



T.C.

ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SAĞLIKLI BİREYLERDE KETOJENİK DİYETİN
BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI
ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

MÜGE GÜZEY AKANSEL
DOKTORA TEZİ

BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Murat Baş

İSTANBUL-2021



T.C.

ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SAĞLIKLI BİREYLERDE KETOJENİK DİYETİN
BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI
ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

MÜGE GÜZEY AKANSEL
DOKTORA TEZİ

BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Murat Baş

İSTANBUL-2021

BEYAN

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

12.04.2021

Müge Güzey Akansel

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Araştırmanın planlanması ve yürütülmesi süresinden sonuçlanmasına kadar her türlü bilimsel ve manevi destekte bulunan kıymetli hocam Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölüm Başkanı Prof. Dr. Murat BAŞ'a,

Çalışma sırasında manevi desteklerini ve katılarını esirgemeyen Dr. Leman Varolan ve Dr. Ahmet Varolan'a,

Zorlandığım zamanlarda beni hep destekleyerek motive olmamı sağlayan İnci Coşgun'a,

Tezime verdiği bilimsel katkılarından dolayı değerli hocam Prof.Dr.Uğur Sezerman ve Prof. Dr. Hakan Öztürk'e,

Bilimsel desteğini esirgemeyen Dr.Dyt.Hande Mortaş'a ve Dr. Filiz Tezcan'a,

Zor zamanlarımda yanımda oldukları ve verdikleri desteklerden ötürü değerli arkadaşlarım Hande Seven Avuk'a ve Funda Sakaoğlu Eryek'e,

Hayatımın her döneminde destekleriyle yanımda olan, annem Gülter Oya Güzey, Babam Uğur Güzey ve kardeşim Ahmet Mete Güzey'e,

Beni her zaman destekleyen, motivasyon kaynağım sevgili eşim İlker Akansel'e,

En derin ve içten duygularıyla teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	iii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xiv
TABLolar LİSTESİ.....	xvi
ÖZET.....	1
SUMMARY.....	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ	3
1.1. Kuramsal Yaklaşımlar ve Kapsam.....	3
1.2. Amaç ve Hipotez.....	5
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Mikrobiyota Tanımı ve Taksonomi.....	6
2.2.İntestinal Mikrobiyotanın Oluşumu ve Gelişimi.....	9
2.2.1. Fetüste mikrobiyota gelişimi.....	9
2.2.2. Yeni doğanda mikrobiyota gelişim.....	9
2.2.3. Çocukluk çağı ve yetişkinliğe geçişte mikrobiyota olgunlaşması.....	11
2.3. İntestinal Mikrobiyotanın Metabolizması ve İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri.....	11
2.3.1 KZYA'lerinin konakçı üzerindeki fizyolojik etkileri.....	12
2.3.1.1. KZYA ve enerji hasadı.....	15
2.3.1.2. KZYA'lerinin konakçı enerji metabolizması üzerindeki etkisi.....	15

2.3.2. İntestinal mikrobiyotanın safra asit metabolizmasındaki rolü	17
2.3.3. İntestinal mikrobiyota ve immünite.....	17
2.4. Mikrobiyota ile İlişkili Hastalıklar.....	20
2.4.1. Disbiyozis ve metabolik endotoksinemi.....	20
2.4.2. Mikrobiyota ilişkili ve metabolik hastalıklar.....	21
2.4.2.1. Obezite	21
2.4.2.2. Diyabet	23
2.4.2.3. Kardiyovasküler hastalıklar.....	24
2.5. Diyet ve Mikrobiyota İlişkisi.....	25
2.5.1. Farklı beslenme modellerinin mikrobiyota üzerindeki etkileri.....	26
2.5.1.1. Batı tarzı beslenme.....	26
2.5.1.2. Vejetaryen diyeti.....	27
2.5.1.3. Akdeniz diyeti.....	28
2.5.1.4. Glütensiz diyet.....	29
2.5.1.5. Ketojenik diyet.....	30
2.5.1.6. Düşük FODMAP diyeti.....	31
2.5.2. Diyet bileşenlerinin mikrobiyota üzerindeki etkisi.....	32
2.5.2.1. Diyet proteini.....	32
2.5.2.2. Diyet yağı.....	33
2.5.2.3. Diyet lifi.....	35
2.5.2.4. Fermente besinler.....	36
2.5.2.5. Probiyotikler.....	38
2.5.2.6. Fitokimyasallar.....	40
2.6. Ketojenik Diyet.....	42

2.6.1. Ketojenik diyetin tanımı.....	42
2.6.2. Ketojenik diyet çeşitleri.....	42
2.6.2.1. Makrobesin ögesi dağılımına göre sınıflandırılan ketojenik diyetler.....	43
2.6.2.2. Enerji içeriğine göre sınıflandırılan ketojenik diyetler.....	45
2.6.3. Keton cisimcikler metabolizması.....	47
2.6.3.1. Keton cisimcikler.....	47
2.6.3.2. Ketojenezis.....	47
2.6.3.3. Ketolizis.....	49
2.6.4. Ketojenik diyetin teropatik etkileri.....	50
2.6.4.1. Ketojenik diyetin obezite tedavisindeki yeri ve kardiyometabolik etkileri.....	50
2.6.5. Ketojenik diyetin yan etkileri ve kontraendikasyonları.....	52
2.6.5.1. Ketojenik diyetin yan etkileri.....	52
2.6.5.2. Ketojenik diyetin kontraendikasyonları.....	52
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	53
3.1. Çalışma Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi.....	53
3.2. Çalışma Dizaynı.....	54
3.3 Antropometrik Ölçümler.....	55
3.3.1 Boy uzunluğu.....	55
3.3.2. Bel ve kalça çevresi.....	55
3.3.3. Bel / kalça oranı.....	56
3.3.4. Bel / boy oranı	56
3.3.5. BKİ	56
3.3.6. Vücut ağırlığı ve bileşimi.....	57

3.4. Besin Tüketim Kayıtları.....	58
3.5. Fiziksel Aktivitenin Değerlendirilmesi.....	58
3.6. Biyokimyasal Veriler.....	58
3.7. Diyet Müdahalesi.....	59
3.8. Fekal KZYA'lerinin Toplanması ve Analizleri.....	60
3.8.1. Fekal numunelerin toplanması.....	60
3.8.2. KZYA'nın analizi.....	60
3.8.3. Fekal numunelerde kuru madde tayini.....	61
3.9. Fekal Örneklerin Biyoinformatik ve İstatistiksel Analizleri.....	62
3.9.1. Fekal örneklerin biyoinformatik analizi.....	62
3.9.2. Mikrobiyotaya ilişkin İstatistiksel analizler.....	63
3.10. Diğer İstatistiksel Analizler.....	64
4. BULGULAR.....	66
4.1. Bireylerin Demografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi.....	66
4.2. Bireylerin Besin Tüketim Durumlarının Değerlendirilmesi.....	67
4.3. Bireylerin Antropometrik Ölçümlerinin Değerlendirilmesi.....	73
4.4. Bireylerin Biyokimyasal Bulgularının Değerlendirilmesi.....	77
4.5. Bireylerin Serum Zonulin Parametresinin Değerlendirilmesi.....	79
4.6. Bireylerin Fekal KZYA Parametrelerinin Değerlendirilmesi.....	85
4.7. Mikrobiyota Çeşitliliğinin Değerlendirilmesi.....	93
4.8. Bireylerde En Bol Bulunan Filumların Değerlendirilmesi.....	95
4.9. Bireylerde Değişimi 2 Kat veya Daha Fazla Olan Filumların Değerlendirilmesi.....	97

4.10. Bireylerin Filum Düzeyinde LefSe Analiz Sonucunun Değerlendirilmesi.....	101
4.11. Bireylerde En Bol Bulunan Cinslerin Değerlendirilmesi.....	102
4.12. Bireylerde Değişim oranı 2 Kat veya Daha Fazla Olan Cinslerin Değerlendirilmesi.....	104
4.13. Bireylerin Cins Düzeyinde LefSe Analiz Sonucunun Değerlendirilmesi.....	112
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	113
5.1. Bireylerin Demografik Özelliklerine İlişkin Bulguların Tartışılması.....	113
5.2. Besin Tüketimlerine İlişkin Bulguların Tartışılması.....	113
5.3. Antropometrik Ölçümlere İlişkin Bulguların Tartışılması.....	116
5.4. Biyokimyasal Değerlere İlişkin Bulguların Tartışılması.....	119
5.5. Serum Zonulin Seviyelerine İlişkin Bulguların Tartışılması.....	122
5.5.1. Zonulin ve antropometrik ölçümler arasındaki ilişkinin tartışılması.....	122
5.5.2. Zonulin ve diğer biyokimyasal bulgular arasındaki ilişkinin tartışılması.....	123
5.5.3. Zonulin ve diyet ilişkisinin tartışılması.....	124
5.6. Bireylerin KZYA Değerlerine İlişkin Bulguların Tartışılması.....	125
5.6.1. KZYA ve Serum zonulin ilişkisinin tartışılması.....	126
5.6.2. KZYA ve diyet ilişkisinin tartışılması.....	127
5.6.3. KZYA ve antropometrik ölçümler arasındaki ilişkilerin tartışılması.....	128
5.7. Bireylerin Bağırsak Mikrobiyotalarına İlişkin Bulguların Tartışılması.....	129
5.7.1. Bağırsak mikrobiyota çeşitliliğinin değerlendirilmesi.....	130
5.7.2. Bağırsak mikrobiyotasında en bol görülen filumların tartışılması.....	130
5.7.3. Bağırsak mikrobiyotasında en bol görülen cinslerin tartışılması.....	131
5.7.4. Ketojenik diyet ve hayvan çalışmaları değerlendirmesi.....	132
5.7.5. Ketojenik diyet ve insan çalışmalarının değerlendirilmesi.....	134

5.7.6. LefSe analizi ile belirgin görülen bazı cinslerin tartışılması.....	136
5.7.6.1. Prevotella bolluğunun değerlendirilmesi.....	136
5.7.6.2. Akkermansia bolluğunun değerlendirilmesi.....	137
5.7.6.3. Bifidobacter ve butirat üreten bakterileri bolluklarının değerlendirilmesi.....	139
5.7.6.4.Patojenik cinslere ait bollukların değerlendirilmesi.....	141
5.7.6.5. Oscillibacter bolluğunun değerlendirilmesi.....	142
5.7.6.6. Öne çıkan diğer bakterilerin değerlendirilmesi.....	143
5.8. Çalışmanın Sınırlılıkları.....	143
5.9. Sonuç ve Öneriler.....	144
5.9.1. Sonuçlar.....	144
5.9.2. Öneriler.....	150
6. KAYNAKLAR.....	151
7. EKLER.....	176
EK 1. Etik Kurul Onayı.....	176
EK 2. Aydınlatılmış Onam Formu.....	178
EK 3. Anket.....	179
EK 4. Besin Tüketim Kayıt Formu.....	184
EK 5. Fiziksel Aktivite Kayıt Formu.....	185
EK 6. Tıbbi Laboratuvar Referans Aralığı.....	186
EK 7. Ketojenik Diyet Örneği.....	187
8. ÖZGEÇMİŞ.....	188

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

ACVD	Arteriosklerotik kardiyovaskuler hastalıklar
ALT	Alanin Aminotransferaz
AMPK	Adenozin Monofosfat İle Aktive Olan Protein Kinaz
ANGPTL4	Angiopoietin-like4 / Angiopoietin benzeri protein-4
AST	Aspartat Aminotransferaz
BeBiS	Beslenme Bilgi Sistemleri
BİA	Biyoelektrik İmpedans Cihazı
BKİ	Beden Kütle İndeksi
CKK	Kolesistokinin
CRP	C reaktif protein
F:B	Firmicutes / Bacteroidetes Oranı
FAO	Food and Agriculture Organization / Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü
FFAR2	Free Fatty Acid Receptor 2 / Serbest Yağ Asiti Reseptörü 2
FFAR3	Free Fatty Acid Receptor 3 / Serbest Yağ Asiti Reseptörü 3
FODMAP	Fermente edilebilir oligosakkaritler, disakkaritler, monosakkaritler ve polyoller
FXR	Farnesoid X reseptör

GIP	Glukoz-Bağımlı İnsülinotropik Peptid
GLP-1	Glukagon Benzeri Peptid-1
GPR41	G protein coupled Receptor 41 / G protein ile eşleşmiş reseptör- 41
GPR43	G protein coupled Receptor 43 / G protein ile eşleşmiş reseptör- 43
HbA1c	Hemoglobin A1c
HDL	High Density Lipoprotein (Yüksek Dansiteli Lipoprotein)
HOMA-IR	Homeostatik Model Değerlendirme İnsülin Direnci
Ig A	Imminoglobulin A
KD	Ketojenik Diyet
KZYA	Kısa Zincirli Yağ Asidi
LAB	Laktik asit bakterileri
LDA	Lineer Discriminant Analysis (Doğrusal Ayırt Edici Analiz)
LDL	Low Density Lipoprotein (Düşük Dansiteli Lipoprotein)
LEfSe	Lineer Ayırıcı Analiz Etki Büyüklüğü (Linear Discriminant Analysis Effect Size)
LPS	Lipopolisakkarit
MAT	Metilasetoasetil CoA thiolaz
MCTD	Medium Chain Trigliserid Diet / Orta Zincirli Trigliserid Diyeti
MS	Multiple Skleroz
NBD	Native Barcoding kiti

OTU	Operational Taxonomic Units (Operasyonel Taksonomik Birimler)
PAL	Fiziksel Aktivite Katsayısı
PCA	Principle Component Analysis (Temel Bileşen Analizi)
PCoA	Principle Coordinates Analysis (Temel Koordinatlar Analizi)
PUFA	Polyunsaturated Fatty Acid (Çoklu Doymamış Yağ Asitleri)
PYY	Peptid YY
RUSITEC	Rumen Simulation Technique/ Rumen Simulasyon Tekniği
SCOT	Süksinil CoA-oxoacid transferaz
SGLT	Sodyum / Glikoz kotransporter
SPSS	Statistical Package for Social Sciences yazılımı
T2DM	Tip 2 Diabetes Mellitus
TEH	Toplam Enerji Harcaması
TGR5	G-protein coupled receptor / G protein ilişkili safra asitleri reseptörü
TMA liyaz	Trimetil Amin liyaz
TMAO	Trimetil Amin Oksit
TNF-α	Tumor Necrosis Factor
WHO	World Health Organization / Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. İntestinal İmmüitenin KZYA Regülasyonu.....	19
Şekil 2.2. Probiyotiklerin Etki Mekanizmaları.....	39
Şekil 2.3. Moleküler Düzeyde Keton Cisimcik Metabolizması.....	49
Şekil 4.1. Alfa Çeşitliliğe Dair Chao1, Observed, Shannon ve İnsimpson Ölçümleri.....	93
Şekil 4.2. Bireylerin Beta Çeşitliliğine Ait Grafik.....	94
Şekil 4.3. Bireylerde En Bol Bulunan Filumların Dağılımı.....	95
Şekil 4.4. Bacteroidetes ve Firmicutes Filumlarının Bireylerde Değişimi.....	98
Şekil 4.5. Actinobacteria ve Deinococcus Thermus Filumlarının Bireylerde Değişimi.....	99
Şekil 4.6. Deferribacteres ve Acidobacteria Filumlarının Bireylerde Değişimi.....	100
Şekil 4.7. Filum Düzeyinde LDA Skorlarının Grafiği.....	101
Şekil 4.8. Akkermansia Cinsine Ait Bolluğun Bireylerde Değişimi.....	105
Şekil 4.9. Escherichia ve Entoplasma Cinslerine Ait Bolluğun Bireylerde Değişimi.....	106
Şekil 4.10. Kineothyrix ve Klebsiella Cinslerine Ait Bolluğun Bireylerde Değişimi.....	107
Şekil 4.11. Listeria ve Tyzzerella Cinslerine Ait Bolluğun Bireylerde Değişimi.....	108

Şekil 4.12. Anaeroplasma ve Alloprevotella Cinslerine Ait Bolluğun Bireylerde Değişimi.....	109
Şekil 4.13. Parabacteroides ve Prevotella Cinslerine Ait Bolluğun Bireylerde Değişimi.....	110
Şekil 4.14. Paraprevotella ve Collinsella Cinslerine Ait Bolluğun Bireylerde Değişimi.....	111
Şekil 4.15. Cins Düzeyinde LDA Skorlarının Grafiği.....	112



TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.1. KZYA'lerinin Fizyolojik Etkilerine Genel Bakış.....	14
Tablo 2.2. Enerji İçeriklerine Göre Ketojenik Diyet Sınıflandırması.....	46
Tablo 2.3. Normal Diyet, Ketojenik Diyet ve Diyabetik Ketoasidoz Durumunda kan şekeri, İnsülin ve Keton Seviyesi.....	48
Tablo 3.1. WHO'ya göre BKİ Sınıflaması.....	57
Tablo 4.1. Demografik Özelliklerinin Dağılımı.....	66
Tablo 4.2. Bireylerin Ketojenik Diyet Öncesi ve Ketojenik Diyet ile Enerji, Makro Besin Öğeleri ve Lif Alımlarının Değerlendirilmesi.....	69
Tablo 4.3. Bireylerin Ketojenik Diyet Öncesi ve Ketojenik Diyet ile Makro Besin Öğelerinin Enerjiyi Karşılama Yüzdelerinin Değerlendirilmesi.....	70
Tablo 4.4. Bireylerin Ketojenik Diyet Öncesi ve Ketojenik Diyet ile Vitamin Alımlarının Değerlendirilmesi.....	71
Tablo 4.5. Bireylerin Ketojenik Diyet Öncesi ve Ketojenik Diyet ile Mineral Alımlarının Değerlendirilmesi.....	72
Tablo 4.6. Bireylerin Antropometrik Ölçümlerinin Değerlendirilmesi.....	74
Tablo 4.7. Bireylerin Bazı Antropometrik Ölçümlerinde Başlangıca Göre 6 Hafta Sonunda Meydana Gelen Farklara İlişkin Bilgiler.....	75
Tablo 4.8. Bireylerin BKİ Gruplarının Dağılımı.....	76
Tablo 4.9. Bireylerin Başlangıç BKİ Sınıflarına Göre Gerçekleşen Ağırlık Kaybı Yüzdesine İlişkin Bilgiler.....	76

