T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIPTA UZMANLIK EĞİTİMİ ALAN HEKİMLERİN MİKROBİYOTA VE HASTALIK İLİŞKİSİ HAKKINDA BİLGİ DÜZEYLERİ VE TUTUMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Eminenur KARABULUT

Aile Hekimliği Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2024

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIPTA UZMANLIK EĞİTİMİ ALAN HEKİMLERİN MİKROBİYOTA VE HASTALIK İLİŞKİSİ HAKKINDA BİLGİ DÜZEYLERİ VE TUTUMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Eminenur KARABULUT

Aile Hekimliği Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Hüseyin BALCIOĞLU

ESKİŞEHİR

2024

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum "Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıpta Uzmanlık Eğitimi Alan Hekimlerin Mikrobiyota ve Hastalık İlişkisi Hakkında Bilgi Düzeyleri ve Tutumlarının Değerlendirilmesi" başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 21.03.2023 tarihinde, 48 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı:

Tarih:

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Eminenur KARABULUT'a ait "Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıpta Uzmanlık Eğitimi Alan Hekimlerin Mikrobiyota ve Hastalık İlişkisi Hakkında Bilgi Düzeyleri ve Tutumlarının Değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:30/05/2024

Jüri Başkanı Doç. Dr. Hüseyin BALCIOĞLU
Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. İlhami ÜNLÜOĞLU
Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Uğur BİLGE
Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun …../…../…… Tarih ve ……/…. Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Atilla Özcan ÖZDEMİR
Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince daima güler yüzlü ve hoşgörülü yaklaşımıyla destek ve emeklerini bizlerden esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. İlhami ÜNLÜOĞLU'na, akademik bilgi ve tecrübelerini daima bizlerle paylaşan, mesleki gelişimimiz için çabalarını esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Uğur BİLGE'ye, uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca güler yüzü ve hayata daima pozitif bakışıyla desteğini hissettiren, mesleki bilgi ve deneyimlerini cömertçe paylaşan, hasta yaklaşımı konusunda bilgilerinden çokça faydalandığım çok sevgili hocam Doç. Dr. Hüseyin BALCIOĞLU'na, sevgi ve desteklerini daima hissettiğim, beni bu günlere getiren güzel aileme, hem hayatım hem mesleki kariyerimde desteğini esirgemeyen canım eşime ve tez çalışmam boyunca sabır gösteren pamuk oğluma sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Karabulut, E. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıpta Uzmanlık Eğitimi Alan Hekimlerin Mikrobiyota ve Hastalık İlişkisi Hakkında Bilgi Düzeyleri ve Tutumlarının Değerlendirilmesi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2024. Mikrobiyota, vücudumuzda yaşayan mikroorganizmalar olarak tanımlanmaktadır. Vücutta çok sayıda işlevi olan mikrobiyotanın %70'inden fazlası bağırsaklarda lokalizedir. Disbiyozis adı verilen, mikrobiyotadaki dengenin patojenler lehine kayması durumunda ise mikrobiyotanın vücuttaki koruyucu işlevi zarar görmekte ve bu durum obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, alerji, karaciğer hastalıkları, nöropsikiyatrik hastalıklar ve kanser gibi birçok kronik hastalığın ortaya çıkışıyla ilişkilendirilmektedir. Bu ilişki göz önüne alındığında, sağlıklı mikrobiyotanın gelişimi ve sürdürülmesi, primer koruma açısından çok önemlidir. Çalışmamızda, tıpta uzmanlık eğitimi alan hekimlerin mikrobiyota ve hastalık ilişkisi hakkında bilgi düzeyleri ve tutumlarını değerlendirmeyi ve hekimlerde konu hakkında farkındalık oluşturmayı amaçladık. Araştırma kesitsel tipte tanımlayıcı bir anket çalışması olarak planlandı. Çalışmamızda hekimlerin %27,8'i mikrobiyota hakkında bilgi düzeyini yeterli bulmaktadır. Mikrobiyotada meydana gelen değişimlerin hastalıklara neden olacağını düşünenlerin, düşünmeyenlere kıyasla mikrobiyota ve hastalık ilişkisi bilgi puanı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu. Benzer şekilde, antimikrobiyal tedavinin mikrobiyotada kalıcı değişimlere sebep olabileceğini düşünenlerin, düşünmeyenlere kıyasla mikrobiyota ve hastalık ilişkisi bilgi puanı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu. Sonuçlar mikrobiyota hakkında bilgi sahibi olan hekimlerin, disbiyozis sürecinin hastalıklara neden olabileceğinin farkında olduğunu göstermektedir. Hekimlerin bilgi düzeyinin hasta yaklaşımında önemli olduğunu düşünerek, hekimlerin özellikle branşlarını ilgilendiren hastalıkların patofizyolojisinde mikrobiyotanın rolüyle ilgili yeterli bilgi düzeyine erişmeleri sağlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Mikrobiyota, disbiyozis, mikrobiyota ve hastalık ilişkisi

ABSTRACT

Karabulut, E. Evaluation of Knowledge Levels and Attitudes of Physicians Receiving Medical Specialization Education at Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine about Relationship Between Microbiota and Disease, Eskişehir, 2024. Microbiota is defined as microorganisms living in our body. More than 70% of the microbiota, which has many functions in the body, is localised in the intestines. If the balance in the microbiota shifts in favour of pathogens, called dysbiosis, the protective function of the microbiota in the body is damaged and this is associated with the emergence of many chronic diseases such as obesity, diabetes, cardiovascular diseases, allergies, liver diseases, neuropsychiatric diseases and cancer. Considering this relationship, the development and maintenance of healthy microbiota is very important for primary prevention. In our study, we aimed to evaluate the level of knowledge and attitudes of physicians receiving medical speciality training about the relationship between microbiota and disease and to raise awareness of physicians about the subject. The study was planned as a cross-sectional descriptive survey study. In our study, 27.8% of physicians found the level of knowledge about microbiota sufficient. The knowledge score of the relationship between microbiota and disease was statistically significantly higher in those who thought that changes in the microbiota would cause diseases compared to those who did not think so. Similarly, those who thought that antimicrobial treatment could cause permanent changes in the microbiota had a statistically significantly higher knowledge score about the relationship between microbiota and disease compared to those who did not think so. The results show that physicians who have knowledge about microbiota are aware that the dysbiosis process may cause diseases. Considering that the level of knowledge of physicians is important in patient approach, physicians should be provided with adequate knowledge about the role of microbiota in the pathophysiology of diseases related to their branches.

Key Words: Microbiota, dysbiosis, microbiota and disease

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
TABLOLAR DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Mikrobiyota Tarihçesi	2
2.2. Mikrobiyotaya Giriş	3
2.2.1. Bağırsak Mikrobiyotası Elemanları ve Gelişimi	4
2.2.2. Bağırsak Mikrobiyotası İşlevleri	6
2.2.3. Bağırsak Mikrobiyotası ve Diyet	7
2.2.4. Bağırsak Mikrobiyotası ve İlaçlar	9
2.2.5. Bağırsak Mikrobiyotası ve Egzersiz	11
2.3. Mikrobiyota ve Hastalık İlişkisi	11
2.3.1. Mikrobiyota ve Obezite	12
2.3.2. Mikrobiyota ve Diyabet	13
2.3.3. Mikrobiyota ve Kardiyovasküler Hastalıklar	15
2.3.4. Mikrobiyota ve Gastrointestinal Sistem Hastalıkları	17
2.3.5. Mikrobiyota ve Karaciğer Hastalıkları	19
2.3.6. Mikrobiyota ve Romatolojik Hastalıklar	20

Sayfa

2.3.7. Mikrobiyota ve Alerji 21

2.3.8. Mikrobiyota ve Kanser 21

2.3.9. Mikrobiyota ve Nöropsikiyatrik Hastalıklar 22

3. GEREÇ VE YÖNTEM 26

3.1. Çalışmanın Etik İzni ve Tipi 26

3.2. Çalışmanın Yeri ve Zamanı 26

3.3. Çalışmanın Evreni ve Örneklem Büyüklüğü 26

3.4. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri 26

3.5. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri 26

3.6. Çalışmanın Uygulanma Şekli 26

3.7. Verilerin Toplanması 27

3.8. İstatistiksel Analiz 27

4. BULGULAR 28

5. TARTIŞMA 39

6. SONUÇ VE ÖNERİLER 46

KAYNAKLAR 48

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AH	Alzheimer Hastalığı
AS	Ankilozan Spondilit
BKİ	Beden Kitle İndeksi
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ESS	Enterik Sinir Sistemi
FODMAP	Fermente Edilebilir Oligo-di-mono-sakkaritler ve Polioller
GWAS	Genom Boyu İlişkilendirme Çalışmaları
HPA	Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Aksı
İBS	İrritable Bağırsak Sendromu
İBH	İnflamatuar Bağırsak Hastalığı
KYZA	Kısa Zincirli Yağ Asidi
KBB	Kan Beyin Bariyeri
LPS	Lipopolisakkarit
MetaHIT	Metagenomics of the Human Intestinal Tract
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
NASH	Non-Alkolik Steatohepatit
NIH	Ulusal Sağlık Enstitüsü
NGS	Yeni Nesil Dizileme
OSB	Otizm Spektrum Bozukluğu
OSS	Otonom Sinir Sistemi
PH	Parkinson Hastalığı
PBK	Primer Biliyer Kolanjit

PSK	Primer Sklerozan Kolanjit
PsA	Psöriatik Artrit
RA	Romatoid Artrit
ReA	Reaktif Artrit
SCFA	Short-Chain Fatty Acids
SpA	Spondiloartrit
SIBO	Small Intestinal Bacterial Overgrowth
T2DM	Tip 2 Diyabetes Mellitus
TMAO	Trimetilaminoksidaz
YHN	Yetişkin Hipokampal Nörogenez

TABLOLAR

Sayfa

4.1. Katılımcıların Yaş Dağılımı 28

4.2. Katılımcıların Cinsiyet Dağılımı 28

4.3. Katılımcıların Medeni Durumlarına Göre Dağılımı 28

4.4. Katılımcıların Çocuk Sahibi Olma Durumlarına Göre Dağılımı 28

4.5. Katılımcıların Görev Yaptığı Branşlara Göre Dağılımı 29

4.6. Katılımcıların Görev Yaptığı Branşlara Göre Dağılımı 30

4.7. Katılımcıların Meslekte Geçirdikleri Süreye Göre Dağılımı 30

4.8. Katılımcıların Mikrobiyota Hakkındaki Bilgi Düzeylerini Yeterli Bulma Durumlarına Göre Dağılımı 31

4.9. Katılımcıların Mikrobiyota Üzerine Eğitim Almak İsteme Durumlarına Göre Dağılımı 31

4.10. Katılımcıların Hastalarına Antimikrobiyal İlaç Tedavisi Düzenlerken İlacın Mikrobiyotada Kalıcı Değişimlere Sebep Olabileceğini Düşünme Durumlarına göre Dağılımı 31

4.11. Katılımcıların Mikrobiyotada Meydana Gelen Değişimlerin Hastalıklara Neden Olabileceğini Düşünme Durumlarına Göre Dağılımı 32

4.12. Mikrobiyota İle İlgili Doğru Önermelere Katılımcıların Verdiği Yanıtların Dağılımı 33

4.13. Mikrobiyota İle İlgili Yanlış Önermelere Katılımcıların Verdiği Yanıtların Dağılımı 34

4.14. Katılımcıların Mikrobiyota Bilgi Puanı Değerleri 34

Sayfa

4.15.	Cinsiyet ve Mikrobiyota Bilgi Puanı İlişkisi	35
4.16.	Yaş ve Mikrobiyota Bilgi Puanı İlişkisi	35
4.17.	Medeni Durum ve Mikrobiyota Bilgi Puanı İlişkisi	35
4.18.	Çocuk Sahibi Olma ve Mikrobiyota Bilgi Puanı İlişkisi	35
4.19.	Branşlar (Gruplandırılmış) ve Mikrobiyota Bilgi Puanı İlişkisi	36
4.20.	Meslekte Geçirilen Süre ve Mikrobiyota Bilgi Puanı İlişkisi	36
4.21.	Mikrobiyota Hakkında Bilgi Düzeyini Yeterli Bulma ve Mikrobiyota Bilgi Puanı İlişkisi	37
4.22.	Mikrobiyota Üzerine Eğitim Almak İsteme ve Mikrobiyota Bilgi Puanı İlişkisi	37
4.23.	Hastalarına Antimikrobiyal İlaç Tedavisi Düzenlerken İlacın Mikrobiyotada Kalıcı Değişimlere Sebep Olabileceğini Düşünme ve Mikrobiyota Bilgi Puanı İlişkisi	38
4.24.	Mikrobiyotada Meydana Gelen Değişimlerin Hastalıklara Neden Olacağını Düşünme ve Mikrobiyota Bilgi Puanı İlişkisi	38

1. GİRİŞ

Mikrobiyota, belirli bir çevrede yaşayan bütün canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanmaktadır. Mikrobiyota kavramının kökeni 1900'lerin başlarına uzanmakla birlikte, bu konudaki çalışmalar son dönemde oldukça hız kazanmıştır (1). Bu topluluk, bakteriler başta olmak üzere virüs, mantar ve protozoaları içermekte olup, insan vücudundaki toplam hücre sayısının 10 misli hücre ve insan geninin 150 misli gen barındırmaktadır (1,2). İnsan mikrobiyotası, %70'i bağırsaklarda yerleşik olup; gastrointestinal sistem, solunum sistemi, genitoüriner sistem ve deride lokalizedir (3). Bağırsak mikrobiyotasının; immün sistemin gelişimi, sindirim epitelinin olgunlaşması, ilaçların biyotransformasyonu gibi çok önemli işlevleri bulunduğu bilinmektedir (4).

Mikrobiyotanın nasıl şekilleneceği intrauterin dönemden başlayarak; annenin diyeti, doğum şekli, beslenme, aşırı hijyenik ortamda büyüme, ilaç kullanımı gibi değiştirilebilir faktörlere bağlı olduğu gibi; genetik, yaş, yaşanılan coğrafi bölge gibi müdahale edilemeyen etkenlere de bağlıdır (2). 2-3 yaşlarında nispeten stabil hale ulaşan mikrobiyotanın barındırdığı türlerdeki sayı ve çeşitlilik zamanla değişerek şekillenmektedir (3). Faydalı ve zararlı mikroorganizmalar bağırsak florasında denge halindedir. Bu denge patojenler lehine kaydığında 'disbiyozis' adı verilen süreç başlamaktadır. Disbiyozis durumuysa; alerji, şeker hastalığı, kardiyovasküler hastalıklar, bağırsak hastalıkları ve nöropsikiyatrik hastalıkların etiyolojisiyle ilişkilendirilmektedir (4).

Mikrobiyotanın ve dolayısıyla sağlığın korunması ve sürdürülmesi adına, koruyucu hekimlik yaklaşımıyla tüm hekimlere önemli bir görev düşmekte ve tüm hekimlerin bu konuda yeterince bilgi sahibi olması önem taşımaktadır. Bu çalışmada Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi tıpta uzmanlık eğitimi alan hekimlerin; mikrobiyota ve hastalık ilişkisi hakkında bilgi düzeyleri ve tutumlarının değerlendirilmesi ve tüm hekimlerin, hastalıkların patofizyolojisinde mikrobiyotanın rolü üzerine farkındalığının artırılması amaçlanmıştır. Mikrobiyotanın sağlıklı bir şekilde oluşup şekillenmesi ve hayat boyu korunması, hastalıkların oluşmasını önleyerek hem kişilerin hayat kalitesini artıracak hem de sağlık sisteminin maliyet ve iş yükünü önemli ölçüde azaltacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mikrobiyota Tarihçesi

Mikrobiyotanın dünya tarihindeki geçmişine bakıldığında, Hipokrat'ın, M.Ö. 400'de oral kandidiyazisi tanımlamasıyla, bilim insanları; mikrobiyal toplulukların, insan sağlığı ve hastalığında oynadıkları rolleri keşfetmeye çalışmışlardır (5). Mikrobiyolojinin babası sayılan ve 1600'lü yıllarda yaşayan Antonie van Leeuwenhoek, hasta olduğu bir günün ertesinde, dilindeki beyaz lekelerden örnek alıp, kendi geliştirdiği basit mikroskobu altında inceleyerek, gözlemlediği mikroplarını 'ağzımın içindeki hayvanlar' olarak nitelendirerek, hastalıkların kökeninin mikroorganizmalar olabileceği fikrini ortaya atan ilk kişidir (6).

17. yüzyılda mikrop dünyasının keşfiyle birlikte genel görüş, bağırsak florasında bulunan mikropların zararlı olup hastalıklara neden olacağı yönündeyken; 19. yüzyılda bu görüş değişmeye başlamıştır. Fransız kimyager Louis Pasteur; bazı mikropların sindirimde rol oynayabileceğini ve hatta hayvanların bağırsak florası olmadan yaşamalarının mümkün olmadığını ifade etmiştir. Amerikalı bakteriyolojist Arthur I. Kendall ve Leo Rettger; doğru beslenmeyle oluşan normal ve sağlıklı bağırsak florasının, patojen ve toksik türlerle mücadele ederek sağlığı geliştirmede rol aldığı fikrini ortaya koymuşlardır (7).

Basit bir anlatımla, vücudumuzda yaşayan mikroorganizmaların tamamı 'mikrobiyota' terimiyle ifade edilirken; 'insan mikrobiyomu' kavramını ilk olarak 2001'de Amerikalı moleküler biyolog Joshua Lederberg ortaya koymuş ve mikrobiyomu ''vücut alanımızı tam anlamıyla paylaşan kommensal, simbiyotik ve patojen mikroorganizmaların ekolojik topluluğu'' olarak tanımlamıştır (8). Mikrobiyom çalışmaları hızla devam ederken; Stanford Üniversitesinde David Relman ve ark. diş etinde 400 civarı bakteri saptamış, Toronto Üniversitesinde yapılan bir çalışmada obez bireylerin bağırsak mikroplarının farklı olduğu bulunmuş ve ABD' de sağlıklı kadınlar ve meme kanseri olan kadınların karşılaştırıldığı bir çalışmada, sağlıklı kadınların meme dokusunun daha fazla Methylobacterium bakterisi içerdiği ortaya koyulmuştur (9–11)

1990 yılında ABD'de başlatılan İnsan Genom Projesinde; insana ait genetik bilginin tamamının ortaya çıkarılması hedeflenmiş ve böylece hastalıklara neden olan genetik bilgilere kolayca ulaşılacağı düşünülmüştür. Fakat Genom Boyu İlişkilendirilme Çalışmaları (Genome-wide association studies-GWAS) sonucunda birçok hastalığın kökeninde, genlerin yanı sıra genetik ve epigenetik dışı çevresel faktörlerin rol oynadığı gösterilmiştir (12,13).

ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) 2007'de, İnsan Genom Projesi'nin devamı olarak insan vücudunun farklı alanlarındaki mikrobiyal türleri keşfetmek ve mikrobiyotanın sağlık ve hastalık üzerindeki etkilerini inceleme gayesiyle İnsan Mikrobiyom Projesi başlatılmıştır (12). Çalışma kapsamında 300 katılımcının vücutlarının beş farklı bölgesinden farklı zamanlarda 11.700 numune toplanmış, bu numunelerin 16S rRNA gen dizilemeleri yapılmış ve çalışma sonucunda 9271 tür bakteri, 2809 virüs, 1193 plazmid, 332 arke ve 183 ökaryot insan vücudunda saptanmıştır (14).

İnsan mikrobiyomu ve hastalıklarla olan ilişkisi üzerine çalışmalar son yıllarda oldukça popüler hale gelmiştir. Gelecekte yeni nesil dizilemenin (NGS) geliştirilmesi, yeni biyoinformatik yaklaşımların ve metagenomik yöntemlerin geliştirilmesiyle, mikrobiyomun tanı ve tedavideki rolü daha iyi anlaşılacaktır (12).

2.2. Mikrobiyotaya Giriş

Tanımlanmış bir habitattaki mikroorganizma topluluğu için 'mikrobiyota' terminolojisi kullanılmaktadır. İnsan mikrobiyotası, vücudumuzda yaşayan mikroorganizmaların tümünü ifade etmektedir. Mikrobiyom ise insan vücudundaki tüm mikroorganizmaları, mikroorganizmaların genomunu, genom ürünlerini ve çevre etkilerini ifade etmektedir.

İnsan vücudunun %10'u insan hücresi, %90'ı bu konağa yerleşik halde bulunan mikrobiyal hücrelerden oluşan bir süper organizmadır (15). Mikrobiyomun ağırlığının insan beyninden ağır olduğu, mikrobiyal genlerin insan genomundan en az 100-250 kat fazla olduğu ve mikrobiyotanın 8 milyon farklı gen barındırdığı bildirilmektedir. Mikrobiyota çoğunlukla bakterileri, daha az olarak da mantar, virüs ve çeşitli ökaryotları içerir. Mikrobiyal flora; sindirim sistemi, solunum sistemi,

ürogenital sistem, deri ve kanda lokalizedir (16). Gastrointestinal sistem, büyük yüzey alanı ve gıda içeriği nedeniyle, vücuttaki mikrobiyotanın önemli bölümünü ihtiva etmekte olup; sadece kolon, insan bedenindeki mikroorganizmaların %70'den fazlasını içerir (15).

2.2.1. Bağırsak Mikrobiyotası Elemanları ve Gelişimi

Bağırsaklarımız, insan bedeninde sayı ve tür bazında en zengin mikroorganizma popülasyonunu içerir (17). Yetişkin bağırsağında, insan vücudundaki toplam hücre sayısının 10 katı kadar, yaklaşık 10 trilyon mikroorganizma bulunduğu tahmin edilmekte ve toplam ağırlığının yaklaşık iki kilogram olduğu bilinmektedir (18,19). Bağırsak mikrobiyotası; çoğunlukla bakterileri daha az olarak da mantar, virüs ve çeşitli ökaryotları içerir. Gastrointestinal sistemde 400 civarı bakteri türü izole edilmesine rağmen gerçek sayının 35.000'i aştığı düşünülmektedir (19).

Bir habitattaki tüm genetik materyalin yeni nesil dizileme ile sekanslanarak, biyoinformatik yöntemler ile analiz edilmesi 'metagenomik' olarak tanımlanmaktadır (20). Avrupa Komisyonu tarafından finanse edilen MetaHIT (METAgenomics of the Human Intestinal Tract), İnsan İntestinal Sistem Metagenomiği projesinde; insan mikrobiyomunun %99'unun bakteri kökenli olduğu, bunun dışında kalanların da çoğunlukla arke kökenli olup, genlerin ancak %0,1'inin ökaryot ve viruslara ait olduğu saptanmıştır (21).

Sağlıklı bireylerde bağırsak florasında; Firmicutes (Clostridium, Lactobacillus vb.), Bacteroidetes (Bacteroides, Prevotella), Proteobacteria (Enterobacteriaceae), Actinobacteria (Bifidobacterium) Fusobacteria ve Verrucomicrobia olmak üzere 6 tür bakteri mikrobiyotası mevcuttur (4). Firmicutes ve Bacteroidetes grupları intestinal floranın yaklaşık % 90' ını oluşturan anaerop bakterilerdir (17). Proteobacteria grubu en geniş ve metabolik açıdan en çok çeşitlilik gösteren gruptur (21).

Bağırsak mikrobiyotası bireye özeldir ve yaşanılan yer, kalıtım, vajinal/sezaryen doğum, yaş, alışkanlıklar, gıda tüketimi, ilaç alımı ve egzersiz gibi faktörlere bağlı olarak değişir (15). Zigot oluşumundan yetişkinlik dönemine kadar

mikrobiyota üstündeki en önemli etkenin ‘anne’ olduğu bildirilmiştir. Mikrobiyomun sağlıklı gelişim süreci, prenatal dönemden başlayarak büyük oranda üç yaş civarında belli bir olgunluğa erişmektedir. Bebeğin anne karnında steril olmadığı anlaşılmaya başlanmış, yapılan çalışmalarla plasenta ve mekonyumun mikrobiyom içerdiği gösterilmiştir (22). Yenidoğanın mikrobiyotası; plasenta, fetal membranlar, amniyon sıvısı ve göbek kordonu üzerinden bebeğe geçen mikroorganizmalarla şekillenmeye başlar (23). Yapılan bir araştırmada, plasentadaki bakterilerin de annenin oral florasındaki bakterilerle benzer olduğu bulunmuştur (24). Bu da bize annenin ağız sağlığının, bebeğin sağlıklı mikrobiyomunun oluşumundaki etkisini göstermektedir. Yine yapılan bir çalışmada, mekonyum mikrobiyotasının, plasenta ve amniyotik sıvının mikrobiyotasına sahip olduğu gösterilmiştir. Bunun yanı sıra maternal vajinal mikrobiyom, yenidoğanın bağırsak mikrobiyomu için önemli bir öncü bakteri kaynağıdır (22).

Yenidoğanın mikrobiyotasını etkileyen bir diğer faktör doğum şeklidir (18). Bebek, vajinal doğum esnasında vajina ve sindirim sistemi mikroorganizmaları ile temas ederken; sezaryen ile doğumda annenin deri mikrobiyotası ve ameliyathane bakterilerine maruz kalmaktadır (22,23). Sezaryanle doğan bebeklerde, laktobasillerin oranı daha düşük olup; bebek dışkısında bifidobakteriler uzun sürede çoğalmaktadır. Sezaryen doğumun, yenidoğan mikrobiyom kolonizasyonu üzerindeki bir diğer etkisi de, intrapartum dönemde enfeksiyon riskini azaltmak amacıyla verilen antibiyotikler yoluyla olmaktadır. Plasenta yoluyla fetüse hızlı bir şekilde iletilen antimikrobiyal ajanlar, anneden bebeğe mikroorganizma geçişini yavaşlatarak bebeklerde inflamatuar bağırsak hastalığı, obezite, astım/alerji gibi immün sistem patolojilerinin görülme ihtimalini artırmaktadır (23).

Anne karnında oluşumu başlayan bebeğin bağırsak mikrobiyotası, doğumun ardından bebeğin beslenmesi, ilaç alımı, ortam temizliği gibi faktörlerle şekillenmeye devam eder (25). İntestinal mikrobiyota, bir yaşından sonra yetişkin mikrobiyotasına benzer hale gelip, üç yaş gibi nispeten kararlı hale gelir. Tüm insanlarda ortak bir mikrobiyomdan söz etmenin mümkün olmadığı; kişiler arası beslenme, kültürel alışkanlıklar, sosyo-ekonomik durum gibi faktörlere bağlı olarak bağırsak mikrobiyotası bileşiminin de değişebileceği yapılan bazı çalışmalarla gösterilmiştir (26,27). Erişkin dönemde son şeklini alan intestinal mikrobiyota, büyük ölçüde sabit

kalmakta; yaşlılıkta ise bağırsak mikrobiyota çeşitliliği azalmakta, Firmicutes şubesine ait bakteriler azalıp, Bacteroidetes'ler artmakta, bağırsak immünitesinde azalma gözlenmektedir (21,25).

2.2.2. Bağırsak Mikrobiyotası İşlevleri

Erişkinlerde bağırsak mikrobiyotası, kişiye özgü olup büyük oranda Firmicutes ve Bacteriodes bakterilerinden meydana gelmektedir (25). Yapılan araştırmalar sonucunda sindirim sistemi mikrobiyotası elemanlarının başta beslenme olmak üzere birçok metabolik ve fizyolojik olayda, gastrointestinal sistemin matürasyonunda, hormonal sistemde, immün sistem üzerinde etkileri olup, koruyucu özellikleri olan bir "organ'' şeklinde görev yaptığı görülmüştür (16,19).

Bağırsak mikrobiyotasının beslenme üzerine etkilerine bakıldığında, bazı Bifidobacterium ve Bacteriodes türleri, yağ asidi sindirimi ve linoleik asit konjugasyonunda işlev görmektedir (19). Mikrobiyotanın metabolik işlevlerinde; epitel hücre farklılaşması ve büyümesinin denetimi, gıdalarla alınan potansiyel kanser yapıcı maddelerin sindirimi, K vitamini, B12 ve folik asit sentezi, pH'nın azaltılması, safra asitlerinin yapım ve yıkımı, bağışıklık sisteminin olgunlaşması, asetat, bütirat, propionat gibi kısa zincirli yağ asitlerinin (KZYA) üretimi olarak sıralanabilir (16,21). KZYA'lar kalın bağırsak epitelinin temel enerji kaynağıdır ve erişkin enerjisinin %10-15'ini sağlamaktadır. KZYA'ların ayrıca; mukozal kan akımını uyarmak, mukozaya enerji sağlamak ve mukozanın yenilenmesinde görev almak, su ve sodyumu vücutta tutmaya katkı sağlamak, mukus üretimini uyarmak gibi fonksiyonları da vardır (16).

Bağırsak mikrobiyomunun yapısal ve koruyucu işlevleri; bakteriyosin gibi antimikrobik maddelerin yapımını sağlayarak hastalık yapıcı mikropların etkisinin azaltılması, patojenlerle gıda ve reseptör rekabeti, epitel bariyeri desteği, IgA üretiminin desteklenmesi, bağışıklığın artırılması, intestinal permeabiliteyi azaltma, epitel tamirinin sağlanması, goblet hücrelerinden mukus salınımının sağlanması şeklindedir (16,21). Bağırsak mikrobiyomunun hormonal sisteme etkisi ise Bifidobacterium infantis üzerinden, insan bedeninin stres cevabında rol oynayan hipotalamus-hipofiz-adrenal aksta CRH (kortikotropin salıcı hormon) ve ACTH

(adrenokortikotropik hormon) cevabının şiddetini azaltarak kişinin davranış yönetiminde etkisi olmaktadır (19).

İnsan vücudunda onlarca etkileri sayesinde birçok sistemi etkileyen bağırsak mikrobiyotası; yaşanılan yer, ırk, kalıtım, alışkanlıklar, gıda seçimi, egzersiz gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Bu tezde bağırsak mikrobiyotasının diyet, ilaçlar ve egzersiz ile olan ilişkisine ayrıntılı olarak yer verilecektir.

2.2.3. Bağırsak Mikrobiyotası ve Diyet

Bağırsak mikrobiyotasını etkileyen en önemli ve müdahale edilebilir faktör beslenmedir. Gıda seçimi diğer faktörlere kıyasla mikrobiyomu %57 oranında etkilemektedir (28). Çeşitli diyet bileşenlerinin (karbonhidrat, protein, yağ vb.) ve bu bileşenlerin farklı kombinasyonları olan farklı beslenme modellerinin (Batı tarzı beslenme, Akdeniz diyeti vb.) mikrobiyota üzerinde etkileri bulunmaktadır (29). Yapılan araştırmalar, mikroorganizma türlerinin gıda seçiminde aynı davranmadıkları ve dominant bakteri türlerinin beslenmeye göre şekillenebildiğini göstermektedir. Diyette yapılan akut değişikliğin bir günde floranın bileşimini değiştirdiği; bu değişikliğin diyetin sonlandırılmasıyla iki gün içerisinde ilk haline döndüğü bazı çalışmalarda gösterilmiştir (28,30).

Kolondaki bakteriler enerjilerini esas olarak parçalanmadan kalın bağırsağa gelen gıda bileşenleri olan oligosakkaritler, polisakkaritler ve dirençli nişastadan sağlarlar. Bakterilerin bu bileşenleri kimyasal reaksiyona uğratmasıyla kısa zincirli yağ asitleri olan asetat, propiyonat ve bütirat oluşur (30). KZYA'lar mikrobiyota için temel enerji hammaddesi olduğundan, sindirilmeyen karbonhidrat içeriği yüksek olan posalı gıda alımının insan sağlığına olumlu katkıları olmaktadır. Sonnerburg ve arkadaşlarının farelerle olan çalışmasında, beslenmeyle az miktarda posa alımının mikrobiyal tür sayısını azalttığı gösterilmiştir (28,31). Günümüzde düşük karbonhidrat içeren diyetlerin (yaklaşık 20 g/gün) Bifidobacterium gibi bütirat üreten bakterilerin yoğunluğunda düşmeye neden olduğu gösterilmiştir (28,29).

Çölyak hastalarının bağırsak floralarında, sağlıklı bireylere göre bakteri çeşitliliğinin az olduğu tespit edilmiştir. Glutensiz diyet çölyak hastalarında, yararlı bakteri sayısının arttırıp, zararlı bakteri sayısını azaltarak, bağırsak ekosisteminin

iyileşmesini sağlar. Sağlıklı kişilere glutensiz diyet yaptırıldığında ise sonuçlar benzer olmayıp; beslenmeyle alınan polisakkaritin azalması, mikrobiyal türlerin substrat için yarışıp fırsatçı patojenlerin artmasına ve kolonda üretilen KZYA konsantrasyonunun azalmasına neden olmaktadır (28,32). On sağlıklı bireye, 30 gün glutensiz diyet uygulamasıyla Bifidobacterium ve Lactobacillus türlerinde düşme, gözlenmiştir (33).

FODMAP diyeti, fermente oligosakkaritler, disakkaritler, monosakkaritler ve poliyollerin kısıtlandığı (5-18 g/gün) diyet modeli olup, inflamatuar bağırsak sendromu (İBS) semptomlarının tedavisinde uygulanmaktadır (36). Düşük FODMAP diyeti verilen İBS tanılı kişilerin katıldığı bir çalışmada, diyet sonrası toplam bakteri yoğunluğunun %47 düştüğü gözlenmiştir. Ayrıca düşük FODMAP diyeti beslenmeyle prebiyotik alımını %50'ye varan oranda düşürebilmesi nedenli mikrobiyal disbiyozise yol açabileceğinden şikâyeti olmayan kişilere tavsiye edilmemesi gerekmektedir (28,34).

Diyet proteinlerinin metabolizmasında, kolon mikrobiyotasının elemanları olan Bacteroides ve Propionibacterium türleri proteolitik rol oynamaktadır (30). Yüksek proteinli diyetlerin, bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkileri inceleyen bir çalışmada; izobütirat, izovalerat gibi KZYA'ların arttığı; ancak kolon bakterileri için enerji substratı olan bütiratın azaldığı gözlenmiştir (28). Russell ve arkadaşlarının yüksek proteinli beslenmenin etkilerini inceledikleri çalışmada da, dışkıda bütirat düzeyinin düştüğü gözlenmiştir (35).

Yağ oranı yüksek beslenmenin uygulandığı deneylerde dışkıda KZYA yoğunluğunun düştüğü, mikrobiyal çeşitliliğin azaldığı, Bacteriodes sayısının artıp Bifidobakteri yoğunluğunun azaldığı gözlenmiştir (30,36). Doymuş yağ yerine tekli doymamış yağ (zeytinyağı) tüketiminin esas olduğu Akdeniz diyet modelinin uygulandığı kişilerde lipit profili ve inflamasyonun iyileştiği, fekal KZYA miktarının arttığı gösterilmiştir (28,37). Doymuş yağlar ve hayvansal kaynaklı besin oranı yüksek olan Batı tarzı diyetlerin toplam bakteri sayısı ve çeşitliliğini azalttığı gösterilmiştir (28). Bu konuda yapılan kapsamlı bir çalışmada, Afrika'da yüksek posalı, düşük yağlı ve düşük hayvansal proteinli beslenme tarzına sahip 14 çocukla; İtalya'da Batı tarzı beslenmesi olan 15 çocuğun bağırsak floraları kıyaslanmış,

Afrika'daki çocukların dışkılarında Bacteriodes ve KYZA önemli oranda daha fazla bulunmuştur (38). Vejetaryen diyetin uygulandığı bir çalışmada, bitkisel gıdaların çokça içerdiği polifenollerin tüketimiyle, Bifidobacterium ve Lactobacillus popülasyonlarında artış olduğu ve yüksek posa alımıyla fekal KZYA miktarının arttığı gösterilmiştir (28).

Prebiyotikler, kolondaki faydalı bakterilerin üremesini ve/veya aktivitesini teşvik eden, patojen mikroorganizmaların çoğalmasını engelleyen, sindirilemeyen gıda içerikleri olarak tanımlanır (39). Prebiyotikler, intestinal mikroflorada karbon kaynağı olarak kullanılarak, bütirik asit ve propiyonik asit gibi KYZA üretilir. Üretilen KYZA hem floradaki bakteriler tarafından enerji hammaddesi olarak kullanılır hem de bağırsak pH'sını düşürerek, başta kalsiyum olmak üzere mineral emiliminin artmasını sağlar. Prebiyotiklerin beslenmeye dahil edildiği bir çalışmada, dışkıda bifidobakteri sayısının belirgin olarak arttığı, patojen bakterilerden olan klostridyanın ise önemli ölçüde azaldığı gözlenmiştir (40).

Probiyotikler ise bağırsak mikrobiyotasını destekleyen canlı mikroorganizmalar şeklinde ifade edilebilir. Probiyotik suşlar, bağırsak epiteline yapışarak istila yoluyla ve antimikrobiyal maddeler üreterek patojenlerle rekabet eder. Probiyotikler, intestinal ortamdaki yararlı bakterileri artırıp, patojen bakterileri azaltarak mikrobiyotadaki doğal dengenin korunmasına yardımcı olmaktadır. Yoğurt ve kefirin beslenmeye dahil edildiği çalışmalarda, Bifidobakterium ve Laktik asit bakteri türlerinin ve KZYA yoğunluğunda artış olduğu, Enterobacteria ve Clostridia türlerinin sayısında düşme gözlenmiştir (30,41).

