14. Klimenko NS, Tyakht AV, Popenko AS, et al. Microbiome responses to an uncontrolled short-term diet intervention in the frame of the citizen science project. *Nutrients.* 2018; 10(5): 576. doi:10.3390/nu10050576.
15. Federici E, Prete R, Lazzi C, et al. Bacterial composition, genotoxicity, and cytotoxicity of fecal samples from individuals consuming omnivorous or vegetarian diets. *Front Microbiol.* 2017; 8: 247708. doi:10.3389/fmicb.2017.00300.
16. Ferrocino I, Di Cagno R, De Angelis M, et al. Fecal microbiota in healthy subjects following omnivore, vegetarian and vegan diets: culturable populations and rRNA DGGE profiling. *PLoS One.* 2015; 10(6): e0128669. doi:10.1371/journal.pone.0128669.
17. Zinöcker MK, Lindseth IA. The Western diet-microbiome-host interaction and its role in metabolic disease. *Nutrients.* 2018; 10(3): 365. doi:10.3390/nu10030365.
18. Seo YS, Lee H-B, Kim Y, et al. Dietary carbohydrate constituents related to gut dysbiosis and health. *Microorganisms.* 2020; 8(3): 427. doi:10.3390/microorganisms8030427.
19. Yang Q, Liang Q, Balakrishnan B, et al. Role of dietary nutrients in the modulation of gut microbiota: a narrative review. *Nutrients.* 2020; 12(2): 381. doi:10.3390/nu12020381.
20. Christudas S, Devaraj RD, Xu B-j. Different impacts of plant proteins and animal proteins on human health through altering gut microbiota. 2020. doi:10.31989/ffhd.v10i5.699.
21. Wu S, Bhat ZF, Gounder RS, et al. Effect of dietary protein and processing on gut microbiota: A systematic review. *Nutrients.* 2022; 14(3): 453. doi:10.3390/nu14030453.
22. Holm JB, Rønnevik A, Tastesen HS, et al. Diet-induced obesity, energy metabolism and gut microbiota in C57BL/6J mice fed Western diets based on lean seafood or lean meat mixtures. *J Nutr Biochem.* 2016; 31: 127-136. doi:10.1016/j.jnutbio.2015.12.017.
23. Kostovcikova K, Coufal S, Galanova N, et al. Diet rich in animal protein promotes pro-inflammatory macrophage response and exacerbates colitis in mice. *Front Immunol.* 2019; 10: 919. doi:10.3389/fimmu.2019.00919.
24. Shen Q, Chen YA, Tuohy KM. A comparative in vitro investigation into the effects of cooked meats on the human faecal microbiota. *Anaerobe.* 2010; 16(6): 572-577. doi:10.1016/j.anaerobe.2010.09.007.
25. Devkota S, Wang Y, Musch MW, et al. Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in IL10^{-/-} mice. *Nature.* 2012; 487(7405): 104-108. doi:10.1038/nature11225.
26. Zentek J, Buchheit-Renko S, Männer K, et al. Intestinal concentrations of free and encapsulated dietary medium-chain fatty acids and effects on gastric microbial ecology and bacterial metabolic products in the digestive tract of piglets. *Arch Anim Nutr.* 2012; 66(1): 14-26. doi:10.1080/1745039x.2011.644916.
27. Patterson E, O'Doherty RM, Murphy EF, et al. Impact of dietary fatty acids on metabolic activity and host intestinal microbiota composition in C57BL/6J mice. *Br J Nutr.* 2014; 111(11): 1905-1917. doi:10.1017/s0007114514000117.
28. Wolters M, Ahrens J, Romani-Pérez M, et al. Dietary fat, the gut microbiota, and metabolic health-A systematic review conducted within the MyNewGut project. *Clin Nutr.* 2019; 38(6): 2504-2520. doi:10.1016/j.clnu.2018.12.024
29. Wan Y, Wang F, Yuan J, et al. Effects of dietary fat on gut microbiota and faecal metabolites, and their relationship with cardiometabolic risk factors: a 6-month randomised controlled-feeding trial. *Gut.* 2019; 68(8): 1417-1429. doi:10.1136/gutjnl-2018-317609
30. Al-Shaar L, Satija A, Wang DD, et al. Red meat intake and risk of coronary heart disease among US men: prospective cohort study. *BMJ.* 2020;371. doi:10.1136/bmj.m4141.
31. Heianza Y, Zhou T, Sun D, et al. Healthful plant-based dietary patterns, genetic risk of obesity, and cardiovascular risk in the UK biobank study. *Clin Nutr.* 2021; 40(7): 4694-4701. doi:10.1016/j.clnu.2021.06.018.
32. Tomova A, Bukovsky I, Rembert E, et al. The effects of vegetarian and vegan diets on gut microbiota. *Front Nutr.* 2019; 6: 47. doi:10.3389/fnut.2019.00047.
33. Miao Z, Du W, Xiao C, et al. Gut microbiota signatures of long-term and short-term plant-based dietary pattern and cardio-metabolic health: a prospective cohort study. *BMC Med.* 2022; 20(1): 204. doi:10.1186/s12916-022-02402-4.

34. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, et al. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell*. 2016; 165(6): 1332-1345. doi:10.1016/j.cell.2016.05.041.
35. Muralidharan J, Galiè S, Hernández-Alonso P, et al. Plant-based fat, dietary patterns rich in vegetable fat and gut microbiota modulation. *Front Nutr*. 2019; 6:157. doi:10.3389/fnut.2019.00157.
36. Djekic D, Shi L, Brolin H, et al. Effects of a vegetarian diet on cardiometabolic risk factors, gut microbiota, and plasma metabolome in subjects with ischemic heart disease: a randomized, crossover study. *J Am Heart Assoc*. 2020; 9(18): e016518. doi:10.1161/JAHA.120.016518.
37. Pagliai G, Russo E, Niccolai E, et al. Influence of a 3-month low-calorie Mediterranean diet compared to the vegetarian diet on human gut microbiota and SCFA: The CARDIVEG Study. *Eur J Nutr*. 2020; 59: 2011-2024. doi:10.1007/s00394-019-02050-0.
38. Toribio-Mateas MA, Bester A, Klimenko N. Impact of plant-based meat alternatives on the gut microbiota of consumers: a real-world study. *Foods*. 2021; 10(9): 2040. doi:10.3390/foods10092040.
39. Jenko Pražnikar Z, Šik Novak K, Bogataj Jontez N, et al. Inflammatory and intestinal permeability biomarkers in healthy participants on long term vegan, vegetarian, omnivore and low-carbohydrate high-fat diet. *Sci Rep*. 2023; 13(1): 17286. doi:10.1038/s41598-023-44233-0.
40. Franco-de-Moraes AC, de Almeida-Pititto B, da Rocha Fernandes G, et al. Worse inflammatory profile in omnivores than in vegetarians associates with the gut microbiota composition. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2017; 9: 1-8. doi:10.1186/s13098-017-0261-x.
41. Ruengsomwong S, La-Ongkham O, Jiang J, et al. Microbial community of healthy thai vegetarians and non-vegetarians, their core gut microbiota, and pathogen risk. *J Microbiol Biotechnol*. 2016; 26(10): 1723-1735. doi:10.4014/jmb.1603.03057.
42. Losasso C, Eckert EM, Mastrorilli E, et al. Assessing the influence of vegan, vegetarian and omnivore oriented westernized dietary styles on human gut microbiota: a cross sectional study. *Front Microbiol*. 2018; 9: 335131. doi:10.3389/fmicb.2018.00317.
43. Smith-Brown P, Morrison M, Krause L, et al. Dairy and plant based food intakes are associated with altered faecal microbiota in 2 to 3 year old Australian children. *Sci Rep*. 2016; 6(1): 32385. doi:10.1038/srep32385.
44. Reiss A, Jacobi M, Rusch K, et al. Association of dietary type with fecal microbiota and short chain fatty acids in vegans and omnivores. *J Int Soc Microbiota*. 2016;1(1): 1-9. doi:10.18143/JISM_v1i1.782.
45. Schmidt JA, Rinaldi S, Scalbert A, et al. Plasma concentrations and intakes of amino acids in male meat-eaters, fish-eaters, vegetarians and vegans: a cross-sectional analysis in the EPIC-Oxford cohort. *Eur J Clin Nutr*. 2016; 70(3): 306-312. doi:10.1038/ejen.2015.144.

SÜRDÜRÜLEBİLİR BESLENME YAKLAŞIMLARININ BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI REGÜLASYONUNDAKİ YERİ

Hande Mortaş

Giriş

Sürdürülebilirlik en temelde çevreyi, ekonomiyi, sağlığı, beslenmeyi ve bunlarla ilişkili faktörleri kapsamaktadır. Sürdürülebilirlik, gıda üretim sistemleri ve beslenme yaklaşımlarının öncelikli rol oynadığı çok yönlü ve çok boyutlu bir kavram olarak ele alınmaktadır. Gelecekte besleyici ve sürdürülebilir gıda elde etmek, dünya çapında iş birliği gerektiren bir endişe kaynağıdır. Sürdürülebilirliğin gıda ve beslenme açısından önemi, sürdürülebilir beslenme kavramının ortaya çıkmasına neden olmuştur. “Sürdürülebilir beslenme” terimi ilk olarak 1986 yılında beslenme uzmanı Joan Dye Gussow tarafından tanıtılmıştır. Gussow ve Clancy, gıda sürdürülebilirliği ile çevresel ve ekolojik uyumun insan sağlığını oluşturmak ve sürdürmek için gerekli olduğunu savunmuştur. Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) 2010 yılında, sürdürülebilir beslenmenin mevcut ve gelecek nesiller için gıda ile beslenme güvencesine ve sağlıklı yaşama katkıda bulunan, negatif çevresel sonuçları düşük olan beslenme modellerinden oluştuğunu belirtmiştir.