Tablo 4.10. Bireylerin Biyokimyasal Bulgularının Değerlendirilmesi.....	78
Tablo 4.11. Bireylerin Serum Zonulin Parametresinin Değerlendirilmesi.....	79
Tablo 4.12. Başlangıç ve 6 Hafta Sonunda Serum Zonulin ile Antropometrik Ölçümler Arasındaki İlişki.....	80
Tablo 4.13. Başlangıç ve 6 hafta Sonundaki Serum Zonulin ile Biyokimyasal Bulgular Arasındaki İlişki.....	82
Tablo 4.14. Başlangıç ve 6 Hafta Sonundaki Serum Zonulin Değerleri ile Besin Öğeleri Arasındaki İlişki.....	84
Tablo 4.15. Bireylerin Fekal KZYA Parametrelerinin Değerlendirilmesi.....	86
Tablo 4.16. Başlangıç ve 6 hafta Sonraki Serum Zonulin ile KZYA Parametreleri Arasındaki İlişki.....	87
Tablo 4.17. Bireylerin Enerji ve Besin Öğeleri Alımları ile Fekal KZYA Arasındaki İlişki.....	88
Tablo 4.18. Başlangıç ve 6 Hafta Sonraki KZYA Parametreleri ile Antropometrik Ölçümler Arasındaki İlişki.....	92
Tablo 4.19. Firmicutes/Bacteroidetes Oranının Değerlendirilmesi.....	96
Tablo 4.20. BKİ Sınıflarına Göre Firmicutes/Bacteroidetes Oranının Değerlendirilmesi.....	97
Tablo 4.21. Başlangıç ve 6 Hafta Sonunda En bol Bulunan 10 Cinsin Değerlendirilmesi.....	103

ÖZET

Diyetin bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu etkileyen temel faktörlerden biri olduğu bilinmektedir. Yapılan araştırmalar, ketojenik diyetlerin ağırlık kaybı üzerinde etkili olduğunu göstermektedir. Bu çalışma sağlıklı kadın bireylerde ağırlık kaybı amacıyla uygulanan ketojenik diyet müdahalesinin bağırsak mikrobiyotası, biyokimyasal parametreler ve fekal KZYA üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla yürütülmüştür. Çalışma beden kütle indeksi (BKİ) $\geq 20\text{kg/m}^2$ üzerinde yaşları 26-46 arasında değişen, 15 gönüllü sağlıklı kadın birey ile 6 hafta boyunca yürütülmüştür. Çalışma sonunda bireylerde ortalama $\%8,94 \pm 1,89$ ağırlık kaybı görülürken BKİ ortalaması $29,81 \pm 4,74\text{ kg/m}^2$ 'den $27,12 \pm 4,23\text{ kg/m}^2$ 'ye düşmüştür ve antropometrik ölçümlerdeki tüm değişimler anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Çalışma sonunda açlık glukoz, insülin, Homa IR, HbA1C, üre ve kreatinin değerlerinde düşüş ve ürik asit değerinde artış görülmüştür ($p < 0.05$). Çalışma sonunda bireylerin serum zonulin değerlerinde artış görülürken ($p = 0.001$; $p < 0.05$), fekal bütirat, propiyonat, asetat ve toplam KZYA değerlerinde ise azalma görülmüştür ($p < 0.05$). Ketojenik diyet ile mikrobiyota kompozisyonunda meydana gelen değişimler incelendiğinde beta çeşitlilikte azalma ($p = 0.001$, $p < 0,05$) olduğu görülmüştür. Çalışma sonunda Firmicutes göreceli bolluğu artarken ($p < 0,0001$) Bacteroidetes göreceli bolluğunun azaldığı ($p = 0.0004$) ve Firmicutes:Bacteroidetes oranında istatistiksel açıdan anlamlı bir artış meydana geldiği görülmüştür ($p = 0.001$). Çalışma sonunda *Oscilibacter*, *Blautia* ve *Akkermensia* göreceli bolluğunda artış görülürken ketojenik diyet öncesi baskın cins olan *Prevotella* göreceli bolluğunun ve *Bifidobacter* bolluğunun azaldığı görülmüştür. Bunlarla beraber *Escherichia*, *Klebsiella* ve *Listeria* gibi bazı patojenik cinslerin bolluğunda artış meydana geldiği görülmüştür. Sağlıklı bireylerde ketojenik diyet müdahalesinin mikrobiyal kompozisyonunda belirgin değişikliklere neden olarak serum zonulin ve fekal KZYA değişiklikleriyle beraber disbiyozise ve uzun dönemde sağlık problemlerine neden olabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Firmicutes:Bacteroidetes Oranı, Ketojenik Diyet, KZYA, Mikrobiyota, Zonulin

SUMMARY

Evaluation of the Effect of Ketogenic Diet on Gut Microbiota in Healthy Individuals

Diet is one of the main factors affecting the intestinal microbiota composition. Studies show that ketogenic diets are effective on weight loss. This study was conducted to evaluate the effect of ketogenic diet intervention on intestinal microbiota, biochemical parameters and faecal SCFA in healthy female individuals. This study was carried out on 15 healthy female volunteers, aged 26-46 and with a body mass index (BMI) over 20kg/m² over 6 weeks. At the end of the study, an average of 8.94±1.89% of weight loss was observed, average BMI decreased from 29.81±4.74 kg/m² to 27.12±4.23 kg/m², and all changes in anthropometric measurements were significant (p<0.05). Fasting glucose, insulin, Homa IR, HbA1C, urea, creatinine, fecal butyrate, propionate, acetate, total SCFA values (p<0.05) and beta diversity (p=0.001, p<0.05) decreased, while uric acid (p<0.05) and serum zonulin values (p=0.001; p<0.05) increased. While relative abundance of Firmicutes increased (p<0.0001), abundance of Bacteroidetes decreased (p=0.0004) and Firmicutes:Bacteroidetes ratio increased (p=0.001). Abundance of Oscilibacter, Blautia and Akkermensia increased, while abundance of Prevotella, the dominant genus before the ketogenic diet, and abundance of Bifidobacter, decreased, while abundance of some pathogenic genera such as Escherichia, Klebsiella and Listeria increased. It has been concluded that ketogenic diet intervention in healthy individuals may cause significant changes in microbial composition and serum zonulin and faecal SCFA levels, resulting in dysbiosis and long-term health problems.

Keywords: Firmicutes:Bacteroidetes Ratio, Ketogenic Diet, Microbiota, SCFA, Zonulin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Kuramsal Yaklaşımlar ve Kapsam

Bağırsak mikrobiyotası; bakteri, virüs, mantar ve protozoa gibi çok sayıda mikroorganizmadan oluşmaktadır. Bağırsak mikrobiyota kompozisyonunun obezite, astım, tip2 diyabet ve arteroskleroz gibi pek çok metabolik hastalıkla yakından ilişkili olduğu gösterilirken, yapılan araştırmalar, beslenmenin bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu etkileyen faktörler arasındaki rolünün büyük ve değiştirilebilir olduğunu ortaya koymuştur (1).

Beslenme şeklinin bağırsak mikrobiyotası üzerine etkisini araştıran çalışmalarda batı tarzı diyet, glütensiz diyet, akdeniz diyeti gibi diyetler sıklıkla incelenmektedir. Hayvansal protein ve yağ içeriği yüksek olan, lif içeriği düşük olan batı tarzı diyetin mikrobiyotada toplam bakteri ve *bifidobacterium* sayılarında düşüş meydana getirdiği (2). Akdeniz diyetinin ise yağ asit örüntüsü, polifenol ve yüksek lif içeriğiyle mikrobiyotayı değiştirerek obeziteyi ve lipit profilini iyileştirdiği ve inflamasyonu azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (3, 4).

”Ketojenik Diyet”, genel anlamda <50 g/gün karbonhidrattan daha az karbonhidrat içeren yüksek yağlı diyetleri kapsamaktadır (5). Ketojenik diyet uzun yıllardan beri epilepsi ve nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır bu bağlamda Batı tarzı ve Akdeniz diyetinin mikrobiyota üzerinde meydana getirdiği değişiklikler geniş alanda incelenirken ketojenik diyet-mikrobiyota ilişkisini içeren çalışmalar sıklıkla ketojenik diyetin teropatik amaçla uygulandığı epilepsi ve nörodejeneratif hastalar üzerinde gerçekleştirilmiştir (6-8).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda ketojenik diyetlerin ağırlık kaybı üzerinde etkili olduğuna dair güçlü destekleyici kanıtlar bulunmaktadır (9) (10). Ketojenik diyetlerin ağırlık kaybının yanında LDL kolesterolü ve karaciğerde total kolesterol yapımını azaltarak kardiyovasküler risk faktörünü azalttığı ve düşük karbonhidrat alımına bağlı olarak dolaşımdaki insülin seviyesinin azalmasını sağlayarak insülin direnci ve tip2 diyabet tedavisinde etkili olduğunu kanıtlayan çalışmalar mevcuttur (10) (11). Bu etkilerinden dolayı ketojenik diyetin obezite tedavisinde kullanımı oldukça yaygınlaşmıştır; mikrobiyota kompozisyonunun sağlık üzerine etkisi ve diyet mikrobiyota ilişkisi göz önünde bulundurulduğunda sağlıklı bireylerde ketojenik diyetin mikrobiyota üzerindeki etkisini değerlendiren çalışma çok sınırlıdır (12).

1.2. Amaç ve Hipotez

Bu çalışma, sağlıklı kadın bireylerde 6 hafta boyunca ketojenik diyet uygulamasının bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amacıyla planlanmıştır. Bu doğrultuda, çalışmaya katılan bireylerin ketojenik diyet müdahalesi sonrasında:

- Mikrobiyotalarında meydana gelen değişim
- Fekal kısa zincirli yağ asit düzeyleri
- Serum zonulin seviyeleri
- Kan lipit profili ve glisemi parametreleri sonuçlarının çalışma öncesindeki seviyeleri ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Hipotez

Çalışmanın dayandığı temel hipotezler şunlardır:

Sağlıklı bireylerde ketojenik diyet uygulaması;

- Bireylerin bağırsak mikrobiyotaları üzerinde değişikliğe neden olarak mikrobiyal çeşitliliği etkiler.
- Bireylerde lipit parametrelerini azaltır.
- Glisemik parametreleri azaltır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mikrobiyota Tanımı ve Taksonomi

İnsan vücudu içinde ve üzerinde yaşayan; bakteri, arkea, virüs ve ökaryotik mikroorganizmalar olmak üzere mikroorganizmaların tamamı mikrobiyota olarak tanımlanmaktadır. Bir insanda yaklaşık 10^{13} somatik hücre bulunurken insan vücudu üzerine yaşayan mikrobiyota toplamı insan vücut hücrelerinin yaklaşık 10 katıdır (10^{14}) (13).

Mikrobiyom terimi ise ilk defa 2001 yılında Joshua Lederberg tarafından kullanılmıştır ve kelime anlamı olarak; o zamana kadar sağlık ve hastalık durumunun belirleyicisi olduğu varsayılmamış olan vücudumuzu paylaştığımız tüm komensal, simbiyotik ve patojenik mikroorganizmaların ekolojik topluluğu olarak ifade edilmiştir (14). Diğer bir deyişle mikrobiyom, vücudumuzda yaşayan tüm mikroorganizmalar ve onların taşıdığı genetik materyali ifade etmektedir (15).

İnsan genetik ve fizyolojik çeşitliliğinin sınırlarını anlamak için; mikrobiyom ve mikroorganizmaların dağılımını, toplam mikroorganizma değişimini etkileyen faktörleri, sağlık ya da hastalık durumuyla nedensel ilişkisi olduğu düşünülen mikroorganizmaların belirlenmesi amacıyla “insan mikrobiyom projesi” başlatılmıştır (16). İnsan mikrobiyom projesi Amerika’da başlayan Avrupa ve Asya’yı da içeren çoklu projelerden oluşan disiplinler arası bir çalışmadır.

İnsan genom projesi tamamlanmadan önce bazı araştırmacılar bir insanda yaklaşık 100.000 gen olacağını tahmin ediyorlardı. Fakat protein kodlayan insan genomunun yaklaşık 20.000 genden oluştuğu sonucu ortaya çıktı. İnsanı neyin oluşturduğu çerçevesi genişletildiğinde ise insanın kendi genomu ve vücudunda yaşayan mikroorganizmaların genomu ile beraber düşünölmeye başlandı ve böylece insanı oluşturan toplam genom için 100.000 tahmininin bile az olduğu görölmüştür (17).

Mikrobiyotada bilinen 1000 farklı bakteri türü bulunurken, bu bakterilerin taşıdığı genom sayısı insan genomunun yaklaşık 150 katı olduğu görölmüştür (18). Bu bakterilerin kapladığı alan ise iki tenis kortu büyüklüğündedir. Bakterilerin sayıları, kapladıkları alan ve genom rakamları göz önünde bulundurulduğunda mikrobiyotanın sanal bir organ olduğu, genetik yapısı ve metabolizmasının insan vücudunda bulunan pek çok organdan daha büyük olduğu görölmektedir (19).

Mikrobiyotanın; enerji hasatı ve depolanması, sindirilmeyen karbonhidratların fermantasyonu gibi metabolik fonksiyonlarıyla beraber daha da önemlisi immün hücrelerin olgunlaşmasını sağlayacak sinyallerle immün fonksiyonların gelişimini sağlamak gibi insan sağlığı üzerinde majör rolleri vardır (17). Bu şekilde insan metabolizması da insanın kendi metabolizması ve mikrobiyal metabolizmanın karışımı olarak düşünölmekte ve insanın bir supra-organizma olduğu gerçeği ortaya çıkmaktadır (16).

Mikrobiyom çeşitliliği ile ilgili çalışmalar ilk olarak 1680'li yıllarda Antonie Van Leewenhoek ile başlamıştır. Van Leewenhoek, oral ve fekal mikrobiyotayı karşılaştırmış ve bu iki habitat arasında mikroorganizmalar açısından keskin farklılıklar olduğunu ve her iki bölgede de sağlık ve hastalık durumunda mikroorganizmaların değiştiğini göstermiştir (20).

Kolon mikrobiyotası üzerine yapılan bir çalışmada ise alınan örnekler bölgeler arası ve bireyler arasında farklılık gösterirken, bu çalışmada bir bireyin kendi kolonunun farklı bölümlerinden alınan örnekler arası farklılıkların, farklı bireylerin aynı kolon bölgesinden alınan örnekler arası farklılıktan daha fazla olduğu gösterilmiştir (21).

Metagenomik çalışmalar kişiler arasında yoğun mikrobiyota değişkenliği olmasına rağmen mikrobiyomda ortak paylaşılan özelliklere sahip bir mikrobiyotanın var olduğunu göstermiştir (22). Bu ortak mikrobiyota “kor mikrobiyota” olarak adlandırılırken, Dünya’nın neresinde olursa olsun tüm insanlarda ortak olarak var olduğu, bağırsak mikrobiyotasının yaklaşık %50’sini oluşturduğu, geri kalan mikrobiyotanın ise genetik özellikler ve yaşanan çevre, kültürel özellikler, diyet şekli, antibiyotik kullanımı, gıda katkı maddelerine maruz kalma gibi çevresel etkenler tarafından şekillendiği bildirilmiştir (23).

Filogenetik çalışmalarla mikrobiyota çeşitliliği araştırıldığında ise; dört ana filum olan *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* ve *Actinobacteria*’nın mikrobiyotada baskın filumlar olarak yer aldığı; *Verrucomicrobia*, *Synergistetes*, *Planctomycetes*, *Tenericutes* ve *Deinococcus-Thermus* filumlarına ait türlerin de yaygın olarak var olduğu gösterilmiştir (24). Mikrobiyotada var olduğu bilinen 70 filum içerisinde en baskın olan filumlar ise, gram pozitif *Firmucutes* ve gram negatif *Bacteroidetes* olarak gösterilmiştir (21) (25) (26) (17).

Cins seviyesinde ise; *Escherichia*, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Klebsiella*, *Lactobacillus* ve *Proteus* gibi cinslere rastlanırken; daha çok baskın olarak görülen cinslerin *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* ve *Ruminococcus* cinsleri olduğu ileri sürülmüştür (27).

2.2. İntestinal Mikrobiyotanın Oluşumu ve Gelişimi

2.2.1. Fetüste mikrobiyota gelişimi

Fetal dönemde intestinal mikrobiyotanın steril olup olmadığı tartışmalıdır. Aagard ve diğerleri 2014 yılında plesentanın mikrobiyom içerdiğini ileri sürene kadar, fetüsün steril bir ortamda olduğu ve ilk karşılaşmanın doğumla beraber olduğu düşünülüyordu. Devam eden çalışmalar, bakterilerin plasenta, amniyotik sıvı gibi fetal bileşenlerde kolonize olduğunu ve aslında mikrobiyotanın doğumdan önce oluştuğunu göstermiştir (28).

Fetal çevrede bulunan bakterilerden şu ana kadar belirlenenlerinin düşük yoğunlukta olduğu fakat çeşitlilik olarak incelendiğinde *Fusobacterium* ve *Bacteroides* suşları gibi oral ve intestinal mikrobiyota ile ilişkili olan pek çok farklı tür içerdiği görülmüştür; bu bakterilere mekonyumda da rastlanılmış ve bu düşünce desteklenmiştir (29). Çalışmaların büyük çoğunluğunda plasentada bulunan filumların oral mikrobiyota ile yakından benzerlik gösterdiği gösterilmiştir (28, 30).

2.2.2. Yeni doğanda mikrobiyota gelişimi

Doğumun ardından, yaşamın ilk birkaç günü içinde infantın bakterilere maruz kalma hızı artmaya başlamakta ve daha sonraki dönemlerde ek besinlere başlama süreci ile birlikte intestinal mikrobiyota hızlı bir şekilde gelişmeye devam etmektedir (31, 32).