2.2.4. Bağırsak Mikrobiyotası ve İlaçlar

Bağırsak mikrobiyotası kısa ve uzun dönemli ilaç kullanımından etkilenmekte ve bu etkilerin bazıları kalıcı olabilmektedir (42). Mikrobiyotayı etkileyen ilaçlar başta antibiyotikler olmak üzere proton pompa inhibitörleri (PPİ), metformin, D vitamini, laksatifler olarak örnek verilebilir (43).

Antibiyotiklerin incelendiği bir çalışmada, uygulamanın ardından bağırsak florası türlerindeki çeşitliliğin uygulama öncesine dönmesinin haftalar alabileceği, mikrobiyotadaki bazı subtiplerin ise kalıcı olarak etkilendiği belirtilmiştir. Sık

kullanılan beta-laktam ve florokinolon grubu antibiyotikler başlıca Actinobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes ve Proteobacteria grupları üzerinde etki göstermektedir. Bu etkilenme; tür ve işlev çeşitliliği azalmış, patojen mikroorganizmaların kolonizasyonuna karşı koruyuculuğu azalmış ve antibiyotiklere dirençli bakterilerin ön plana çıktığı 'disbiyotik mikrobiyota' oluşumuyla sonuçlanmaktadır (42).

Proton pompası inhibitörleri, uzun süreli gastrik asit salgısını azaltarak mide ve proksimal duedonumda ortam pH'sını yükseltir. Buna ek olarak, bakteri ve mantar proton pompalarını hedef alarak mide florasını etkiler. Yapılan çalışmalarda uzun süreli PPİ kullanımının, doğal mide mikrobiyomunun baskılanmasına ve proksimal bağırsakta hastalık yapıcı türlerin artışına yol açtığı gösterilmiştir (44). Jackson ve ark., 2015'te 1.827 sağlıklı ikizin dışkı numunelerini toplayarak yaptıkları çalışmada, PPİ kullanıcılarının kullanmayanlara kıyasla, mikrobiyotalarında daha az sayı ve çeşitte bakteri bulunmuştur (45). Bir meta-analizde, erişkin PPİ kullanıcılarının, kullanmayanlara oranla ince bağırsakta aşırı bakteri çoğalması (SIBO- small intestinal bacterial overgrowth) riski 3 kat artmış olarak rapor edilmiştir. Ayrıca gastrik koruma amacıyla NSAİİ ile kombine edilen PPİ'lerin, bağırsakta meydana getirdiği disbiyoz, bağırsak hasarının alevlenmesi ile ilişkilendirilmiştir (44).

Tip-2 DM hastalarında sıklıkla reçete edilen metformin, vücutta kompleks etki mekanizmaları göstermekte olup, bağırsaklardaki konsantrasyonu plazmadan 30-300 kat daha yüksektir. Böylece metformin, bağırsak mikrobiyotasının bileşiminde ve işlevinde önemli değişiklikler meydana getirmektedir. Metforminin glikoz düşürücü etkisiyle, potansiyel patojen bakterileri inhibe ettiği; folat metabolizmasını değiştirerek B. Fragilis'in büyümesini engellediği yapılan bazı çalışmalarla gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda metformin kullanımının, bağırsakta KZYA üreten bakterileri ve müsin parçalayan A. muciniphila bakterisini artırdığı gösterilmiştir (46).

Sık kullanılan ilaçlardan olan D vitamini preparatlarının; vitamin D reseptörleri üzerinden intestinal mikrobiyota dengesi üzerinde etkili olduğu, patojenik bakterilerin invazyonunu engellediği bazı çalışmalarla gösterilmiştir (47). Yine sık reçete edilen laksatiflerin, bağırsakta Bacteriodetes sayısını artırdığı bazı çalışmalarla gösterilmiştir (43).

2.2.5. Bağırsak Mikrobiyotası ve Egzersiz

Egzersizin çeşitli mekanizmalar üzerinden bağırsak mikrobiyomunu etkileyerek, mikrobiyotadaki çeşitliliği ve faydalı mikroorganizmaları artırdığı bazı çalışmalarla gösterilmiştir. Bu mekanizmalardan bazıları; safra asidi metabolizmasını etkilemesi, KZYA üretimini artırması, kolondaki laktat seviyesini artırması, ağırlık kaybı sağlaması, dışkı geçiş süresini etkilemesi gibi durumlardır. Uzun dönemli orta seviye egzersiz yaptırılan hayvanların bağırsaklarında, IgA seviyesinde artış gözlemlenmiş olup, artan bağırsak IgA seviyesi, patojen bağırsak bakterilerine direnç artışıyla sonuçlanmıştır (48). Diğer bir çalışmada; egzersiz yaptırılan farelerin, Lactobacillus sayılarının yaptırılmayanlara kıyasla 24 kat fazla olduğu bildirilmiştir (49). Ayrıca kardiyorespiratuvar dayanaklılığın, bağırsak mikrobiyom zenginliği ile bağlantılı olduğu bazı çalışmalarda bildirilmiştir (48). Egzersizin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkisinde, egzersizin hangi yaşta yapıldığı da önem arz etmektedir. 16-25 yaş aralığında uygulanan egzersizin erişkinlerin egzersizine oranla, daha çok bakteriyel türü etkilediği gösterilmiştir (50).

2.3. Mikrobiyota ve Hastalık İlişkisi

Sağlıklı bir insanın bağırsak florasında faydalı ve zararlı bakteriler belirli bir oranda bulunmakta ve bakteriler arasındaki denge patojenler lehine kaydığında ‘disbiyozis’ olarak adlandırılan proses başlamaktadır (4). Disbiyozis terimi daha geniş bir ifadeyle; yararlı organizmaların azalıp, patojen organizmaların arttığı; mikrobiyal ekosistemde tür ve gen bazındaki sayı ve çeşitliliğin azalmasıyla birlikte, mikrobiyotanın yapısının bozulması olarak tanımlanabilir (17). Sağlıklı mikrobiyotaya ise ‘öbiyozis’ adı verilmektedir (19).

Disbiyoziste bağırsak bariyerindeki geçirgenlik artışı, başta inflamatuar bağırsak hastalıkları olmak üzere kronik inflamatuar hastalıklara zemin hazırlamaktadır. İntestinal mikrobiyotanın inflamasyon, bağışıklık sistemi, sindirim sistemi ve hormonal sistem ile olan sıkı ilişkileri nedeniyle; obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, alerji, karaciğer hastalıkları, nöropsikiyatrik hastalıklar

ve kanser gibi birçok kronik hastalığın etiyopatogenezinde sorumlu faktör olduğu düşünülmektedir (17,51).

2.3.1. Mikrobiyota ve Obezite

Obezite etiyolojisinde; genetik faktörler, diyette enerji alımının artması, sedanter yaşam gibi faktörler yer almakla birlikte, bağırsak mikrobiyotası da, vücuttaki enerji dengesinde rol oynayarak obezitenin gelişimine katkı sağlamaktadır (52). Sağlıklı bireylerin bağırsaklarında Firmicutes/Bacteroidetes oranı 1:1 ile 1:3 arasında değişmekteyken, beden kitle indeksi yüksek bireylerde bu oran 3:1 ile 25:1'e değişkenlik gösterebilmektedir. Obezlerde ise 200:1 oranına ulaştığı da gözlenmiştir (2).

Bağırsak mikrobiyotası ve obezite ilişkisi üzerine farklı hipotezler öne sürülmüştür. Bunlardan ilkinde, diyetle alınan ve sindirilemeyen polisakkaritler mikrobiyota tarafından fermantasyona uğrar ve asetat, propiyonat ve bütirat gibi KZYA'leri oluşur. Sindirilemeyen polisakkaritlerin diyetle fazla alımı sonucu, üretilen KZYA'nin miktarı artar ve fazla KZYA, kolon mukozasından emilerek lipid ve glikoz sentezinde kullanılır. Böylece günlük yaklaşık 100 kcal kadar ek kalori sağlanmış olur. Obezlerle zayıf bireylerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, KZYA'lerinin obezlerde %20 oranında daha fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca KZYA'leri bağırsak epitel hücre duvarındaki GPR41 ve GPR43 adlı iki çeşit G protein aracılı reseptörün ligantıdır. Bu reseptörlerin KZYA tarafından uyarılmasıyla, bağırsak hareketlerini azaltan ve besinlerin ilerleyişini yavaşlatan peptid YY sekresyonu artar. GPR41'inin uyarılmasıyla toklukla ilişkili leptin ve GLP-1 seviyesi artarken, stresle baş etmede rol oynayan nöropeptid Y azalmakta, GPR43'ün uyarılmasıyla da adipogenezis artmaktadır. Bu mekanizmalar besin emilimi, sentezi ve depolanmasını artırarak obezite gelişimine katkıda bulunmaktadır (52,53).

Yağ oranı yüksek gıda alımıyla intestinal mukozal bütünlük zarar görür, bağırsak bariyerinin geçirimi artarak bağırsak florasındaki gram negatif bakteri hücre duvarında bulunan endotoksin özellikteki lipopolisakkaritin (LPS) plazma seviyesi artar. Bu artış subklinik inflamasyona neden olarak bir inflamasyon reseptörü olan Toll-like reseptörlerin ekspresyonunu artırır. Bu mekanizmada artan TLR-4 ve TLR-5'in, konağın yeme davranışını ve insülin direnci gelişimini düzenlediği saptanmıştır

(52,53). Bağırsak florasının KZYA ve lipopolisakkaridler gibi ürünleriyle konağın gen ifadesini düzenlediği öne sürülmüştür. Açlık ile uyarılan yağ dokusu faktörünün mikrobiyota tarafından baskılandığı ve sonrasında lipopolisakkarit aktivitesinin artıp, beta oksidasyonda görevli "peroksisomal proliferator-aktive reseptör ko-aktivatör 1 (Pgc-1)" in baskılanarak, bağırsak mikrobiyotasının obezite gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir (52).

Obezite ve mikrobiyota ilişkisi üzerine yapılan çalışmalardan birinde, bağırsak mikrobiyotasında sık bulunan bir bakteri olan Lactobacillus'un alt türlerinin farklı özelliklere sahip olduğu, L. plantarum ve L. paracasei normal kilo ile ilişkiliyken L. reuteri obezite ile ilişkili bulunmuştur. Obezite ilişkili Lactobacillus türlerinin normal kiloyla ilişkili Lactobacillus türlerine göre; daha fazla bakteriosin salgıladığı ve fruktoz yıkımında görevli enzimleri daha az içerdikleri gösterilmiştir (54). Uzun dönemli bir çalışmada, 49 çocuk doğumdan yedi yaşına kadar izleme alınmış, 6. ve 12. aylarda gaita örnekleri incelenmiştir. Yedi yaşında normal kilolu çocukların aşırı kilolu çocuklara göre, 6. ve 12. Aylarda bakılan gaitalarında daha fazla Bifidobacterium ve daha az Staphylococcus aureus olduğu saptanmış olup, Staphylococcus aureus'un inflamasyona neden olarak obezitenin etiyolojisinde rol oynayabileceği düşünülmüştür (55). 64.000 çocuğun incelendiği bir başka çalışmada, hayatın ilk 2 yılında fazla antibiyotik tedavisi alan çocukların, 2-5 yaş aralığında obezite görülme ihtimalinin 1.1 kat fazla olduğu bildirilmiştir (54).

2.3.2. Mikrobiyota ve Diyabet

Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM); genetik yatkınlığı olan kişilerde, giderek artan insülin direnci ve zamanla insülin salınımında azalmanın görüldüğü, kan glikozunun fazla olduğu, kronik metabolik bir hastalıktır. İnsülin direnci ise; kanda normal seviyedeki insüline yanıtın azaldığı klinik durumdur (56,57). Her iki klinik durumun etiyolojisinde genetik, sedanter yaşam, diyet gibi faktörlerin yanında bağırsak mikrobiyotasındaki değişimler de rol oynamaktadır. İnsülin direnci ve diyabet gelişiminde mikrobiyota ile ilişkili çeşitli mekanizmalar yer almaktadır.

Bağırsak mikrobiyotasının çeşitli nedenlerle disbiyozisi sonucunda, bağırsak epitel bariyerinde geçirgenlik artışı olmaktadır. Bağırsak florasındaki gram negatif bakterilerin hücre duvarı bileşeni olan lipopolisakkaritin (LPS), bağırsak epitelindeki

permeabilite artışıyla sistemik dolaşıma geçişi kolaylaşmakta ve normalde her zaman kan dolaşımında belirli bir düzeyde bulunan LPS miktarı, disbiyozis sonucu hızla artış göstererek vücutta subklinik inflamasyon kaskadını başlatmaktadır (58). Enterositlerin hücre zarında yerleşik Toll Like reseptörler (özellikle TLR-4) bakteriyel LPS'leri tanır ve NFKB mekanizmasını etkin hale getirerek inflamasyonu başlatırlar. Subklinik inflamasyon sonucu artan TNF-α, IL-6, iNOS seviyeleri periferal glikoz kullanımı ve insülin direnci ile ilişkilendirilmiştir. LPS'lerin dolaşıma geçişinde 3 önemli yol üzerinde durulmaktadır. Bunlardan ilki, intestinal lenfoid dokuya antijenlerin sunulmasını sağlayıp, makromoleküllere geçirgen olan M hücreleri yoluyla, diğeri intestinal epitel hücresindeki golgi organında depolanan şilomikronlar vasıtasıyla, bir diğeri ise diyette artan yağın bağırsak mukozal bariyerini gevşetmesiyle birlikte LPS'lerin sistemik dolaşıma sızmasına olanak tanıması olarak sıralanmaktadır (54).

KZYA'nın işlevleri arasında; insülin cevabını, subklinik inflamasyonu, glikoz ve lipit metabolizmasını düzenlemek; GLP-1, GLP-2, GIP ve NPY gibi bazı bağırsak hormonlarının düzeyini ayarlayarak insülin üretimini uyarmak ve kan glikoz düzeyini düşürmek; tokluk hormonlarının kana çıkışını artırıp, vagal afferent kemoreseptörleri stimüle ederek iştahı azaltmak, pankreatik β hücrelerinden insülin sekresyonunu artırmak sayılabilir (58,59). Tüm bunlara ek KZYA'lardan olan bütirat; beta hücrenin fonksiyonlarına olumlu katkılar sağlayarak diyabet patofizyolojisinde anahtar rol oynamaktadır (53).

Kalın bağırsakta anaerobik bakteriler primer safra asitlerini sekonder safra asitlerine dönüştürmektedirler. Primer safra asitleri farnesoid X reseptör (FXR)'e bağlanırken sekonder safra asitleri G protein ilişkili safra asidi reseptörü TGR5'e bağlanmaktadır. FXR aktivasyonuyla; glukoneogenez basamaklarındaki fosfoenolpirüvat kinaz, G-6-fosfotaz ve fruktoz-1,6 bifosfataz enzimlerinin gen ekspresyonları azalıp, glukoneogenez baskılanmaktadır (2). FXR, lipid ve karbonhidrat metabolizmasında da görev almakta ve FXR aktivasyonuyla, hepatik lipogenez düzenleyicisi ve apolipoprotein CII sentezleyicisi olan sterol regülatuar element binding protein (SREBP1C) inhibe olarak, dolaşımdaki trigliseritlerin temizlenmesi artmaktadır. FXR ayrıca hepatik apo CIII üretimini inhibe ederek lipoprotein lipaz aktivitesini artırmaktadır. TGR5 ise glikoz hemostazını düzeltmekle

ilişkilidir. Tümüyle bakıldığında, bağırsak mikrobiyotasında oluşabilecek disbiyoz sonucu, primer safra asitlerinin sekonder safra asitlerine dönüşümü bozulacak ve bu durum glikoz ve lipit metabolizmasının olumsuz etkilenmesine yol açarak insülin direnci ve diyabet gelişimine zemin hazırlayacaktır (54).

Yapılan çalışmalarda Tip 2 DM ve insülin direnci kliniği görülen kişilerde, sağlıklı bireylere göre mikrobiyota kompozisyonlarının farklı olduğu görülmüştür. Ayrıca mikrobiyota çeşitliliğinin fazla olmasıyla, düşük insülin direnci ve düşük T2DM prevalansı ilişkilendirilmiştir. Çin ve İsveç'te yapılan kapsamlı çalışmalarda diyabetli bireylerin bağırsak mikrobiyotasının disbiyotik olduğu, T2DM'li bireylerde bütirat oluşturan bakterilerin daha az olduğu bildirilmiştir (54). İsveç'te bağırsak mikrobiyotası ve T2DM arasındaki ilişkiyi araştırmak için yapılan bir başka çalışmada Tip 2 DM ve insülin direnci olan gruplarda bütirat üreten bakterilerin sağlıklı bireylere göre azaldığı tespit edilmiştir (59,60).

2.3.3. Mikrobiyota ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada mortalitenin en sık sebebi olup; sigara içimi, kötü beslenme, sedanter yaşam, fazla kilo, kan basıncı fazlalığı, hiperlipidemi ve kan şekeri yüksekliği gibi etmenler hastalığa zemin hazırlamaktadır. Artık bağırsak mikrobiyotasının da kardiyovasküler hastalıkların gelişimine zemin hazırladığı gösterilmiştir (2).

Ateroskleroz patofizyolojisindeki temel mekanizmalardan ilki protein ağırlıklı beslenmeyle ilişkilidir. Kırmızı ve beyaz et, yumurta, süt ürünleri gibi hayvansal ürünlerde sıkça bulunan kolin, fosfotidilkolinin, L-karnitin ve betain trimetilaminin mikrobiyotadaki, özellikle Firmicutes grubunun sindirimiyle trimetilamin (TMA) açığa çıkmaktadır. Trimetilamin karaciğerde trimetilamin oksidaza (TMAO) dönüşür. Plazmada artan TMAO, trombosit hücresinde kalsiyum salınımını artırarak trombosit agregasyonu yoluyla trombüse eğilim oluşturmaktadır. TMAO'nun, interlökin-6 (IL-6), siklooksijenaz-2 (COX-2) gibi inflamatuar proteinlerin ekspresyonunu ve E-selektin ve intraselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) gibi adezyon moleküllerini artırarak, vasküler inflamasyonu indüklediği; ters kolesterol taşınmasını baskıladığı bilinmektedir (61). Bir meta-analiz çalışmasında plazmada artan TMAO düzeyleri, kardiyovasküler olayların görülme

riskinin %23 artışı ile ilişkilendirilmiştir (62). Arter duvarında lipitten zengin makrofajlar köpük hücre olarak adlandırılır ve bu hücreler aterosklerotik plak gelişiminde temel rol oynar. Ayrıca TMAO, makrofajların LDL alımını artırarak köpük hücre oluşumuna neden olan çöpçü reseptör CD36'nın ekspresyonunu artırmaktadır (61). Bir çalışmada, 2 ay boyunca oral kolin takviyesi verilen kişilerin, trombosit agregasyonunda artış ve plazma TMAO düzeylerinin 10 kattan fazla arttığı görülmüştür (63).

Kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisinde yer alan aterosklerotik plaklarda, bakteri DNA'sı ve hücreleri saptanmış olup, plaktaki bakteriyel ürünlerin çoğunun insan ağız ve bağırsak florasıyla benzer olduğu gözlenmiştir. Çalışmalarda, aterom plaklarda ağızda hastalık yapıcı bir bakteri olan Porphymonas gingivalisin çoğunlukla bulunduğunu ve Porphymonas gingivalis'in farelere verilmesiyle ateroskleroz prosesinin ivmelendiği bildirilmiştir (53). Başka bir çalışmada konjenital kalp hastalığı olan bebeklerin bağırsaklarındaki toplam bakteri sayısı ve Bacteriodes ve Bifidobacter sayısının sağlıklı bebeklerden daha az olduğu bildirilmiştir (64).

Yüksek yağlı beslenme sonucunda bağırsak mikrobiyotasında patojen gram negatif bakteri miktarı artmakta ve mukozal bütünlükte bozulma meydana gelmektedir. Bağırsaktaki permeabilite artışıyla, plazma LPS seviyesi artmakta ve böylece vücutta subklinik inflamasyon meydana gelmektedir. Artan inflamasyon ise aterosklerotik plak oluşumuna zemin hazırlamaktadır (2). Sindirilemeyen karbonhidratların bağırsak mikrobiyotası tarafından fermente edilmesiyle oluşan KZYA, vücutta birçok dokuda eksprese edilen G-protein bağlı reseptöre bağlanarak etki gösterirler. Bu reseptörler GPR43, GPR41, GPR109A ve Olfaktör reseptör-78 (Olfr78)'dir. Kan damarlarının düz kas hücrelerinde ve böbrekte bulunan Olfr78 ve GPR41'in renin - aldosteron sistemi vasıtasıyla kan basıncına tesir ettikleri gösterilmiştir (53,59).

Primer safra asitleri, bağırsak mikrobiyotası tarafından çeşitli modifikasyonlar yoluyla sekonder safra asitlerine dönüştürülür. Safra asitleri, lipit metabolizması da dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik yolakları düzenleyen farnesoid x reseptör (FXR)'e bağlanmaktadır. Ayrıca mikrobiyota fermantasyonuyla oluşan

KZYA'lardan bütirat ve asetat, kolesterol üretimini artırırken; propiyanat kolesterol üretimini baskılamaktadır. Mikrobiyotanın disbiyozisi sonucu safra asidi dönüşümünde ve KZYA üretiminde oluşacak değişikler, lipit metabolizmasını etkileyerek hiperlipidemi oluşumuna katkı sağlamaktadır. Farelerde yapılan bir çalışmada, FXR fonksiyon kaybıyla, ateroskleroz ve lipit metabolizmasında defekt artışı arasında pozitif ilişki olduğu saptanmıştır (59,70).

2.3.4. Mikrobiyota ve Gastrointestinal Sistem Hastalıkları

Bağırsak mikrobiyotasının çeşitli nedenlerle disbiyozisi sonucunda; floranın bağırsak epiteli üzerinde oluşturduğu koruyucu tabaka zarar görmekte ve böylece bağırsak geçirgenliğinde artış olmaktadır. Bağırsaktaki permeabilite artışıyla, toksik maddeler ve patojen mikroorganizmaların dolaşıma geçişi artmakta ve bir dizi inflamatuar reaksiyon tetiklenmektedir. Mikrobiyotanın kompozisyonundaki değişimle birlikte, bağırsak florası tarafından üretilen faydalı metabolitler de azalmakta ve artan inflamasyonla birlikte birçok kronik hastalık meydana gelmektedir. Gastrointestinal sistem özelinde bakıldığında; irritable bağırsak sendromu (İBS), inflamatuar bağırsak hastalıkları (İBH), çölyak hastalığı bunlardan bazılarıdır.

Dünya nüfusunun %11'lik kısmını etkileyen İBS'nin patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olsa da genetik yatkınlıkla birlikte bağırsak florasına karşı gelişen anormal bağışıklık cevabının disbiyozise yol açarak İBS'nin tetiklendiği düşünülmektedir. Beyin-bağırsak ekseni adı verilen; gastrointestinal sistemdeki mikroorganizmalar ile santral ve periferdeki sinir sistemi arasındaki etkileşimin, İBS'de temel olarak bozulduğu düşünülmektedir. Beyin-bağırsak ekseninin bozulması; sekonder safra asitlerinin üretiminde azalma, inflamasyon ve bağırsak sızdırmazlığının bozulmasıyla beraber artmış besin duyarlılığı karakterize olan klinik durumun gelişmesine zemin hazırlamaktadır (17,65). Yapılan bir çalışmada, İBS hastalarında Enterobacteriaceae gibi proinflamatuar türlerin sayısında yükselme, Lactobacillus ve Bifidobacterium cinslerinde ve KZYA sentezleyen bakterilerde azalma olduğu görülmektedir (66).

İnflamatuar bağırsak hastalığı etiyopatogenezindeki 3 temel bileşen; kalıtım, bağışıklık ve bağırsak florası şeklinde sıralanmaktadır. Kentleşmenin getirdiği insan

hayatında daha çok yer alan ilaç kullanımı, stres, hava kirliliği gibi faktörlerin etkisiyle bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonu ve aktivitesinde değişiklikler meydana gelmekte ve mukozal bariyerde geçici hasarlanmalar meydana gelmektedir. Epitel bütünlüğünün bozulmasıyla dolaşıma bakteri ve metabolitleri geçmekte, bölgede bulunan dendritik hücreler, makrofajlar ve epitelyal hücrelerin yüzeyinde bulunan Toll-like reseptör (TLR) ve NOD-like reseptörlerin (NLR) mikrobiyota ile etkileşimi sonucunda TH17, TH1 ve doğal Tip3 lenfoid hücreleri (ILC3s) uyarılarak proinflamatuar sitokin sentezi olmaktadır. Sağlıklı kişilerde TLR ve NLR uyarımı IgA sentezi ve anti-inflamatuar sitokin olan IL-10 sentezini uyarırken, disbiyozisli kişilerde artan inflamasyon İBH başlangıcı ile ilişkilendirilmektedir. Yapılan bir çalışmada, ilk 1 yaşta antibiyotik tedavisi alan bebeklerin 2,9 kat fazla İBH geçirme riskine sahip oldukları tespit edilmiştir (17,67). Başka bir çalışmada sağlıklı ve Crohn hastalığı olan bireylerin fekal mikrobiyotaları karşılaştırılmış, Crohn hastalığı olanlarda sağlıklı bireylere göre azalmış bakteriyel çeşitlilik ve Firmicutes sayısında anlamlı düşme gözlenmiştir (68). İBH tanılı bireylerin bağırsak mikrobiyotasında bakteriyel çeşitlilikte azalma görülürken, bakteri dışı türlerde artış gözlenmiş olup, artış saptanan ökaryotlara Blastocystis spp ve Dientamoeba fragilis; virüslere ise mürin norovirüs örnek verilebilir (17,67).

Gastrointestinal sistemin sık görülen diğer bir hastalığı olan Çölyak hastalığının gelişiminde genetik ve otoimmünitenin yanı sıra bağırsak mikrobiyotasının da rol aldığı bazı çalışmalarla gösterilmiştir. Çölyak hastalığı ile ilgili insan lökosit antijeni (HLA) olan HLA- DQ2 ve HLA-DQ8 genotiplerine sahip kişilerin ince bağırsaklarında, gluten hassasiyetinde peptidler rol almaktadır. Sindirim sisteminde tam parçalanmayan gluten peptidleri, P. aeruginosa gibi patojen bakteriler yoluyla daha kısa peptidlere parçalanmaktadır. Bu kısa peptidler, HLA-DQ2 taşıyan antijen sunan hücreler vasıtasıyla bağırsak mukozal bariyerini aşarak alerjik cevaba sebep olurlar. Diğer yandan bağırsak floralarında daha fazla Lactobacillus yoğunluğu mevcut kişilerde, bu bakteri yoluyla, çok daha küçük parçalara ayrışan gluten peptidlerinin oluşturduğu alerjik yanıt engellenmektedir (17). Sağlıklı ve Çölyak hastalığı olan bireylerin bağırsak mikrobiyota kompozisyonlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, çölyaklı bireylerin Bifidobacteria ve Lactobacillus türlerinin sayısında belirgin bir azlık dikkati çekmektedir. Çölyak

tanısına sahip, hastalığı aktif olan ve olmayan çocuklar ile yürütülen bir başka çalışmada, hastalığı aktif olan bireylerin mikrobiyotalarında Proteobacteria, Enterobacteria ve Staphylococcaceae gibi patojen türlerin, hastalığı aktif olmayanlara kıyasla daha fazla olduğu gösterilmiştir (69).

2.3.5. Mikrobiyota ve Karaciğer Hastalıkları

Karaciğere gelen kanın yaklaşık %70'i portal sistem aracılığıyla bağırsaklardan sağlanmaktadır. Karaciğer; anatomik bağlantısı nedeniyle, bağırsak kaynaklı antijenlere ve bakteriyel ürünlere maruz kalmaktadır. Bu nedenle bağırsak mikrobiyotası, karaciğerin sağlığını yakından etkilemektedir. Bağırsakta muhtemel bir disbiyoz neticesinde, mikrobiyota kompozisyonu patojenler lehine kaymakta, bağırsak epitel bariyerinde hasar meydana gelmekte ve böylece karaciğerin artan patojen maruziyeti sonucunda alkolik/non-alkolik karaciğer hastalığı, primer biliyer kolanjit ve primer sklerozan kolanjit gibi karaciğer ve safrayolu hastalıkları meydana gelmektedir (70,71).

Karaciğer ağırlığının %5'ten fazlasının yağlandığı ve bu yağlanmaya inflamasyon, fibrozis ve hücresel düzeyde değişikliklerin eşlik ettiği bir tablo olan NASH; kronik karaciğer hastalıklarının en sık sebebidir. NASH gelişiminde intestinal permeabilite artışıyla bağırsaktan portal dolaşıma geçen LPS miktarı artmakta ve karaciğerde artan LPS'ye cevap olarak TLR-4 eksprese edilmektedir. TLR-4 kupfer hücrelerinden IL-6 ve TNF-α salınımını artırarak inflamasyona neden olmakta, ayrıca TGF-β üzerinden stellat hücreleri uyararak karaciğerde fibrozise yol açmaktadır. Bağırsakta bakterilerin aşırı çoğalması durumu (SIBO), NASH'in gelişimindeki bir diğer yol olup, artmış endojen etanol üretimi görülmektedir. Bağırsak bakterileri tarafından üretilen etanol karaciğerde metabolize edilerek asetat ve asetaldehit açığa çıkmaktadır. Asetat yağ asidi sentezi için substrat olup, asetaldehit reaktif oksijen metabolitleri oluşumu yoluyla bağırsak bariyer hasarı ve karaciğer yağlanmasına katkı sağlamaktadır. NASH tanılı bireyler ve obez olup karaciğer hastalığı olmayan bireylerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, NASH olanların mikrobiyotasında normalde fazla E.coli tespit edilmiştir. Safra asitlerinin aktive ettiği reseptör olan farnesoid x reseptörünün (FXR), disbiyoz durumunda aktivasyonu azalmakta ve karaciğerde lipogenez artmaktadır. Karaciğerde FXR protein

ekspresyonu, NASH tanılı kişilerde basit steatozlulara kıyasla daha düşük olduğu tespit edilmiştir (70,71).

Alkolik karaciğer hastalığında, alkol tüketimi ince bağırsakta gram (-) bakterilerin çoğalmasına ve intestinal bariyer hasarına neden olur. Portal sistem yoluyla karaciğere geçişi artan LPS, bakteriyel DNA, PAMP gibi mikrobiyal ürünler TLR-4 üzerinden hastalık gelişiminde rol oynamaktadır. Alkolik karaciğer hastalığı olanların bağırsak mikrobiyotasında Bacteroidetes türlerinde azalma görülürken, Proteobacteria türlerinde (Salmonella, Helicobacter, Escherichia vb.) artış gözlenmiştir (70,71).

Otoimmün safrayolu hastalıkları olan primer biliyer kolanjit (PBK) ve primer sklerozan kolanjit (PSK)'in patogenezinde mikrobiyal disbiyozis rol almaktadır. Disbiyoz sonucu bağırsak epitel bariyerinin geçirgenliği artar ve portal dolaşım üzerinden karaciğere geçişi artan bakteri, bakteri ürünleri ve metabolitler karaciğerdeki inflamasyonu ve fibrozisi artırır. Özellikle PSK hastalarının önemli bir bölümü, bağırsak geçirgenliğinin bozulduğu inflamatuar bağırsak hastalığı zemininde gelişir. PSK tanılı bireylerde kan ve safrada bakteri tespit edilmiştir. PBK hastalarında ise bakteri duvarında yer alan lipoteikoik asit, biliyer sistemde de tespit edilmiştir. Diğer taraftan safra asitleri bağırsak florasını etkilerken, bağırsak mikrobiyotası da safra asidi havuzunu etkileyebilmektedir. Disbiyozis kolanjiyopatilerin oluşumunda ve gidişatında kritik öneme sahiptir (70,71).

2.3.6. Mikrobiyota ve Romatolojik Hastalıklar

Son yıllarda yapılan çalışmalarda romatoid artrit (RA), ankilozan spondilit (AS), psöriatik artrit (PsA), Reaktif Artrit (ReA) gibi romatizmal hastalıkların ortaya çıkışında genetik faktörlerin yanı sıra bağırsak mikrobiyotasının da rol oynadığına dair bulgular mevcuttur. Bağırsaktaki mikrobiyal disbiyozis, çeşitli inflamatuar romatizmal hastalıklarda ortak bir bileşen olarak ortaya çıkmaktadır. Disbiyozis sonucu bütünlüğü bozulan bağırsak epitel bariyerinden, patojen bakterilerin ürettiği toksik maddelerin sistemik dolaşıma geçişi artmaktadır. Bağırsaktan translokasyonu artan mikrobiyal ürünlerin proinflamatuar sitokin sentezini tetikleyerek, artrit oluşumuna neden olan otoimmün hücrelerin gelişimine öncülük ettiği düşünülmektedir. Bu konudaki çalışmalar henüz sınırlı olmakla birlikte; yapılan bir

çalışmada artrite duyarlı transjenik farelerde, artrite dirençli kontrollere kıyasla, bağırsak mikrobiyotası kompozisyonunda değişiklik olduğu ve bağırsak geçirgenliğinin arttığı gözlenmiştir. Bir diğer çalışmada, SpA (spondiloartrit) geliştiren HLA-B27 transgenik sıçanlar steril bir ortamda üretildiğinde, artrit ve kolit de dahil olmak üzere inflamatuar hastalık geliştirmedikleri gözlenmiştir. Psöriazis, PsA ve sağlıklı kontrollerin kıyaslandığı bir çalışmada; hem Psoriazis hem de PsA gruplarında azalmış Coprococcus görülürken, PsA grubunda ayrıca, Akkermansia ve Ruminococcus seviyelerinin çok daha düşük olduğu saptanmıştır (72).

2.3.7. Mikrobiyota ve Alerji

Bağırsak mikrobiyotası, bağışıklık sisteminin gelişip olgunlaşmasını önemli ölçüde etkilemekte ve birçok immünojene ve bakteriyel antijene verilen bağışıklık yanıtını şekillendirmektedir. Mikroptan arındırılmış (germ-free) farelerle yapılan bir çalışmada çok az B hücreleri farklılaşmasının olduğu ve bağışıklık yanıtları Th2 ağırlıklı olduğu bulunmuştur. Bağırsak bakterileri tarafından üretilen KZYA, anti-inflamatuar özelliği olan Treg hücrelerinin artışına neden olur. Yine bağırsak florası tarafından üretilen çeşitli maddeler, bağırsak mikrobiyotasının aşırı tepki cevabını önlemektedir. Çocukluk döneminde geçirilen viral enfeksiyonlar ve mikrobiyal maruziyet, immün sistemin antijenle karşılaşma ve cevap oluşturmasını artırarak Th1 ve Th2 arasındaki denge kurulur. Viral antijenlerle erken yaşta karşılaşılmadığında Th1 baskılanır. Aynı zamanda bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğinde ve tür bazındaki yoğunluğun az olması durumunda da denge Th2 yönüne kaymakta ve bu durum atopik/alerjik hastalıkların ortaya çıkışıyla sonuçlanmaktadır. Çalışmalardan biri göstermiştir ki, perinatal dönemdeki bağırsak florasındaki türlerin zenginliği, natürel killer T lenfositler üzerinde yaşam boyu tesiri olabilmektedir (73,74). Bir çalışmada, atopik çocukların dışkı florasında, atopik olmayanlara kıyasla bifidobakteri yoğunlunun az olduğu bildirilmiştir. Gıda alerjisi olan bebeklerin incelendiği bir çalışmada 3. ve 12. aylarda bağırsak mikrobiyotalarında Bacteroideslerde azalma, enterobakterilerde artış saptanmıştır (17).

2.3.8. Mikrobiyota ve Kanser

Mikrobiyotanın kanser patogenezinde önemli bir etkiye sahip olduğu son yıllarda yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Kanserin vücutta büyümesi ve yayılımı,

inflamasyon ve tümör karşıtı immün yanıtlara bağlıdır. Mikrobiyotanın disbiyozisi ve buna bağlı intestinal bariyerin hasarı sonrası, bağırsak florası hemopoetik hücrelerle direk temas halinde kalır ve bu durum kanserogeneziste inflamatuar süreci başlatır. Mikrobiyota tarafından diyetteki fiberlerin indirgenmesiyle üretilen KZYA'lardan olan bütirat; intestinal hücrelerde mukozal korumada görevli IL-18 üretimini sağlar. KZYA, Treg hücreleri stimüle ederek kalın bağırsakta inflamasyon ve kanser oluşumunu engelleyen IL-10 salgılanmasını tetikler. IL-18 salınımı engellenen hayvan modellerinde, bakteriyel endotoksinler karsinogenezisi tetiklemektedir. Enterococcus fecalis, enterotoksijenik bacteriodes frajilis, enteropatojenik E.koli gibi birçok mikrobiyal elemanın karsinogeneziste rolü tanımlanmıştır. Odoribacter ve akkermanya kalın bağırsak kanseri oluşturulan deneklerin bağırsak florasında çoğaldığı bilinmektedir. Fusobakteriyum nükleatum E-kadherine bağlanıp wnt/katenin yolağını aktive ederek tümör büyümesinde rol oynamaktadır. Mikrobiyotanın karsinogenezisteki etkisi sadece lokal değildir. Helikobakter hepatikusun fazlalığı farelerde meme, prostat ve karaciğer tümörlerinin ortaya çıkışında etkili olduğu tespit edilmiştir. Antibiyotik kullanımı sonrası değişen mikrobiyota, östrojen metabolizmasını etkileyerek meme kanseri gelişiminde rol oynamaktadır. Yine antibiyotiğe bağlı kolonda yoğunluğu artan candida albicans, akciğerde tümör proliferatif etkileri de olan prostoglandin ve makrofaj miktarını artırmaktadır (3).