Sürdürülebilir beslenme, biyoçeşitlilik ve ekosistemler üzerindeki olumsuz etkileri en aza indiren, besin açısından yeterli, güvenli ve sağlıklı olan, kolayca elde edilebilen ve kaliteden ödün vermeden mümkün olduğunca az maliyetli olan ve aynı zamanda kıt olan doğal ve insan kaynaklarını verimli kullanan beslenmedir. Küresel nüfus artmaya devam ettikçe, tarımsal üretimi sürdürülebilir bir şekilde artırmak, küresel tedarik zincirini güçlendirmek, gıda kayıplarını ve israfını azaltmak, açlık ve yetersiz beslenmeden etkilenen herkesin besleyici gıdalara erişimini garanti altına almak zorunlu hâle gelecektir. Dünya, gelecek nesilde açlığın ortadan kaldırılmasının mümkün olduğunu düşünmekte ve bu hedefe ulaşmak için iş birliği yapmaktadır.

Sürdürülebilir beslenmenin önemi gün geçtikçe artmakla birlikte sonuçları da ortaya konulmaya başlanmıştır. Sürdürülebilir beslenmenin sonuçları çok boyutlu olmaktadır. Bunlar: sağlıkla ilgili kronik hastalıkların ve besin ögesi eksikliklerinin azalması; iklim değişikliğinin ve doğal kaynakların tükenmesinin azaltılması; sürdürülebilir istihdam ve ticaret fırsatları; sosyal belirleyicilerin sağlık üzerindeki etkisinin azalması; gelişmiş sağlık ve refah; kültürel ve sosyal çeşitlilik ve hayvan refahı olarak sıralanmaktadır.

Sürdürülebilir beslenme yaklaşımlarının, kronik hastalıkların önlenmesinde, sağlığın korunmasında ve geliştirilmesindeki etkilerine sebep olan mekanizmalar da yapılan çalışmalar ile ortaya konulmaktadır. Bu mekanizmalardan birisi de bağırsak mikrobiyotası regülasyonu yoluyla sağlığı

bağırsak mikrobiyotası regülasyonunun, metabolik sağlığın korunması ve geliştirilmesinde rolü gün geçtikçe umut vaat eden bir strateji olarak ön plana çıkmaktadır.

Kaynaklar

1. Mozaffarian D, Angell SY, Lang T, Rivera JA. Role of government policy in nutrition-barriers to and opportunities for healthier eating. *BMJ*. 2018;361:k2426.
2. Micha R, Coates J, Leclercq C, Ruth Charrondiere U, Mozaffarian D. Global dietary surveillance: data gaps and challenges. *Food and Nutrition Bulletin*. 2018;175-205.
3. Fanzo J, Davis C. Can diets be healthy, sustainable, and equitable? *Current Obesity Reports* (2019) 8:495-503.
4. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Rome declaration on world food security and world food summit plan of action. *Food & Agriculture Org*. 1996. <http://www.fao.org/3/w3613e/w3613e00.htm>.
5. World Health Organization. Diet, nutrition, and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO expert consultation [Internet]. World Health Organization. 2003. Available from: <https://market.android.com/details?id=book-S6YsDwAAQBAJ>.
6. Imamura F, Micha R, Khatibzadeh S, Fahimi S, Shi P, Powles J, et al. Dietary quality among men and women in 187 countries in 1990 and 2010: a systematic assessment. *Lancet Glob Health*. 2015;3:e132-42.
7. Keats EC, Rappaport AI, Shah S, Oh C, Jain R, Bhutta ZA. The Dietary Intake and Practices of Adolescent Girls in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review. *Nutrients*. 2018;10.
8. Akseer N, Al-Gashm S, Mehta S, Mokdad A, Bhutta ZA. Global and regional trends in the nutritional status of young people: a critical and neglected age group. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2017;1393:3-20.
9. Swinburn BA, Kraak VI, Allender S, Atkins VJ, Baker PI, Bogard JR, et al. The global syndemic of obesity, undernutrition, and climate change: the Lancet Commission report. *Lancet*. 2019;393: 791-846.
10. GBD 2016 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990- 2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390:1345-422.
11. Afshin A, Sur PJ, Fay KA, Cornaby L, Ferrara G, Salama JS, et al. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2019;393:1958-72.
12. Willett W, Rockström J, Loken B, Springmann M, Lang T, Vermeulen S, et al. Food in the anthropocene: the EAT-Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. *Lancet*. 2019;393:447-92.
13. Fanzo J, Hawkes C, Udomkesmalee E, Afshin A, Allemandi L, Assery O, et al. *Global Nutrition Report: Shining a light to spur action on nutrition*. Bristol: Development Initiatives; 2018.
14. Springmann M, Wiebe K, Mason-D'Croz D, Sulser TB, Rayner M, Scarborough P. Health and nutritional aspects of sustainable diet strategies and their association with environmental impacts: a global modelling analysis with country-level detail. *The Lancet Planetary Health*. 2018;2:e461.
15. Tilman D, Clark M. Global diets link environmental sustainability and human health. *Nature*. nature.com. 2014;515:518-22.
16. Gallegos D. Sustainable Food and Nutrition Practice. In: *Food and Nutrition Sustainable food and health systems*. Wahlqvist ML, Gallegos D, editors. 4th edition. 2020, National Library of Australia.
17. Craig WJ, Mangels AR, Fresan U, Marsh K, Miles FL, Saunders AV, et al. The safe and effective use of plant-based diets with guidelines for health professionals. *Nutrients* 2021; 13: 4144.
18. Rosell, M.; Appleby, P.; Spencer, E.; Key, T. Weight gain over 5 years in 21,966 meat-eating, fish-eating, vegetarian, and vegan men and women in EPIC-Oxford. *Int. J. Obes*. 2006;30:1389-1396.
19. Davey, G.K.; Spencer, E.A.; Appleby, P.N.; Allen, N.E.; Knox, K.H.; Key, T.J. EPIC-Oxford: Lifestyle characteristics and nutrient intakes in a cohort of 33,883 meat-eaters and 31,546 non meat-eaters in the UK. *Public Health Nutr*. 2003;6:259-269.
20. Gogga, P.; 'Sliwi' nska, A.; Aleksandrowicz-Wrona, E.; Małgorzewicz, S. Association between different types of plant-based diets and leptin levels in healthy volunteers. *Acta Biochim. Pol*. 2019;66:77-82.
21. Kahleova, H.; Petersen, K.F.; Shulman, G.I.; Alwarith, J.; Rembert, E.; Tura, A.; Hill, M.; Holubkov, R.; Barnard, N.D. Effect of a Low-Fat Vegan Diet on Body Weight, Insulin Sensitivity, Postprandial Metabolism, and Intramyocellular and Hepatocellular Lipid Levels in Overweight Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw. Open* 2020;3:e2025454.
22. Turner-McGrievy, G.M.; Davidson, C.R.; Wingard, E.E.; Wilcox, S.; Frongillo, E.A. Comparative effectiveness of plant-based diets for weight loss: A randomized controlled trial of five different diets. *Nutrition* 2015;31:350-358.

23. Rizzo, N.S.; Sabate, J.; Jaceldo-Siegl, K.; Fraser, G.E. Vegetarian dietary patterns are associated with a lower risk of metabolic syndrome: The adventist health study 2. *Diabetes Care* 2011;34:1225-1227.
24. Matsumoto, S.; Beeson, W.L.; Shavlik, D.J.; Siapco, G.; Jaceldo-Siegl, K.; Fraser, G.; Knutsen, S.F. Association between vegetarian diets and cardiovascular risk factors in non-Hispanic white participants of the Adventist Health Study-2. *J. Nutr. Sci.* 2019;8:e6.
25. Bradbury, K.E.; Crowe, F.L.; Appleby, P.N.; Schmidt, J.A.; Travis, R.C.; Key, T.J. Serum concentrations of cholesterol, apolipoprotein A-I and apolipoprotein B in a total of 1694 meat-eaters, fish-eaters, vegetarians and vegans. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2015;69:1180.
26. Shah, B.; Newman, J.D.; Woolf, K.; Ganguzza, L.; Guo, Y.; Allen, N.; Zhong, J.; Fisher, E.A.; Slater, J. Anti-Inflammatory Effects of a Vegan Diet Versus the American Heart Association-Recommended Diet in Coronary Artery Disease Trial. *J. Am. Heart Assoc.* 2018;7:e011367.
27. Lee, Y.; Park, K. Adherence to a Vegetarian Diet and Diabetes Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients* 2017;9:603.
28. de Carvalho, G.B.; Dias-Vasconcelos, N.L.; Santos, R.K.F.; Brandao-Lima, P.N.; da Silva, D.G.; Pires, L.V. Effect of different dietary patterns on glycemic control in individuals with type 2 diabetes mellitus: A systematic review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2020;60:1999-2010.
29. Grosso, G.; Yang, J.; Marventano, S.; Micek, A.; Galvano, F.; Kales, S.N. Nut consumption on all-cause, cardiovascular, and cancer mortality risk: A systematic review and meta-analysis of epidemiologic studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 2015;101:783-793.
30. Wolk, A. Potential health hazards of eating red meat. *J. Intern. Med.* 2017;281:106-122.
31. Aleksandrowicz L, Green R, Joy EJM, Smith P, Haines A. The impacts of dietary change on greenhouse gas emissions, land use, water use, and health: a systematic review. *PLoS ONE* 11(11): e0165797.
32. Hachem F, Vanham, D, Moreno LA. Territorial and Sustainable Healthy Diets. *Food and Nutrition Bulletin* 2020;41(25):S87-S103.
33. Willett, W., Rockstrom, J., Loken, B., Springmann, M., Lang, T., Vermeulen, S. et al. Food in the anthropocene: The EAT-Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. *Lancet* 2019;393:447-492.
34. Cacau, L.T., Carli, E., de Carvalho, A.M., Lotufo, P.A., Moreno, L.A., Bensenor, I.M., Marchioni, D.M. Development and validation of an index based on EAT-Lancet recommendations: the planetary health diet in-dex. *Nutrients* 2021;13:1698.
35. Li C. Understanding interactions among diet, host and gut microbiota for personalized nutrition. *Life Sciences* 2023;312:121265.
36. L.B.S. Hansen, H.M. Roager, N.B. Søndertoft, R.J. Gobel, M. Kristensen, M. Valles-Colomer, et al., A low-gluten diet induces changes in the intestinal microbiome of healthy danish adults, *Nat. Commun.* 2018;9: 4630.
37. S.H. Duncan, A. Belonguer, G. Holtrop, A.M. Johnstone, H.J. Flint, G.E. Lobley, Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces, *Appl. Environ. Microbiol.* 2007;73:1073-1078.
38. A.W. Walker, J. Ince, S.H. Duncan, L.M. Webster, G. Holtrop, X. Ze, et al., Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota, *ISME J.* 2011;5:220-230.
39. J. Wan, Y. Wu, Q. Pham, R.W. Li, L. Yu, M.H. Chen, et al., Effects of differences in resistant starch content of rice on intestinal microbial composition, *J. Agric. Food Chem.* 2021;69: 8017-8027.
40. G.E. Townsend II, W. Han, N.D. Schwalm III, V. Raghavan, N.A. Barry, A. L. Goodman, et al., Dietary sugar silences a colonization factor in a mammalian gut symbiont, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2019;116: 233-238.
41. M.S. Desai, A.M. Seekatz, N.M. Koropatkin, N. Kamada, C.A. Hickey, M. Wolter, et al., A dietary fiber-deprived gut microbiota degrades the colonic mucus barrier and enhances pathogen susceptibility, *Cell* 2016;167:1339-53.
42. G.D. Wu, J. Chen, C. Hoffmann, K. Bittinger, Y.Y. Chen, S.A. Keilbaugh, et al., Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes, *Science* 2011;334: 105-108.
43. L.A. David, C.F. Maurice, R.N. Carmody, D.B. Gootenberg, J.E. Button, B.E. Wolfe, et al., Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome, *Nature* 2014;505:559-563.
44. D. Swiatecka, A. Narbad, K.P. Ridgway, H. Kostyra, The study on the impact of glycosylated pea proteins on human intestinal bacteria, *Int. J. Food Microbiol.* 2011;145: 267-272.
45. M.F. Laursen, L.B. Andersen, K.F. Michaelsen, C. Molgaard, E. Trolle, M.I. Bahl, Infant gut microbiota development is driven by transition to family foods independent of maternal obesity, *mSphere* 2016; 1.