Doğum şekli, anne sütü ile beslenme, antibiyotik kullanımı gibi pek çok faktör mikrobiyotayı etkilemektedir (33). Yaşamın ilk günlerinde oluşan mikrobiyota üzerinde ilk etki eden faktör doğum şeklidir.

Doğum şekline göre, infantın ilk bulunduğu ortamdaki çevresel mikroorganizmalar ilk mikrobiyota için belirleyici olmaktadır. Vajinal doğumda vajinal bölgede baskın olan *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Escherichia/Shigella* ve *Parabacteroides*'e ait türler, Sezeryan doğum şeklinde ise, *Enterobacter hormaechei*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Enterococcus faecalis* ve *Streptococcus australis* gibi maternal deride baskın olan türlerin infantın ilk mikrobiyotasını oluşturduğu gösterilmiştir (34). Sezeryan doğumda *Bifidobacteria* oranında vajinal doğuma göre düşüş olduğu tespit edilmiştir (35).

Mikrobiyota gelişiminin erken dönemlerinde etkili olan diğer bir faktör ise anne sütü ile beslenmedir. Anne sütü mikrobiyotası ile ilgili yapılan çalışmalar sonucunda anne sütünün kendisine ait bir mikrobiyota içeriğinin olduğu ve bu içeriğin doğum şekli ve gestasyon haftasına göre farklılıklar içerdiği gösterilmiştir (36). Anne sütü ile beslenen bebeğin mikrobiyotası için en önemli özelliklerden biri de anne sütünde bulunan prebiyotik olan oligosakkaritlerdir (37).

Anne sütü ile beslenene bebeklerin mikrobiyota içeriğinde kısa süre içerisinde *Bifidobacterium* açısından baskın hale geldiği, prebiyotik takviyesi içermeyen formüle mama ile beslenen bebeklerin mikrobiyota içeriğinin ise anne sütü ile beslenenlerden çok daha farklı olduğu gösterilmiştir (38, 39).

Anne sütü ile beslenen infantlarda *Bifidobakteria* dominant iken, formullarla beslenen infatlarda *Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, *Bacteroides fragilis* ve *Lactobacilli* türleri sayıca fazla bulunmuştur (31).

2.2.3. Çocukluk çağı ve yetişkinliğe geçişte mikrobiyota olgunlaşması

Katı beslenmeye geçişle beraber diyetteki değişikliklerden etkilenen mikrobiyotada yeni suşların gelişimi artırmaktadır (40) ve yaşamın 3 ila 5 yılının sonunda olgun hale gelerek yetişkin metabolizması ile benzer şekilde stabil hale gelmektedir (41). Oluşan bu stabil mikrobiyota; patojene maruz kalma, antibiyotik kullanımı, diyet ve yaşam tarzı değişikliği gibi faktörlerle değişime uğrayabilmektedir (42, 43).

Erişkin dönemde ise intestinal mikrobiyota son şeklini almıştır ve bu dönemde intestinal mikrobiyotanın yaklaşık %95'ini Firmicutes ve Bacteroidetes'ler oluşturmaktadır ve bağırsak mikrobiyota kompozisyonunun değişiminde çeşitliliğin % 57'sinin diyet değişimi ile ilişkili olduğu ve sadece % 12'lik kısmının genetik farklılık ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (44).

2.3. İntestinal Mikrobiyotanın Metabolizması ve İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri

Bağırsak mikrobiyotası ve insan sağlığı arasında simbiyotik bir ilişki bulunmaktadır. Konakçı bakterilere uygun bir çevre ve besin sağlarken mikrobiyotanın da konakçı sağlığı üzerinde enerji hasatı ve depolanması,

sindirilemeyen karbonhidratların fermente edilmesi (17) immün fonksiyonların gelişimi (45) ve bazı vitaminlerin sentezi gibi etkileri vardır (46).

Komensal bakteriler konakçı için; K vitamini, folat, biyotin, B2 ve B12 vitamini gibi B grubu vitaminlerinin üretimine katkıda bulunmanın yanı sıra karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında da rol oynamaktadırlar (46) (47) (48). Komensal bakteriler karbonhidratları karbondioksit, hidrojen, metan ve KZYA'lerine fermente ederler kısa zincirli yağ asitlerinin bir kısmı konakçı tarafından emilir ve enerjisine katkıda bulunur (49). Komensal bakteriler ayrıca flavonoidler gibi bazı bitki kaynaklı maddelerin de dönüştürülmesinde yer almaktadır (50) ve insan mikrobiyotası karaciğer ve böbrek gibi organların metabolik profilini modüle ederek konakçının metabolizmasını sistemik olarak da etkilemektedir (51).

Komensal bakterilerin yanı sıra probiyotik bakteriler de biyoaktif peptitler ve gama amino bütirik asit (GABA) ve serbest amino asitlerin ve diğer besleyici bileşiklerin ve metabolitlerin konsantrasyonunu artırarak fonksiyonel besinlerin bazı biyojenik bileşiklerin üretimi yoluyla konakçı enerji metabolizmasında rol oynamaktadır (52).

2.3.1 KZYA'lerinin konakçı üzerindeki fizyolojik etkileri

Kısa zincirli yağ asitleri, sindirilemeyen karbonhidratların bağırsak mikrobiyomu tarafından kalın bağırsakta sakkarolitik fermantasyonu sonucu oluşan ana ürünlerdir. Bu ürünlerden asetat, propiyonat ve bütirat insan vücudunda en bol bulunan KZYA'leridir ve bağırsak sağlığı ve insan sağlığı üzerinde temel rolleri vardır (53). Sağlıklı bir kişinin bağırsak mikrobiyotasında günde 50–100 mmol·L⁻¹ kısa zincirli yağ asitleri üretmektedir (54). Fermantasyon sonucu oluşan kısa zincirli yağ asitleri

kolondan hızlıca emilir ve bağırsak hareketliliği, immün sistem modülasyonu, glukoz homeostasisi ve enerji hasatı gibi pek çok role sahiptir (55) (56).

KZYA'leri bağırsak bariyerinin devamlılığını sağlayarak, patojenik bakterilerin ve LPS gibi pro-inflamatuar potansiyele sahip bakteriyel bileşiklerin bağırsak boyunca translokasyonunu önlemede özel bir yere sahiptir. Bu üç metabolit arasında bütirat sıkı bağlantı proteinlerinin salınımını düzenlemede anahtar bir rol oynayarak bağırsak bariyer fonksiyonunun devamlılığını sağlar (57). Asetat portal ven yoluyla diğer dokular tarafından kullanılırken, propiyonat daha çok karaciğer tarafından kullanılır; her ikisi de kolon epitel hücreleri için çok düşük miktarda kullanılır, kolon epitel hücreleri enerji kaynağının büyük bir kısmı bütirat tarafından sağlanır.

Bütirat normal kolon epitel hücrelerinin poliferasyonunu stimule ederken, kolon kanseri ve kolite karşı koruyucu rol oynamak, immün sistemle iletişime geçerek immün modülasyonun sağlanması gibi pek çok etki sağlamaktadır. KZYA'lerinin konakçı üzerindeki fizyolojik etkileri Tablo 2.1'de özetlenmiştir (58).

Tablo 2.1. KZYA' lerinin Fizyolojik Etkilerine Genel Bakış (58)

KZYA	Fizyolojik Etkisi
Asetat	<p>Portal damara erişir ve farklı dokularda metabolize olur</p> <p>İntestinal Etkileri</p> <p>Kolon epitelial hücreleri için minör bir enerji kaynağıdır</p> <p>Kolonun pH değerini düşürür (bu da safra tuzlarının çözünebilirliğini azaltır, mineral emilimini artırır, amonyak emilimini azaltır ve patojenlerin artışıını inhibe eder)</p> <p>Anti-enflamatuvar etkisi vardır</p> <p>Kolondaki kan akışını ve oksijen alımını artırır</p> <p>Çapraz beslenen türlerce bütirat üretiminde bir ko-substrat amacıyla kullanılır</p> <p>Diğer Etkileri</p> <p>Karaciğerde kolesterol ve yağ asidi biyosentezi için bir substrattır</p> <p>Kas ve beyin dokusu için bir enerji kaynağıdır</p>
Propiyonat	<p>Portal damara erişir ve sonrasında karaciğer tarafından kullanılır</p> <p>İntestinal Etkileri</p> <p>Kolon epitelial hücreleri için minör bir enerji kaynağıdır</p> <p>Kolonun pH değerini düşürür (bu da safra tuzlarının çözünebilirliğini azaltır, mineral emilimini artırır, amonyak emilimini azaltır ve patojenlerin artışıını inhibe eder)</p> <p>Kolorektal kanser hücrelerinin proliferasyonunu önler ve apoptosisini indükler</p> <p>İmmün sistem ile etkileşime girer</p> <p>Anti-enflamatuvar etkisi vardır</p> <p>Diğer Etkileri</p> <p>Tokluk etkisini artırır</p> <p>Kandaki kolesterol seviyesini düşürür</p> <p>Karaciğerdeki lipogenezisi azaltır</p> <p>İnsülin duyarlılığını iyileştirir</p>
Bütirat	<p>Çoğunlukla kolon epitel hücreleri tarafından kullanılır, sadece küçük bir kısmı portal damara erişir</p> <p>İntestinal Etkileri</p> <p>Kolon epitelial hücrelerinin tercih ettiği enerji kaynağıdır</p> <p>Kolonun pH değerini düşürür (bu da safra tuzlarının çözünebilirliğini azaltır, mineral emilimini artırır, amonyak emilimini azaltır ve patojenlerin artışıını inhibe eder)</p> <p>Normal kolon epitel hücrelerinin proliferasyonunu uyarır</p> <p>Kolorektal kanser hücrelerinin poliferasyonunu önler ve apoptosisini indükler</p> <p>Kolon epitelial hücrelerinin gen ekspresyonunu etkiler</p> <p>Kolon kanserine ve kolite karşı koruyucu bir rolü vardır</p> <p>Musin, antimikrobiyal peptitleri ve sıkı bağ proteinleri oluşumunu uyararak bağırsak bariyerinin işlevini iyileştirir</p> <p>Anti-enflamatuvar etkisi vardır</p> <p>Sodyum ve su emilimini uyarır</p> <p>Kolondaki oksidatif stresi azaltır</p> <p>Diğer Etkileri</p> <p>Tokluk hissini artırır</p>

2.3.1.1. KZYA ve enerji hasadı

KZYA'nin %95'i kolonositlerden emilip enerji substratı olarak kullanılır. Kolonositler kendi enerjilerinin %60-70'ini KZYA oksidasyonu ile elde ederken (59). KZYA insanların günlük enerji gereksinmelerinin yaklaşık %10'unu karşılayabilmektedir (60).

Kısa zincirli yağ asitlerinin sağladığı bu ekstra enerjinin bağırsak mikrobiyotasının obezite gelişimine katkıda bulunduğu dair hipotez öne sürülmüştür. Fekal KZYA ile obezite arasında pozitif korelasyon olduğunu gösteren fare çalışmaları (61,62) bu hipotezi destekler nitelikte iken, bazı insan çalışmalarında yüksek lifli diyet sonucu oluşan KZYA leri düşük obezite insidansı ve ilişkili metabolik hastalıklarla korelasyon bulunurken (63,64) bazı çalışmalarda hafif şişman ve obezlerde normal BKİ'de olanlara göre daha yüksek fekal KZYA olduğu gösterilmiştir (65,66).

2.3.1.2. KZYA'lerinin konakçı enerji metabolizması üzerindeki etkisi

Enerji kaynağı olarak kullanılmasının yanı sıra konakçı enerji metabolizması arasındaki ilişkiyi daha iyi anlamak için serbest yağ asiti reseptörlerine ve KZYA yolakları ve sinyallenme yollarına odaklanılmıştır, KZYA'ler tarafından uyarılan GPR-43 ve GPR-41 reseptörlerinin GIS ve yağ dokusunda konakçı enerji homeostazını düzenlediği gösterilmiştir (67) (68).

Asetat, propiyonat ve bütirat kolonik enteroendokrin L hücreleri, adipositler ve immün hücreler tarafında salınımı sağlanan G-protein bağı reseptör ligandı GPR-43 (FFAR-2) ve GPR-41 (FFAR-3) aktivasyonu ile sinyallenme etkisinde bulunurlar (69). GPR-41'in KZYA ile aktivasyonun sağlanması ile adipoz dokudan Leptin (70), enteroendokrin L hücrelerinden ise PYY salgılanır (71). Bu iki hormon da iştah düşürücü hormonlardır (72).

Asetat ve propiyonatın enteroendokrin L hücreleri tarafında salgılanan GLP-1'in salınımını artırdığı, GLP-1'in Pankreas beta hücrelerinde insülin salınımını düzenleyerek insülin duyarlılığını artırarak doyunluğun sağlanmasına katkıda bulunmaktadır. GPR-41 ve GPR-43'in enerji düzenleyici etkileri mikrobiyotaya bağı olarak gerçekleşmektedir. İntestinal mikrobiyotanın enerji metabolizması üzerindeki anahtar mekanizmalarından birisi ise konakçının yağ dokusu artışı üzerinde düzenleyici bir faktör olarak rol alabileceğidir (73).

İntestinal mikrobiyota; bağırsaktan, karaciğerden ve yağ dokusundan salınan bir çeşit glikoprotein olan ANGPTL-4'ün dolaşımdaki seviyesini etkilemektedir (74). ANGPTL-4, lipoprotein lipaz inhibitörü ve trigliserid metabolizması düzenleyicisidir (75). KZYA'lerinden propiyonat intestinal hücrelerde ANGPTL-4 oluşumunu modüle ederek yağ deposu üzerinde etkili olmaktadır (76).

2.3.2. İntestinal mikrobiyotanın safra asit metabolizmasındaki rolü

İntestinal mikrobiyotanın önemli bir metabolik işlevi yağ absorpsiyonu aşamasında ortaya çıkmaktadır. Birincil safra asitleri kenodeoksikolik asit ve kolik asit karaciğerde sentezlendikten sonra glisin ve taurin ile konjuge edilir ve safraya aktarılır. Safraya aktarılan safra asitleri bağırsak mikrobiyotası tarafından dekonjuge ve dehidrolize edilerek ikincil safra asitleri olan litokolik asit ve deoksikolik asiti oluşturur. Sekonder safra asitleri illeumdan daha az emilme etkisine sahiptir. Bu değişiklikler mikrobiyotanın özellikleriyle orantılıdır (77) (78).

Safra asitleri özellikle FXR ve TGR-5 reseptörleri üzerinden önemli metabolik süreçlerde aktif rol oynarlar (79). Mikrobiyota ile metabolize olan ikincil safra asitleri TGR-5 reseptör grubuna birincil safra asitlerden daha yüksek bir afinite ile bağlanırlar (80). İntestinal L hücrelerindeki TGR-5 reseptörünün uyarılması ise, inkretin peptitlerden GLP-1 salınımını artırarak insülin salınımını uyarırken glukagon salınımını baskılayarak glukoz homesotasisi üzerinde etkili olmaktadır (81).

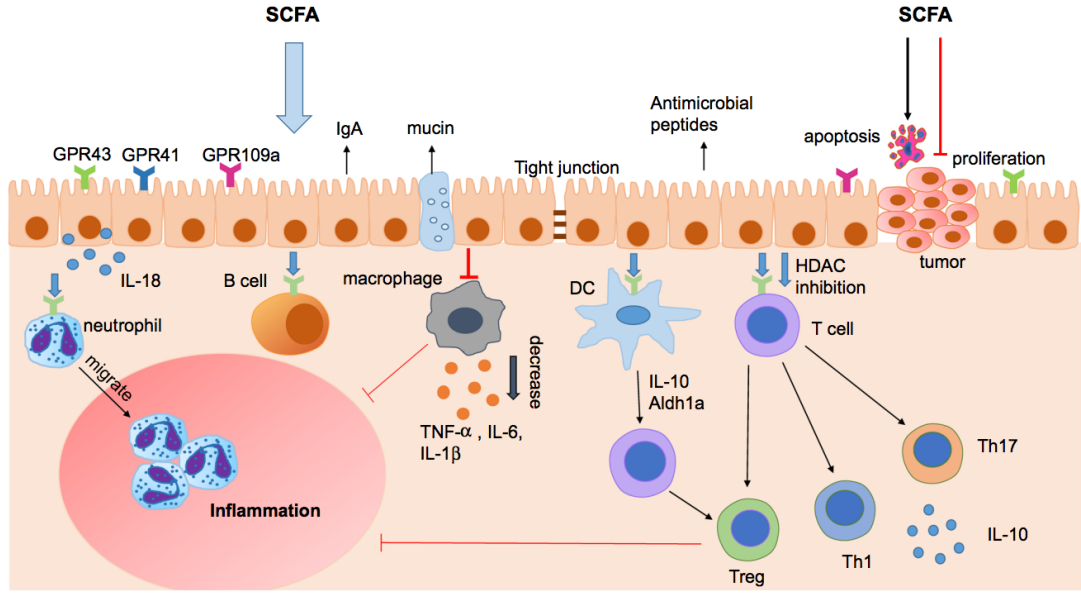
2.3.3. İntestinal mikrobiyota ve immünite

İntestinal mikrobiyota, yabancı patojenlerle yarışa girerek bu patojenlere karşı fiziksel bariyer görevi görerek ve antimikrobiyal maddelerin üretimini sağlayarak (82) intestinal mukozanın ve konakçının immün sisteminin gelişiminde esas role sahiptir (83) Bağırsaklarda kolonize olmuş olan bakteriler humoral ve hücrel mukozal immün sistemi uyararak immün sistemde yer alırlar (84).

Sakkarolitik fermantasyon sonucu oluşan KZYA'nin bağırsak epitel hücreleri tarafından antimikrobiyal peptitlerin ekspresyonunu artırarak epitel bazlı immün savunma işlevlerini iyileştirdiği (85), hemen hemen her tür bağışıklık hücresinin fonksiyonlarını düzenlediği, gen ekspresyonu, farklılaşmayı, kemotaksiyi, poliferasyonu ve apoptozu değiştirdiği bulunmuştur (86).