2.3.9. Mikrobiyota ve Nöropsikiyatrik Hastalıklar

Bağırsak mikrobiyotası ve konak arasında çok yönlü bir etkileşim ve karmaşık bir ilişki vardır. Bu kompleks ilişkiyi anlatırken beyin-bağırsak aksı adı verilen bir terminoloji kullanılmaktadır. Beyin-bağırsak aksındaki iletişim; enterik sinir sistemi (ESS), vagus siniri, immün sistem ve mikrobiyotanın metabolik ürünleri yoluyla sağlanmaktadır. Beyin ve gastrointestinal kanal arasındaki sinirsel iletişimde; merkezi sinir sistemi (MSS), beyin ve omurilik, otonom sinir sistemi (OSS), enterik sinir sistemi (ESS) ve doğrudan etkileşim sağlayan vagus siniri komponentleri yer almaktadır. Bağırsak mikrobiyotasının, MSS'nin immün hücresi olan mikrogliaların olgunlaşmasını ve işlevini düzenlemek yoluyla MSS'ni etkilediği gösterilmiştir. Bağırsak mikrorganizmaları; ürettiği serotonin, melatonin, histamin ve asetilkolin gibi moleküllerle MSS'de sinirsel aktivasyonu etkilemekte ve ürettiği çeşitli

metabolik ürünlerle nöroinflamasyon ve oksidatif strese yol açabilmektedir. Ayrıca bağırsak mikrobiyotası, beynin hipokampüs bölgesinde hayat boyu yeni nöronların üretimi anlamına gelen; öğrenme ve hafıza üzerinde etkisi olan yetişkin hipokampal nörogenezi (YHN) değiştirerek MSS'yi etkilemektedir. Beyin-bağırsak aksı olarak nitelenen bu yolaklar mikrobiyal disbiyozisten olumsuz etkilenerek; Alzheimer hastalığı (AH), Parkinson hastalığı (PH), şizofreni, anksiyete ve depresyon, otizm spektrum bozukluğu gibi nöropsikiyatrik hastalıklarla karşı karşıya kalınmaktadır (75).

Alzheimer hastalığının gelişiminde, mikrobiyota çeşitli mekanizmalar yoluyla etkili olmaktadır. Mikrobiyal disbiyozis sonucu bağırsak epitel bariyerinde geçirgenlik artışı olmakta ve dolaşıma proinflamatuar bakteriyel bir endotoksin olan LPS çıkışı artmaktadır. Artan inflamasyon kan beyin bariyeri (KBB) bütünlüğünde bozulmaya sebep olarak, beyin gelişimi ve işlevleri üzerinde olumsuz etkiler oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalarda, AH olanlarda plazma LPS miktarının normal hastalara kıyasla üç kat fazla olduğu gösterilmiştir. AH nöropatolojisinde yer alan amiloid beta plaklarının öncüsü olan amiloid prekürsör protein (APP), normalde bağırsak bakterileri tarafından salgılanmakta ve ESS tarafından eksprese edilmektedir. Escherichia coli ve Salmonella enterica, APP salgılayan enterik bakterilerden bazıları olup, bu proteinin fazla birikimi MSS işlevlerini bozmaktadır. Bilişsel işlevler için önemli bir molekül olan serotoninin %95'i bağırsak bakterileri tarafından sentezlenmekte olup, serotoninin amiloid beta plak oluşumunu ve dolayısıyla AH riskini azaltabileceği yönünde kanıtlar bulunmaktadır (75).

Parkinson hastalığının MSS patolojisinde, nervus vagusun dorsal motor çekirdeğinden başlayıp, dopaminerjik nöronların olduğu substansiya nigraya ulaşan sinükleinopati, inflamasyon ve nöronal işlev bozukluğu yer almaktadır. Sinükleinopati, alfa-sinüklein proteinin anormal katlanmış hali olup, postmortem parkinson hastalarından alınan örneklerle yapılan bir çalışmada, sinükleopatinin hem beyin hem de gastrointestinal kanalda görüldüğü ve patolojinin sindirim sisteminden başlayarak beyinde son bulduğu kanısına varılmıştır. Sinükleopatinin ilk olarak gastrointestinal kanalda birikmesi ise ESS'de üretilen alfa-sinükleinin patojenlerle mücadelede yer alıyor olabileceği hipotezi mevcuttur (75,76). Proinflamatuar immün aktivitenin bağırsak ve beyindeki alfa-sinüklein düzeylerini artırdığı bilinmektedir.

Uzun süreli sistemik inflamasyonun; KBB'nin geçirgenliğini artırarak, dolaşımdan MSS'ye doğru alfasinüklein alımını artırabildiği, MSS'de alfa-sinüklein'e inflamatuar yanıtları arttırdığı gösterilmiştir. Parkinson hastalığının, motor semptomların başlangıcından iki yıl önce görülebilen bağırsak fonksiyon bozukluğu ile karakterize olduğu göz önüne alındığında, bağırsakta disbiyozis sonucu görülen geçirgenlik artışı sonrası mikrobial ürünlerin ve inflamatuar mediatörlerin dolaşıma sızmasıyla sistemik inflamasyonda artış olmakta ve bu da PH'daki sinükleinopati oluşumunun önemli bir nedeni olarak görünmektedir (75).

Şizofrenide sorumlu esas nörotransmitter olan dopamin seviyeleri, intestinal mikrobiyota tarafından etkilenmektedir. Germ-free farelerle yapılan çalışmalarda dopamin dönüşümünün arttığı gösterilmiştir. Beyin plastisitesi, bellek ve nöronal sağlık için esas olan beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ve N-metil-D-aspartat (NMDA) ekspresyonunun bağırsak mikrobiyotası etkisi altında olduğu ve mikroptan arındırılmış farelerde BDNF ve NMDA reseptör fonksiyonunun azaldığı gösterilmiştir. Bağırsak bakterileri tarafından üretilen KZYA'lerinin kan beyin bariyerini aşarak sinir iletimini ve davranışları değiştirebileceği ve KZYA olan bütiratın, histon deasetilaz enzimini inhibe ederek BDNF artışına sebep olabileceği bildirilmiştir (77).

Serotonin, norepinefrin ve dopamin depresyon oluşumunda sorumlu nörotransmitterlerdir. Ruh halinin iyiliği ile ilişkilendirilen serotoninin üretiminde hız kısıtlayıcı enzim olan triptofan hidroksilaz, mikrobiyota ürünü olan KZYA'lardan etkilenmektedir. Ödül, bağımlılık ve duygu durumu ile ilişkili olan dopamin ve dopaminden sentezlenen norepinefrin düzeyleri, mikrobiyota içeriğinden etkilenmektedir. Çeşitli nedenlerle meydana gelen disbiyozis sonucu bağırsak geçirgenliği artarak, vücutta inflamasyonda artış görülmektedir. İnflamasyonda artan proinflamatuar sitokinler, triptofanın serotonin yerine kinürenine dönüşüm yolunu artırarak depresyonu tetikleyebilmektedir. Depresyon oluşumunda etkili olduğu düşünülen bir diğer yol olan hipolatalamo hipofizer adrenal aks (HPA), vücutta stresle ilişkili nöroendokrin bir sistemdir. Mikrobiyal disbiyozis, vücutta proinflamasyonu tetikleyerek HPA'nın çalışmasını olumsuz etkilemekte ve kortizol, adrenokortikotropik hormon ve kortikotropin hormon seviyeleri artarak depresyon oluşumunda etkili olabilmektedir. Nöronların hayatta kalmasında etkisi olan ve bazı

antidepresanların hedefi olan BDNF, bağırsak mikrobiyotasındaki bazı bakteriler tarafından da üretilmekte ve BDNF düzeyinin düşüklüğü beyin yapısının bozulması ve depresif hastalıklarla ilişkili bulunmuştur (78).

Otizm spektrum bozukluğunun (OSB) sebebi aydınlatılmamış olmakla beraber kalıtım ve çevresel bileşenler sorumlu tutulmaktadır. OSB'li hastaların önemli bir kısmında ishal, kabızlık, karın ağrısı, kusma gibi gastrointestinal sistem (GİS) semptomların sağlıklı bireylere göre çok daha fazla görülmesi nedeniyle, bağırsak mikrobiyotası ile OSB arasında bir ilişki olduğu düşünülmüştür. Yapılan çalışmalarda, OSB tanılı GİS semptomu olan çocukların, OSB tanılı GİS semptomu olmayanlara göre daha fazla sinirlilik, anksiyete, içe kapanıklık belirtileri gösterdikleri gözlenmiştir. OSB tanılı bireylerin dışkılarının incelendiği bir çalışmada, nörotoksik madde üreten clostridium türlerinin ve anaerobik gram negatif bakteri olan sutterellanın önemli oranda artmış olduğu gösterilmiştir. Bazı clostridium türlerinin ürettiği metabolitlerden olan ve otistik davranışlar ile korele olabileceği öne sürülen p-kresol, OSB tanılı çocukların idrar ve fekal örneklerinde yüksek miktarda bulunmuş ve bu sonuç bağırsağın geçirgenlik artışı ile ilişkilendirilmiştir. Sağlıklı mikrobiyotanın ürettiği KZYA, çoğunlukla konak için faydalı olmasına rağmen; clostridium türlerinin üretimini etkilediği bir KYZA olan propiyonik asidin yüksek kontsantrasyonda beyin için nörotoksik olup davranışsal anormalliklere yol açabileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Disbiyozis sonucu geçirgenliği artan bağırsaktan, dolaşıma geçişi artan ve nörotoksik etkileri olan LPS, immün yanıtı tetikleyerek otizmin gelişimine katkıda bulunabilen IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alfa ve TGF-beta gibi proinflamatuar sitokinlerin plazma sevileri artar. Postmortem örneklerde yapılan bir çalışmada, otistik bireylerin beyinlerinde; inflamasyona işaret eden mikroglial aktivitenin artmış olduğu ve sosyal davranış üzerinde etkili olan ve OSB için bir biyobelirteç olarak kabul edilen arginin vazopressin düzeyinin yüksek olduğu gösterilmiştir (79).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Etik İzni ve Tipi

Bu tez çalışması Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 21.03.2023 tarihinde, 48 sayılı karar ile bilimsel ve etik açıdan uygun görülmüş ve tanımlayıcı kesitsel bir çalışma olarak planlanmıştır.

3.2. Çalışmanın Yeri ve Zamanı

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde, 01.05.2023-30.09.2023 tarihleri arasında uygulanmıştır.

3.3. Çalışmanın Evreni ve Örneklem Büyüklüğü

Çalışma evrenini Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi temel tıp, dahili tıp ve cerrahi tıp bilimlerinde çalışan tıpta uzmanlık eğitimi alan araştırma görevlisi hekimler oluşturmaktadır. Çalışma evrenini 676 uzmanlık eğitimi alan hekim oluşturmaktadır. Örnek büyüklüğü OpenEpi programı ile hesaplanmıştır. OpenEpi kullanılarak %5 hata %5 standart sapma ve %50 sıklık ile en az 246 tıpta uzmanlık eğitimi alan hekime ulaşılması planlandı. Sonuçların %95 güvenilirlik aralığında örnekleme hatası içerebileceği kabul edilmiştir.

3.4. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri

Çalışmaya tıp fakültesinden mezun olmuş, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıpta uzmanlık eğitimi alan kadın ve erkek hekimler dahil edilecektir.

3.5. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen bireyler çalışma dışı bırakılmıştır.

3.6. Çalışmanın Uygulanma Şekli

Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesinde tıpta uzmanlık eğitimi alan hekimlere 'Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi tıpta uzmanlık eğitimi alan hekimlerin mikrobiyota ve hastalık ilişkisi hakkında bilgi

düzeyleri ve tutumlarının değerlendirilmesi' anketi uygulanarak yapılmıştır. Veriler anket formuna kaydedilmiştir.

3.7. Verilerin Toplanması

Araştırmada verilerin toplanmasında literatür taraması ile araştırmacı tarafından hazırlanan anket uygulanmıştır. Anket 27 sorudan oluşmakta olup; katılımcının cinsiyet, yaş, medeni hali, çocuğu olup olmadığı, branşı, meslekte geçirdiği yıl, mikrobiyota bilgi düzeyini yeterli bulup bulmadığı, mikrobiyota üzerine eğitim alıp almak istemediği, mikrobiyota ve hastalık gelişimi arasında ilişki olup olmadığı, reçete düzenlerken ilacın mikrobiyota üzerine etkisi hakkındaki görüşleri ve bağırsak mikrobiyotası ve hastalık ilişkisi hakkında bilgi düzeyini sorgulayan sorular içermektedir.

3.6. İstatistiksel Analiz

Araştırmada elde edilen veriler IBM SPSS Statistics 23 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistiklerde kategorik değişkenler sıklık ve yüzde, sürekli değişkenler ise aritmetik ortalama, standart sapma, ortanca, en küçük değer ve en büyük değer ile gösterilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıp dağılmadıkları basıklık ve çarpıklık değerlerinin incelenmesinin yanı sıra Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım şartları sağlanmadığından dolayı iki ortalamanın karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, üç ve daha fazla ortalamanın karşılaştırılmasında Kruskal Wallis H testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Spearman korelasyon analizi yapılmıştır. Yapılan istatistik analizlerde güven aralığı %95, anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı Bulgular

Katılımcıların yaş ortalaması 29,6±4,8 olup, ortanca yaş 28, en küçük yaş 23 ve en büyük yaş 52'dir (Tablo 1).

Tablo 4.1. Katılımcıların Yaş Dağılımı

	AO±SS	Ortanca	Min.	Max.
Yaş	29,6±4,8	28	23	52

Katılımcıların %56,4'ü (n=150) kadın, %43,6'sı (n=116) erkektir (Tablo 2).

Tablo 4.2. Katılımcıların Cinsiyet Dağılımı

Cinsiyet	Sayı (n)	Yüzde (%)
Kadın	150	56,4
Erkek	116	43,6
Toplam	**266**	**100,0**

Katılımcıların %60,2'si (n=160) bekâr, %39,8'i (n=106) evlidir (Tablo 3).

Tablo 4.3. Katılımcıların Medeni Durumlarına Göre Dağılımı

Medeni Durum	Sayı (n)	Yüzde (%)
Bekâr	160	60,2
Evli	106	39,8
Toplam	**266**	**100,0**

Katılımcıların %19,2'sinin (n=51) çocuğu varken, %80,8'inin (n=215) çocuğu bulunmamaktadır (Tablo 4).

Tablo 4.4. Katılımcıların Çocuk Sahibi Olma Durumlarına Göre Dağılımı

Çocuk Varlığı	Sayı (n)	Yüzde (%)
Var	51	19,2
Yok	215	80,8
Toplam	**266**	**100,0**

Katılımcıların %80,1'i (n=213) dahili bilimlerde, %14,7'si (n=39) cerrahi bilimlerde ve %5,2'si (n=14) temel bilimlerde görev yapmaktadır (Tablo 5).

Tablo 4.5. Katılımcıların Görev Yaptığı Branşlara Göre Dağılımı

Branş	**Sayı (n)**	**Yüzde (%)**
Dahili Bilimler	**213**	**80,1**
Aile Hekimliği	73	27,4
İç Hastalıkları	32	12,0
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	27	10,2
Radyoloji	18	6,8
Halk Sağlığı	9	3,4
Göğüs Hastalıkları	8	3,0
Nöroloji	8	3,0
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	7	2,6
Kardiyoloji	6	2,2
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	5	1,9
Tıbbi Farmakoloji	5	1,9
Adli Tıp	4	1,5
Deri ve Zührevi Hastalıklar	4	1,5
Çocuk Psikiyatri	3	1,1
Enfeksiyon Hastalıkları	2	0,8
Tıbbi Genetik	2	0,8
Cerrahi Bilimler	**39**	**14,7**
Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi	9	3,4
Acil Tıp	8	3,0
Tıbbi Patoloji	8	3,0
Anestezi	5	1,9
Kadın Hastalıkları ve Doğum	3	1,1
Genel Cerrahi	2	0,7
Kalp ve Damar Cerrahisi	1	0,4
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları	1	0,4
Ortopedi ve Travmatoloji	1	0,4
Üroloji	1	0,4
Temel Bilimler	**14**	**5,2**
Tıbbi Biyokimya	4	1,5
Tıbbi Mikrobiyoloji	4	1,5
Fizyoloji	4	1,5
Anatomi	2	0,7
Toplam	**266**	**100,0**

Katılımcıların %27,4'ü (n=73) Aile Hekimliği, %12,0'sı (n=32) İç Hastalıkları, %10,2'si (n=27) Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ve %50,4'ü (n=134) diğer branşlarda görev yapmaktadır (Tablo 6).

Tablo 4.6. Katılımcıların Görev Yaptığı Branşlara Göre Dağılımı (Gruplandırılmış)

Branş (Gruplandırılmış)	**Sayı (n)**	**Yüzde (%)**
Aile Hekimliği	73	27,4
İç Hastalıkları	32	12,0
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	27	10,2
Diğer	134	50,4
Toplam	**266**	**100,0**

Katılımcıların %38,7'si (n=103) 0-2 yıldır, %38,0'ı (n=101) 3-5 yıldır, %10,2'si (n=27) 6-8 yıldır ve %13,1'i (n=35) 8 yıldan uzun süredir hekimlik yapmaktadır (Tablo 7).

Tablo 4.7. Katılımcıların Meslekte Geçirdikleri Süreye Göre Dağılımı

Meslekte Geçirilen Süre	**Sayı (n)**	**Yüzde (%)**
0-2 yıl	103	38,7
3-5 yıl	101	38,0
6-8 yıl	27	10,2
8 yıl üzeri	35	13,1
Toplam	**266**	**100,0**

Katılımcıların %27,8'i (n=74) mikrobiyota hakkındaki bilgi düzeyini yeterli bulurken, %53,8'i (n=143) bu konu hakkındaki bilgi düzeyini yeterli bulmamaktadır. Katılımcıların %18,4'ü (n=49) bu konuda fikri olmadığını belirtmiştir (Tablo 8).