46. M. Wolters, J. Ahrens, M. Romani-Perez, C. Watkins, Y. Sanz, A. Benitez-Paez, et al., Dietary fat, the gut microbiota, and metabolic health - a systematic review conducted within the MyNewGut project, *Clin. Nutr.* 2019;38: 2504-2520.
47. Y. Wan, F. Wang, J. Yuan, J. Li, D. Jiang, J. Zhang, et al., Effects of dietary fat on gut microbiota and faecal metabolites, and their relationship with cardiometabolic risk factors: a 6-month randomised controlled-feeding trial, *Gut* 2019;68:1417-1429.
48. Song X, Zhang X, Ma C, Hu X, Chen F. Rediscovering the nutrition of whole foods: the emerging role of gut microbiota. *Current Opinion in Food Science* 2022;48:100908.

GİRİŞ

Epidemiyolojik geçiş olarak adlandırılan süreçle birlikte Batılı yaşam tarzının küreselleşmesi, bulaşıcı olmayan hastalıkların dünya genelinde ölümlerin yaklaşık %67'sinden sorumlu olmasına yol açmıştır. Bulaşıcı olmayan hastalıkların görülme sıklığının artmasında yağ dokusundaki artışın önemli rolü vardır. Özellikle abdominal obezite; diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimi için risk faktörü olarak kabul edilen bir dizi metabolik bozukluk veya anormallik (aterojenik dislipidemi, hipertansiyon, insülin direnci ve protrombotik-inflamatuvar durumlar) ile karakterize edilen “Metabolik Sağlık” ile ilişkilidir.¹ Obezite, yüksek morbidite, mortalite oranı ve yaşam kalitesinde azalma ile ilişkili olarak küresel prevalansı artan kronik, ilerleyici ve tekrarlayan bir hastalıktır.² Obez olma oranı, 1990 yılına kıyasla iki kattan daha fazla artarak, 2022 yılında 18 yaş ve üzeri yetişkinlerin yaklaşık %16'sına ulaşmıştır. Benzer şekilde, 5-19 yaş arası çocuk ve adolesanlardaki fazla kiloluluk ve obezite prevalansı, 1990 yılında %8 iken 2022 yılında %20'ye dramatik bir şekilde yükselmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'nün son verilerine göre, dünya genelinde her 8 kişiden 1'i obez olarak sınıflandırılmaktadır.³ Bugünlerde ise bu oranın arttığı tahmin edilmektedir.

Bu artış eğiliminin devam etmesi, obeziteyle mücadelede daha etkili ve kapsamlı önlemlerin alınmasını ve yeni stratejilerin belirlenmesini zorunlu kılmaktadır. Obeziteyi tedavi etmek ve ilişkili hastalıkları önlemek için sağlıklı beslenme ve düzenli egzersiz yapmak gibi yaşam tarzı değişikliği önerilmekte, bazı durumlarda farmakoterapi ve bariatrik cerrahiyi içeren kapsamlı bir tıbbi yaklaşım gerekebilmektedir. Tüm yaklaşımlarla vücut ağırlığı kaybının derecesi oldukça heterojendir ve uzun vadede kaybedilen ağırlığın korunması zor olmaya devam etmektedir.²

Beslenme düzeni üzerindeki zayıf kontrol (gün içinde fazla öğün tüketmek veya uzun süreli açlık->15 saat) sirkadiyen ritmin değişmesine yol açmakta, bu da metabolik düzensizliğe, metabolik homeostazın değişmesine ve kardiyometabolik risklerin artmasına neden olmaktadır. Bu bağlamda, sağlık hizmeti sağlayıcıları (hekim, diyetisyen) ilk olarak diyetin iyileştirilmesini ve yapılandırılmış yaşam tarzı müdahalelerini önermektedir.¹ Bununla birlikte, hastaların besin türüne ve miktarındaki değişikliklere uyumunun zayıf olması veya hiç olmaması, sedanter yaşam tarzının benimsenmesi ve düşük enerjili diyetlerle vücut ağırlığı kaybının uzun süre sürdürülmesinin zor olması obezite tedavisinin

Aralıklı açlık, bağırsak mikroflorasını yeniden şekillendirerek Parkinson's hastalığını (PH) ve multiple sclerosis'i (MS) baskılayabilir. Bağırsak mikroflorası ile nörolojik bozukluklar arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Örneğin, PH hastalarının bağırsak mikroflorası sağlıklı bireylere göre daha düşük Prevotellaceae ve Lactobacillaceae seviyelerine sahiptir. Aralıklı açlık diyetlerinin bu suşların bolluğunu artırdığı ve Actinobacteria ve Tenericutes sayısını azalttığı saptanmıştır.^{6,72,73} Bu nedenle, açlık en azından kısmen bağırsak mikrobiyal popülasyonlarını değiştirerek PH'nin seyrini geciktirebilir, ancak PH'nin yanı sıra diğer hastalıkların patolojisinin altında yatan kesin rolü ve mekanizması çok daha az açıktır. MS'in fare modellerinde, aralıklı açlığın yararlı bağırsak florasının, özellikle de inflamasyonla ilişkili SCFA'lar üreten *Lactobacillus*'un göreceli zenginliğini artırdığı ve böylece MS gelişme riskini azaltabileceği öne sürülmüştür.^{70,73} Bağırsak mikrobiyotasının artan önemi göz önüne alındığında, nörodejeneratif hastalıkların patogenezi üzerinde açlık aracılı etkilerdeki rolü ve mekanizması büyük ilgi çekmektedir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

İnsan ve deney hayvanlarından elde edilen kanıtlar, aralıklı açlık diyetlerinin obezite, diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik bozukluklar, kanser, nörodejeneratif hastalıklar olmak üzere çok sayıda hastalığın gelişme riskini azaltma ve yaşlanma ile ilişkili olumsuz sağlık değişikliklerini geciktirme konusunda büyük bir potansiyeli olduğunu göstermektedir. Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, aralıklı açlığın sağlık üzerindeki faydalı etkisinin, açlık sırasında bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliğe, antiinflamatuvar türlerin artışına, proinflamatuvar türlerin azalmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Eldeki kanıtlar aralıklı açlığın bağırsak mikrobiyomunun çeşitliliğini arttırmak ve genel bileşimini iyileştirmek suretiyle birden fazla doku ve hücrenin yenilenmesini ve farklılaşmasını teşvik edebildiğini ve antitümör bağışıklığı güçlendirebildiğini göstermektedir. Ancak, aralıklı açlığın doku/organ rejenerasyonu üzerindeki etkisi bilinmekle birlikte, bağırsak florasının rolü ve bağırsak aracılı organlar arası iletişime yönelik araştırma sayısı artırılmalıdır.

Aralıklı açlık diyetlerinin farklı formlarının insanlarda bağırsak mikrobiyomu üzerindeki etkisini değerlendiren daha uzun vadeli ve daha büyük randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır. Özellikle belirtilmelidir ki aralıklı açlık diyetlerinde, posa alımı yetersiz olabilir, bu nedenle bağırsak sağlığını desteklemek için bu açlık protokollerini uygularken yüksek miktarda posa içeren besinlerin tüketilmesi önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Matías-Pérez D, Hernández-Bautista E, García-Montalvo IA. Intermittent fasting may optimize intestinal microbiota, adipocyte status and metabolic health. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2022;31(1):16-23.
2. Blüher M, Aras M, Aronne LJ, et al. New insights into the treatment of obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25(8):2058-2072.
3. World Health Organization. Obesity and overweight. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Published March 1, 2024.
4. Welton S, Minty R, O'Driscoll T, et al. Intermittent fasting and weight loss: Systematic review. *Can Fam Physician*. 2020;66:117-125.