Mikrobiyota kaynaklı uyarılar, immün sistemin çeşitli özellikleri ile birlikte intestinal bariyer oluşturarak organizmayı fırsatçı patojenlere karşı korumaktadır. Bu koruyucu etki, kommensal bakterilerin etkisiz hale gelmesini önlemektedir. Bariyer sistemi; mukus salgısı, salgısal IgA, intestinal epitel hücrelerinden üretilen antimikrobiyal peptitler olup, patojen mikroorganizmaları etkisiz hale getirmektedir (87).

Spesifik komensal bakterilerin kolonizasyonuna cevap olarak uyarılan IgA mukozal yüzeyleri korumak ve host-mikrobiota mutualizmine katkıda bulunarak mukozal immünitede temel rol oynar (83). İntestinal mikrobiyotanın canlılığı, çoğalması, farklılaşmasının yanı sıra epitelyal geçirgenlik (bariyer görevi) ve sitokin üretimi gibi önemli fonksiyonları da bulunmaktadır (88).



Şekil 2.1. İntestinal İmmüitenin KZYA Regülasyonu (86).

Bariyerin bozulması, kronik inflamasyona ve immün fonksiyonların bozulmasına yol açarak bazı hastalıklara neden olmaktadır (89). Bu bozulma sonucu bağırsak lümenine geçen kommensal mikroorganizmalar, patojen mikroorganizmalar ve besin maddeleri, enterik immün sistemle karşılaşarak immünolojik fonksiyonların başlatılmasında rol almaktadır. Bu nedenle bağırsak mikrobiyotası konakçının immün gelişimi ve cevabında kritik rol oynamakta ve konakçının yabancı antijenlere karşı toleransını da belirlemektedir (87) (90).

2.4. Mikrobiyota ile İlişkili Hastalıklar

2.4.1. Disbiyozis ve metabolik endotoksinemi

Mikrobiyom bileşimindeki bakterilerin sayı ve çeşitliliğın değişmesi sonucu mikrobiyotadaki dengenin bozulması ile çeşitli hastalıkların gelişmesi durumu “disbiyozis” olarak tanımlanmaktadır (91), bireylere özel çeşitlilikten dolayı sağlıklı bir mikrobiyomun tam olarak karakteristik bileşimini tanımlamak ise zordur (92).

Disbiyozise neden olan faktörler arasında farklı bakteriyel türler arasındaki ilişki, antibiyotik kullanımı, yaş alma, diyet değişiklikleri, genetik özellikler, strese maruziyet, radyasyon ve kemoterapi, immün sistem yanıtları gelmektedir (93-95).

Mikrobiyota kompozisyonundaki değişikliklerle beraber ortaya çıkan disbiyozis durumu intestinal bariyerinin geçirgenliğinin artmasına neden olarak bakteriyel endotoksinlerin ve makrobesin öğelerinin emilimini arttırmaktır. Emilimle birlikte endotoksin olan LPS'nin dolaşımdaki miktarının artması metabolik endotoksemi olarak adlandırılır ve bağırsak mikrobiyota bileşimindeki olumsuz değişiklikler nedeniyle ortaya çıktığı varsayılır (96).

Disbiyozis olduğu durumda artmış bağırsak geçirgenliği, obezite, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık, metabolik sendrom, inflamatuvar bağırsak hastalığı, depresyon, kanser gibi hastalıkların gelişmesine zemin hazırlamaktadır (89, 97).

2.4.2. Mikrobiyota ile ilişkili metabolik hastalıklar

2.4.2.1. Obezite

Obezitenin bağırsak mikrobiyota çeşitliliği ve bileşimindeki değişikliklerle ilişkili olduğu, bağırsak bariyerindeki değişikliklerin metabolik endotoksemi başlangıcı, inflamasyon, obezite ve Tip 2 DM ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (55, 98).

Diyetin mikrobiyota üzerindeki etkisinin incelendiği fareler üzerinde yapılan çalışmalarda obez bireylerde *Firmicutes*'lerin arttığı ve *Bacteroidetes*'lerin azaldığını işaret etmektedir. (99- 101). Bunun yanında genetik olarak obez olan farelerde zayıf farelerle karşılaştırıldığında *Firmicutes* türlerinin *Bacteroidetes*'e göre daha yoğunlukta olduğu gözlenirken bu durumun diyetten bağımsız olarak vücut ağırlığının mikrobiyota modifikasyonunda rolü olduğunu gösterdiği bildirilmiştir (102).

İnsan çalışmalarında obezitede mikrobiyota ile ilişkili farklı sonuçlara sahip çalışmalar olmakla beraber, çoğunlukla *Firmicutes* oranının arttığı, *Bacteroidetes* oranının azaldığı (90, 102, 103) ve yüksek *Firmicutes*:*Bacteroidetes* oranı görüldüğü bildirilmiştir (104, 105).

LPS bir enflamasyon reseptörü olan Toll-like reseptör 4 üzerinden insülin sinyal yolağını aktifleyerek İnsülin sekresyonu baskılayarak, pankreas-duodenum homeobox-1 (PDX-1) mRNA'yı azaltarak insülin direnci oluşmasını sağlamaktadır (106). Anormal bağırsak mikrobiyotasının intestinal bariyer geçirgenliğinin artmasına neden

olarak ya da öne sürülen diğer bir mekanizma olan yüksek yağlı diyet sonucu artmış LPS emilimi ile konakçının sistemik LPS maruziyetine duyarlı hale gelmesinin kronik düşük dereceli bir inflamasyonu tetikleyebileceği bildirilmiştir (107).

İntestinal Mikrobiyotanın Diyabet ve Obezite ile İlişkili diğer mekanizmalardan birisi ise inkretin hormonlar aracılığıyla gerçekleşmektedir. Mikrobiyotanın metabolik ürünleri olan KZYA'lerinin ligandları tarafından aktive edilen FFAR2 ve FFAR3 reseptörleri inkretin hormonlardan PPY ve GLP-1 salgılanmasını kolaylaştırmaktadır (108).

FFAR2'in uyarılması ile salınımı düzenlenen GLP-1'in öğünlerden sonra, kan dolaşımına salınarak GLP-1R reseptörü aracılığıyla, glukoz bağımlı insülin salınımını ve pankreas beta hücrelerinde insülin biyosentezini stimüle ederek, glukagon salınımını baskılayarak, gastrik boşalmayı inhibe ederek ve besin alımının azalmasını sağlayarak insülin direnci ve obezite gelişiminde rol oynadığı ileri sürülmektedir (109).

FFAR3'ün salınımını düzenlediği Peptid YY (PYY), dolaşıma yemeklere ve lümendeki yağ varlığına cevaben distal intestinal L hücreleri tarafından salgınır ve öğün sonrası gıda alımını azaltır. Obez kişilerin obez olmayan kişilere göre test öğünü sonrası daha düşük PYY düzeyine sahip olduğu bildirilmiştir (110).

Mikrobiyota ve obezite arasında ileri sürülen başka bir mekanizma ise enerji hasatı hipotezidir; sindirilmemiş dirençli nişasta ve lifin mikrobiyota tarafından sindirilmesi ile ortaya çıkan KZYA'lerinin sağladığı ek enerjinin de obezite gelişimine neden olabileceği ileri sürülmektedir (65).

2.4.2.2. Diyabet

Safra asitlerinin yağ sindirimi üzerindeki etkileri bilinmekle beraber son zamanlarda yapılan çalışmalarda hormon benzeri etkiler gösterdiği saptanarak özellikle insülin direnci ve diyabet gelişimine katkıları olduğu gösterilmiştir. Obezite diyabet riskini arttırdığı gibi, diyabetik kişilerin mikrobiyotasında da obeziteye benzer değişiklikler saptanmıştır. Tip 2 diyabetiklerde yapılan metagenomik çalışmalarda butirat üreten bakterilerde (*Roseburia intestinalis* ve *Faecalibacterium prausnitzii*) azalma ve *Proteobacteri*, *Lactobacillus gasseri* ve *Streptococcus mutans*'ta artış saptanmıştır. Bacteroidetes:Firmicutes ve *Bacteroides-Prevotella*, *C. coccoides*: *E. rectalis* oranları plazma glukoz düzeyleri ile anlamlı ilişki göstermektedir (111).

Butirat, diyabet patofizyolojisinde anahtar rol oynar. Histon deasetilaz inhibitörleri; beta hücrelerinin farklılaşmasını, proliferasyonunu ve işlevlerini olumlu yönde etkilemekte, butirat da tıpkı histon deasetilaz inhibitörü gibi davranarak gen ekspresyonu ve epigenetik modülasyona katkıda bulunmaktadır. Butirat; doğrudan veya dolaylı yollarla sinyal yollarının indüklenmesi sonucunda insülin transkripsiyon ve translasyonunu artırmakta, beta hücre apoptozunu önlemekte, beta hücre farklılaşması, gelişimi ve işlevlerini iyileştirmekte, karaciğerde glukoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek (indirekt glukoz üretimi üzerinden) glisemik kontrole olumlu etki yapmaktadır (112).

2.4.2.3. Kardiyovasküler hastalıklar

Araştırmalar bağırsak mikrobiyotasının metabolik hastalık gelişimi üzerindeki potansiyel rolü ile ilgili özellikle kardiyovasküler hastalıklar üzerine de odaklanmaktadır (113).

Patofizyolojik olarak iç içe geçmiş kardiyometabolik hastalıkların ortak etyopatogenezinin mikrobiyota disbiyozisi sonucu oluşan endotoksemi ve bazal enflamasyon olduğu düşünülebilmektedir (114). Bağırsak mikrobiyotası kompozisyonunun hem arteroskleroz hem de arter sertliği markırları ile ilişkili olduğu gösterilirken (115) komensal organizmaların metabolitleri olan indol ve fenil türevi biyoaktif metabolitlerine bağlı olabileceği de öne sürülmektedir (116).

Enterobacteriaceae ve *Streptococcus* suşlarının göreceli bolluğunun olduğu bağırsak mikrobiyotası ile arterosklerotik kardiyovasküler hastalıkla da ilişkili bulunmuştur (ACVD). Buna ilave olarak da TMA liyaz genini kodlayabilen bakterilerle ACVD arasında ilişki gösterilmiştir (117).

Diyette bulunan kolin ve fosfotidilkolinin ve kırmızı ette yüksek oranda bulunan L-karnitinin mikrobiyota tarafından metabolize olması sonucu trimetilamin (TMA) oluşur. Trimetilamin karaciğerde TMAO'ya dönüşür. Plazma TMAO seviyesi arttıkça majör kardiyovasküler olay riskinin arttığı gösterilmiştir (118, 119).

2.5. Diyet ve Mikrobiyota İlişkisi

Genetik, doğum şekli, fiziksel çevre, yaş, stres gibi faktörler mikrobiyotayı etkilerken, diyet tek başına bakteriyel kompozisyon ve fonksiyonunu düzenleyen en etkili değişkenlerden biridir (120). Çevresel etkenlerin mikrobiyota üzerindeki etkisini araştırma amacıyla popülasyonlar üzerinde yapılan pek çok çalışma diyetin mikrobiyota üzerindeki bu etkisini kanıtlar niteliktedir (121, 122). Diyet değişikliğine yanıt olarak 24 saatte mikrobiyotada değişim gözlenmeye başlarken (123) düzenli diyet alışkanlıkları ile stabil bir mikrobiyotaya ulaşıldığı gösterilmiştir (2).

Uzun dönem beslenme şeklinin mikrobiyotayı üzerinde etkili olduğu ve baskın olan bakteri cinslerini belirlediği Wu ve diğerleri tarafından gösterilmiştir. Uzun dönem beslenme sonucu ortaya çıkan baskın olan cinsler *Bacteroides*, *Prevotella* ve *Ruminococcus* olarak üç enterotipe ayrılmıştır. Wu ve diğerleri hayvansal protein ve yağdan zengin beslenenlerin *Bacteroides* tip, kompleks karbonhidratlardan zengin beslenenlerin *Prevotella* enterotip olarak tanımlamış, beslenme müdahalesi ile mikrobiyotada değişikliğin 24 saatte başladığını ancak kısa süreli beslenme değişikliğinin enterotip düzeyinde bir etki meydana getirmediğini göstermişlerdir (2). David ve diğerleri ise kısa süreli beslenme değişikliğinin mikrobiyal topluluğun yapısında ve mikrobiyal gen ekspresyonunda değişiklik meydana getirdiğini göstermiştir (123).

Diyet ve mikrobiyota ile ilgili insanlarla yapılan ilk gözlemsel çalışmalarda farklı bölgelerde yaşayan insanların mikrobiyotalarının da farklı olduğu gösterilmiştir ve bu değişikliği etkileyen temel unsurlardan birinin beslenme şekli olduğu ifade edilmiştir (124- 126). Literatürde diyetin ve mikrobiyota ilişkisi temel olarak; farklı beslenme modellerinin mikrobiyotaya etkisi ve diyet bileşenlerinin mikrobiyotaya etkisi alt başlıkları altında araştırılmaktadır.

2.5.1. Farklı beslenme modellerinin mikrobiyota üzerindeki etkileri

Farklı beslenme modellerinin mikrobiyota üzerinde meydana getirdiği değişiklikleri araştıran pek çok çalışmada batı tarzı diyet, glütensiz diyet, ketojenik diyet, vejetaryen beslenme ve Akdeniz diyetinin mikrobiyota üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

2.5.1.1. Batı tarzı beslenme

Batı tarzı diyet; yüksek miktarda yağ, hayvansal protein, şeker, tuz içeren işlenmiş ve hazır gıdaların tüketiminde sıklık olan ancak posa, tam tahıl, meyve ve sebze miktarı yetersiz olan bir diyet modelidir (127). Bu beslenme şeklinin benimsendiği toplumlar Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa Birliği ülkeleridir. Yapılan pek çok çalışmada batı tarzı diyetin toplam bakteri sayısını düşürdüğü ve yararlı bakterilerden *Bifidobacter* ve *Eubacterium* türlerinde azalma meydana getirdiği gösterilmiştir (2) (128, 129). Batı tarzı diyet ile beslenen kişilerde lif alımının yetersiz olması, doymuş yağ ve rafine şeker tüketim miktarının yüksek olması nedeni ile bakteriyel çeşitliliğin daha az olduğu, filum düzeyinde bitkisel kaynaklı beslenenlere göre *Firmicutes* ve *Proteobacteria* bolluğunun daha fazla, *Bacteroidetes* ve *Actinobacteria* bolluğunun daha az olduğu görülmüştür (124).

Batı tarzı diyetle beslenenlerde fekal KZYA daha az olduğu ve cins düzeyinde *Escherichia* ve *Salmonella* gibi patojen mikroorganizmaların bitkisel kaynaklı beslenenlere göre daha fazla olduğu (124). Batı tarzı diyetin safra asitlerine dirençli mikroorganizmaların (*Alistipes*, *Bilophila* ve *Bacteroides*) artışının sağladığı ve diyetel polisakkaritleri metabolize eden bazı *Firmicutes* (*Roseburia*, *Eubacterium*

rectale ve *Ruminococcus bromii*) türlerinin azalmasına neden olduğu gösterilmiştir (123).

Batı tarzı diyet ve mikrobiyota üzerinde yapılan çalışmalarda; batı tarzı diyetin mikrobiyotada kısa zincirli yağ asit üretimini sağlayan bakteri türlerinin azalmasına ve sekonder safra asitlerinin artışına neden olarak, toplam bakteriyel çeşitliliğin azaltarak mikrobiyotayı disbiyozis gelişme yönünde etkilediği gösterilmiştir (123) (130, 131).

2.5.1.2.Vejetaryen diyeti

Uzunlamasına yapılan deneysel çalışmalarda vejetaryenlerin kardiyovasküler hastalıklar ve kanser mortalitesinin daha az olduğu gösterilmiştir (132, 133). Vejetaryenlerin daha düşük hastalık riskine sahip olmasının nedenleri araştırıldığında ilk olarak batı tarzı diyete göre diyet özelliklerinin farklılıkları dikkati çekmiştir (134).

Batı tarzı diyetle karşılaştırıldığında vejetaryen diyetle daha fazla diyet lifi, fitokimyasal, potasyum, magnezyum, askorbat, folat ve omega-6 yağ asitleri alımı sağlanırken, sodyum, demir ve B12 vitamininin alımlarının daha az olduğu gösterilmiştir (132). Makro ve mikro besin öğelerindeki farklar kronik hastalık risklerini doğrudan etkilerken bitkisel beslenme ve batı tarzı beslenme karşılaştırıldığında, kronik hastalıkların gelişimine neden olan süreç üzerinde etkisi olabilecek olan mikrobiyal metabolitleri sağlayan farklı mikrobiyota topluluklarının ortaya çıktığı görülmüştür (2).

Obez bireylerde 1 ay boyunca katı vejetaryen diyetine geçiş *Firmicutes: Bacteroidetes* oranında azalma ve *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae* ve *Erysipelotrichaceae* ailelerinde artışı sağlarken, diyet sonrası metabolik sağlık belirteçlerinde iyileşme ve bağırsak inflamasyonunda azalma gözlenmiştir (135). Vejetaryen, vegan ve omnivorların toplam bakteri sayısı karşılaştırıldığında ise toplam bakteri sayısında farklılık görülmediğini bildirirken (136) Wu ve diğerleri omnivor ve veganları karşılaştırdığı çalışmalarında; veganlarda yüksek miktarda fermente edilebilen substrat tüketimlerinin yüksek bir fekal kısa zincirli yağ asiti ile ilişkili olmadığını göstermiştir (137). Vejetaryan ve vegan diyetlerinin mikrobiyota üzerindeki etkisi ile ilgili olarak kesin bir sonuca varabilmek için daha fazla iyi planlanmış, uzun süreli geniş çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

2.5.1.3. Akdeniz diyeti

Akdeniz diyeti; tahıllar, meyveler, sebzeler, baklagiller, yağlı tohumlar gibi bitkisel besinlerden zengin, balık ve deniz ürünlerinin orta düzeyde, yumurta, beyaz et ve süt ürünlerinin ılımlı düzeyde, kırmızı et ve işlenmiş tatlıların ise düşük miktarda tüketimi ile ilişkili bir beslenme şeklidir (138). Akdeniz diyetinde bulunan tahıl, meyve ve sebzeler diyetle birlikte yüksek miktarda lif ve antioksidan etkisi olan vitamin, flavonoid, fitosterol, minerali terpenler ve fenollerin de alımını sağlamaktadır (139). Akdeniz diyeti, yüksek porsiyonlarda oleik asit alımı ve doymamış yağ asitlerinin alımı ile anti aterosjenik ve anti inflamatuvar özelliklere de sahiptir (140).