Tablo 4.8. Katılımcıların Mikrobiyota Hakkındaki Bilgi Düzeylerini Yeterli Bulma Durumlarına Göre Dağılımı

Mikrobiyota Hakkında Bilgi Düzeyini Yeterli Bulma	**Sayı (n)**	**Yüzde (%)**
Evet	74	27,8
Hayır	143	53,8
Fikrim yok	49	18,4
Toplam	**266**	**100,0**

Katılımcıların %62,4'ü (n=166) mikrobiyota konusunda eğitim almak istediğini belirtirken, %25,9'u (n=69) bu konuda eğitim almak istemediğini belirtmiştir. Katılımcıların %11,7'si (n=31) bu konuda fikir belirtmemiştir (Tablo 9).

Tablo 4.9. Katılımcıların Mikrobiyota Üzerine Eğitim Almak İsteme Durumlarına Göre Dağılımı

Mikrobiyota Üzerine Eğitim Almak İsteme	**Sayı (n)**	**Yüzde (%)**
Evet	166	62,4
Hayır	69	25,9
Fikrim yok	31	11,7
Toplam	**266**	**100,0**

Katılımcıların %77,8'i (n=207) hastalarına antimikrobiyal ilaç tedavisi düzenlerken, ilacın mikrobiyotada kalıcı değişimlere sebep olabileceğini düşünürken, %10,2'si (n=27) düşünmemektedir. Katılımcıların %12,0'ı (n=32) bu konuda fikri olmadığını belirtmiştir (Tablo 10).

Tablo 4.10. Katılımcıların Hastalarına Antimikrobiyal İlaç Tedavisi Düzenlerken İlacın Mikrobiyotada Kalıcı Değişimlere Sebep Olabileceğini Düşünme Durumlarına Göre Dağılımı

Antimikrobiyal İlaç Tedavisinin Mikrobiyota Üzerinde Kalıcı Değişimlere Sebep Olabileceğini Düşünme	**Sayı (n)**	**Yüzde (%)**
Evet	207	77,8
Hayır	27	10,2
Fikrim yok	32	12,0
Toplam	**266**	**100,0**

Katılımcıların %95,5'i (n=254) mikrobiyotada meydana gelen değişimlerin hastalıklara neden olabileceğini düşünürken, %1,9'u (n=5) düşünmemektedir. Katılımcıların %2,6'sı (n=7) bu konuda fikri olmadığını belirtmiştir (Tablo 11).

Tablo 4.11. Katılımcıların Mikrobiyotada Meydana Gelen Değişimlerin Hastalıklara Neden Olabileceğini Düşünme Durumuna Göre Dağılımı

Mikrobiyotada Meydana Gelen Değişimlerin Hastalıklara Neden Olabileceğini Düşünme	**Sayı (n)**	**Yüzde (%)**
Evet	254	95,5
Hayır	5	1,9
Fikrim yok	7	2,6
Toplam	**266**	**100,0**

Mikrobiyota ile ilgili katılımcılara sunulan doğru önermeler, katılımcılar tarafından "doğru", "yanlış" veya "fikrim yok" şeklinde değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmeler en çok doğru bilinen önermeden en az doğru bilinen önermeye doğru Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 4.12. Mikrobiyota İle İlgili Doğru Önermelere Katılımcıların Verdiği Yanıtların Dağılımı

	Doğru*		Yanlış		Fikrim Yok	
Doğru Önerme	**Sayı**	**Yüzde**	**Sayı**	**Yüzde**	**Sayı**	**Yüzde**
Çocuğun fazla hijyenik ortamda büyümesi, ileriki yaşamında atopik/alerjik hastalıklara neden olabilir.	252	94,8	7	2,6	7	2,6
Sezaryenle doğumda bebek, vajinal floraya temas edemediği için bebeğin florası yeterli çeşitlilikte olmaz.	207	77,8	28	10,5	31	11,7
İnsan bağırsak mikrobiyotası enterik sinir iletiminde rol oynamaktadır.	198	74,4	22	8,3	46	17,3
Stres, ilaç tedavisi, hava kirliliği gibi faktörlerin bağırsak mikrobiyotasını değiştirmesi sonucu, immün sistem yerleşik mikrobiyotaya maruz kalır. Bunun sonucunda patojen spesifik T hücreleri artarak inflamatuar bağırsak hastalıkları gelişir.	197	74,1	7	2,6	62	23,3
İnsan vücudunda toplam insan hücresinden on kat fazla mikrobiyal hücre vardır.	183	68,8	22	8,3	61	22,9
Bağırsak mikroorganizmalarının metabolizmasının, mikrogliaların olgunlaşmasını ve işlevini düzenleyerek, merkezi sinir sisteminin fonksiyonlarını etkilediği gösterilmiştir.	175	65,8	5	1,9	86	32,3
Bağırsak mikrobiyotasının disbiyozisi sonucu, intestinal bariyerin hasarı ve mikroorganizmaların dolaşıma geçişiyle karsinogenezisin inflamatuar süreci başlar.	164	61,7	8	3,0	94	35,3
Şizofreni, otizm, anksiyete, depresyon gibi nöropsikiyatrik bozukluklarla bağırsak mikrobiyotası arasında bağlantı olduğuna ilişkin güçlü kanıtlar vardır.	160	60,2	17	6,4	89	33,4
Bebeklerde intestinal mikrobiyota, bir yaşından sonra, erişkin sindirim sistemi mikrobiyotasına benzer hale gelir.	137	51,5	46	17,3	83	31,2
Bağırsak mikroorganizmalarının bileşimi ve miktarındaki bozukluklar alzheimer ve parkinson gibi birçok nörolojik hastalıkta rol oynamaktadır.	130	48,9	15	5,6	121	45,5
Hipertansiyon ve ateroskleroz mikrobiyota ile ilişkisi olduğu düşünülen hastalıklardandır.	95	35,7	46	17,3	125	47,0
Sağlıklı kişilerde bağırsaktaki Firmicutes/Bacteriodes oranı 1:1 ile 1:3 arasındadır.	60	22,6	21	7,9	185	69,5

*Doğru yanıt

Mikrobiyota ile ilgili katılımcılara sunulan yanlış önermeler, katılımcılar tarafından “doğru”, “yanlış” veya “fikrim yok” şeklinde değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmeler en çok doğru bilinen önermeden en az doğru bilinen önermeye doğru Tablo 13’te gösterilmiştir.

Tablo 4.13. Mikrobiyota İle İlgili Yanlış Önermelere Katılımcıların Verdiği Yanıtların Dağılımı

	Doğru		Yanlış*		Fikrim Yok	
Yanlış Önerme	**Sayı**	**Yüzde**	**Sayı**	**Yüzde**	**Sayı**	**Yüzde**
İnsan vücudunun tüm anatomik bölgelerinde yaşayan mikroorganizmaların tamamına "mikrobiyom" denmektedir.	180	67,7	21	7,9	65	24,4
Hiperkolesterolemi, özellikle bağırsakta laktobasillerin sayıca azalması durumunda şiddetlenmektedir.	86	32,3	17	6,4	163	61,3
Bağırsakta gram (+) bakterilerin aşırı çoğalmasına bağlı olarak bozulan bağırsak bariyerinden, portal sisteme geçişi artan lipopolisakkarit ve organizmalar, karaciğerde hasar ve fibrozis gelişimine zemin hazırlamaktadır.	135	50,8	12	4,5	119	44,7
Obez hastaların bağırsaklarında gram (-) bakteri azalması ile dolaşımdaki bakteriyel lipopolisakkarit miktarı artmakta ve bu da insülin direncine yol açmaktadır.	140	52,6	10	3,8	116	43,6
Diyabet patofizyolojisinde anahtar rol oynayan madde olan "bütirat" ı üreten Klostridiales bakterilerinin bağırsakta arttığı gösterilmiştir.	83	31,2	5	1,9	178	66,9

*Doğru yanıt

Katılımcıların "Mikrobiyota ve Hastalık İlişkisi Hakkında Bilgi Düzeyi" başlığı altında yer alan 17 soruya verdikleri yanıtlardan "mikrobiyota bilgi puanı" hesaplanmıştır. Buna göre katılımcılara doğru verdikleri her yanıt için "1 puan", yanlış verdikleri ya da fikrim yok şeklinde belirttikleri her yanıt için "0 puan" verilmiştir. Katılımcıların alabilecekleri en yüksek bilgi puanı "17 puan" iken en düşük bilgi puanı "0 puan" dır. Katılımcıların mikrobiyota bilgi puanı ortalaması 7,6±2,7 iken, ortanca puan 8, en düşük puan 0 ve en yüksek puan 13'dür (Tablo 14).

Tablo 4.14. Katılımcıların Mikrobiyota Bilgi Puanı Değerleri

	AO±SS	Ortanca	Min.	Max.
Mikrobiyota Bilgi Puanı	7,6±2,7	8	0	13

4.2. Analitik Bulgular

Kadınların mikrobiyota bilgi puanı ortalaması 7,8±2,5 puan iken, erkeklerin 7,3±3,0 puandır. Kadınlarla erkeklerin mikrobiyota bilgi puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (p=0,231), (Tablo 15).

Tablo 4.15. Cinsiyet ve Mikrobiyota Bilgi Puanı İlişkisi

Cinsiyet	**Sayı (n)**	**Mikrobiyota Bilgi Puanı**	**MWU**	**P**
Kadın	150	7,8±2,5		
Erkek	116	7,3±3,0	7960,00	0,231
Toplam	**266**	**7,6±2,7**		

Yaş ile mikrobiyota bilgi puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır (r=0,105, p=0,087), (Tablo 16).

Tablo 4.16. Yaş ve Mikrobiyota Bilgi Puanı İlişkisi

	r	**P**
Yaş – Mikrobiyota Bilgi Puanı	0,105	0,087

Evlilerin mikrobiyota bilgi puanı ortalaması 7,8±2,7 puan iken, bekârların 7,5±2,7 puandır. Evlilerle bekârların mikrobiyota bilgi puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (p=0,378), (Tablo 17).

Tablo 4.17. Medeni Durum ve Mikrobiyota Bilgi Puanı İlişkisi

Medeni Durum	**Sayı (n)**	**Mikrobiyota Bilgi Puanı**	**MWU**	**P**
Evli	106	7,8±2,7		
Bekâr	160	7,5±2,7	7942,00	0,378
Toplam	**266**	**7,6±2,7**		

Çocuğu olanların mikrobiyota bilgi puanı ortalaması 8,7±2,2 puan iken, çocuğu olmayanların 7,3±2,8 puandır. Çocuğu olanların mikrobiyota bilgi puanı, çocuğu olmayanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksektir (p=0,001), (Tablo 18).

Tablo 4.18. Çocuk Sahibi Olma ve Mikrobiyota Bilgi Puanı İlişkisi

Çocuk Varlığı	**Sayı (n)**	**Mikrobiyota Bilgi Puanı**	**MWU**	**P**
Var	51	8,7±2,2		
Yok	215	7,3±2,8	3832,50	0,001
Toplam	**266**	**7,6±2,7**		

Gruplandırılmış branşlara göre mikrobiyota bilgi puanlarına bakıldığında, Aile Hekimliğinin 8,3±2,6 puan, İç Hastalıklarının 6,7±2,7 puan, Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarının 8,6±2,3 puan ve diğer branşların 7,2±2,8 puan ortalaması olduğu görülmektedir. Aile Hekimliği ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları branşlarının, İç Hastalıkları ve diğer branşlara kıyasla mikrobiyota bilgi puanı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksektir (p=0,001), (Tablo 19).

Tablo 4.19. Branşlar (Gruplandırılmış) ve Mikrobiyota Bilgi Puanı İlişkisi

Branş (Gruplandırılmış)	**Sayı (n)**	**Mikrobiyota Bilgi Puanı**	**Chi-square**	**P**
Aile Hekimliği	73	**8,3±2,6**		
İç Hastalıkları	32	6,7±2,7		
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	27	**8,6±2,3**	15,701	0,001
Diğer	134	7,2±2,8		
Toplam	**266**	**7,6±2,7**		

Meslekte geçirilen süreye göre mikrobiyota bilgi puanlarına bakıldığında, meslekte 0-2 yıl geçirenlerin 7,3±2,7 puan, 3-5 yıl geçirenlerin 7,8±2,8 puan, 6-8 yıl geçirenlerin 7,8±2,8 puan ve 8 yıldan uzun süre geçirenlerin 7,9±2,7 puan aldıkları görülmektedir. Meslekte geçirilen süre ile mikrobiyota bilgi puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır (p=0,413), (Tablo 20).

Tablo 4.20. Meslekte Geçirilen Süre ve Mikrobiyota Bilgi Puanı İlişkisi

Meslekte Geçirilen Süre	**Sayı (n)**	**Mikrobiyota Bilgi Puanı**	**Chi-square**	**P**
0-2 yıl	103	7,3±2,7		
3-5 yıl	101	7,8±2,8		
6-8 yıl	27	7,8±2,8	2,864	0,413
8 yıl üzeri	35	7,9±2,7		
Toplam	**266**	**7,6±2,7**		

Mikrobiyota hakkında bilgi düzeyini yeterli bulanların mikrobiyota bilgi puanı ortalaması 8,6±2,1 puan iken, mikrobiyota hakkında bilgi düzeyini yeterli bulmayanların 7,2±2,9 puandır. Mikrobiyota hakkında bilgi düzeyini yeterli bulanların mikrobiyota puanı, mikrobiyota hakkında bilgi düzeyini yeterli

bulmayanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksektir (p=0,001), (Tablo 21).

Tablo 4.21. Mikrobiyota Hakkında Bilgi Düzeyini Yeterli Bulma ve Mikrobiyota Bilgi Puanı İlişkisi

Mikrobiyota Hakkında Bilgi Düzeyini Yeterli Bulma	**Sayı (n)**	**Mikrobiyota Bilgi Puanı**	**MWU**	**P**
Evet	74	8,6±2,1		
Hayır	192	7,2±2,9	5183,50	0,001
Toplam	**266**	**7,6±2,7**		

Mikrobiyota üzerine eğitim almak isteyenlerin mikrobiyota bilgi puanı ortalaması 7,8±2,7 puan iken, eğitim almak istemeyenlerin 7,2±2,8 puandır. Mikrobiyota üzerine eğitim almak isteyenlerle istemeyenler arasında, mikrobiyota bilgi puanı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (p=0,112), (Tablo 22).

Tablo 4.22. Mikrobiyota Üzerine Eğitim Almak İsteme ve Mikrobiyota Bilgi Puanı İlişkisi

Mikrobiyota Üzerine Eğitim Almak İsteme	**Sayı (n)**	**Mikrobiyota Bilgi Puanı**	**MWU**	**P**
Evet	166	7,8±2,7		
Hayır	100	7,2±2,8	7339,50	0,112
Toplam	**266**	**7,6±2,7**		

Hastalarına antimikrobiyal ilaç tedavisi düzenlerken ilacın mikrobiyotada kalıcı değişimlere sebep olabileceğini düşünenlerin mikrobiyota bilgi puanı ortalaması 7,8±2,7 puan iken, düşünmeyenlerin 6,9±2,9 puandır. Hastalarına antimikrobiyal ilaç tedavisi düzenlerken ilacın mikrobiyotada kalıcı değişimlere sebep olabileceğini düşünenlerin, düşünmeyenlere kıyasla mikrobiyota bilgi puanı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksektir (p=0,016), (Tablo 23).

Tablo 4.23. Hastalarına Antimikrobiyal İlaç Tedavisi Düzenlerken İlacın Mikrobiyotada Kalıcı Değişimlere Sebep Olabileceğini Düşünme ve Mikrobiyota Bilgi Puanı İlişkisi

Antimikrobiyal İlaç Tedavisinin Mikrobiyota Üzerinde Kalıcı Değişimlere Sebep Olabileceğini Düşünme	**Sayı (n)**	**Mikrobiyota Bilgi Puanı**	**MWU**	**P**
Evet	207	7,8±2,7		
Hayır	59	6,9±2,9	4860,00	0,016
Toplam	**266**	**7,6±2,7**		

Mikrobiyotada meydana gelen değişimlerin hastalıklara neden olacağını düşünenlerin mikrobiyota bilgi puanı ortalaması 7,7±2,7 puan iken, düşünmeyenlerin 5,3±3,1 puandır. Mikrobiyotada meydana gelen değişimlerin hastalıklara neden olacağını düşünenlerin, düşünmeyenlere kıyasla mikrobiyota bilgi puanı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksektir (p=0,009), (Tablo 24).

Tablo 4.24. Mikrobiyotada Meydana Gelen Değişimlerin Hastalıklara Neden Olacağını Düşünme ve Mikrobiyota Bilgi Puanı İlişkisi

Mikrobiyotada Meydana Gelen Değişimlerin Hastalıklara Neden Olacağını Düşünme	**Sayı (n)**	**Mikrobiyota Bilgi Puanı**	**MWU**	**P**
Evet	254	7,7±2,7		
Hayır	12	5,3±3,1	853,00	0,009
Toplam	**266**	**7,6±2,7**		

5. TARTIŞMA

Mikrobiyota, insan vücudunda yaşayan mikroorganizmaların tamamını ifade etmektedir. Gastrointestinal sistem ve bu sistem içinde bağırsaklar, vücutta mikrobiyotanın en çok lokalize olduğu alandır (15). Vücutta çok sayıda işlevi olan bağırsak mikrobiyotası, koruyucu özellikleri olan bir organ gibi davranmaktadır. Disbiyozis adı verilen, mikrobiyotadaki dengenin patojenler lehine kayması durumunda ise mikrobiyotanın vücuttaki koruyucu işlevi zarar görmekte ve bu durum obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, alerji, karaciğer hastalıkları, nöropsikiyatrik hastalıklar ve kanser gibi birçok kronik hastalığın ortaya çıkışıyla ilişkilendirilmektedir (4). Bu ilişki göz önüne alındığında, sağlıklı mikrobiyotanın oluşumu ve korunması teşvik edilirse, hastalıklardan primer koruma sağlanarak hem kişilerin sağlıklı yaşam süreleri uzayacak hem de sağlık sisteminin iş ve maliyet yükü azalacaktır.

Mikrobiyota ve hastalık ilişkisiyle ilgili literatür tarandığında, bu konudaki çalışmaların yüzde doksanından fazlasının son on yıla ait olduğu görülmektedir. Biz de çalışmamızda Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesinde tıpta uzmanlık eğitimi alan hekimlerin mikrobiyota ve hastalık ilişkisi hakkında bilgi düzeyleri ve tutumlarını değerlendirmeyi ve mikrobiyota ve hastalık ilişkisi üzerine farkındalığı artırmayı amaçladık. Çalışmaya temel, dahili ve cerrahi bilimlerden; toplam 30 farklı anabilim dalından 266 araştırma görevlisi katılmıştır. Ulusal Tez Merkezi tarandığında, mikrobiyota ve hastalık ilişkisini konu alan ve çok sayıda anabilim dalının dahil edildiği ilk tez çalışmasıdır.