5. Li L, Su Y, Li F, et al. The effects of daily fasting hours on shaping gut microbiota in mice. *BMC Microbiol.* 2020;20:1-8.
6. Cignarella F, Cantoni C, Ghezzi L, et al. Intermittent fasting confers protection in CNS autoimmunity by altering the gut microbiota. *Cell Metab.* 2018;27:1222-1235.e6.
7. Elortegui Pascual P, Rolands MR, Eldridge AL, et al. A meta-analysis comparing the effectiveness of alternate day fasting, the 5:2 diet, and time-restricted eating for weight loss. *Obesity.* 2023;31:9-21.
8. Tang D, Tang Q, Huang W, et al. Fasting: From physiology to pathology. *Adv Sci.* 2023;10(9):2204487.
9. Varady KA, Cienfuegos S, Ezpeleta M, Gabel K. Cardiometabolic benefits of intermittent fasting. *Annu Rev Nutr.* 2021;41:333-361.
10. Chang Y, Du T, Zhuang X, Ma G. Time-restricted eating improves health because of energy deficit and circadian rhythm: a systematic review and meta-analysis. *IScience.* 2024;27(2):109000.
11. Adafer R, Messaadi W, Meddahi M, et al. Food timing, circadian rhythm and chrononutrition: a systematic review of time-restricted eating's effects on human health. *Nutrients.* 2020;12(12):3770.
12. Schuppelius B, Peters B, Ottawa A, Pivovarova-Ramich O. Time restricted eating: a dietary strategy to prevent and treat metabolic disturbances. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:683140.
13. Douma LG, Gumz ML. Circadian clock-mediated regulation of blood pressure. *Free Radic Biol Med.* 2018;119:108-114.
14. Longo VD, Panda S. Fasting, circadian rhythms, and time-restricted feeding in healthy lifespan. *Cell Metab.* 2016;23(6):1048-1059.
15. Kinouchi K, Magnan C, Ceglia N, et al. Fasting imparts a switch to alternative daily pathways in liver and muscle. *Cell Rep.* 2018;25(12):3299-3314.
16. Kolbe I, Leinweber B, Brandenburger M, Oster H. Circadian clock network desynchrony promotes weight gain and alters glucose homeostasis in mice. *Mol Metab.* 2019;30:140-151.
17. Abd El Megid A, Abd Al Fatah ME, El Asely A, et al. Impact of pyrethroids and organochlorine pesticides residue on IGF-1 and CYP1A genes expression and muscle protein patterns of cultured Mugil capito. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2020;188:109876.
18. Overbeek JA, van Herk-Sukel MP, Vissers PA, et al. Type 2 diabetes, but not insulin (analog) treatment, is associated with more advanced stages of breast cancer: a national linkage of cancer and pharmacy registries. *Diabetes Care.* 2019;42(3):434-442.
19. Matoba K, Lu Y, Zhang R, et al. Adipose KLF15 controls lipid handling to adapt to nutrient availability. *Cell Rep.* 2017;21(11):3129-3140.
20. Tacad DK, Tovar AP, Richardson CE, et al. Satiety associated with calorie restriction and time-restricted feeding: peripheral hormones. *Adv Nutr.* 2022;13(3):792-820.
21. Mishra A, Sobha D, Patel D, Suresh PS. Intermittent fasting in health and disease. *Arch Physiol Biochem.* 2023:1-13.
22. Liu S, Zeng M, Wan W, et al. The health-promoting effects and the mechanism of intermittent fasting. *J Diabetes Res.* 2023;2023:4038546.
23. Harvie MN, Pegington M, Mattson MP, et al. The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: a randomized trial in young overweight women. *Int J Obes (Lond).* 2011;35:714-727.
24. Sundfor TM, Svendsen M, Tonstad S. Effect of intermittent versus continuous energy restriction on weight loss, maintenance and cardiometabolic risk: a randomized 1-year trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2018;28:698-706.
25. Carter S, Clifton PM, Keogh JB. Effect of intermittent compared with continuous energy restricted diet on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized noninferiority trial. *JAMA Netw Open.* 2018;1:e180756.
26. Liu H, Javaheri A, Godar RJ, et al. Intermittent fasting preserves beta-cell mass in obesity-induced diabetes via the autophagy-lysosome pathway. *Autophagy.* 2017;13(11):1952-1968.
27. Liu B, Page AJ, Hatzinikolas G, et al. Intermittent fasting improves glucose tolerance and promotes adipose tissue remodeling in male mice fed a high-fat diet. *Endocrinology.* 2019;160(1):169-180.
28. Liang S, Guo XK, Ou J, et al. Nutrient sensing by the intestinal epithelium orchestrates mucosal antimicrobial defense via translational control of Hes1. *Cell Host Microbe.* 2019;25(5):706-718.
29. Stekovic S, Hofer SJ, Tripolt N, et al. Alternate day fasting improves physiological and molecular markers of aging in healthy, non-obese humans. *Cell Metab.* 2019;30:462.
30. Hou K, Wu ZX, Chen XY, et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):135.
31. Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome Med.* 2016;8(1):51.
32. Noor J, Chaudhry A, Batool S, Noor R, Fatima G. Exploring the impact of the gut microbiome on obesity and weight loss: a review article. *Cureus.* 2023;15(6):e40948.
33. Borrego-Ruiz A, Borrego JJ. An updated overview on the relationship between human gut microbiome dysbiosis and psychiatric and psychological disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2024;128:110861.
34. Cho KY. Association of gut microbiota with obesity in children and adolescents. *Clin Exp Pediatr.* 2023;66(4):148-154.
35. Li J, Si H, Du H, et al. Comparison of gut microbiota structure and Actinobacteria abundances in healthy young adults and elderly subjects: a pilot study. *BMC Microbiol.* 2021;21(1):13.

36. Wang W, Zhai S, Xia Y, et al. Ochratoxin A induces liver inflammation: involvement of intestinal microbiota. *Microbiome*. 2019;7(1):151.
37. Zimmermann P, Messina NL, Mohn WW, Finlay BB, Curtis N. Association between the intestinal microbiota and allergic sensitization, eczema, and asthma: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(2):467-485.
38. Zhao Y, Chen F, Wu W, et al. GPR43 mediates microbiota metabolite SCFA regulation of antimicrobial peptide expression in intestinal epithelial cells via activation of mTOR and STAT3. *Mucosal Immunol*. 2018;11(3):752-762.
39. Luu M, Monning H, Visekruna A. Exploring the molecular mechanisms underlying the protective effects of microbial SCFAs on intestinal tolerance and food allergy. *Front Immunol*. 2020;11:1225.
40. Choden T, Cohen NA. The gut microbiome and the immune system. *Exploration of Medicine*. 2022;219-233.
41. Kuwahara A, Matsuda K, Kuwahara Y, et al. Microbiota-gut-brain axis: enteroendocrine cells and the enteric nervous system form an interface between the microbiota and the central nervous system. *Biomed Res*. 2020;41(5):199-216.
42. Bullich C, Keshavarzian A, Garssen J, Kraneveld A, Perez-Pardo P. Gut vibes in Parkinson's disease: the microbiota-gut-brain axis. *Mov Disord Clin Pract*. 2019;6(8):639-651.
43. Louwies T, Johnson A, Orock A, Tian Y, Meerveld B. The microbiota-gut-brain axis: an emerging role for the epigenome. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2019;245(2):138-145.
44. Pelúzio M, Dias M, Martínez J, Milagro F. Kefir and intestinal microbiota modulation: implications in human health. *Front Nutr*. 2021;8:638740.
45. Harkins P, Burke E, Swales C, Silman A. 'All disease begins in the gut'—the role of the intestinal microbiome in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Adv Pract*. 2021;5(3):rkab063
46. Masenga SK, Hamooya B, Hangoma J, et al. Recent advances in modulation of cardiovascular diseases by the gut microbiota. *J Hum Hypertens*. 2022;36(11):952-959.
47. Razavi AC, Potts KS, Kelly TN, Bazzano LA. Sex, gut microbiome, and cardiovascular disease risk. *Biol Sex Differ*. 2019;10(1):30.
48. Yoshida N, Yamashita T, Kishino S, et al. A possible beneficial effect of Bacteroides on fecal lipopolysaccharide activity and cardiovascular diseases. *Sci Rep*. 2020;10(1):13009.
49. Li WZ, Stirling K, Yang JJ, Zhang L. Gut microbiota and diabetes: from correlation to causality and mechanism. *World J Diabetes*. 2020;11(7):293-308.
50. Hänninen A, Toivonen R, Pöysti S, et al. Akkermansia muciniphila induces gut microbiota remodelling and controls islet autoimmunity in NOD mice. *Gut*. 2017;67(8):1445-1453.
51. Shapiro H, Kolodziejczyk AA, Halstuch D, Elinav E. Bile acids in glucose metabolism in health and disease. *J Exp Med*. 2018;215(2):383-396.
52. Pan W, Kang Y. Gut microbiota and chronic kidney disease: implications for novel mechanistic insights and therapeutic strategies. *Int Urol Nephrol*. 2017;50(2):289-299.
53. Poesen R, Evenepoel P, de Loor H, et al. Metabolism, protein binding and renal clearance of microbiota-derived p-cresol in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(7):1136-1144.
54. Boursier J, Mueller O, Barret M, et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology*. 2016;63(3):764-775.
55. Schwabe RF, Luedde T. Apoptosis and necroptosis in the liver: a matter of life and death. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(12):738-752.
56. Corbin KD, Zeisel SH. Choline metabolism provides novel insights into nonalcoholic fatty liver disease and its progression. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012;28(2):159-165.
57. Dao MC, Clement K. Gut microbiota and obesity: concepts relevant to clinical care. *Eur J Intern Med*. 2018;48:18-24.
58. Zarrinpar A, Chaix A, Yooseph S, Panda S. Diet and feeding pattern affect the diurnal dynamics of the gut microbiome. *Cell Metab*. 2014;20:1006-1017.
59. Hu X, Xia K, Dai M, et al. Intermittent fasting modulates the intestinal microbiota and improves obesity and host energy metabolism. *npj Biofilms Microbiomes*. 2023;9(1):19.
60. Zheng D, Ratiner K, Elinav E. Circadian influences of diet on the microbiome and immunity. *Trends Immunol*. 2020;41(6):512-530.
61. Gabel K, Marcell J, Cares K, et al. Effect of time restricted feeding on the gut microbiome in adults with obesity: a pilot study. *Nutr Health*. 2020;26:79-85.
62. Zeb F, Wu X, Chen L, et al. Effect of time-restricted feeding on metabolic risk and circadian rhythm associated with gut microbiome in healthy males. *Br J Nutr*. 2020;123:1216-1226.
63. Sorboni SG, Moghaddam HS, Jafarzadeh-Esfehani R, Soleimanpour S. A comprehensive review on the role of the gut microbiome in human neurological disorders. *Clin Microbiol Rev*. 2022;35(1):e00338-20.
64. Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(1):55-71.
65. Su J, Braat H, Peppelenbosch MP. Gut microbiota-derived propionate production may explain beneficial effects of intermittent fasting in experimental colitis. *J Crohns Colitis*. 2021;15(6):1081-1082.