Çalışmalar, Akdeniz diyetinin serum inflamasyon belirteçlerinde ve gen ekspresyonlarında iyi yönde değişim meydana getirmekle beraber; tip 2 diyabet, obezite ve Crohn hastalarında da pozitif etkilerin gerçekleştiğini göstermektedir (141-145). Akdeniz diyetinin mikrobiyota üzerine etkileri değerlendirildiğinde Akdeniz diyetine yüksek uyum gösterenlerin mikrobiyotalarında *Prevotella*, *Lactabacillus* ve

Bifidobacterium türlerinin oranının ve fekal kısa zincirli yağ asit oranlarının yüksek olduğu, *Colistridium* türlerinin ise daha düşük olduğu göstermiştir (140,146).

Mikrobiyotadaki bu etkilerin Akdeniz diyetinin mikrobiyota ile ilişkisinin sebze, meyve, tahıl (özellikle tam tahıl), sert kabuklu meyve ve kuru baklagil, doymamış yağ asidi (özellikle tekli doymamış yağ asidi) tüketiminden kaynaklı olduğu bildirilirken (147), fekal kısa zincirli yağ asidi (KZYA) (asetat, propiyonat ve bütirat) miktarında da artışın sebze, meyve ve tam tahıl tüketim miktarının yüksekliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (148).

Akdeniz diyetine bağlılık derecesi ile fekal KZYA seviyesi, *Prevotella* cinsine ait türlerin ve diyet lifini fermente eden *Firmicutes* seviyelerinin artması ile ilişkili olduğu, Akdeniz diyetine düşük uyumun ise artmış kardiyovasküler hastalık riski belirteçlerinden olan idrar TMAO seviyesinde artışla ilişkili olduğu göstermiştir (146). Akdeniz diyetinin sağlık üzerindeki birçok olumlu etkisinin bu diyetin bağırsak mikrobiyotasında yarattığı olumlu değişiklikler aracılığıyla olabileceği öne sürülmektedir (140).

2.5.1.4. Glütensiz diyet

Glütensiz diyetin bağırsak mikrobiyotasındaki etkisini araştıran ilk çalışmalar öncelikle tedavi amacıyla glütensiz diyet ile beslenen çölyak hastaları üzerinde yapılmıştır. Glütensiz diyetin çölyak hastalarının mikrobiyotasında meydana getirdiği değişiklikler ile yapılan ilk çalışmalarda glütensiz diyet uygulamasından 2 yıl sonra bile mukozal mikrobiyotadaki dengesizliklerin tamamen tedavi edilemediği ve bakteriyel zenginlikte azalma meydana geldiği gösterilmiştir (149). Bazı çalışmalarda *Escherichia coli* ve *Staphylococcus* gibi bazı patojenik bakterilerde azalma

görülmesine rağmen faydalı bakterilerden olan *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* seviyelerinin ise düşük seviyede kalmaya devam ettiği gözlenmiştir (149) (150). Bazı çalışmalarda ise *Bacteroides*, *Staphylococcus*, *Salmonella*, *Shigella* ve *Klebsiella* gibi patojenik bakteri seviyesinde ise yükselme olduğunu bildirmişlerdir (151).

Glütensiz diyetin sağlıklı bireylerde *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus*'a ait yararlı bakteri türlerinde azalmaya neden olduğu (152,153), disbiyozise neden olan bakteri sayısının arttığı (151,152, 154) ve bu artışın glütensiz diyetle polisakkarit alımının azalmasına paralel olarak gerçekleştiği ifade edilmiştir (154).

Glütensiz diyetin bağırsak mikrobiyotasına etkisini inceleyen çalışmaların çoğunun küçük örneklem büyüklükleri ve düşük verimli tekniklerin (örneğin kültür teknikleri ve sekanslanmayan moleküler teknikler gibi) kullanımı gibi önemli kısıtlamaları olmasına rağmen, çalışmalarda mikrobiyal kompozisyonda ve fermantasyonda farklılıklar meydana geldiği, ancak bu değişikliklerin sadece diyetin gluten miktarındaki azalmadan dolayı kaynaklanmadığını, bunun yanında diyet liflerindeki değişikliklerden de kaynaklanabileceğini bildirmişlerdir (154,155).

2.5.1.5. Ketojenik diyet

Ketojenik diyet, ilk olarak 1920'lerde epilepsi hastalarının tedavisi için kullanılmaya başlanmış olan, diyetle yüksek yağ ve çok düşük karbonhidrat alımını ifade eden bir diyet yöntemidir (156). Ketojenik diyetin fare çalışmalarında mikrobiyota kompozisyonunda değişiklik meydana getirdiği gösterilirken, bazı çalışmalarda proinflamatuvar taksalarda azalma ve yararlı bakteri bolluğunda artış (157) olduğu görülse de bazı çalışmalarda (158) yararlı bakterilerde azalma görüldüğü bildirilmiştir.

Ketojenik diyet sonrası mikrobiyota çeşitliliğinin azaldığı pek çok çalışmada gösterilirken, Ma ve diğerleri çeşitliliğin azalmasındaki temel nedeninin karbonhidrat alımının azalması ile beraber polisakkarit içeriğinin azalması ve bu nedenle polisakkaritlerden enerji üreten bakterilerin azalması ile gerçekleştiği ifade edilmiştir (157). Epilepsili hastalarda ise ketojenik diyet uygulamasının sadece epilepsi semptomlarının azaltılmasını değil aynı zamanda mikrobiyotanın düzenlenmesinde de etkili olabileceğini göstermiştir (7) ve bazı çalışmalarda tedaviye cevap vermenin mikrobiyotada meydana gelen iyileşme ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (159).

2.5.1.6. Düşük FODMAP diyeti

Düşük FODMAP içerikli diyet IBS ve fonksiyonel Gİ hastalıklarının tedavisinde sıklıkla kullanılan bir diyettir (160). Düşük FODMAP içerikli diyet, fermente oligosakkaritler, disakkaritler, monosakkaritler ve polyollerin diyetten azaltılması prensibine dayanmaktadır. FODMAP ifadesi bütün kısa zincirli karbonhidratları içermektedir. Bu öğelerin ince bağırsakta zayıf düzeyde absorbe edilip bağırsakta kolonik mikrobiyota tarafından hızlı fermente olma özelliklerinin semptomlar üzerinde artırıcı etki ettiği düşünülmektedir (161, 162). FODMAP, ince bağırsakta su artışına neden olarak IBS 'unun gastrointestinal semptomlarından olan abdominal ağrı ve şişkinliğe neden olmaktadır (163). Düşük FODMAP diyetinde günlük FODMAP alımının 15-30g'dan 5-18g'a düşürülmesi hedeflenmektedir ve düşük FODMAP diyet tedavisi 4-8 haftalık bir kısıtlama sonrasında kademeli olarak FODMAP ile yeniden tanıştırma ve toleransı belirlemeyi içermektedir (164).

Düşük FODMAP diyetinin yararlı yanlarının yanında bağırsak mikrobiyotası düzenlenmesi üzerinde istenmeyen etkilere neden olabileceği düşünülmektedir. Hali hazırda disbiyozis görülen IBS hastalarının FODMAP kısıtlı diyetin devamında mikrobiyotada meydana gelebilecek değişikliklerle patolojik disbiyozisin daha da

artabileceği olasılığı düşünülmüştür, düşük FODMAP diyeti ile yapılan pek çok klinik çalışma sonucunda ortak sonuç olarak *Bifidobacterium* seviyesinde azalma olduğu gösterilmiştir (165- 167). Bazı çalışmalarda toplam bakteri yoğunluğunda değişiklik görülmediği bildirilirken (168) bazı çalışmalarda toplam bakteri yoğunluğunda anlamlı azalmalar meydana geldiği gösterilmiştir (166).

2.5.2. Diyet bileşenlerinin mikrobiyota üzerindeki etkisi

2.5.2.1. Diyet proteini

Diyetle birlikte yüksek protein alımı daha fazla sindirilmemiş proteinin kolona ulaşmasına ve bu proteinlerin degradasyon ve fermantasyonlarının artmasına neden olmaktadır (169). Kolona geçen fazla protein, daha çok nötral pH değerlerinde aktif olan bakteriyel proteaz ve peptitazlarla küçük peptitlere ve aminoasitlere kadar parçalanır (170). Diyet proteinlerinin metabolizmasında kolon mikrobiyotası proteolitik rol oynarken, protein kaynaklı oluşan metabolitler amonyak, aminler, organik asitler ile aromatik aminoasitlerden indoller ve fenoller, kükürtlü aminoasitlerden ise sülfür bileşikler ve H₂S'dir (171).

Proteolitik fermantasyon sakkarolitik fermantasyondan daha az KZYA'leri üretmekte, fakat aynı zamanda dallı zincirli yağ asitleri (izobütirat, 2-metil bütirat, izovalerat) üretilmesine neden olmaktadır (172). Uzun dönem beslenme alışkanlıklarının mikrobiyota üzerindeki etkilerini inceleyen gözlemsel çalışmalarda yüksek proteinli diyetlerin *Bacteroides* enterotipi ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (2, 124, 130). Proteinlerin kolonda proteolitik fermantasyonundan temel olarak *Bacteroides* türleri sorumlu olmakla birlikte, *Clostridia*, Streptococci, *Staphylococci* ve *Bacillus* türlerinin de proteolizde görev alabileceği önerilmiştir

(173). Yüksek kırmızı et tüketiminin *Bifidobacterium adolescentis* sayısını düşürdüğü, *Bacteroides* ve *Clostridia*'da artışa neden olduğu gösterilmiştir (174). Yüksek kırmızı et tüketimi ile ilişkili olarak fekal örneklerde nitrozamin ve heterosiklik amin konsantrasyonlarının arttığı görülmüş (175, 176) ve bu metabolitlerin inflamasyon ve kolorektal kanser için riskli bir bağırsak ortamı oluşturabileceği bildirilmiştir (177, 178).

2.5.2.2. Diyet yağı

Diyetle alınan yağın mikrobiyota ve konakçı sağlığı üzerindeki etkisinin; diyetin toplam yağ miktarı, yağ asidi çeşitliliği ve diyet yağının safra asitleri üzerindeki etkisi ile ilişkili olarak ortaya çıktığı gösterilmiştir. Yüksek yağlı diyetin farelerde ve insanlarda mikrobiyotada LPS içeren bakteri varlığının artışı ve dolaşımdaki LPS miktarının artışına neden olarak metabolik endotoksinemiyle sonuçlandığı gösterilmiştir (179, 180).

Doymuş yağ asitlerinin *Bacteroides*, *Turicibacter* ve *Bilophila spp* suşlarının artışı sağlayarak disbiyozis ve metabolik disfonksiyona neden olduğu, çoklu doymamış yağ asitlerinden zengin olan balık yağı ile beslenmenin ise *Bifidobacterium*, *Akkermansia* ve *Lactobacillus spp* artışı sağladığı ve metabolik disfonksiyondan koruduğu gösterilmiştir (181).

Yağ asit çeşiti ve mikrobiyota arasındaki ilişkiyi araştıran sistematik bir derleme, yüksek yağ ve doymuş yağ asiti içeren diyetin düşük zenginlik ve çeşitlilik ile karakterize olduğu ve sağlıklı metabolik durumla ilişkili olabileceği, aynı zamanda yüksek tekli doymamış yağ asitleri içeren diyetlerin de bağırsak mikrobiyotası üzerine

negatif etkileri olabileceği ancak çoklu doymamış yağ asitlerinin bağırsak mikrobiyotası üzerinde negatif bir etkisinin olmayabileceği belirtilmiştir (182).

Araştırmalar, diyet yağının mikrobiyota üzerindeki başka bir etki mekanizmasının ise sekonder safra asitleri oluşumu üzerindeki etkisiyle ortaya çıktığını göstermektedir. Diyet yağ çeşiti ve miktarı karaciğerde üretilen ve intestinal lümeneye salgılanan safra asit sekresyon ve kompozisyonunu etkilemektedir. İntestinal lümeneye salınan safra asitleri ise seçici antimikrobiyal aktiviteleri nedeniyle bağırsak mikrobiyota çeşitliliğinde belirleyici rol oynamaktadır. Yüksek yağlı diyet sekonder safra asitlerinin konsantrasyonunun artışına neden olarak mikrobiyotanın değişmesine ve safra asidine dirençli türlerin artışına neden olmaktadır (183). Bazı çalışmalarda ise kolik asitin ikincil safra asiti olan deoksikolik asite dönüşümünün bağırsak mikrobiyotasında bakteri hücre sayısında azalma yarattığı gözlenmiştir ve bu azalmanın nedeni ise deoksikolik asitin kolik asitten 10 kat daha fazla bakterisit etkisi olması ile ilişkilendirilmiştir (62,99, 101, 184).

Sekonder safra asitlerinin artışı ile mikrobiyotada meydana gelen değişiklikler, hem endotoksin üretiminde hem de bağırsak permeabilitesinde artış ile sonuçlanmaktadır. Bu durumda, lipopolisakkarit translokasyonu artırarak, dolaşımdaki lipopolisakkarit miktarını artırarak metabolik endotoksomi ile sonuçlanmaktadır (185, 186).

2.5.2.3. Diyet lifi

Diyet karbonhidratlarının mikrobiyota üzerindeki etkisi kimyasal yapısına göre ve konakçının karbonhidratı enerji olarak kullanabilme yeteneğine bağlı olarak değişebilmektedir. Bakterilerle karşılaştırıldığında insanlarda diyet karbonhidratlarını sindirebilecek enzim çok limitlidir (187). Diyet lifleri, kimyasal yapısı nedeniyle konakçı tarafından sindirilemez; ince bağırsakta emilmeden kolona geçerler ve bazı özel mikrobiyal gruplar tarafından kullanılarak bağırsak mikrobiyotasının düzenlenmesinde önemli bir rol oynarlar (188).

Bakteriler tarafından kullanılabilen diyet lifleri; oligosakkaritler, inülin, pektin gibi nişasta olmayan polisakkaritler ve dirençli nişastadır (189). Diyet lifleri bağırsak bakterileri için temel enerji kaynağını oluşturur. Diyet liflerinin en önemli özelliği kolon ve çekumdaki bakteriler tarafından fermentasyona uğraması ve fermentasyon sonunda asetat, propionat ve bütirat gibi kısa zincirli yağ asitleri için kaynak oluşturuyor olmasıdır (190).

Farelerde düşük diyet posası ile mikrobiyal çeşitliliğin önemli oranda azaldığı ve mikrobiyota kompozisyonunda önemli değişiklikler oluşturulduğu gösterilmiştir. Bu değişim sonrası diyet posasının diyete tekrar eklenmesi ile ilk jenerasyonda mikrobiyota geri dönüştürülebilirken, sonraki jenerasyonlarda geri dönüştürülemediği ifade edilmiştir (191). İnsanlarda yapılan çalışmalarda da, diyet karbonhidrat miktarının ve türünün değiştirilmesi ile bağırsak mikrobiyota kompozisyonunda ve metabolik ürünlerde hızla önemli değişiklikler sağlandığı kaydedilmiştir. Diyetle uzun dönem yüksek posa alımının mikrobiyotanın enterotipini şekillendirebildiği, özellikle Prevotella kolonizasyonunu sağladığı farklı coğrafyalarda yapılan gözlemsel çalışmalar ile de gösterilmiştir (2, 124, 130).

Diyetle alınan lif miktarının artmasıyla bağırsak mikrobiyal zenginliği ve/veya çeşitliliğinde artış, bütirat üretimi için bakteriyal genlerde artış ve sekonder safra asidi sentezi için gerekli genlerde azalma meydana geldiği gösterilmiştir. (192, 193). Yüksek lif tüketen toplumlarla düşük lif tüketimi olan toplumların bağırsak mikrobiyotaları karşılaştırıldığında lif tüketiminin yüksek miktarda olduğu toplumlarda mikrobiyota çeşitliliğinin ve zenginliğinin daha yüksek olduğu görülmüştür (125, 194).

Diyet liflerinin farklı kimyasal kompozisyonlarının bağırsak mikrobiyotasında farklı değişiklikleri uyardığı çalışmalarla gösterilmiştir. Dirençli maltodekstrin ve hidrolize arabinoksilan tüketimi *Bacteroides* artışı ile ilişkili bulunurken (195, 196) uzun zincirli inulin tüketiminin *Bacteroides* ve *Prevotella* miktarını azalttığı gözlenmiştir (197) Dirençli nişastanın mikrobiyota üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmalarda ise *Ruminococcus* ve *Enterobacterium rectal*'in arttığı gözlenmiştir (198, 199).

2.5.2.4. Fermente besinler

Fermente besinler, “kontrollü mikrobiyal büyüme ve besin bileşenlerinin enzimatik aktivasyon aracılığıyla dönüştürülmesiyle üretilen yiyecek veya içecekler” olarak tanımlanır (200).

Fermente yiyecek ve içecekler, bakteri, maya ve mantarlar gibi mikroorganizmalar ve enzimler aracılığıyla üretilmektedir. Biyokimyasal olarak fermantasyon karbonhidrat ve ilgili bileşiklerin herhangi bir elektron alıcısının yokluğunda kısmen okside edilerek enerjinin serbest bırakıldığı metabolik bir süreçtir (201). Fermente ürünler sağlığı geliştirici faydaları ve bunlarla ilişkili işlevsel

mikroorganizmaları barındırmaları bakımından bozulabilir besinleri koruma, besin değerini zenginleştirme, antioksidan üretimi, terapötik faktörler ve immünolojik etkileri gibi biyolojik işlevlere sahiptir (202).