Çalışmamızda hekimlerin %27,8'i mikrobiyota hakkında bilgi düzeyini yeterli bulduğunu ifade etmiştir. İç Hastalıkları uzmanları, gastroenterolog ve pratisyen hekimlerin katıldığı bir yurtdışı çalışmasında katılımcıların %93,9'u mikrobiyota kavramını bildiğini ifade etmiştir (80). Ankara Şehir Hastanesinde yapılan bir çalışmada, mikrobiyota hakkında bilgi düzeyini yeterli olduğunu düşünen hekim oranı %48,70 olarak bulunmuştur (81). Şişli Etfal Eğitim Araştırma Hastanesinde sağlık çalışanlarında yapılan bir çalışmada, hekimlerin mikrobiyota hakkında bilgi düzeyini yeterli bulma oranı %47,1 olarak bulunmuştur (82). Konya Şehir Hastanesinde yapılan çalışmada mikrobiyota hakkında bilgi düzeyinin yeterli

olduğunu düşünen hekimlerin oranı %17,2'dir (83). Çalışmamızda; mikrobiyota bilgi düzeyini yeterli bulma oranının yurtdışı çalışmasına kıyasla düşük olmasının nedeni, çalışmaların farklı ülkelerde yapılması ve verilen tıp eğitimlerinin farklı olmasından kaynaklanabilir. Çalışmamız; Ankara Şehir Hastanesinde ve Şişli Etfal Eğitim Araştırma Hastanesinde yapılan çalışmalarla kıyaslandığında, diğer iki çalışmada çalışmaya dahil edilen hekimlerin %60'ından fazlası Aile Hekimliği, İç Hastalıkları ve Pediatri anabilim dallarında çalışıyorken; çalışmamızda yer alan hekimlerin %50,4'ü aile hekimliği, pediatri ve iç hastalıkları dışı 27 farklı anabilim dalında çalışmaktadır. Çalışmamızda bahsi geçen anabilim dallarının günlük meslek pratiklerinde mikrobiyota konusu görece daha az yer alabileceğinden, mikrobiyota hakkındaki bilgi düzeyini yeterli bulan hekim oranı diğer çalışmalara kıyasla daha düşük bulunmuş olabilir. Konya Şehir Hastanesindeki çalışmada mikrobiyota hakkında bilgi düzeyinin yeterli olduğunu düşünen hekimlerin oranı %17,2 iken çalışmamızda bu oran %27,8 saptanmıştır. Her iki çalışmada da mikrobiyota hakkında bilgi düzeylerini yeterli bulma oranı düşük olmakla birlikte birbirine yakın sayılabilir. Bunun nedeni her iki çalışmanın da çok sayıda anabilim dalından katılımcılarla yapılmış olması olabilir. Ayrıca önceki yıllara nazaran mikrobiyota hakkındaki literatür bilgisi gün geçtikçe arttığından ve her iki çalışma güncel ve aynı yıla ait olduğundan, önceki yıllarda yapılan çalışmalara kıyasla hekimlerin bilgi düzeylerini yeterli bulma oranları daha düşük bulunmuş olabilir.

Çalışmamızda yaşla ve meslekte geçirilen süreyle mikrobiyota ve hastalık ilişkisi hakkındaki bilgi düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmazken, Ankara Şehir Hastanesinde yapılan çalışmada hem yaşla ($r=0.189$; $p=0.001$) hem meslekte geçirilen süreyle ($r=0.183$; $p=0.001$) mikrobiyota bilgi düzeyi arasında anlamlı, fakat, zayıf pozitif korelasyon tespit edilmiştir (81). Konya'daki çalışmada da mikrobiyota bilgi düzeyiyle yaşla ($r=0,249$, $p<0,001$) ve meslekte geçirilen süreyle ($r=0,239$, $p<0,001$) istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü, düşük düzeyde korelasyon saptanmıştır (83). Aradaki farkın nedeni, bizim çalışmamızın sadece araştırma görevlisi hekimleri kapsaması, Ankara ve Konya'daki çalışmaların ise araştırma görevlisi hekimlerin yanında uzman ve öğretim görevlilerinin de dahil edilmesi olabilir.

Çalışmamızda kadınlarla erkeklerin mikrobiyota bilgi puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (p=0,231). Ankara'daki çalışmada çalışmamıza benzer şekilde kadınlarla erkeklerin mikrobiyota bilgi puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (p=0,602) (81). Konya'daki çalışmada ise kadınların mikrobiyota bilgi düzeyi erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p=0,037) (83). Çalışmalara katılan kadın/erkek oranları çalışmamızda (kadın=%56,4 erkek=43,6) ve Ankara'daki çalışmada (kadın=65,5 erkek=34,4) Konya'daki çalışmaya (kadın=43,9 erkek=56,1) kıyasla yüksektir. Çalışmamızda ve Ankara'daki çalışmada, çalışmaya katılan kadın hekim oranı yüksek olup, kadınlarla erkekler arasında bilgi düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken; Konya'daki çalışmaya katılan erkek hekim oranı daha yüksek olmasına rağmen, kadınların mikrobiyota bilgi düzeyi erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu farkın nedeni Konya çalışmasındaki kadın hekimlerin konuyla daha ilgili olmaları ve daha çok literatür okumaları olabilir.

Çalışmamızda medeni durumla mikrobiyota ve hastalık ilişkisi bilgi düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmazken, hem Ankara hem Konya'daki çalışmalarda evli olanların mikrobiyota bilgi düzeyi evli olmayanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (sırasıyla p=0,030 - p <0,001). Çalışmamızda medeni durumla bilgi düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunmamasının nedeni, çalışmamızdaki evli yüzdesinin (%39,8) Ankara (%54,2) ve Konya'daki (%60,5) çalışmalara kıyasla daha düşük olması olabilir.

Çalışmamızda çocuğu olanların mikrobiyota ve hastalık ilişkisi bilgi düzeyi, çocuğu olmayanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu (p=0,001). Ankara'daki çalışmada da çocuğu olanların mikrobiyota bilgi düzeyi olmayanlara kıyasla anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p=0.005) (81). Konya'daki çalışmada çocuğu olan hekimlerin mikrobiyota bilgi düzeyi çocuğu olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı ve daha yüksektir (p<0,001). Üç çalışmada da çocuğu olanların bilgi düzeyinin anlamlı şekilde yüksek olmasının nedeni; çocuğun sağlıklı gelişimi, beslenmesi ve sık geçirdiği hastalıklar dikkate alınarak ebeveynleri daha çok araştırma ve öğrenmeye sevk etmesi olabilir. Bu sonuç bizlere, hekimlerin konuyla çok karşı karşıya kalmalarının, bilgi düzeylerinde de o

kadar artışa yol açacağını göstermekte olup, konuyla ilgili hekimlerin dikkatinin çekilmesinin ve konu hakkında gerek tıp gerekse ihtisas döneminde eğitimler verilmesiyle; hekimlerin bilgi düzeylerinin artacağı ve hastaları hastalıklardan primer koruma anlamında daha verimli çalışabileceklerinin düşüncesindeyiz.

Katılımcıların mikrobiyota ve hastalık ilişkisi hakkında bilgi puanı ortalaması 17 üzerinden 7,6±2,7 olarak hesaplanmıştır. Ankara Şehir Hastanesindeki çalışmada mikrobiyota bilgi puanı ortalaması 20 üzerinden ortalama 11.71±2.90 olup çalışmamızla kıyaslandığında oran olarak daha yüksektir (81). Çalışmalar arasındaki farklılığın sebebi; çalışmamızda mikrobiyota ve hastalık ilişkisi hakkında bilgi düzeyi araştırılırken, Ankara'daki çalışmada mikrobiyota bilgi düzeyi araştırılmış olup konuların birebir aynı olmaması sayılabilir. Ayrıca mikrobiyota ve hastalık ilişkisi, son yıllarda popüler hale gelen bir alandır. Alandaki bilgi birikimi henüz sınırlıdır ve mevcut bilgilerin daha fazla çalışmayla desteklenmesi gerekmektedir. Bu nedenle, çalışmamızdaki hekimlerin, mikrobiyota ve hastalık ilişkisi hakkında bilgi düzeyleri orta-düşük bulunmuş olabilir. Bilimsel literatür tarandığında, mikrobiyota ve hastalık ilişkisi hakkında bilgi düzeyini ölçen geçerli bir ölçek de bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızdaki bilgi düzeyi puanı, gerçeği yansıtmayabilir. Bu da çalışmamızın kısıtlılıkları arasında sayılabilir.

Branşlara göre mikrobiyota ve hastalık ilişkisi bilgi puanı hesaplandığında, Aile Hekimliği ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları branşlarının, İç Hastalıkları ve diğer branşlara kıyasla mikrobiyota ve hastalık ilişkisi bilgi puanı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu (p=0,001). Aile Hekimliği ve Pediatri bölümlerinin; mikrobiyota ile sıkça ilişkilendirilen gastroenterit vakalarıyla, çocuk hastalar yoluyla sıkça karşılaşmaları ve branşları gereği hastalık yelpazelerinin geniş olması, konu hakkında diğer branşlara kıyasla daha fazla bilgi sahibi olmalarına olanak sağlamış olabilir. Yine alanları gereği çok sayıda hastalıkla ilgilenen İç Hastalıkları bölümünün ise diğer bölümlere kıyasla bilgi düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemesi beklemediğimiz bir sonuçtu. Ankara'daki çalışmada branşlara göre bilgi düzeyleri arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur (p=0.002). Aile Hekimliği kliniği hekimlerinin bilgi düzeyi diğer branşlara kıyasla anlamlı şekilde daha yüksektir (81). Konya'daki çalışmada ise Aile Hekimliği branşındaki hekimlerin bilgi puanıyla, diğer

branşlardaki hekimlerin bilgi puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,301) (83).

Hekimlere yöneltilen 'Hipertansiyon ve ateroskleroz, mikrobiyota ile ilişkisi olduğu düşünülen hastalıklardandır.' önermesine hekimlerin %47'si fikrim yok şeklinde yanıt vermiştir. Dünya nüfusunun çok önemli bir kısmını etkileyen ve dünya genelindeki ölümlerin bir numaralı sebebi olan kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde mikrobiyotanın rolüyle ilgili literatürde ispatlanmış veriler bulunmasına rağmen, çalışmamızdaki hekimlerin bu konudaki farkındalığı yeterli seviyede değildir. Hipertansiyon ve ateroskleroz gibi sık görülen klinik durumların etiyolojisiyle ilgili hekimlerin daha fazla bilgi sahibi olması, hekimlerin primer koruma yaklaşımına katkı sağlayacaktır.

Çalışmamızda hastalarına antimikrobiyal ilaç tedavisi düzenlerken, ilacın mikrobiyotada kalıcı değişimlere sebep olabileceğini düşünenlerin oranı %77,8 iken, düşünmeyenlerin oranı %10,2'dir. Antimikrobiyal tedavinin mikrobiyotada kalıcı değişimlere sebep olabileceğini düşünenlerin, düşünmeyenlere kıyasla mikrobiyota ve hastalık ilişkisi bilgi puanı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu (p=0,016). Çalışmadaki diğer bir bulgu da, mikrobiyotada meydana gelen değişimlerin hastalıklara neden olacağını düşünenlerin oranı %95,5 iken, düşünmeyenlerin oranı %1,9'dur. Mikrobiyotada meydana gelen değişimlerin hastalıklara neden olacağını düşünenlerin düşünmeyenlere kıyasla mikrobiyota ve hastalık ilişkisi bilgi puanı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksektir (p=0,009). Bu sonuç, konuyla alakadar olan hekimlerin muhtemelen daha çok literatür okuyarak diğer hekimlere kıyasla bilgi düzeylerinin anlamlı şekilde yüksek olduğunu ve mikrobiyota ve hastalık ilişkisi bilgi düzeyi yüksek hekimlerin hasta yaklaşımlarında antimikrobiyal tedavi düzenlerken kar-zarar oranına daha çok dikkat ederek koruyucu hekimlik anlamında daha özverili davranabileceklerini düşündürdü. Ayrıca antimikrobiyal tedavinin mikrobiyotada kalıcı değişimlere neden olacağını düşünlerin oranı (77,8) ve mikrobiyota meydana gelen değişimlerin hastalıklara neden olacağını düşünlerin oranına (%95,5) bakıldığında hekimlerin çok önemli bir kısmının, mikrobiyal bozulmanın hastalıkların etiyopatogenezinde rol alabileceği hakkında farkındalığa sahip olduğunu düşündürdü.

Mikrobiyota hakkında bilgi düzeyini yeterli bulan hekimlerin mikrobiyota ve hastalık ilişkisi bilgi puanı, mikrobiyota hakkında bilgi düzeyini yeterli bulmayan hekimlere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu (p=0,001). Bilgi düzeyini yeterli bulan hekimlerin konuyla ilgili daha çok okuma ve literatür araştırması yapmış olabileceklerinden, bu beklediğimiz bir sonuçtu.

Çalışmamızda katılımcıların %62,4'ü mikrobiyota konusunda eğitim almak istediğini belirtirken, %25,9'u bu konuda eğitim almak istemediğini belirtmiştir. Mikrobiyota üzerine eğitim almak isteyenlerle istemeyenler arasında, mikrobiyota ve hastalık ilişkisi bilgi puanı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (p=0,112). Bu sonuç, eğitim almak isteyen hekimlerin bilgi düzeyini yetersiz görmüş olmaları nedenli eğitim almak istemeleri ve eğitim almak istemeyen hekimlerin de mikrobiyota konusunun ilgilerini çekmemesi nedenli bilgi düzeylerinin yetersiz olabileceğini ve böylece iki grup arasında bilgi düzeyinde anlamlı fark olmamasını açıklayabilir.

Katılımcıların mikrobiyota ve hastalık ilişkisi hakkında bilgi düzeylerini ölçmek için hazırlanan önermelerden, cevabının 'doğru' olması gerekenlerden en çok doğru cevaplanan önerme % 94,8 ile 'Çocuğun fazla hijyenik ortamda büyümesi, ileriki yaşamında atopik/alerjik hastalıklara neden olabilir.' önermesi olurken; en az doğru cevaplanan önerme %22,6 ile 'Sağlıklı kişilerde bağırsaktaki Firmicutes/Bacteriodes oranı 1:1 ile 1:3 arasındadır.' önermesi olmuştur. En çok doğru bilinen önermeye bakıldığında, önceki yıllara nazaran özellikle çocuk hastalarda alerji vakalarında önemli bir artış olması, hekimlerin bu hastalara yaklaşım konusunda daha çok literatür okumalarına ve alerjinin risk faktörlerinden biri olan fazla hijyenik ortamlarda büyümeyle alerjen temasının azalması hakkında daha çok bilgi sahibi olmalarına olanak tanımış olabilir (74). Cevabı 'doğru' olması gereken önermelerden en az doğru bilinen önermede ise; mikrobiyota konusunun son yıllarda popüler hale gelmesi ve hekimlerin bu konuda henüz yeterince ilgi ve bilgi sahibi olmaması, ayrıca yöneltilen bilginin bağırsak mikrobiyotası hakkında detaylı ve rakamsal olarak karıştırılabilecek bilgi içermesi nedeniyle hekimler tarafından en az oranda doğru bilinmiş olabilir.

Ankette cevabının ‘yanlış’ olarak verilmesi gereken önermelerden en çok doğru bilineni %7,9 ile ‘İnsan vücudunun tüm anatomik bölgelerinde yaşayan mikroorganizmaların tamamına “mikrobiyom” denmektedir.’ önermesi olmuştur. Bu önerme mikrobiyota hakkında çok temel bir tanımlama bilgisi içermektedir ve yanlışlar içinde en çok doğru bilinen önerme gibi görünse de oransal olarak bakıldığında cevaplanma oranı oldukça düşüktür. Cevabının ‘yanlış’ olması gerekenler içinde en az doğru bilinen ve tüm anket içinde en çok yanlış cevaplanan önermeyse %1,9 oranla ‘Diyabet patofizyolojisinde anahtar rol oynayan madde olan “bütirat” ı üreten Klostridiales bakterilerinin bağırsakta arttığı gösterilmiştir.’ önermesi olmuştur. Bu önermedeki bilginin de mikrobiyota konusunda ayrıntılı bilgi içermesi ve gün geçtikçe bilgi birikimi artan mikrobiyota ve hastalık ilişkisi alanı hakkında yeterince bilgi sahibi olunmaması, önermenin en az oranda doğru bilinmesini açıklayabilir.

Çalışmamızdaki bulgular genel anlamda değerlendirildiğinde, hekimlerin mikrobiyota bilgisi düşük olup, mikrobiyota ve hastalık ilişkisi hakkında da hekimlerin yeterli literatür bilgisine hakim olmadığı görülmüştür. Bu durum gerek tıp gerekse uzmanlık eğitiminde verilen eğitimlerin yetersiz olmasından kaynaklanabilir. Ayrıca mikrobiyota ve hastalık ilişkisini hakkında bilgi düzeyini ölçen geçerliliği kanıtlanmış ölçeklere ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Mikrobiyota ve hastalık ilişkisi hakkındaki olası mekanizmalar özelikle son yıllarda araştırılmış ve diyabet, hipertansiyon, aterosklerotik kalp hastalığı, inflamatuar bağırsak hastalıkları, depresyon, alzheimer gibi birçok kronik hastalığın patofizyolojisinde mikrobiyal bozulmanın rol oynadığı çalışmalarla gösterilmiştir. Dünya nüfusunu büyük oranda etkileyen kronik hastalıkların ortaya çıkışında mikrobiyotanın rolü ile ilgili hekimlerin yeterli bilgi düzeyine erişmesi, hastalıklardan birincil koruma adına büyük önem arz etmektedir.

Çalışmamıza başta Aile Hekimliği, Pediatri ve İç Hastalıkları olmak üzere toplam 30 farklı anabilim dalından 266 araştırma görevlisi hekim katılmıştır. Katılımcıların %56,4'ü kadın, %43,6'sı erkektir. Katılımcıların %27,8'i mikrobiyota hakkındaki bilgi düzeyini yeterli bulmaktadır. Bu oran ilgili diğer çalışmalarla kıyaslandığında düşük kalmaktadır. Bunun durum çalışmaya dahil edilen katılımcıların %50,4'ünün Aile Hekimliği, İç Hastalıkları ve Pediatri dışı anabilim dallarında çalışan hekimlerden oluşmasından kaynaklanabilir.