66. Yao Y, Cai X, Fei W, et al. The role of short-chain fatty acids in immunity, inflammation and metabolism. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2022;62(1):1-12.
67. Nagai M, Noguchi R, Takahashi D, et al. Fasting-refeeding impacts immune cell dynamics and mucosal immune responses. *Cell.* 2019;178(5):1072-1087.
68. Zhang X, Zou Q, Zhao B, et al. Effects of alternate-day fasting, time-restricted fasting and intermittent energy restriction DSS-induced on colitis and behavioral disorders. *Redox Biol.* 2020;32:101535.
69. Larraufie P, Martin-Gallaussiaux C, Lapaque N, et al. SCFAs strongly stimulate PYY production in human enteroendocrine cells. *Sci Rep.* 2018;8(1):74.
70. Liu Z, Dai X, Zhang H, et al. Gut microbiota mediates intermittent-fasting alleviation of diabetes-induced cognitive impairment. *Nat Commun.* 2020;11(1):1-14.
71. Li H, Shi J, Zhao L, et al. *Lactobacillus plantarum* KLDS1.0344 and *Lactobacillus acidophilus* KLDS1.0901 mixture prevents chronic alcoholic liver injury in mice by protecting the intestinal barrier and regulating gut microbiota and liver-related pathways. *J Agric Food Chem.* 2020;69(1):183-197.
72. Li G, Xie C, Lu S, et al. Intermittent fasting promotes white adipose browning and decreases obesity by shaping the gut microbiota. *Cell Metab.* 2017;26(4):672-685.
73. Rangan P, Choi I, Wei M, et al. Fasting-mimicking diet modulates microbiota and promotes intestinal regeneration to reduce inflammatory bowel disease pathology. *Cell Rep.* 2019;26(10):2704-2719.

Güncellenmiş 4. Basım

NANOBİLİM VE NANOTEKNOLOJİ

Prof. Dr. Fevzi Köksal
Doç. Dr. Rahmi Köseoğlu



NANOBİLİM VE NANOTEKNOLOJİ

Prof. Dr. Fevzi Köksal - Doç. Dr. Rahmi Köseoğlu

Yayın No.: 907

Fen Bilimleri No.: 079

ISBN: 978-605-133-808-8

E-ISBN: 978-625-439-298-6

Basım Sayısı: Güncellenmiş 4. Basım, Ağustos 2024

© Copyright 2024, NOBEL AKADEMİK YAYINCILIK EĞİTİM DANIŞMANLIK TİC. LTD. ŞTİ. SERTİFİKA NO.: 40340

Bu baskının bütün hakları Nobel Akademik Yayıncılık Eğitim Danışmanlık Tic. Ltd. Şti.ne aittir.

Yayınevinin yazılı izni olmaksızın, kitabın tümünün veya bir kısmının elektronik, mekanik ya da fotokopi yoluyla basımı, yayımı, çoğaltımı ve dağıtımı yapılamaz.

Nobel Akademik Yayıncılık, 2011 yılından beri "tanınmış uluslararası yayınevi" statüsündedir.

Genel Yayın Yönetmeni: Nevzat Argun -nargun@nobelyayin.com-

Genel Yayın Koordinatörü: Gülfem Dursun -gulfem@nobelyayin.com-

Sayfa Tasarım: Hamide Yalçın Karakaya -hamide@nobelyayin.com-

Redaksiyon: Fatma Kama -fatma@nobelyayin.com-

Kapak Tasarım: Sezai Özden -sezai@nobelyayin.com-

Görsel Tasarım Uzmanı: Mehtap Bayraktar Asiltürk -mehtap@nobelyayin.com-

Kütüphane Bilgi Kartı

Köksal, Fevzi., Köseoğlu, Rahmi.

Nanobilim ve Nanoteknoloji / Fevzi Köksal, Rahmi Köseoğlu

Güncellenmiş 4. Basım, XVI + 350 s., 16,5x24 cm. Kaynakça ve dizin var.

ISBN: 978-605-133-808-8

E-ISBN: 978-625-439-298-6

1. Nanobilim 2. Nanoteknoloji 3. Nanoyapı 4. TEM 5. Nanobioteknoloji 6. Nanotüp

Genel Dağıtım

ATLAS AKADEMİK BASIM YAYIN DAĞITIM TİC. LTD. ŞTİ.

Adres: Bahçekapı Mh. 2465 Sk. Oto Sanayi Sitesi No:7 Bodrum Kat, Şaşmaz/ANKARA

Telefon: +90 312 278 50 77 - **Faks:** 0 312 278 21 65

Sipariş: siparis@nobelyayin.com- **E-Satış:** www.nobelkitap.com - esatis@nobelkitap.com

www.atlaskitap.com - info@atlaskitap.com

Dağıtım ve Satış Noktaları: Alfa, Kırmızı Kedi, Arkadaş, D&R, Dost, Kika, Kitapsan, Nezh, Odak, Pandora, Prefix, Remzi Kitabevleri, Yeryüzü Dağıtım

Baskı ve Cilt: Meteksan Matbaacılık ve Teknik Sanayi Tic. Anonim Şirketi / Sertifika No.: 46519

Beytepe Köy Yolu No.: 3 06800 Bilkent-Çankaya/ANKARA

İÇİNDEKİLER

Ön Söz xv

Bölüm 1

NANOBİLİM VE NANOTEKNOLOJİ

1.1	Büyüklik Ölçekleri	1
1.2	Küçük Sistemlerde Kuantum Mekaniği (Schrödinger'in Kedisini) -Düzensiz Dalgalanmalar.....	2
1.3	Nanoyapılarda Dalgalanmalar ve Kuantum Olayları	4
1.4	Küçüklük ve Ölçekleme Yasaları	4
1.4.1	Mekanikte Ölçekleme	8
1.4.2	Elektromanyetizma ve Elektrikte Ölçekleme	11
1.4.3	Optikte Ölçeklendirme	13
1.4.4	Isı Aktarımında Ölçekleme	15
1.4.5	Akışkanlarda Ölçekleme	17
1.4.6	Biyolojide Ölçekleme	19
1.4.7	Ölçekleme Yasalarının Doğruluğu	20
1.5	Nanoparçacıkların Özellikleri	20
1.5.1	Nanoparçacıkların Manyetik Davranışları	21
1.5.2	Nanoyapılı Malzemelerin Mekaniksel Özellikleri.....	25

1.5.3	Nanoparçacıkların Kimyasal Özellikleri.....	26
1.5.4	Yaşayan Sistemlerle Etkileşen Nanoparçacıklar	27
1.6	Nanoparçacıkların Bulunduğu Yerler	28
1.6.1	Atmosferdeki Nanoparçacıklar	28
1.6.2	Atmosferik Nanoparçacıklar ve Sağlık	29
1.6.3	Nanoparçacıklar ve İklim.....	30
1.6.4	Denizde Aerosol (Asılı Parçacıklar).....	32
1.6.5	Uzayda Nanoparçacıklar.....	32
	ALIŞTIRMALAR	33

Bölüm 2

KUANTUM MEKANİĞİNİN KISA ÖZETİ

2.1	Küçük Sistemlerde Fizik	36
2.1.1	Parçacıklar ve Dalgalar?.....	39
2.2	Elektronların Yerlerinin Belirlenmesi ve Heisenberg'in Belirsizlik İlkesi.....	40
2.3	Olasılık Genliği, Dalga Fonksiyonu ve Olasılık.....	42
2.4	Dalga Fonksiyonları.....	44
2.5	Dirac Gösterimi	44
2.6	Pauli'nin Dışarlama İlkesi.....	45
2.7.1	Schrödinger Denklemi.....	46
2.7.2	Değişmez (Sabit) Potansiyelde Schrödinger Denkleminin Çözümü	48
2.7.3	Potansiyel Engelinden Tünelleme	49
2.7.4	Bir Boyutlu Potansiyel Kuyusunda Parçacık.....	50
2.7.5	Serbest Parçacıkların Durumlarının Yoğunluğu	52
2.7.6	Tünelleme Olayı	53
2.8	Hidrojen Atomu	56

2.9	Çok Elektronlu Atomlar ve Periyodik Tablo	62
2.10	Schrödinger Denkleminin Yaklaşık Çözüm Yöntemleri	66
2.11	Kimyasal Bağlar.....	68
2.12	Yoğunluk Fonksiyonel (Fonksiyonun Fonksiyonu) DFT Kuramı	78
	ALİŞTIRMALAR	79

Bölüm 3

İSTATİSTİK MEKANİK VE KİMYASAL HAREKETLER

3.1	Çok Parçacıklı Sistemler	84
3.2	Sistemlerin Entropi ve Kinetikle Hareketi.....	87
3.3	Etkileşmeyen Parçacıkların Klasik Olasılık Dağılımları.....	89
3.4	Entropi ve Boltzmann Dağılımı	91
3.5	Eş Bölüşüm Teoremi	92
3.6	Bölüşüm Fonksiyonu	94
3.7	İdeal Bir Gazın Bölüşüm Fonksiyonu	95
3.8	İdeal Bir Gazın Bölüşüm Fonksiyonundan Elde Edilen Serbest Enerji, Basınç ve Entropi.....	97
3.9	Kuantum Gazları.....	98
3.10	Dalgalanmalar	100
3.11	Kimyasal Kinetik (Hareketler)	102
3.12	Asit - Baz Tepkimeleri ve Kimyasal Denge	105
3.13	Nanotermodinamik	108
3.14	Dalgalanmalar ve Kuantum Mekaniği.....	109
	ALİŞTIRMALAR	111

Bölüm 4

NANOYAPILARI BELİRLEME AYGITLARI

4.1	Taramalı Tünelleme Mikroskobu (STM)	113
4.2	Atomik Kuvvet Mikroskobu (AKM)	116
4.2.1	Yüzey Kuvvetleri ve AKM.....	119
4.3	Elektron Mikroskobu	121
4.3.1	Taramalı Elektron (SEM) Mikroskobunun Çalışması	123
4.3.2	Geçişli Elektron Mikroskobu (GEM)	127
4.3.3	Geçişli Elektron Mikroskobunun (GEM) Çalışması	128
4.3.4	Mikroskoplar Üzerine Başka Bir Bakış (Optiksel Mikroskop, Tarama Uçlu Mikroskoplar-STM, AKM).....	129
4.3.5	Floresansın Temel Olduğu Nano-Ölçme Teknikleri	135
4.4	Optiksel Cımbızlar	137
	ALIŞTIRMALAR	139