Fermantasyon ile besinlerin sindirilebilirliği artarken çığ besinlerde bulunan fitat ve tanenlerin detoksifikasyonu ve yıkımı da gerçekleşmektedir. (201). Gıda fermantasyon süreçlerinde mikroorganizmaların etkinliği ile elde edilen birincil metabolitler; alkol ve karbondioksit (maya), asetik asit (Asetobakter), laktik asit (*Leuconostoc*, *Lactobacillus* ve *Streptococcus* gibi cinslere ait laktik asit bakterileri (LAB), propionik asit (*Propionibacterium freudenreichii*) ve amonyak ve yağ asitleri (Bacillus, küfler) olarak ortaya çıkmaktadır. Fermantasyonlar ayrıca et ve balık, süt ürünleri, sebzeler, soya fasulyesi ve diğer baklagiller, tahıllar, nişastalı kökler ve üzüm ve diğer meyveleri içeren gıda substratlarına göre de tanımlanabilir (203).

Süt ürünlerinden; yoğurt, kefir, kıymız, kurut gibi, tahıl ürünlerinden; boza, mahewu, tarhana, idli, dosa, et ürünlerinden; sucuk-pastırma ve meyve ve sebzelerin turşuları fermente ürünlerden bazılarıdır (202). Fermente besinler, fermantasyon öncesindeki halinden farklı şekilde insan sağlığına katkıda bulunacak ek özelliklere sahip olabilmektedir. Büyük kohort çalışmaları fermente süt ürünleri tüketimi ile ağırlığın korunması arasında güçlü ilişkiler olduğunu ortaya koymuştur (204).

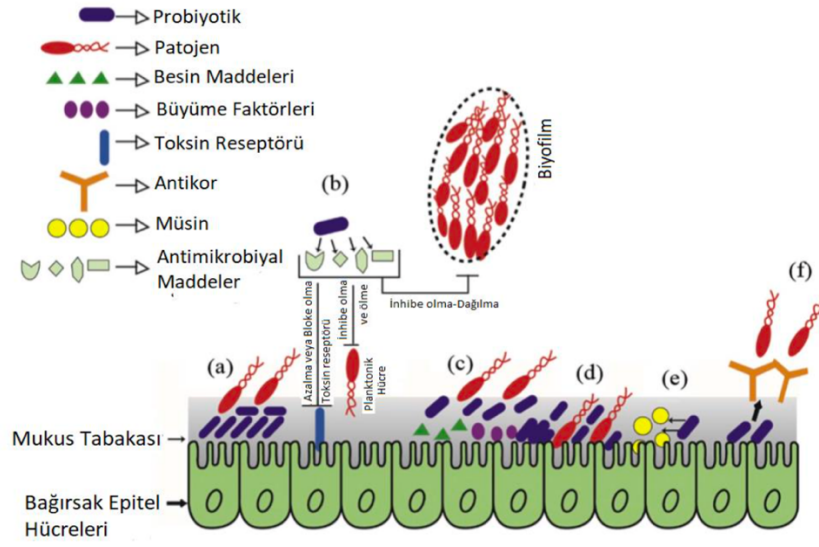
Uzun dönem prospektif çalışmalarda sık yoğurt tüketiminden kaynaklı kardiyovasküler hastalık, tip 2 DM kaynaklı genel mortalitede azalma olduğunu göstermektedir (205, 206). Fermente süt tüketiminin glikoz metabolizmasını iyileştirdiği ve akut direnç egzersizinin neden olduğu kas ağrısını azalttığı gösterilirken (207).

Benzer şekilde kimchinin anti-diyabetik ve anti-obezite faydalarına dair kanıtlar bilinmektedir (208) Kefirin kanser hücrelerinin çoğalmasını mekanizmaları önleyebildiği (209, 210) immün sistemini desteklediği antioksidan etki gösterdiği belirtilmiştir (211). İnflamatuar barsak hastalıkları ve artrit ve skleroz gibi diğer immün ilişkili patolojilerde, klinik veriler henüz bildirilmemesine rağmen fermente gıdaların yararlı olabileceği önerilmiştir (212). Fermente besin tüketiminin mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini aracılığıyla ruh halini ve beyin aktivitesini değiştirebileceğine dair bir göstergeler mevcuttur (213, 214).

2.5.2.5. Probiyotikler

Probiyotik terimi Yunanca kökenli olup “*pro*” ve “*biotic*” kelimelerinin birleşmesiyle oluşmuş, “yaşam için” anlamına gelmektedir (215). FAO ve WHO tarafından ise, “Yeterli miktarda vücuda alındıklarında insan sağlığı üzerinde olumlu etkiler gösteren canlı mikroorganizmalar” şeklinde tanımlanmıştır (216).

Bir ürünün probiyotik olarak tanımlanması için insan kaynaklı olması, mide asiditesi ve safra asitlerine karşı dirençli olması, sindirim kanalında canlı kalabilmesi, bağırsak epiteline tutunabilmesi, doğal mikrobiyotaya adapte olup sindirim sisteminde kolonize olabilmesi, antimikrobiyal maddeler salgılayabilmesi, patojen ve toksik olmaması, konakçı sağlığı üzerinde olumlu etkileri olması ve üretim ve depolama sırasında stabil olması, canlı kalabilmesi gerekmektedir (17). Probiyotiklerin önemli bir kısmını *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* türleri oluşturmaktadır (217).



Şekil 2.2. Probiyotiklerin Etki Mekanizmaları (218).

Probiyotiklerin etki mekanizmaları: (a) Patojen mikroorganizmalarla rekabet ederek yüzeye tutunum, (b) Antimikrobiyal maddelerin üretimi, (c) Besin maddeleri ve büyüme faktörleri için rekabet, (d) İntestinal epitel hücreye tutunumun artması, (e) Epitel bariyer fonksiyonunun artması, (f) İmmün sistemin uyarılması (Ig A üretiminin artması)

Probiyotiklerin, Chron's hastalığı, ülseratif kolit ve irritabl bağırsak sendromu gibi gastrointestinal sistem hastalıklarındaki tedavi edici etkilerinin yanında obezite gibi pek çok hastalık üzerindeki olumlu etkilerini bağırsaktaki bakteri kompozisyonunu değiştirerek yaptığı kabul edilmektedir (219). Farelerle yapılan çalışmalarda zayıf fareden alınan feçesin obez fareye fekal transplantasyonu ile obez farede ağırlık kaybı meydana getirdiği gözlemlenmiştir (220) ve bağırsak bakterilerinin vücut ağırlığı üzerinde etkisi olduğu düşünülmüştür (221).

Bununla ilgili olarak çok daha fazla araştırmaya gereksinim duyulsa da bazı probiyotik bakterilerin ağırlık kaybına yardımcı olduğu gösterilmiştir. *Lactobacillus rhamnosus* ve *Bifidobacterium lactis* bakterilerinin ağırlık kaybı üzerinde etkisi olabileceğini gösteren bazı yayınlar bulunmaktadır (222). Ancak her probiyotik ağırlık

kaybına neden olmamaktadır; bazı bakterilerin ağırlık artışına neden olabileceğini gösteren hayvan çalışmaları da mevcuttur (223).

Probiyotiklerden *Lactobacillus plantarum* bakterisinin LDL ve total kolesterol ve homosistein düzeyini azalttığı (224), *Lactobacillus casei* bakterisinin insülin duyarlılığını iyileştirdiği (225) ve *Lactobacillus acidophilus* bakterisinin kan kolesterolünde azalma meydana getirdiği gösterilmiştir (226). Probiyotikler, total kolesterol, kötü kolesterol ve inflamasyonu azaltarak kardiyovasküler hastalıklardan hem koruyucu hem de tedavi edici etkiler göstermektedirler (225).

Probiyotiklerin diyabet hastalarında açlık kan glukozunu ve insülinini azaltmada etkili olabileceği (227) ve (*Lactobacillus lactis* gibi) bazı probiyotiklerin insülin benzeri madde salgılayarak tip2 dm olan hastalarda kan şekeri regülasyonunu düzenleyebileceği gösterilmiştir (225).

2.5.2.6. Fitokimyasallar

Bağırsak mikrobiyotası bileşenlerinin polifenollerini aktif formuna dönüştürülmesinde rol almasının yanı sıra diyetle alınan fitokimyasalların da mikrobiyotanın düzenlenmesinde rol oynadığı gösterilmiştir (228). Fitokimyasallar makro ya da mikro besin ögesi sınıfında olmayan; fenolik bileşikler, terpenler, glukosinolatlar, klorofil, betalinler, aminler gibi bitkilerin sekonder metabolitleri olarak bitkilerde bulunan kimyasal bileşenlerdir. Fitokimyasalların içindeki fenolik/polifenolik bileşenler bitki sekonder metabolitlerinin en bol ikinci sınıfıdır bu metabolitlerin antibiyotikler ve antioksidanlar olarak görev yaptığı, ayrıca sinyal molekülleri olarak hareket yoluyla çok sayıda konakçı işlemi modüle ettiği bildirilmiştir (229).

Flovenolden zengin beslenmenin prebiyotik etki gösterdiği, polifenoller ve türevlerinin antimikrobiyal ve bakteriyostatik etki göstererek patojenlerin büyümesini baskıladığı ve bazı probiyotikleri de içeren komensal bakterilerin çoğalmasını sağladığı gösterilmiştir (230, 231).

Temel polifenollerin bağırsak mikrobiyotası ve metabolomu üzerindeki etkisine ilişkin araştırmanın önemli bir kısmı spesifik polifenol sınıflarından ziyade polifenol içerik açısından zengin olan çay, şarap ve kırmızı meyveler (çilekğiller) gibi besinler ile yürütülmüştür. Çaydaki polifenolik bileşikler olarak bulunan kateşinlerin güçlü antibakteriyel, antitoksin ve antiviral etki gösterdiği pek çok çalışmada gösterilmiş (229, 232) ve *Bacteroides spp*, *Clostridium spp* (*C. perfringens* ve *C. difficile*), *E.coli*. ve *Salmonella thyphimurium* büyümesini inhibe ettiği bildirilmiştir (230).

Kırmızı meyvelerde (çilekğiller) bulunan antosiyaninin patojenik olan *Staphylococcus spp*, *Salmonella spp*, *Helicobacter pylori* ve *Bacillus cereus* büyümesini inhibe ettiği (233, 234) yararlı cinslerden olan *Lactobacillus* ve *bifidobakterium* seviyelerini artırdığı gösterilmiştir (235, 236). Şarapta bulunan resveratrolun ise *Bifidobacterium* ve *Lactobasilus* artışını sağladığı bildirilmiştir (231). Kahve tüketiminin *Bifidobacterium* seviyesinde artış sağladığı (237- 239) ve kakao ve çikolata tüketiminin ise *Laktobasil* ve *Bifidobacterium* seviyesini artırdığı gösterilmiştir (240, 241).

Araştırmalar diyet fitokimyasaları ve bağırsak mikrobiyal toplulukları arasındaki iki yönlü etkileri göstermekte ve polifenollerin bağırsak ortamı ve bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkileri nedeniyle incelemeye değer ve daha fazla çalışma ile mekanizmaların daha anlaşılır hale gelmeye ihtiyaç duyulduğunu vurgulamaktadır (229, 237, 240).

2.6.Ketojenik Diyet

2.6.1. Ketojenik diyetin tanımı

Ketojenik diyet, açlık halinin metabolik durumunu taklit eden, yüksek yağlı düşük karbonhidratlı bir diyet yöntemidir. Uzun süreli açlık sırasında vücudun enerji ihtiyacı karbonhidratlardan karşılanmak yerine yağ asitlerinin lipolizi ve oksidasyonu ile karşılanmaktadır. Açlık durumu ile benzer şekilde vücut dokularına alternatif yakıt görevi görecek keton üretimi için yağ sağlayan herhangi bir diyet “ketojenik” diyet olarak adlandırılabilir (242). Literatürde; günlük enerji alımının %5-10'unu sağlayacak şekilde veya günde 20-50 g arasında karbonhidrat içeren çok düşük karbonhidratlı diyetler ketojenik diyet olarak tanımlanmaktadır (243) (244).

2.6.2. Ketojenik diyet çeşitleri

İlk olarak epilepsi tedavisinde kullanılan ketojenik çeşidi diyet klasik ketojenik diyeti iken, zamanla keton üretimini sağlayan modifikasyonları diyet tedavisi amacı ile kullanılmaya başlanmıştır. Epilepsi tedavisi amacıyla geliştirilen bu diyetler birbirinden makrobesin ögesi yüzdesi veya çeşidi ile ayrılmaktadır (245). Literatür incelendiğinde, ketojenik diyet tipleri ile ilgili diğer bir sınıflandırmanın ise enerji içeriğine göre yapıldığı görülmektedir (246).

2.6.2.1. Makro besin ögesi dağılımına göre sınıflandırılan ketojenik diyetler

Klasik ketojenik diyet

Klasik ketojenik diyet ilk kez Wilder tarafından 1921'de ilaç tedavisine dirençli olan epilepsi hastalarında teropatik amaçla kullanılmıştır (156). Klasik ketojenik diyetinde yağın karbonhidrat ve protein toplamına oranı genellikle 4:1'dir ve kullanılan yağın büyük çoğunluğu uzun zincirli yağ asitlerinden oluşmaktadır. Büyüme için daha yüksek protein ihtiyacı olan çocuklar için ise diyetin yağ/(karbonhidrat+ protein) oranı 3.5:1 ya da 3:1 oranına düşürülebilmektedir. Klasik ketojenik diyet ile enerjinin %80-90'ı yağdan sağlanmaktadır (247) (248).

Orta zincirli trigliserit diyeti (MCTD)

MCTD (Medium Chain Triglycerid Diet) de klasik ketojenik diyet gibi ilaca dirençli olan epilepsi hastalarda teropatik amaçlı olarak 1950'lerde kullanılmaya başlanmıştır. MCTD'nin klasik ketojenik diyete göre daha fazla keton oluşturabileceği ve daha tüketilebilir olduğu düşünülmektedir, ancak gastrointestinal yan etkilerinin de olduğu bildirilmiştir. MCTD temel olarak oktanoik (C8) ve dekanoik (C10) yağ asitlerini içermektedir. Bu diyetin daha yüksek ketojenik potansiyele sahip olması sayesinde daha az yağ alımı ile keton oluşumunu sağlayarak daha fazla protein ve karbonhidrat alımına olanak sağlanmaktadır (249, 250).

Modifiye Atkins Diyeti

Modifiye Atkins diyeti diğer ketojenik diyetlere göre daha az kısıtlayıcı ve daha lezzetli bir diyettir. Modifiye Atkins diyetindeki enerjinin %65'i yağlardan sağlanmaktadır (251, 252) Klasik ketojenik diyete kıyasla daha az etkinliğe sahip olabileceği belirtilse de (253). Klasik KD uygulamada zorlanan epilepsili çocuklar için terapatik bir diyet olarak değerlendirilmektedir ve genel olarak tolerasyonunun iyi olduğu bildirilmiştir. (251, 254).

Düşük glisemik indeks tedavisi

İlaca dirençli ketojenik diyet üzerinde etkili olabilecek başka bir alternatif beslenme yaklaşımı ise 2005 yılında kullanıma başlanan düşük glisemik indeks tedavisidir (255). Bu diyetle klasik KD deki aşırı karbonhidrat kısıtlaması bir miktar serbestleştirilmiş ancak karbonhidrat seçimi glisemik indeksi 50'nin altında olan düşük glisemik indeksli karbonhidratlarla sınırlandırılmıştır. Bu diyet klasik KD ile hemen hemen benzer etkinliğe sahiptir, ancak daha lezzetli ve uygulamasının daha kolay olduğu bildirilmiştir (256). Karbonhidrat miktarı bu diyetle 40-60 g/gün ile sınırlandırılırken, protein yüzdesi total kalorisinin %20-30'unu ve yağ oranı ise %60'ını oluşturmaktadır.

2.6.2.2. Enerji içeriğine göre sınıflandırılan ketojenik diyetler

Ketojenik diyetlerin enerji içeriğine göre sınıflandırılması ile ilgili literatür incelendiğinde; farklı kaynaklarda farklı sınıflandırmalara rastlanmaktadır, kesin bir sınıflama olmasa da literatürde enerji içeriğine göre ketojenik diyetler; çok düşük kalorili ketojenik diyet, izokalorik ketojenik diyet, düşük karbonhidratlı diyet ve çok düşük enerjili ketojenik diyet gibi tanımlamalar yapıldığı gözlenmektedir (246).

Çok düşük kalorili ketojenik diyet

Çok düşük kalorili ketojenik diyet, çok düşük kalorili diyetlerin alt tipidir. Yüksek enerji kısıtlamasıyla günlük toplam enerji alımı <800 kkal altında, toplam karbonhidrat alımı <30 g olan ve yağ yüzdesinde göreceli yükseklik olan yağsız kütleyi koruyabilmek için protein miktarı ideal ağırlık için 0.8-1.2g/kg olarak planlanan bir ketojenik diyettir (257, 258). Çok düşük kalorili ketojenik diyet sırasında bikarbonat, mikrobesein ögeleri, omega-3 yağ asitleri takviyelerine ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (245, 259).

Düşük kalorili ketojenik diyet

Düşük kalorili ketojenik diyetin, çok düşük kalorili ketojenik diyet gibi belirli bir eşik enerji değeri yoktur. Kişinin toplam enerji harcamasından daha az enerjiye sahip olan ve 800 kkal üzerinde olan, lipid miktarı > 30-40g / gün olan ketojenik diyet düşük kalorili ketojenik diyeti tanımlamaktadır (260, 261).

İzokalorik ketojenik diyet

İzokalorik ketojenik diyet kişinin toplam enerji harcamasına eşit olan ketojenik diyeti ifade etmektedir. Diyetin protein miktarının artırılması glukoneogeneze neden olarak ketozisin inhibe olmasına neden olacağı için düşük kalorili ve izokalorik ketojenik diyetlerde diyetin yağ içeriği artırılarak hedeflenen enerjiye ulaşılmaktadır. İzokalorik ketojenik diyetlerde diyetle yağ alımı enerjinin %70-80'ini karşılayacak şekilde artırılır (262, 263).