Aile Hekimliği ve Pediatri branşlarının, İç Hastalıkları ve diğer branşlara kıyasla mikrobiyota ve hastalık ilişkisi bilgi puanı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (p=0,001). Aile Hekimliği ve Pediatri bölümlerinin çocuk hastalar yoluyla mikrobiyota ile ilişkilendirilen gastroenterit vakalarıyla daha sık karşılaşmaları böyle bir sonucun çıkmasına neden olmuş olabilir.

Katılımcıların %19,2'sinin çocuğu varken, %80,8'inin çocuğu bulunmamakta olup, çalışmada çocuk sahibi hekimlerin bilgi düzeyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p=0,001). Bu sonucun nedeni, çocuğun sağlıklı gelişimi ve sık geçirdiği hastalıklar nedenli ebeveynleri konuyla ilgili daha çok araştırmaya sevk etmesi olabilir.

Katılımcıların mikrobiyota ve hastalık ilişkisi hakkında bilgi puanı ortalaması 17 üzerinden 7,6±2,7 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuç konu hakkında hekimlerin eğitim açığını gösterebilir; fakat mikrobiyota ve hastalık ilişkisi hakkında bilgi düzeyini ölçen geçerli bir ölçek olmayışı nedenli sonuçlarımız gerçeği yansıtmayabilir. Bu da çalışmamızın kısıtlılıkları arasında sayılabilir.

Antimikrobiyal tedavinin mikrobiyotada kalıcı değişimlere sebep olabileceğini düşünen hekimlerin ve mikrobiyotada meydana gelen değişimlerin hastalıklara neden olacağını düşünen hekimlerin mikrobiyota ve hastalık ilişkisi bilgi düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olması, hekimlerin hasta yaklaşımlarında bilgi düzeylerinin önemini gösterebilir.

Tüm hekimlerin mikrobiyota ve hastalık ilişkisi hakkında yeterli bilgi düzeyine erişmeleri önem arz etmekle birlikte, aile hekimlerinin alanları gereği aileye ve topluma yönelimlerinin olması, hastayı merkeze alan bütüncül ve süreğen yaklaşıma sahip olmaları nedeniyle, gerek tıp eğitimi gerekse uzmanlık alanlarındaki eğitimlerde mikrobiyota ve hastalık ilişkisi konularına daha fazla yer verilmesi, hekimlerin bu konuya dikkati çekilerek daha çok araştırma yapmaya teşvik edilmesi kronik hastalıklardan primer koruma konusunda oldukça faydalı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, vd. Microbiota in health and diseases. Signal Transduct Target Ther. 23 Nisan 2022;7:135.

2. Varim P, Vatan MB, Varim C. Cardiovasculer Diseases and Microbiota. J Biotechnol Strateg Health Res. 15 Kasım 2017;1:141-7.

3. Salman T, Varol U, Yıldız İ, Küçükzeybek Y, Alacacıoğlu A. Mikrobiyota ve Kanser. Acta Oncol Turc. 26 Aralık 2015;48(2):73-8.

4. Çakmak B, İnkaya B. Mikrobiyotanın hastalıklar üzerindeki etkisi. J Fac Pharm Ank Univ. 18 Ocak 2021;45(1):96-108.

5. Findley K, Oh J, Yang J, Conlan S, Deming C, Meyer JA, vd. Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin. Nature. 20 Haziran 2013;498(7454):367-70.

6. Lane N. The unseen world: reflections on Leeuwenhoek (1677) "Concerning little animals". Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 19 Nisan 2015;370(1666):20140344.

7. Rasmussen N. René Dubos, the Autochthonous Flora, and the Discovery of the Microbiome. J Hist Biol. 2022;55(3):537-58.

8. Peterson J, Garges S, Giovanni M, McInnes P, Wang L, Schloss JA, vd. The NIH Human Microbiome Project. Genome Res. Aralık 2009;19(12):2317-23.

9. Kroes I, Lepp PW, Relman DA. Bacterial diversity within the human subgingival crevice. Proc Natl Acad Sci U S A. 07 Aralık 1999;96(25):14547-52.

10. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, vd. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. Proc Natl Acad Sci U S A. 02 Kasım 2004;101(44):15718-23.

11. Wang H, Altemus J, Niazi F, Green H, Calhoun BC, Sturgis C, vd. Breast tissue, oral and urinary microbiomes in breast cancer. Oncotarget. 14 Ağustos 2017;8(50):88122-38.

12. Aslan FG, Altindiş M. İnsan Mikrobiyom Projesi, Mikrobiyotanın Geleceği ve Kişiye Özel Tıp Uygulamaları. J Biotechnol Strateg Health Res. 15 Kasım 2017;1:1-6.

13. Gündoğdu A. Bir "Süper Organizma" Olarak İnsan; Mikrobiyomun Genetik Kontrolü. 46(4):147-51.

14. Kaya A. Adli bilimlerde insan el florasındaki bakterilerin kimliklendirme amaçlı kullanımı [Internet] [masterThesis]. İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa; 2018 [a.yer 07 Mayıs 2024]. Erişim adresi: http://acikerisim.iuc.edu.tr/xmlui/handle/20.500.12831/3576

15. Karatay E. Mikrobiyota, prebiyotik ve probiyotikler. Anadolu Güncel Tıp Derg. 2019;1(3):68-71.

16. Kurtaran B. Mikrobiyom ve mikrobiyota. Ege Tıp Derg. 20 Ocak 2021;88-93.

17. Yılmaz Ö, Turgay N, Zorbozan O, Kılavuz A, Erol A, Sarac F. Mikrobiyota içimizdeki evren. 2020.

18. Kalip K, Atak N. Intestinal microbiota and health. Türkiye Halk Sağlığı Derg. 30 Nisan 2018;16(1):58-73.

19. Yilmaz K, Altindis M. Sindirim Sistemi Mikrobiyotası ve Fekal Transplantasyon. Nobel Med. 18 Nisan 2017;

20. Gundogdu A. Klinik Metagenomiğin Vaadleri ve Problemleri [İnternet]. Erişim adresi: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2018/05/Klinik-Metagenomi%C4%9Fin-Vaadleri-ve-Problemleri-Aycan-Gundogdu.pdf

21. Tunckanat F. Mikrobiyotalarda Anaerop Üstünlüğü [İnternet]. Erişim adresi: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.tmc-online.org/images/37_kongre/ferda_tunckanat.pdf

22. Güdül Öz H, Yangin H. En Önemli Miras Anne Mikrobiyotası. Hacettepe Üniversitesi Hemşire Fakültesi Derg. 2020;7(3):285-91.

23. Durğut S, Yağmur Y. Mikrobiyotanın Kadın ve Çocuk Sağlığına Etkisi. Ege Üniversitesi Hemşire Fakültesi Derg. 28 Aralık 2020;36(3):207-16.

24. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The Placenta Harbors a Unique Microbiome. Sci Transl Med. 21 Mayıs 2014;6(237):237ra65.

25. Güney R, Çinar N. Breastmilk and Development of Microbiota. J Biotechnol Strateg Health Res. 15 Kasım 2017;1:17-24.

26. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, vd. Enterotypes of the human gut microbiome. Nature. 12 Mayıs 2011;473(7346):174-80.

27. Tyakht AV, Alexeev DG, Popenko AS, Kostryukova ES, Govorun VM. Rural and urban microbiota. Gut Microbes. 01 Mayıs 2014;5(3):351-6.

28. Ayyıldız F, Yıldıran H. Farklı Diyet Modellerinin Bağırsak Mikrobiyotası Üzerine Etkisi. Beslenme Ve Diyet Derg. 29 Ağustos 2019;47(2):77-86.

29. İpek KD, Yılmaz HÖ. Diyetin ve karbonhidrat içeriğinin mikrobiyotaya etkisi. Cumhur Üniversitesi Sağlık Bilim Enstitüsü Derg. 31 Aralık 2018;3(2):29-39.

30. Özdemir A, Demirel ZB. The Relation Between Diet and Microbiota. J Biotechnol Strateg Health Res. 15 Kasım 2017;1:25-33.

31. Sonnenburg ED, Smits SA, Tikhonov M, Higginbottom SK, Wingreen NS, Sonnenburg JL. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. Nature. 14 Ocak 2016;529(7585):212-5.

32. Melini V, Melini F. Gluten-Free Diet: Gaps and Needs for a Healthier Diet. Nutrients. 15 Ocak 2019;11(1):170.

33. Sanz Y. Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult humans. Gut Microbes. 2010;1(3):135-7.

34. Halmos EP, Christophersen CT, Bird AR, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment. Gut. Ocak 2015;64(1):93-100.

35. 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. Mayıs 2011;93(5):1062-72.

36. Drasar BS, Crowther JS, Goddard P, Hawksworth G, Hill MJ, Peach S, vd. The relation between diet and the gut microflora in man. Proc Nutr Soc. Eylül 1973;32(2):49-52.

37. Singh RK, Chang HW, Yan D, Lee KM, Ucmak D, Wong K, vd. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. J Transl Med. 08 Nisan 2017;15(1):73.

38. 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. 17 Ağustos 2010;107(33):14691-6.

39. Taşdemir A. Probiyotikler, Prebiyotikler, Sinbiyotikler. Sağlık Akad Kastamonu. 30 Nisan 2017;2(1):71-88.

40. Bakır BO. Prebiyotik, Probiyotik ve Sinbiyotiklere Genel Bakış. Beslenme Ve Diyet Derg. 15 Ağustos 2012;40(2):178-82.

41. İsmailoğlu Ö, Öngün Yılmaz H. Probiyotik kullanımının bağırsak mikrobiyotası üzerine etkisi. 01 Haziran 2019;1:38-56.

42. Kılıç Ü, Altındiş M. Antibiotic Use and Microbiota. J Biotechnol Strateg Health Res. 15 Kasım 2017;1:39-43.

43. Weersma RK, Zhernakova A, Fu J. Interaction between drugs and the gut microbiome. Gut. Ağustos 2020;69(8):1510-9.

44. İspir FB, Yücelik ŞSP, Baydar T. Proton Pompası İnhibitörlerinin Olası İlaç Etkileşimleri ve Mikrobiyota Üzerine Etkileri. Lit Eczacı Bilim Derg. 2020;9(2):197-207.

45. Jackson MA, Goodrich JK, Maxan ME, Freedberg DE, Abrams JA, Poole AC, vd. Proton pump inhibitors alter the composition of the gut microbiota. Gut. Mayıs 2016;65(5):749-56.

46. Bugdayci A, Uludağ M. Modulator Role of Oral Antidiabetic Metformin on Intestinal Microbiota. GAZI Med J [Internet]. 2020 [a.yer 09 Şubat 2024];31(4). Erişim adresi: https://avesis.gazi.edu.tr/yayin/c7f92191-1950-4f02-a930-cabd48818437/modulator-role-of-oral-antidiabetic-metformin-on-intestinal-microbiota

47. Akçam PDM. D vitamin Emiliminde Probiyotiklerin Önemi. Klin Tıp Pediatri Derg. 08 Kasım 2016;8(6):1-4.

48. Çelik MN, Ayyildiz F. Egzersiz ve Bağırsak Mikrobiyotası Arasındaki İlişki. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilim Fakültesi Derg. 31 Mayıs 2022;7(2):365-72.

49. 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. Haziran 2013;121(6):725-30.

50. Mika A, Van Treuren W, González A, Herrera JJ, Knight R, Fleshner M. Exercise is More Effective at Altering Gut Microbial Composition and Producing Stable Changes in Lean Mass in Juvenile versus Adult Male F344 Rats. PloS One. 2015;10(5):e0125889.

51. Celebi G. İntestinal Mikrobiyota ve Fekal Transplantasyon [İnternet]. [a.yer 08 Şubat 2024]. Erişim adresi: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://guncel.tgv.org.tr/journal/45/pdf/100121.pdf

52. Yıldırım AE. Obezite ve Mikrobiyota [İnternet]. [a.yer 09 Şubat 2024]. Erişim adresi: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://guncel.tgv.org.tr/journal/48/pdf/100169.pdf

53. Altuntaş Y, Batman A. Microbiota and metabolic syndrome. Arch Turk Soc Cardiol. 01 Nisan 2017;45(3):286-96.

54. Yetkin İ, Yetiş H, Satiş NK. Bağırsak Mikrobiyotasının İnsülin Direnci, Diabetes Mellitus ve Obezite ile İlişkisi. Türkiye Diyabet Ve Obezite Derg. 01 Nisan 2018;2(1):1-8.

55. Kalliomäki M, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. Am J Clin Nutr. Mart 2008;87(3):534-8.

56. Özbayer C, Yağci E, Kurt H. Obezite, Tip 2 Diyabet ve İnsülin Direnci Arasındaki Bağlantı: İnflamasyon. Tıp Fakültesi Klin Derg. 15 Ekim 2018;1(2):27-36.

57. Savaş HB, Gültekin F. İnsülin Direnci ve Klinik Önemi. SDÜ Tıp Fakültesi Derg. 01 Eylül 2017;24(3):116-25.

58. Ozbay HN. Bağırsak Mikrobiyotasının Diyabetteki Rolü [İnternet]. Erişim adresi: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://guncel.tgv.org.tr/journal/77/pdf/100609.pdf

59. Cingöz AB. Bağırsak Mikrobiotası, İnsulin Direnci ve Diyabet İlişkisi. Doğal Yaşam Tıbbı Derg. 31 Aralık 2022;4(2):31-9.

60. Wu H, Tremaroli V, Schmidt C, Lundqvist A, Olsson LM, Krämer M, vd. The Gut Microbiota in Prediabetes and Diabetes: A Population-Based Cross-Sectional Study. Cell Metab. 01 Eylül 2020;32(3):379-390.e3.

61. Nergiz-Unal R, Gönen B. Kardiyovasküler Hastalıklarda Bağırsak Mikrobiyota Metaboliti Trimetilamin N-oksit (TMAO) : Önleme ve Tedavi İçin Yeni Bir Molekül mü? Akdeniz Tıp Derg. 01 Eylül 2021;7(3):436-47.

62. Qi J, You T, Li J, Pan T, Xiang L, Han Y, vd. Circulating trimethylamine N-oxide and the risk of cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis of 11 prospective cohort studies. J Cell Mol Med. Ocak 2018;22(1):185-94.

63. Zhu W, Wang Z, Tang WHW, Hazen SL. Gut Microbe-Generated Trimethylamine N-Oxide From Dietary Choline Is Prothrombotic in Subjects. Circulation. 25 Nisan 2017;135(17):1671-3.

64. Kökcü E, Akil Ü, Asil E. Kardiyovasküler hastalıklarda bağırsak mikrobiyotasının rolü. Toros Univ J Food Nutr Gastron. 23 Aralık 2022;1(1):91-100.

65. ÖZENOĞLU PDA. Beslenme ve Diyetetikte Biyopsikososyal Konulara Multidisipliner Yaklaşım. Eğitim Yayınevi; 2022. 544 s.

66. Rodiño-Janeiro BK, Vicario M, Alonso-Cotoner C, Pascua-García R, Santos J. A Review of Microbiota and Irritable Bowel Syndrome: Future in Therapies. Adv Ther. Mart 2018;35(3):289-310.

67. Eminler AT, Toka B, Uslan Mİ. Inflammatory Bowel Diseases and Intestinal Microbiota. J Biotechnol Strateg Health Res. 15 Kasım 2017;1:81-5.

68. Manichanh C, Rigottier-Gois L, Bonnaud E, Gloux K, Pelletier E, Frangeul L, vd. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn’s disease revealed by a metagenomic approach. Gut. Şubat 2006;55(2):205-11.

69. Erdem NB, Açikgöz A. Çölyakta Probiyotik ve Prebiyotikler. Sağlık Bilim Derg. 30 Aralık 2019;28(3):177-81.

70. Emiroğlu E, Güneş FE. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı ve Mikrobiyota. Türkiye Klin Sağlık Bilim Derg. 2018;3(3):254-62.

71. Sahin A. Hastalıkta ve Sağlıkta Gastrointestinal Flora: Mikrobiyota [İnternet]. Erişim adresi: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://guncel.tgv.org.tr/journal/75/pdf/100589.pdf

72. Tekeoğlu İ. Microbiota and Infl ammatory Rheumatic Diseases. J Biotechnol Strateg Health Res. 15 Kasım 2017;1:109-14.

73. Alkan ŞŞ. İmmün Sistem ve Barsak Mikrobiyotası. J Biotechnol Strateg Health Res. 15 Kasım 2017;1:7-16.

74. Çatak J, Demirci A, Yaman M. Besin Alerjileri ve Mikrobiyota. Avrupa Bilim Ve Teknol Derg. 30 Kasım 2021;(27):902-10.

75. Alagöz AN. Microbiota and Neurodegeneration. J Biotechnol Strateg Health Res. 15 Kasım 2017;1:115-22.

76. Yalçin E, Bayram GG. Nörodejeneratif Bir Hastalık Olan Parkinson'un Gastrointestinal Kanal-Beyin Aksı ile İlişkisi ve Parkinson Hastalığında Köpek Modeli. Atatürk Üniversitesi Vet Bilim Derg. 26 Nisan 2021;16(1):110-6.

77. Kartalcı Ş. Şizofreni Etyolojisinde Mikrobiyotanın Rolü. Psikiyatr Güncel Yaklaşımlar. 30 Haziran 2018;10(2):265-78.

78. Koç EN, Duman E. Beslenme ve Mikrobiyotanın Depresyon Üzerine Olası Etkileri. Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Sağlık Bilim Ve Araştırmaları Derg. 28 Ağustos 2022;4(2):156-65.

79. Sarı S. Otizm spektrum bozukluğu ve mikrobiyota ilişkisi. İçinde 2022.

80. Ahmed Z, Wang Y, Anjum N, Ahmad H, Ahmad A, Raza M. Characterization of new exopolysaccharides produced by coculturing of L. kefiranofaciens with yoghurt strains. Int J Biol Macromol. Ağustos 2013;59:377-83.

81. Ari DÖ. Ankara Şehir Hastanesinde çalışan hekimlerin mikrobiyota hakkında bilgi düzeyleri, pre/probiyotik kullanımı hakkında tutum ve düşünceleri. 2020;

82. Gelmez Tas B. Sağlık Çalışanları ile Mikrobiyota ve Probiyotik Üzerine Kesitsel Çalışma [İnternet]. Erişim adresi: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://web.archive.org/web/20190428092315id_/https://www.journalagent.com/jaren/pdfs/JAREN-96530-ORIGINAL_RESEARCH-GELMEZ_TAS.pdf

83. Turan ME. Konya Şehir Hastanesi'nde çalışan hekimlerin mikrobiyota ve probiyotikler hakkında farkındalıklarının değerlendirilmesi [İnternet]. Sağlık Bilimleri Üniversitesi; 2024. Erişim adresi: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/file:///C:/Users/hp/Downloads/851746.pdf