Bölüm 5

BAŞTAN AŞAĞI VE DİPTEN BAŞA NANOYAPILAR

5.1	Baştan Aşağı Nanoyapılar	141
5.1.1	Baştan Aşağı Nanoyapı Fabrikaları	141
5.1.2	Fotolitografi (Işıklı Yazma)	142
5.1.3	Elektron Demetli Basma Resmi (Litografi)	144
5.1.4	İnce Film Teknolojileri	145
5.1.5	Odaklanmış İyon Demeti Öğütmesi (OID).....	147
5.1.6	Damga Teknolojisi.....	147
5.2	Dipten Başa Nanoyapılar	148
5.2.1	Dipten Başa Bileşim Yöntemlerinin Ortak Özellikleri	148
5.2.2	Organik Bileştirmeler (Sentezler).....	149
5.2.3	Moleküller Arasında Zayıf Etkileşmeler	154

5.2.4	Kabarcıklar ve Miseller	158
5.2.5	Nanoteller ve Kuantum Noktaları	160
5.3	DNA Nano Teknolojisi	161
ALİŞTIRMALAR		165

Bölüm 6

NANOELEKTRONİK

6.1	Temel Bilgiler	167
6.2	Elektronların Enerji Bandları	167
6.2.1	Enerji Dağılım Fonksiyonları	172
6.2.2	Durumların Yoğunluğu	174
6.2.3	3B, 2B, 1B, 0B Yoğunluk Fonksiyonları	177
6.2.4	Bir İletkende Elektron Yoğunluğu	179
6.2.5	Katının Atom Gibi Davranması	180
6.2.6	Kuantum Sınırlaması (Hapsi)	181
6.2.7	Kuantum Yapıları ve Yararları	182
6.2.8	Sınırlama İçin Küçüklük Mertebesi Nedir?	183
6.2.9	İletkenlerin ve Yalıtkanların Özel Kuantum Sınırlamaları (Hapsi)	185
6.3	Karbon Fullerenler ve Nanotüpler	188
6.4	Düşük Boyutlu Sistemlerde Elektron Taşınması	191
6.4.1	İki Boyutlu Elektron Taşınması	191
6.4.2	Bir Boyutta Elektron Taşınması	192
6.4.3	Sıfır Boyutlu Elektron Taşınması	193
6.5	Moleküler Elektronik Getirisi	197
ALİŞTIRMALAR		198

Bölüm 7

MOLEKÜLER ELEKTRONİK

7.1	Elektronik Devre Bileşenleri Olarak Moleküller	202
7.2	Kimyasal Bağın Basit İşareti-Lewis Yapıları	203
7.3	Moleküler Yörüngeler İçin Değişirme Yaklaşımı.....	206
7.4	Atom Yörüngesilerinin Melezleşmesi	208
7.5	Hückel Yöntemi.....	209
7.6	Yerleşiksizlik Enerjisi.....	210
7.7	Elektrokimyanın Rolü	212
7.7.1	Eriyikte İyonlar	212
7.7.2	Dengedeki Elektrotlar ve İyonlar.....	213
7.7.3	Moleküllerde Redoks Süreçleri	214
7.7.4	Işığı Yüke Dönüştüren Molekülde Elektronların Gittiği Yer	215
7.8	Moleküller Arasında Elektron Aktarılması-Marcus Kuramı	216
7.9	Zayıf Etkileşen Moleküler Katılarda Yük Taşınımı-Atlama İletkenliği.....	220
7.10	Moleküler Katılarda Konsantrasyon Gradienti, Akımı Sürer.....	220
7.11	Bir Boyutlu İletkenler ve İletken Polimerler.....	221
7.12	Tek Molekül Elektronığı.....	223
7.13	Moleküler Elektronığın Geleceği	223
7.14	Spintronik.....	224
	ALİŞTIRMALAR	225

Bölüm 8

ISI AKTARIMI

8.1	İletimle Isı Aktarımı	228
8.1.1	Nanoyapılarda Sıcaklık İletkenliği	231

8.1.1.1	Ortalama Serbest Yol ve Isı Taşıyıcılarının Saçılması	231
8.1.1.2	Nanoyapılarda Enerji Dönüşümü Termoelektrikler	234
8.1.1.3	Sıcaklık İletkenliğinin Kuantumu	236
8.2	Yayınım ile Isı Aktarımı (Konveksiyon)	237
8.3	Işınım ile Isı Aktarımı	238
8.3.1	Artan Işınım ile Isı Aktarımı ve Aralığın Önemi	239
ALİŞTİRMALAR		241

Bölüm 9

FOTONLARIN VE MADDELERİN NANOÖLÇEKLİ ETKİLEŞMELERİ (NANOFOTONİK)

9.1	Fotonun Ortaya Konulması	243
9.2	Nanomaddelerin Fotonsal Özellikleri	244
9.2.1	Fotonun Soğurulması, Yayınlanması ve Saçılması	244
9.2.2	Fotonların Metallerden Geçmesi	245
9.2.2.1	Geçirgenlik ve Serbest Elektron Plâzması	246
9.2.2.2	Metal Parçacıkların Sönme Katsayısı	248
9.2.2.3	Renkler, Altın ve Gümüş Parçacıklarının Rolü	250
9.2.3	Yarı İletkenler	251
9.2.3.1	Nanoölçekli Yarı İletkenlerin Band Aralığını Ayarlama	252
9.2.3.2	Renkler ve Kuantum Noktalarının Yararı	252
9.2.3.3	Kuantum Noktaları ile Güneşten Daha Çok Işık Çekmek-Güneş Panelleri	254
9.2.3.4	Kuantum Sınırlamaya Dayanan Lazer	255
9.3	Yakın-Alan Işığı	257
9.3.1	Optik Mikroskoplarda Sınırlar	257

9.3.2	Yakın-Alan Optiksel Mikroskoplar	258
9.4	Fotonlar ve Optiksel Cımbızlar	260
9.5	Fotonsal Örgüler ve Fotonların Band Aralığı	261
9.6	Boşluk ve Elektromanyetik alanın Sıfır-Noktası Enerji Yoğunluğu.....	262
9.7	Planck Ölçeği ve Uzunluğu	263
9.8	Casimir Kuvveti	263
	ALIŞTIRMALAR	265

Bölüm 10

NANOÖLÇEKLİ AKIŞKANLAR MEKANİĞİ VE NANOBİYOTEKNOLOJİ

10.1	Kesiksizlik Kavramı	267
10.1.1	Sıvı Yüzeyinde Kuvvetler (Basınç ve Makaslama).....	268
10.1.2	Akışkan Hareketi: Moleküler Dinamik Biçimi.....	269
10.2	Reynold Sayısı	270
10.2.1	Yüzey Yükleri ve Elektriksel İkili Tabaka.....	271
10.2.2	Elektrokinetik Olaylar	273
10.2.3	Küçük Akışlarda Küçük Parçacıklar (Moleküler Yayılma).....	275
10.3	Nanoölçekte Sıvıların Akışı	277
10.3.1	Basınçla Sürülen Akış	277
10.3.2	Yerçekimi ile Sürülen Akış.....	278
10.3.3	Elektroosmoz	278
10.4	Nanoakıcıların Uygulamaları.....	281
10.4.1	Biyomoleküllerin Çözümlemesi: Ağırlı Doktor Vizitlerine Son.....	281
10.4.2	Elektroosmotik Pompalar: Bilgisayar Yongalarının Soğutulması.....	282
10.5	Nanobiyoteknoloji.....	283

10.5.1	Nanoölçekte Biyolojik Biçimler	283
10.5.2	Nanoölçekte Eylemsizlik ve Yerçekiminin Öneminin Olmaması.....	285
10.5.3	Sıcaklıksal Rastgele Hareketler	285
10.6	Hücresinin Makine Benzerliği.....	286
10.6.1	Şekerler, Enerji ve Yapı için Kullanılır	287
10.6.1	Glikoz.....	287
10.6.2	Yağ Asitleri Yapı ve Enerji İçin Kullanılır.....	288
10.6.2.1	Fosfolipidler.....	291
10.6.3	Nükleotidler, Bilgi Depolama ve Kimyasal Enerjinin Taşınmasında Kullanılır	294
10.6.3.1	Deoksiribonükleik Asit	295
10.6.3.2	Adenozintrifosfat	298
10.6.4	Amino Asitler Protein Yapmakta Kullanılır.....	299
10.7	Adenozintrifosfat (ATF) Biyolojinin Benzinidir	302
10.8	Enzimlerin Kolaylaştırışı.....	302
	ALİŞTİRMALAR	303

Bölüm 11

NANOTEKNOLOJİ ARAŞTIRMA VE UYGULAMALARI

11.1	Çevre ve Enerji İçin Nanoteknoloji.....	305
11.2	Nanoteknoloji Kullanarak Elde Edilen Güneş Gücü	307
11.3	Nanoteknoloji ve Giyim Eşyaları (Tekstil)	308
11.3.1	Nanoteknoloji Tekstil Gelişmeleri	310
11.3.2	Akıllı Materyaller	310
11.3.3	Tekstil ve Elektronik.....	311
11.4	Nanobileşik Maddeler	311
11.4.1	Gaz Engelleri.....	311
11.4.2	Oksijen Engelleri.....	312

11.4.3	Gıda Paketleme.....	312
11.4.4	Yakıt Tankları.....	312
11.4.5	Filmler	312
11.4.6	Çevrenin Korunması.....	312
11.4.7	Yanabilirliğin Azaltılması	312
11.4.8	Killer ve Killerin Biraz Değiştirilmesi.....	312
11.4.9	Killere Dayanan Suni Nanobileşikler	313
11.4.10	Polimer Yerleştirme	313
11.5	Nanobilgisayar (Öne Sürülen Nanobilgisayar Türleri)	313
11.5.1	Nanoteknoloji ve Daha Küçük Oluş	314
11.5.2	Silisyumun geleceği (DNA bilgisayarları).....	315
11.5.3	Kuantum Bilgisayarları	315
11.6	Uzay Çalışmalarında Nanoteknoloji	315
11.6.1	Uzay Çalışmalarındaki Yararlar.....	316
11.7	Nanoteknolojinin Haberleşme Uygulamaları	317
11.7.1	Optik Uygulamalar	317
11.7.2	Mikroelektromekanik Sistemler	318
11.7.3	Mekanik Titreşkenler	318
11.7.4	Kuantum Noktası Lazeri.....	319
11.7.5	Fotonik Kristaller.....	320
11.7.6	İnce Film Optiği.....	321
11.8	Nanoelektronik.....	321
	Alıştırmaların Çözümleri	323
	Bölüm 1	323
	Bölüm 2.....	325
	Bölüm 3.....	327
	Bölüm 4.....	329
	Bölüm 5.....	330