Tablo 2.2. Enerji içeriklerine Göre Ketojenik Diyet Sınıflandırması (246)

Diyet çeşidi	Karbonhidrat miktarı	Kalori	Lipit
Çok düşük kalorili ketojenik diyet	<30-50g/gün	<700-800 kkal/gün	<30-40g/gün
Düşükkalorili ketojenik diyet	<30-50g/gün	>700-800 kkal/gün Toplam enerji harcaması	>30-40g/gün
İzokalorik Ketojenik diyet	<30-50g/gün	Toplam enerji Harcaması kadar	Günlük alınan enerjinin %70-80

2.6.3. Keton cisimcikler metabolizması

2.6.3.1. Keton cisimcikler

Keton cisimcikler; asetoasetat, 3- β -hidroksibütirat ve asetonu ifade etmektedir. Keton cisimciklerin dolaşımdaki seviyeleri hem üretim hızlarına (ketojenezis) hem de kullanım (ketoliz) oranlarına bağlıdır. Asetoasetat ve 3- β -hidroksibütirat düşük karbonhidratlı koşullar altında enerji için kullanılan iki ana keton gövdesidir. Aseton, asetoasetatın kendiliğinden dekarboksilasyonu ile oluşur ve ketojenik diyet sırasında nefese karakteristik bir koku vermektedir (264).

2.6.3.2. Ketojenezis

Birkaç günlük açlık ya da önemli ölçüde azaltılmış karbonhidrat içeren diyet (günde 20g ve altı) sonrasında vücudun glukoz rezervleri yetersiz hale gelir (265, 266). Yağ asitleri kan beyin bariyerini aşamadığı için merkezi sinir sistemi yağ asitlerini enerji kaynağı olarak kullanamaz; normal şartlarda insan beyni için glukoz tek enerji kaynağıyken (248) 3-4 günlük açlık ya da çok düşük karbonhidratlı diyet sonrasında merkezi sinir sistemi alternatif bir enerji kaynağına ihtiyaç duyar (265, 266). Bu enerji fazlaca üretilen asetil-CoA'dan keton cisimciklerin üretimi ile keton cisimciklerden elde edilir ve bu süreç ketojenezis olarak adlandırılır (267). Ketojenezis, keton cisimciklerin karaciğerde mitokondriyal matrikste açlık veya adrenerjik stres sırasında esas olarak yağ asitlerinin oksidasyonundan elde edilmesidir, üretilen keton cisimcikler enerji kaynağı olarak kullanılmak üzere diğer dokulara taşınır (268).

Ketojenenezis; Adiposit lipolizi, adrenerjik katekolaminler ve glukagon tarafından uyarılır ve insülin tarafından güçlü bir şekilde inhibe edilir, en çok açlık sırasında aktiftir (267). Ketojenik amino asitler (esas olarak lösin ve lizin) az da olsa keton cisimciği kaynağı sağlar. Sağlıklı yetişkinlerde karaciğerde günde 185 g keton cisimcik üretilebilir (269). Karaciğerde üretilen ana keton gövdesi asetoasetat olsa da dolaşımdaki birincil keton β -hidroksibütirattır; kan dolaşımı ile taşınan bu bileşik iskelet kası ve kalp tarafından kolaylıkla metabolize edilir. Kanda keton cisimciklerin varlığı ketonemi ve idrarla atılması ketonüriye neden olur. Asetoasetatın dekarboksilasyonu yolu ile üretilen aseton akciğerde solunum yoluyla elimine edilir ve metabolik fonksiyonları olmamasına rağmen karakteristik nefes kokusu yarattığı için klinik teşhis açısından faydalı olabilir (270).

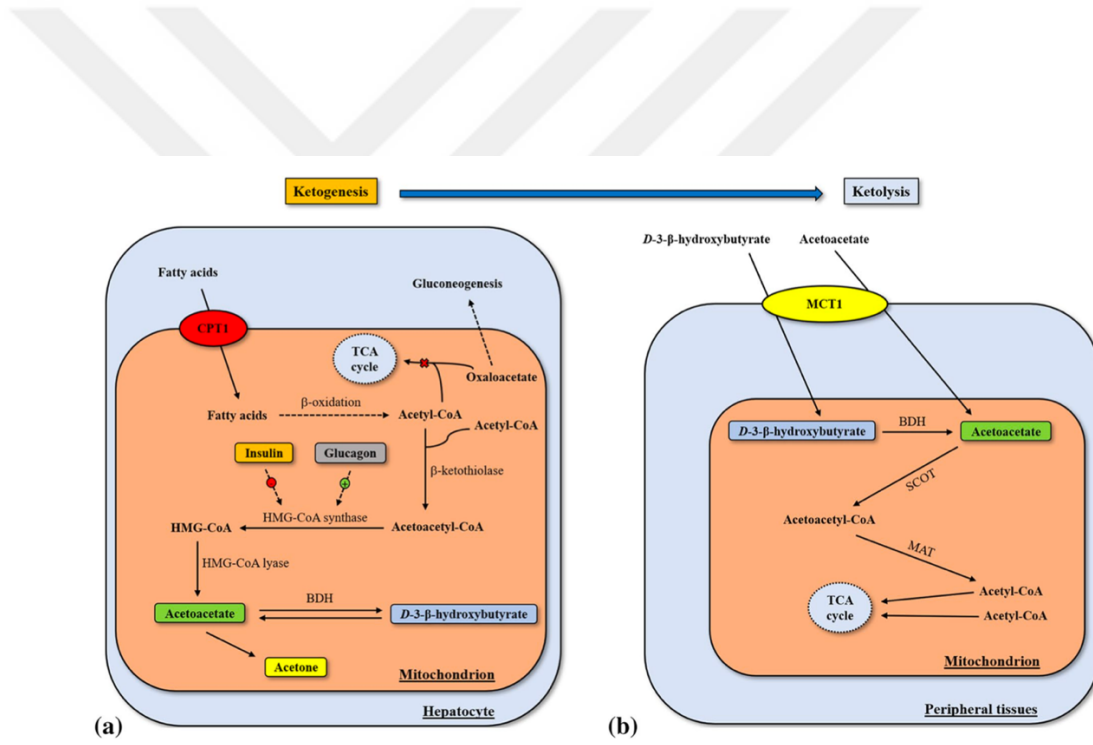
Vücudun enerji ihtiyacını keton cisimciklerden sağlama yönündeki metabolik durumda olma hali “ketozis” olarak adlandırılır. Normal koşullar altında keton cisimciklerin kan konsantrasyonu glikoza kıyasla çok düşüktür (<0.3mmol/L) ve 4 mmol/L’lik bir konsantrasyona ulaştıklarından merkezi sinir sistemi tarafından enerji kaynağı olarak kullanılmaya başlar (271).

Tablo 2.3. Normal diyet, Ketojenik Diyet ve Diyabetik Ketoasidoz Durumunda kan şekeri, İnsülin ve Keton seviyesi (272)

Kan seviyesi	Normal Diyet	Ketojenik Diyet	Diyabetik Ketoasidoz
Glukoz (mg/dL)	80-100	65-80	>300
İnsülin (μU/L)	6-23	6.6-9.4	~300
Keton cisimcik (mmol/L)	0.1	7/8	>25
pH	7.4	7.4	<7.3

2.6.3.3. Ketolizis

Ketolizis ekstra hepatic organ mitokondrisinde, keton cisimciklerin enerji üretilmesi için asetil CoA'ya dönüşümünü ifade eder. Ketolizis süreci iki adımda gerçekleşir: asetoasetatın süksinil CoA-oxoacid transferaz (SCOT) enzimi ile asetoasetil-CoA'ya dönüşümü ve sonraki adımda metilasetoasetil CoA tiolaz (MAT) enzimi ile asetil CoA'ya dönüşümü tamamlanır; burada ketolizisin hızını belirleyen SCOT enzimidir (273, 274). Karaciğer keton cisimcikler üretmesinne rağmen, asetoasetatı acetoasetil-CoA'ya dönüştüren 3-ketoçil CoA transferaz enzimi bulunmadığı için keton cisimcikleri enerji kaynağı olarak kullanamaz.



Şekil 2.3. Moleküler Düzeyde keton Cisimcik Metabolizması (275)

2.6.4. Ketojenik diyetin terapatik etkileri

Ketojenik diyetlerin terapatik kullanımları ile ilgili geniş bir literatür vardır, refakter pediatrik epilepsi (276, 277) tedavisinde kullanımının yanı sıra vaka raporları ve çalışmalar düşük karbonhidratlı ketojenik diyetlerin Tip 2 diyabet (278, 279) polikistik over sendromu (280) non alkolik karaciğer hastalığı (281) gastroözofajiel reflü (282) ve narkolepsi (283) gibi farklı hastalıkların tedavisinde etkili olabileceği gösterilmiştir. Hafif ketozisin Alzheimer ve Parkinson, belirli kanser türleri ve nörodejeneratif durumlarda faydalı olabileceği (284) ve glikoz, lipidler ve obezite üzerindeki etkisi nedeniyle metabolik sendromu için de terapatik bir diyet yöntemi olabileceği ileri sürülmüştür (285).

2.6.4.1. Ketojenik diyetin obezite tedavisindeki yeri ve kardiyometabolik etkileri

Ketojenik düşük karbonhidratlı diyetlerin obezite tedavisinde ağırlık kaybını sağlama üzerindeki etkisi ile ilgili öne sürülen birkaç mekanizma vardır. Diyete başladıktan sonraki ilk ağırlık kaybının bir kısmı hem glikojen deposunun tükenmesi hem de renal sodyum ve su kaybını artıran ketonüri sonucu diürezden kaynaklanmaktadır (286). Dolaşımdaki insülin seviyesinin azalması, artmış yağ asidi oksidasyonu ve artan yağ dokusu lipolizisi, ketojenik ve düşük karbonhidratlı diğer diyetlerde de ağırlık kaybı sağlayabilecek olası mekanizmalar olarak görülmektedir.

Ağırlık kaybının sağlanması üzerindeki başka bir hipotez ise ketozisin olası iştah baskılayıcı etkisidir. İştah mekanizması ile ilgili olarak öne sürülen nedenlerden birisi diyet proteinlerinin tokluk üzerindeki etkisi (287), diğeryse mekanizması tam olarak bilinmemesine rağmen; keton cisimciklerin nöropeptid Y'yi azaltan, kolesistokinin

(CCK) öğün yanıtını koruyan ve dolaşımdaki ghrelini azaltan güçlü anoreksijenik ajanlar olarak işlev gördüğüdür (288).

İnsülin direncinin ilk özelliği kas hücrelerinin dolaşımdaki glukozu kullanama yeteğinin bozulması ve bununla birlikte hepatik glukoz çıkışını yavaşlatmasıyla glukozun iskelet kasında enerji olarak kullanılması yerine de nevo lipogenez yoluna girmesine neden olur. Düşük karbonhidratlı diyetlerde glisemi kontrolünün sağlanması, Hb A1c ve lipid markırlarında iyileşmeyi sağlayabilmektedir (289).

Çok düşük kalorili ketojenik diyetlerde diyetle alınan karbonhidrat miktarının azalması sonucu oluşan fizyolojik ketozisin kan lipid profili üzerine olumlu etki gösterdiğine dair çeşitli kanıtlar görülmüştür; bu kanıtlar da sırasıyla lipid markerlarındaki iyileşme; kolesterol seviyesinde azalma, trigliserit üzerinde etki LDL büyüklüğünü ve hacmini artırma yoluyla daha düşük atorejenik etkiye neden olma olarak gösterilmiştir (290). Ketojenik diyetin yüksek dansiteli lipoprotein üzerinde yükselmeye neden olduğu gösteren kanıtlar da mevcuttur (290-292).

Ketozis durumunda insülin seviyesindeki azalma, insülin tarafından aktive edilen kolesterol biyosentezinde anahtar enzim olan 3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA redüktaz enziminin modülasyonu ile endojen kolesterol biyosentezinin azalmasını sağlamaktadır. Bu mekanizma ile fizyolojik ketozisin lipid profilini düzenleyici etkisi açıklanmaktadır (289).

2.6.5. Ketojenik diyetin yan etkileri ve kontraendikasyonları

2.6.5.1. Ketojenik diyetin yan etkileri

Ketojenik diyetle erken dönem görülen yan etkiler dehidratasyon, hipoglisemi, letarji, halitosiz, gastrointestinal yan etkiler ise; mide bulantısı, kusma konstipasyon, diyare, gastrointestinal rahatsızlıklar, hiperüremi iken, ileri dönemde görülen yan etkiler ise; hipoproteinemi, hipokalsemi ve kemik hasarı, lipit profil değişiklikleri, ürolitiazis, safra taşları ve saç dökülmesi olarak görülmektedir (293).

2.6.5.2. Ketojenik diyetin kontraendikasyonları

Karaciğer yetmezliğinde obezite varlığında yakın bir tıbbi izlem içinde olan hastanın ketojenik diyet uygulaması karaciğer hasarını şiddetlendirmeyebileceği hatta yararlı olabileceği düşünülürken, son dönem karaciğer yetmezliği olan hastalarda ketojenik diyet uygulamasının önerilmesi için daha fazla kanıt ihtiyacı duyulduğu bildirilmiştir (259). Obezitenin eşlik ettiği kronik böbrek hastalığında göreceli protein fazlalığından dolayı, asit yükleriyle başa çıkma kapasitesinin sınırlı olması, elektrolit dengesizlikleri ve özellikle hiperkalemi nedeni ile kontraendike olabileceği ve Tip1 diyabette olası hipoglisemi ve diyabetik ketoasidoza bağlı olarak ketojenik diyet kontraendike olduğu bildirilmiştir (293). Karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, tip 1 diyabetle beraber şu ana kadar ketojenik diyet için belirtilmiş olan diğer mutlak kontra endikasyonlar; ketojenik diyetin SGLT (sodyum/glikoz kotransporter 2) inhibitörlerinin eş zamanlı kullanımı, gebelik ve emzicilik, kardiyak aritmi, inme ve miyokardiyal enfarktüs, kalp yetmezliği, solunum yetmezliği, aktif ya da ağır enfeksiyon gibi hastalık durumu olarak belirtilmiştir (259).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi

Bu çalışma Ekim 2019-Aralık 2019 tarihleri arasında İstanbul Eyüp ilçesi Göktürk semtinde yaşayan Müge Güzey Akansel Beslenme ve Diyet Danışmanlığı Merkezi'ne ağırlık kaybetme amacıyla başvuran, ortalama yaşı 36.47 ± 6.45 yıl olup yaşları 20-46 yıl arasında değişen, beden kütle indeksi (BKİ) ≥ 20 kg/m² olan ve hekim tarafından tanısı konmuş herhangi bir kronik hastalığı olmayan 15 kadın birey ile yürütülmüştür.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri aşağıda belirtilmiştir:

- 20-65 yaş arasında ve kadın cinsiyette olmak
- Beden kütle indeksi (BKİ) ≥ 20 kg m² olması
- Gebelik ya da emzicilik döneminde olmamak
- Obezite dışında herhangi bir kronik hastalığa (şişmanlığa bağlı kronik karaciğer veya böbrek hastalığı) sahip olmamak
- Herhangi bir ilaç kullanmamak
- Son 6 ay içinde probiyotik bir ürün kullanmamış olmak
- Son 6 ay içinde antibiyotik tedavisi almamış olmak
- Son 6 ay içinde vitamin-mineral suplemanı kullanmamış olmak
- Tanı almış beslenme bozukluğunun olmaması
- Gastrointestinal problemlerinin olmaması (çölyak, besin allerjileri, irritable bağırsak sendromu)
- Çalışma boyunca normalde var olan fiziksel aktivite düzeyini korumak

Araştırmanın yürütülebilmesi için Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırmalar Değerlendirme Kurulu tarafından 04.04.2019 tarihinde 2019-7/18 karar numarası ile onaylanan “Etik Kurul Onayı” alınmıştır (Ek-1).

3.2. Çalışma Dizaynı

İçleme kriterlerine uyan bireylere ilk görüşmede çalışma hakkında genel bilgiler verilmiş ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan bireylere katılmak istediklerini beyan eden aydınlatılmış onam formu okutularak imzalatılmıştır (Ek 2). Katılımcıların sosyodemografik özelliklerinin belirlenmesi için araştırmacı tarafından anket formu soruları yöneltilmiş ve doldurulmuştur (Ek3). Katılımcıların çalışma başlamadan önce ve 6. hafta sonunda toplamda 2 kez fekal örnekleri, kan örnekleri ve antropometrik ölçümleri alınmış, Tanita MC 780 MA multifrekans biyoempedans (BİA) cihazı aracılığıyla vücut kompozisyonu belirlenmiştir. Katılımcılara ilk görüşmede vücut kompozisyon analizi ve antropometrik ölçümler yapıldıktan sonra çalışma süresince uygulanmak üzere kişiye özel ketojenik diyet planlanmıştır, katılımcılar ilk fekal örneğini verdikten sonra ketojenik diyeti uygulamaya başlamışlardır. Bireylerden alınan fekal numuneler KZYA ve mikrobiyota analizi yapılmak üzere analiz gününe kadar -20°C’de depolanmıştır. Ayrıca bireylerin çalışma öncesi diyetlerini değerlendirmek için katılımcılardan çalışma başlamadan önceki haftaya ait 3 günlük besin tüketim kaydı alınmış ve fiziksel aktivite düzeyini belirleyebilmek için fiziksel aktivite düzeyleri sorgulanmıştır (Ek 5). Çalışma boyunca çalışmadan ayrılan bir birey olmamıştır.

Çalışma süresince bireylerin diyete uyumları, her bireyle günlük mesaj yoluyla iletişim kurularak ve her bireyin haftalık olarak Bayer marka ketostix stripleri ile idrar keton düzeyi tespit edilerek takip edilmiştir. Çalışma süresi boyunca katılımcılara multivitamin ya da herhangi bir bitkisel besin takviyesi desteğinde bulunulmamıştır.

Ketojenik diyetin etkinliğinin anlaşılabilmesi için çalışma suresince kişilerin fiziksel aktiviyeye duzeylerini değiştirmemesi istenmiştir.