Bölüm 6.....	331
Bölüm 7.....	332
Bölüm 8.....	334
Bölüm 9.....	335
Bölüm 10.....	337
Ekler	339
Kaynaklar	349
Öz Geçmiş.....	350
Dizin	351

Ön Söz

Kitap yazma gereksinimimiz, yine üniversite yıllarında ders kitaplarımız olmadığından kaynaklanmaktadır. Şimdi, bu yıllarda az da olsa ders kitapları bulunmasına rağmen, kitap yazılmasına gayret gösterilmediği inancındayız. Bunun iki nedeni vardır. Birincisi, kitap yazmanın, öğretim üyesinin akademik yükselmesinde hiçbir katkısı olmamasıdır. Bu durumu, uzun yıllar her zaman dile getirdiğimiz hâlde, hiçbir çaresini göremedik ve göremiyoruz. Batı'da her konuda yüzlerce ders kitaplarının bulunabilmesi Batılı öğrencilerin öğrenimleri için büyük bir nimettir ve öğrencilerin öğrenme kaynakları karşılaştırıldığında Batı'nın büyük üstünlüğü açıktır, belki bu nedenle temel öğrenmemiz tam olamıyor.

İkinci neden ise ders kitabı bastırmanın maddi hiçbir gelir sağlamamasıdır. Bizim, *bunların hiçbirinden kazancımız yoktur. Sadece ve tek dileğimiz* üniversite öğrencilerine yardım etmek suretiyle ülkemize hizmet edebilmektir. Bu konuda en küçük hizmetimiz olursa bahtiyar oluruz.

Şimdiki, *Nanobilim ve Nanoteknoloji* adlı ders kitabımız, ülkece yeterli olmadığını düşündüğümüz bu konuda, fen fakülteleri, mühendislik fakülteleri ve teknoloji fakülteleri öğrencilerine yardımcı olabilmek içindir. Bu ders kitabının okunması ve okutulması çağdaş insan olabilmeyi ve yetiştirebilmeyi sağlar.

Yazarlardan biri olan ben (F. K.) sabır ve teşvikleri nedeniyle değerli eşim Sabahat Hanım'a teşekkür ederim, saygılar sunarım, ömrü uzun ve berhudar olsun. Kitabın okuyuculara yararlı olmasını dileriz.

Prof. Dr. Fevzi Köksal (fkoksal@omu.edu.tr)

Doç. Dr. Rahmi Köseoğlu (rkoseoglu@erciyes.edu.tr)

KAYNAKLAR

- 1 Nanobilim ve Nanoteknoloji, Şakir Erkoç, ODTÜ Geliştirme Vakfı yayıncılık, Ankara, 2007.
- 2 Introduction to nanoscience and nanotechnology, Chris Binns. John Wiley & Sons, Inc, Hoboken, New Jersey, 2010, Online ISBN:9780470618837, DOI:10.1002/9780470618837.
- 3 Science at the nanoscale, Chin Wee, Sow Choring Haur, Andrew T. S. Wee, Jenny Stanfird Publishing, Nev York, 2009. ISBN: 9780429065514, DOI: 10.1201/b11134.
- 4 Introduction to nanotechnology, Charles P. Poole Jr. Frank J. Owens. John Wiley & Sons, Inc, Hoboken, New Jersey, 2003. ISBN: 978-0-471-07935-4.
- 5 An introduction to nonoscience and nanotechnology, Alain Nouailhat, John Wiley & Sons, Inc, Hoboken, New Jersey, 2006. ISBN 978-1-84821-007-3.
- 6 Nanotechnology, Manasi Karkare, I.K. International Publishing House Pvt. Ltd., New Delhi, 2008. ISBN: 978-81-89866-99-0.
- 7 Introduction to nanoscience, S. M. Lindsay. Oxford University Press Inc., New York, 2010. ISBN: 978-019-954420-2.
- 8 Nanoscience and nanotechnology in engineering, Vijay K. Varadan, A. Sivathanu Pillai, Debashish Mukherji, Mayank Dwivedi, Linfeng Chen, World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., Boca Roton, 2010. ISBN-13: 978-981-4277-92-1.
- 9 Nanotechnology, Ben Rogers, Sumita Pennathur, Jesse Adams, 2. Ed., CRC Press Taylor & Francis Group, New York, 2011. ISBN-13: 978-1-4398-9609-9.
- 10 Nanoteknolojiye Giriş (çeviri), E. Şentürk, İ. Okur, S. Duman, S. Akbulut. Değişim Yayınları, İstanbul, 2012. ISBN: 9786054031672.
- 11 Nanotechnology: Importance and applications, M. H. Fulekar. , I.K. International Publishing House Pvt. Ltd, New Delhi, 2010. ISBN: 978-93-80026-98-5.

ZEMİN MEKANIĞI VE TEMEL MÜHENDİSLİĞİ



PROF. DR. AHMET TUNCAN - PROF. DR. NAZİLE URAL



ZEMİN MEKANİĞİ VE TEMEL MÜHENDİSLİĞİ

Prof. Dr. Ahmet Tuncan - Prof. Dr. Nazile Ural

Yayın No.: 5565

Mühendislik/Teknik No.: 535

ISBN: 978-625-371-655-4

E-ISBN: 978-625-371-656-1

Basım Sayısı: 1. Basım, Aralık 2024

© Copyright 2024, NOBEL AKADEMİK YAYINCILIK EĞİTİM DANIŞMANLIK TİC. LTD. ŞTİ. SERTİFİKA NO.: 40340

Bu baskının bütün hakları Nobel Akademik Yayıncılık Eğitim Danışmanlık Tic. Ltd. Şti.ne aittir.

Yayınevinin yazılı izni olmaksızın, kitabın tümünün veya bir kısmının elektronik, mekanik ya da fotokopi yoluyla basımı, yayımı, çoğaltımı ve dağıtımı yapılamaz.

Nobel Akademik Yayıncılık, 2011 yılından beri "tanınmış uluslararası yayınevi" statüsündedir.

Genel Yayın Yönetmeni: Nevzat Argun -nargun@nobelyayin.com-

Genel Yayın Koordinatörü: Gülfem Dursun -gulfem@nobelyayin.com-

Sayfa Tasarım: Hamide Yalçın Karakaya -hamide@nobelyayin.com-

Redaksiyon: Evrim Korkmaz -evrim@nobelyayin.com-

Kapak Tasarım: Sezai Özden -sezai@nobelyayin.com-

Görsel Tasarım Uzmanı: Mehtap Bayraktar Asiltürk -mehtap@nobelyayin.com-

Kütüphane Bilgi Kartı

Tuncan, Ahmet., Ural, Nazile.

Zemin Mekaniği ve Temel Mühendisliği / Ahmet Tuncan, Nazile Ural

1. Basım, VIII + 300 s., 16,5x24 cm. Kaynakça var, dizin yok.

ISBN: 978-625-371-655-4

E-ISBN: 978-625-371-656-1

1. Zemin Mekaniği 2. Temel Mühendisliği 3. Zemin İyileştirmesi

Genel Dağıtım

ATLAS AKADEMİK BASIM YAYIN DAĞITIM TİC. LTD. ŞTİ.

Adres: Bahçekapı Mh. 2465 Sk. Oto Sanayi Sitesi No:7 Bodrum Kat, Şaşmaz/ANKARA

Telefon: +90 312 278 50 77 - **Faks:** 0 312 278 21 65

Sipariş: siparis@nobelyayin.com- **E-Satış:** www.nobelkitap.com - esatis@nobelkitap.com

www.atlaskitap.com - info@atlaskitap.com

Dağıtım ve Satış Noktaları: Alfa, Kırmızı Kedi, Arkadaş, D&R, Dost, Kika, Kitapsan, Nezh, Odak, Pandora, Prefix, Remzi Kitabevleri, Yeryüzü Dağıtım

Baskı ve Cilt: Meteksan Matbaacılık ve Teknik Sanayi Tic. Anonim Şirketi / Sertifika No.: 46519

Beytepe Köy Yolu No.: 3 06800 Bilkent-Çankaya/ANKARA

İnşaat mühendisliğinin anabilim dallarından biride geoteknik anabilim dalıdır. Geoteknik anabilim dalı içinde zemin mekaniği ve temel inşaatı konuları önemli bir yer tutmaktadır. Özellikle, inşaat mühendisliği yapıların inşasına başlanmadan önce zemin incelemesi ve bu inceleme sonuçlarına göre temel sistemi seçimi oldukça önemlidir. Hatta bir yapı için arsa alınmadan önce zemin incelemesi yapılmalı ve yapı için yetersiz bir zemin olması (pahalı bir temel sistemi gerekmesi) durumunda bu arsadan vazgeçilip başka bir arsa aranması yoluna gidilebilir. Dolayısıyla, gerekli zemin iyileştirilmesi veya pahalı bir temel sistemi için harcama yapılmadan arsadan vazgeçilebilir.

Temel mühendislerinin yüz yüze geldikleri geoteknik mühendisliği problemleri; zemin iyileştirme, tabii ve kazılarak yapılan şevlerin stabilitesi, istinat yapılarının stabilitesi, yapım (inşa) problemleri, su basınç ve hareketlerinin kontrolü ve hatta eski yapıların tamir ve restorasyonudur. Mühendisler tarafından bir yapının tasarımında, sadece temel emniyetle statik yapısal yüklerin karşılanması değil aynı zamanda patlama, depremler gibi dinamik yüklerinde karşılanması mecburiyeti ortaya çıkmış bulunmaktadır. Gerçek anlamda geoteknik mühendisliği; hidrolik, yapı, ulaşım, inşa ve sulama mühendisliği ile temel, fiziksel bilimler ve jeoloji arasındaki ilişkiyi sağlar.

Bu kitapta zemin mekaniğinin ana konuları, temel tipleri ve temel inşası için gerekli bilgiler örneklerle verilmiştir. Ayrıca, kazık temel tasarımı, zemin iyileştirme teknikleri ve donatılı zemin tasarımı gibi konularda verilmiştir. Uygulamada çalışan inşaat mühendislerine ve inşaat mühendisliği öğrencilerine yardımcı olacağı inancındayız.

ÖN SÖZ	iii
1. BÖLÜM ZEMİN MEKANİĞİ	1
1.1 Zemin Mekaniğine Giriş	1
1.2 Zeminlerin Oluşumu, Zemin Bileşenleri ve Özellikleri ve Zemin Yapısı	2
1.2.1 Zeminlerin Oluşumu	2
1.2.2 Zemin Bileşenleri ve Özellikleri	2
1.2.3 Zemin Yapısı	12
1.3 Zemin Blok Diyagramı	19
1.3.1 Çözümlü Sorular	23
1.4 Zemin Sınıflandırması	25
1.4.1 Zemin Dane Çapı Dağılımı	25
1.4.2 Atterberg Kıvam Limitleri	27
1.4.3 Aktivite (A).....	29
1.4.4 Çözümlü Sorular	30
1.5 Zeminlerin Hidrolik Özellikleri	38
1.5.1 Hidrolik İletkenlik Katsayısının Laboratuvar Deneyleri ile Belirlenmesi	40
1.5.2 Hidrolik İletkenlik Katsayısının Arazi Deneyleri ile Belirlenmesi	41
1.5.3 Kılcallık (Kapilerite).....	41
1.5.4 Çözümlü Sorular	41
1.6 Sızma ve Akım Ağları	44
1.6.1 Akım Ağları	46
1.6.2 Sızıntı Kontrolü	47
1.6.3 Çözümlü Sorular	48
1.7 Zeminde Efektif Gerilme Kavramı	50
1.7.1 Zeminde Aşağıdan Yukarı Yönde Su Akışı Olması Durumu	51
1.7.2 Zeminde Yukarıdan Aşağı Yönde Su Akışı Olması Durumu	52
1.7.3 Zeminde Kılcal (Kapiler) Yükselme.....	53
1.7.4 Çözümlü Sorular	54

1.8	Zemin Kompaksiyonu (Sıkıştırması)	57
1.8.1	Kompaksiyon Teorisi.....	57
1.8.2	Sıkıştırılmış Kohezyonlu Zeminlerin Yapı ve Özellikleri ...	58
1.8.3	Çözümlü Sorular.....	61
1.9	Zeminde Yapı Yükünden Dolayı Meydana Gelen Gerilme Artışı..	64
1.9.1	Çözümlü Sorular.....	67
1.10	Zeminin Oturması	74
1.10.1	Ani Oturma	74
1.10.2	Konsolidasyon Oturması	75
1.10.3	İkincil (Sekonder) Oturma	77
1.10.4	Konsolidasyon Hızı	77
1.10.5	Çözümlü Sorular.....	78
1.11	Zeminin Kayma Direnci.....	87
1.11.1	Zeminin Kayma Mukavemetinin Laboratuvarda Belirlenmesi.....	89
1.11.2	Çözümlü Sorular.....	98
1.12	Yanal Toprak Basıncı.....	102
1.12.1	Sükûnetteki Toprak Basıncı.....	102
1.12.2	Rankin Aktif Toprak Basıncı.....	103
1.12.3	Rankin Pasif Toprak Basıncı	106
1.12.4	Coulomb Toprak Basıncı Teorisi.....	108
1.12.5	Çözümlü Sorular.....	110
1.13	Şev Stabilitesi	114
1.13.1	Kil Zemin İçindeki Şev Stabilitesi ($\emptyset=0$ Analizi):	117
1.13.2	Dilim Metodu	118
1.13.3	Şev Stabilitesi İyileştirme Metotları	120
1.13.4	Çözümlü Sorular.....	120
2. BÖLÜM	ZEMİN İNCELEME YÖNTEMLERİ.....	123
2.1	Giriş	123
2.2	Sondaj Derinliğinin Belirlenmesi	124
2.3	Sondaj Aralıkları.....	125
2.4	Sondaj Yerleri.....	126
2.5	Sondaj Metotları.....	126
2.6	Zemin Numunesi Alma Yöntemleri	127
2.7	Yeraltı Su Seviyesinin (Y.A.S.S.) Belirlenmesi.....	128
2.8	Veyn (Vane) Kesme Deneyi	129
2.9	Koni Penetrasyon Deneyi.....	129
2.10	Sismik Yansıma Metodu	130
2.11	Zemin Direnç Yöntemi.....	132
2.12	Plaka Yükleme Deneyi	133
2.13	Zemin Etüt Raporunun Hazırlanması.....	135
2.14	Çözümlü Örnekler.....	138
3. BÖLÜM	TEMEL ÇUKURU KAZILARI.....	143
3.1	Giriş	143
3.2	Desteksiz Kazılar	143

3.3	Destekli Kazılar	146
3.4	Temel Çukuru Civarındaki Mevcut Yapıların Emniyete Alınması	150
3.5	Yeraltı Suyunun (Y.A.S.) Temel Çukurundan Uzaklaştırılması..	150
3.6	İstinat Duvarları	154
3.7	Palplanş Duvarları.....	158
3.8	Çözümlü Sorular	164
4.	BÖLÜM YÜZEYSEL TEMELLER.....	173
4.1	Giriş	173
4.2	Temel Taban Basıncı ve Temel Zemini Reaksiyonu.....	175
4.3	Yüzeysel Temellerin Taşıma Kapasitesi	179
4.4	Tekil (Münferit, Ayrık) Temel.....	187
4.5	Mütemadi (Sürekli) Temel.....	197
4.6	Radye Temel.....	200
4.7	Arazi Deneyleri ile Yüzeysel Temel Tasarımı	208
4.8	Çözümlü Sorular	212
5.	BÖLÜM KAZIK TEMEL	223
5.1	Giriş	223
5.2	Uç Kazığı	223
5.3	Sürtünme (Yüzen) Kazığı	223
5.4	Kompaksiyon Kazığı	224
5.5	Diğer Kazık Çeşitleri.....	225
5.6	Kazık Tipleri	226
5.7	Kazık Yapım Yöntemleri	228
5.8	Düşey Statik Yükler Altında Tekil Kazıkların Taşıma Kapasitesi.	230
5.9	Dinamik Kazık Formülleri	244
5.10	Kazık Taşıma Gücünün Arazi Deneyleriyle Bulunması	245
5.11	Negatif Çevre Sürtünmesi.....	247
5.12	Kazıklarda Grup Etkisi.....	249
5.13	Kazıklarda Yanal Yükleme	253
5.14	Kazık Yükleme Deneyleri	255
5.15	Kazık Temelde Oturma.....	258
5.16	Kazık Grubundaki Kazıklara Etkiyen Yüklerin Bulunması.....	261
5.17	Çözümlü Sorular:	262
6.	BÖLÜM ZEMİN İYİLEŞTİRME YÖNTEMLERİ	273
6.1	Giriş	273
6.2	Kompaksiyon	274
6.3	Titreşimli Sıkıştırma (Vibroflotasyon).....	274
6.4	Ön Sıkıştırma (Sürşarj Dolgular).....	276
6.5	Kum Drenleri.....	277
6.6	İlave Malzemelerle İyileştirme	278
6.7	Geotekstil.....	279
6.8	Enjeksiyon Metodu.....	279

6.9	Jet-Grout (Jet Enjeksiyon) Metodu	279
6.10	Taş Kolon	281
6.11	Çözümlü Sorular	285
7. BÖLÜM	DONATILI ZEMİN	291
7.1	Giriş	291
7.2	Donatılı Zeminin Yüzeysel Temel Altında Kullanımı	291
7.3	Tasarım İşlem Sırası.....	295
7.4	Çözümlü Sorular	296
KAYNAKÇA.....	299

KAYNAKÇA

Acun, N., Temel İnşaatı I ve II, İTÜ Matbaası, Gümüşsuyu, İstanbul, 1978.

ASTM D2488, Standard Practice for Description and Identification of Soils (Visual-Manual Procedure), ASTM International, 2006.

Casagrande, A., The Determination of the Pre-Consolidation Load and Its Practical Significance, Proceedings of the 1st International Conference on Soil Mechanics, Harvard, Vol. 3, 1936.

Coduto, D.P., Geotechnical Engineering: Principles and Practice. Prentice Hall Inc., Upper Saddle River, NJ, 1999.

Coduto, D.P., Foundation Design: Principle and Practices, Prentice Hall, Upper Saddle River, 2001.

Dadaşbilge, B. Yapı Temelleri, Kazı Çukurları, Şevler, Proje ve Hesap Esasları, Temel Araştırma Yayınları No:3, Matbaa Teknisyenleri Basımevi, İstanbul, 1976.

Das, B.M. , Principals of Foundation Engineering, Brooks/Cole Engineering Divison, California, 1984.

Das, B. M. Principals of Geotechnical Engineering,, PWS-KENT Publishing Company, 1990.

Kumbasar, V. Ve Fazıl, K., Zemin Mekaniği, Çağlayan Kitapevi, İstanbul, 1977.

Lambe, T.W., The Structure of Compacted Clay. Journal of the Soil Mechanical and Foundation Division ASCE, 84, 1-35, 1958.

Ordemir, İ., Foundation Engineering, Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Ankara, 1984.

Önalp, A., İnşaat Mühendislerine Geoteknik Bilgisi I ve II, Karadeniz Üniversitesi, Yayın No: 3, Trabzon, 1983.

Toğrol, E. ve Tan O., Kazıklı Temeller, Birsen Yayınevi, İstanbul, 2003.

Tuncan, A., Eskişehir İnşaat Mühendisleri Odası Seminer Sunumu, Eskişehir.

Tuncan, A ve Ural N., Çevresel Geoteknik, Nobel Yayınevi, Ankara, 2023.

Uzuner, B.A., Temel Mühendisliğine Giriş, KTÜ, Derya Kitabevi, Trabzon, 1995.

Yıldırım, S., Zemin İncelemesi ve Temel Tasarımı, Birsen Yayınevi, İstanbul, 2002.