3.3 Antropometrik lmler

3.3.1 Boy uzunluğu

Boy uzunluğu lm; ayaklar yan yana ve baş Frankfurt duzlemde (göz ğeni ve kulak kepçesi üstü aynı hizada ve yere paralel) şekilde Leicester marka boy ölçer kullanılarak cm birimi cinsinden 0,1 cm duyarlılıkla ölçülmüştür (294).

3.3.2. Bel ve kalça evresi

Bireylerin bel çevresi ölçümleri alınırken lm engelleyebilecek kalın kıyafet ve eşyaları çıkarmaları sağlanmıştır. lm, birey ayakta iken abdomen gevşek, kolları iki yanda sarkıtılmış vaziyette, ayaklar yan yana duracak şekilde yüzleri araştırmacıya dönük iken alınmıştır. Bireylerin bel çevresi esnemeyen bir mezura kullanılarak en alt kaburga kemiği ile kristailiyak arasında yer alan orta nokta temel alınarak ölçülmüştür. Kalça evresi ölçümleri esnemeyen mezura kullanılarak bireyin yan tarafında durularak kalçanın en geniş bölgesinden ve dokular sıkıştırılmaksızın mezura yere paralel olacak şekilde gerçekleştirilmiştir (295).

3.3.3. Bel / kalça oranı

Bireylerin bel/kalça oranları, bel çevresi ölçümlerinin kalça çevresi ölçümlerine bölünmesiyle elde edilmiştir (bel çevresi (cm) / kalça çevresi (cm)). Bel/kalça çevresi oranının $\geq 0,80$ cm olması metabolik komplikasyonlar açısından riskli olarak değerlendirilmiştir (296).

3.3.4. Bel / boy oranı

Bireylerin bel çevresi/boy uzunluğu oranları, bel çevresi ölçümlerinin boy uzunluğu ölçümlerine bölünmesiyle elde edilmiştir (bel çevresi (cm) / boy uzunluğu (cm)) (297). Bel / boy oranı $\leq 0,5$ olan bireyler normal olarak değerlendirilirken $> 0,5$ olanlar riskli ve $> 0,6$ olanlar ise eyleme geçilmesi gereken gruba dâhil edilmiştir (298).

3.3.5. BKİ

Katılımcıların, beden kütle indeksi (BKİ), Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırmasına göre, vücut ağırlığının kilogram (kg) cinsinden, boy uzunluğunun metre (m) cinsinden karesine bölünmesi ile hesaplanmıştır. BKİ sonuçları, WHO (1995) referans aralıkları kullanılarak değerlendirme yapılmıştır (299).

Tablo 3.1. WHO'ya göre BKİ sınıflaması

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

3.3.6. Vücut ağırlığı ve bileşimi

Araştırmaya katılan bireylerin aç karnına hafif giysi ile boy uzunluğu, bel ve kalça çevresi değerleri ölçümleri standartlara uygun olarak ölçüldükten sonra Tanita MC 780 MA multifrekans biyoempedans (BİA) cihazı ile vücut ağırlığı, vücut bileşimi analizleri ile vücut yağ kütlesi(kg) ve yüzdesi, yağsız vücut kütlesi (kg) ve yüzdesi, vücut su miktarı (kg), kas yüzdesi (%), kas ağırlığı (kg) ve BKİ (kg/m²) hesaplamaları yapılmıştır. Bireylerin ölçümleri sırasında cihaz, iki kompartmanlı zayıf elektrik akımı sağlayarak, yağsız doku ve yağın elektriksel geçirgenlik farkından faydalanılarak vücut analiz ölçümlerini sağlamıştır (300).

Katılımcılara BİA ölçümü için sağlanması gereken koşullar önceden anlatılmıştır. Bu koşullar aşağıda belirtilmiştir (294):

- 24 saat öncesinden ağır fiziksel aktivite yapılmaması,
- 24 saat öncesi alkol kullanılmaması,
- En az 3 saat önce yemek yememiş olması,
- Test öncesi su içilmemiş olması,
- Testten 4 saat öncesi çay, kahve, asitli içecek içilmemiş olması.

3.4. Besin Tüketim Kayıtları

Çalışmaya başlamadan önce, bireylerin çalışma öncesindeki besin tüketim durumlarını değerlendirmek amacıyla çalışma öncesindeki haftaya ait 2 gün hafta içi ve 1 gün hafta sonu olmak üzere ardışık 3 günü içeren besin tüketim kayıtlarını tutmaları sağlanmıştır (Ek 4). Bireylerin tükettikleri besinlerin porsiyon miktarlarını doğrulamak için Yemek ve Besin Fotoğraf Kataloğu: Ölçü ve Miktarlar (301) kullanılarak miktarlar kontrol edilmiştir. Besin tüketim kayıtlarından elde edilen veriler Beslenme Bilgi Sistemleri (BeBiS) programı 7.2 tam versiyonu kullanılarak hesaplanmıştır.

3.5. Fiziksel Aktivitenin Değerlendirilmesi

Çalışmaya başlamadan önce, besin tüketim kayıtları ile eş zamanlı olarak katılımcıların gün içerisinde yaptıkları fiziksel aktiviteleri gruplandırılmış fiziksel aktivitelere göre dakika cinsinden kaydetmeleri istenmiştir. Gruplandırılmış olan fiziksel aktiviteler için harcanan sürenin toplam 24 saate eşit olmasına dikkat edilmiş ve kontrolü sağlanmıştır. Elde edilen verilerden kişilerin aktivite seviyeleri fiziksel aktivite seviyesinin belirlenmesinde kullanılan PAL birimi cinsinden hesaplanmıştır (Ek 5) (294).

3.6. Biyokimyasal Veriler

Tüm bireylere biyokimyasal analizler öncesinde 10-12 saat aç olmaları gerektiği analizden önceki gün hatırlatılmıştır. Katılımcılardan çalışma başında ve sonunda

olmak kaydıyla hemşire tarafından 2 kez alınan kan örnekleri, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında rutin metodlar ile analiz edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcıların, açlık kan şekeri, açlık insülin, HbA1C, ALT, AST, total kolesterol, trigliserit, HDL kolesterol, LDL kolesterol, CRP, kreatinin, ürik asit, üre, serum kalsiyum ve potasyum değerleri analiz edilmiştir. Ayrıca insülin direncini göstermeye yönelik HOMA-IR indeks değerleri hesaplanmıştır. Kan alma sırasında Serum zonulin analizi için ayrıca 1 tüp kan daha alınarak soğuk zincirle özel bir laboratuvara ulaştırılmış ve analizi sağlanmıştır.

3.7. Diyet Müdahalesi

Ketojenik diyet planlaması katılımcıların toplam enerji harcaması (TEH) hesaplanarak TEH' den 500 kkal'lik azalma sağlayacak şekilde planlanmıştır. Makro besin ögeleri ise günlük ≤ 20 g karbonhidrat içerecek ve enerjinin $\geq \%70$ 'i yağdan sağlanacak şekilde planlanmıştır. Her bireyin diyetle alacağı protein miktarı ise, her 1 kg ağırlık için 1 gram protein sağlayacak şekilde (1g/kg) bireye özel olarak planlanmıştır. Ketojenik diyet uygulaması sırasında destek bir ürün kullanılmamıştır.

Ketojenik diyetle bireylerin haftanın 2 günü balık tüketmesi sağlanmış olup, ketojenik diyet için gerekli olan ekstra yağ ilaveleri ise zeytin yağı ile tamamlanmıştır. Diyetle ikincil grup sebzelere (enginar, patates, havuç, pancar vb.), domates ve meyveye yer verilmemiştir ancak yeşil yapraklı sebzelerle sebze alımları sağlanmış ve ceviz/badem/findık gibi yağlı tohumlara da yer verilerek uygulanan ketojenik diyetin Akdeniz-Ketojenik diyete benzetilmesi amaçlanmıştır (EK 6).

3.8. Fekal KZYA'lerinin Toplanması ve Analizleri

3.8.1. Fekal numunelerin toplanması

Fekal örnekler için bireylere steril gaita toplama kapları verilerek KZYA analizi ve kuru madde tayini için örnek toplama işlemi gerçekleştirilmiştir. KZYA analizi için steril idrar kaplarına toplanan gaita numunelerinden homojen olacak şekilde alınan 1 g numune tartılarak steril kaşıklı gaita toplama kabına aktarılmıştır. Bu numunelere asidifikasyon için 2 N HCl çözeltisinden 5 mL eklenerek vorteksin 3000 rpm hızında 2-3 dk süresince bekletilerek numunenin çözelti ile homojenize olması sağlanmıştır. Homojenize edilen numuneler analiz edileceği güne kadar -20°C'de muhafaza edilmiştir. Kuru madde tayini için steril idrar toplama kaplarına toplanan gaita numunelerinden homojen olacak şekilde 2 g numune hassas terazide tartılarak steril kaşıklı gaita toplama kabına aktarılmıştır. Bu numuneler de fekal kuru madde tayini yapılana kadar -20°C'de saklanmıştır.

3.8.2. KZYA'nın analizi

Fekal numunelerde KZYA analizi Ankara Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Fizioloji Anabilim Dalı RUSITEC (Rumen Simulation Technique) Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Fekal numuneler laboratuvara -20°C sıcaklığı korunarak özel araç ile ulaştırılmıştır ve KZYA analizi yapılacağı günden bir gece önce -20°C'den 4°C'ye çıkarılarak çözünmeleri sağlanmıştır. Çözünen numuneler 4°C'deki soğutmalı santrifüj cihazı kullanılarak 15 dakika boyunca 15000 rpm'de santrifüj edilmiştir. Numunelerden elde edilen supernatantlar, gözenek çapı 0,2 µm olan naylon filtrelerden geçirilerek gazkromatografi viallerine konulmuş ve ACME-6100 gazkromatografi sisteminde HP-Innovax kılcal kolonu (30 m x 0,25 mm i.d. x 0,25

µm film kalınlığı) kullanılarak analiz edilmiştir. Helyum gazı 1,8 ml/dk akış hızında taşıyıcı gaz olarak görev yapmıştır. Enjektör ve dedektör ısıları sırasıyla 250 ve 300 °C'ye ayarlanmıştır. Alev izonizasyon dedektörünün (FID) split oranı 1:40 ve fırın programı 120 °C'de 1 dk, dakikada 10 °C artarak 265 °C'e ulaşma ve bu sıcaklıkta 2 dk kalma şeklinde düzenlenmiştir. Enjekte edilen numune 1 µL miktarda alınmıştır. Asetik asit, propiyonik asit, izobütirik asit ve bütirik asidin 5, 10, 20 ve 40 mmol/L'lik standartları kullanılarak kalibrasyon yapılmıştır. Autochro-3000 yazılımı kromatogramların oluşturulması ve değerlendirilmesi için kullanılmıştır (302). Elde edilen KZYA sonuçları µmol/gram kuru madde cinsinden hesaplanmıştır.

3.8.3. Fekal numunelerde kuru madde tayini

Kuru madde tayini Ankara Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Kuru madde tayini için steril idrar toplama kaplarına toplanan ve analize kadar -20°C'de muhafaza edilen fekal numuneler analizden bir gece önce -20°C'den 4°C'ye alınarak çözünmeleri sağlanmıştır. Sıcaklığı daha önceden ayarlanarak 65°C'ye ulaşan ve perfore çelik raflara sahip olan fırında 48 saat boyunca nemi tamamen uzaklaştırılarak kurutulan numuneler, 48 saatin sonunda fırından çıkarılarak desikatörde oda sıcaklığına ulaşınca kadar bekletilmiştir. Daha sonra numuneler analitik hassas terazide tartılıp, numune kaplarının darası düşülerek fekal numunelerde kuru madde miktarları hesaplanmıştır (303).

3.9. Fekal Örneklerin Biyoinformatik ve İstatistiksel Analizleri

3.9.1. Fekal örneklerin biyoinformatik analizi

Fekal örneklerde DNA izolasyonu Zymo Quick-DNA Fecal/Soil Microbe kiti ile gerçekleştirilmiş olup, elde edilen DNA lar hem qubit ile hassas DNA ölçümü yapılarak hem de Nanodrop ile ölçümü yapılarak DNA'nın saflığı kontrol edilmiştir. DNA'nın saflığı yeterli bulunmadığı durumlarda ise magnetic beadler ile temizleme gerçekleştirilmiştir. Magnetik bead ile extra saflaştırılan DNA'lar amplicon librarysi için 27f 1453R universal 16s primerleri ile çoğaltılmış oluğ çoğaltılan PCR ürünleri nanodrop ile ölçümleri yapıldıktan sonra amplifikasyonları gerçekleşen örneklerin magnetic beadler ile saflaştırması yapılmıştır. Saflaştırması yapılan örneklerin Oxford Nanopore Technologies tarafından sağlanan NBD (native barcoding kiti) ile kütüphanesi hazırlanmıştır.

Adaptör ve barodelanan örnekler tekrar magnetic beadle ile saflaştırıldıktan sonra sekanslama bufferi ile tüm örnekler birleştirilip Minion FLO-Min106D flowcelleri ile sekanslama yapılmıştır. Her bir örnekten enaz 50.000 okuma alacak şekilde sekanslama yapılmıştır. Tüm bölge sekanslandığı için yüksek sekans sayılarından ziyade barodelama kiti ile birlikte yüklenen Lamda phage e göre quality scoreu q12 yi geçmiş 1000 baz dan büyük 50.000 read ile okuma yapılmıştır.

Sekanslama bittikten sonra kitin içinde yer alan 3.6kb uzunluğunda Lambda phage in referenasına göre okuma değerlerinin optimizasyonu ve hata ayıklaması yapıp FAST5 dosyaları fastq dosyalarına çevrilmiştir. Elde edilen Fastq dosyaları NCBI 16s databazına göre annotate edilip cins seviyesinde taksonomi oluşturulmuştur.

3.9.2. Mikrobiyotaya ilişkin istatistiksel analizler

Mikrobiyotada alfa ve beta çeşitlilik analizleri için R (versiyon 4.0.3) yazılımı ve R Studio arayüzü (versiyon 1.3.1093) kullanılmıştır. Grafik çizimleri ve görselleştirmeler, 'ggplot2' (versiyon 3.3.2) adlı paket ile gerçekleştirilmiştir. Alfa ve beta çeşitlilik analizleri için 'phyloseq' (versiyon 1.32.0) ve 'vegan' (versiyon 2.5.7) paketleri içindeki fonksiyonlar kullanılmıştır.

Alfa çeşitlilik analizleri için başlangıç ve bitiş zamanları arasındaki karşılaştırmalar 'Gözlemlenen OTU', 'Chao1', 'Shannon' ve 'InvSimpson' indisleri ile hesaplanarak gerçekleştirilmiş ve grafikleri çizilmiştir. Başlangıç ve bitiş zamanları arasında elde edilen indisler arasındaki istatistiksel anlamlılık, Pairwise Wilcoxon Rank Sum Test ile test edilmiştir. Beta çeşitlilik analizi için ise Bray-Curtis farklılıkları hesaplanarak temel koordinat analizi (PCoA) grafikleri çizilmiştir. İki süre arasındaki farklılığın istatistiksel değerlendirmesi için parametrik olmayan çok değişkenli varyans analizi (Permutational Multivariate Analysis of Variance, PERMANOVA) kullanılmıştır.

Filum ve cins bazında operasyonel taksonomik ünite (Operational taxonomic units; OTU) tabloları elde edildikten sonra, her bir OTU için yüzde göreceli bolluk (relative abundance) hesaplamaları yapılmıştır. Bu OTU'ların normal dağılım gösterip göstermedikleri Shapiro-Wilk testi ile kontrol edilmiştir. Büyük çoğunlukta normal dağılım elde edilemediğinden, ikili karşılaştırmalar için parametrik olmayan test yöntemlerinden Mann-Whitney U testi kullanılmasında karar kılınmıştır.

Çalışma başı ve 6 hafta sonu arasında çalışmaya katılan 15 bireyin her bir bakteriye yoğunlukları arasında istatistiksel önem gösteren bir değişimin olup

olmadığı Mann-Whitney U testi ile sınıanmış ve elde edilen p değerleri, Benjamini-Hochberg (BH) yöntemi ile düzeltilmiştir. Bu testler sonrası, çalışmaya katılan bireylerin mikrobiyota kompozisyonlarındaki yüksek varyasyon, denek sayısının azlığı ve cins seviyesinde yüksek sayıdaki bakteri varlığının BH düzeltimi ile önemli olabilecek türlerin belirlenmesini gölgeleyebilme ihtimaline karşı her katılımcı için, çalışma başlangıcı ve 6 hafta sonu arasındaki bakteriyel yoğunluklarındaki değişimler 2 tabanına göre logaritması alınarak ayrıca hesaplanmıştır. 15 bireyden en az 10 tanesinde 2 kat veya daha fazla artış ya da azalış gösteren bakteriler belirlenmiş ve grafikleri çizilmiştir.

3.10. Diğer İstatistiksel Analizler

Çalışmada, mikrobiyotaya ait analizler dışında elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir, tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren başlangıç ve çalışma sonu karşılaştırmalarında Paired Sample t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin başlangıç ve çalışma sonu karşılaştırmalarında ise Wilcoxon Signed Ranks test kullanılmıştır. Normal dağılıma uygunluk gösteren parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon analizi, normal dağılıma uygunluk göstermeyen parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman's RHO korelasyon analizi kullanılmıştır.

Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde ki-kare (Chi-Square) testi kullanılmıştır. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizlerin gösterildiği tablolarda kısaltmalar; ortalama (\bar{x}), standart sapma (SS), medyan (M) ve çeyrekler arası genişlikler (IQR) şeklinde gösterilmiştir. Verilerin karşılaştırılması sırasındaki zaman ise çalışma başlangıcı “başlangıç” ve çalışma sonu ise “6 hafta sonu” başlıkları ile belirtilmiştir. Besin tüketimlerine ait bulguların karşılaştırılması sırasında ise çalışma öncesi besin tüketimi analizleri “KD ncesi”, çalışma sırasında uygulanan ketojenik diyet ise “KD” başlıkları ile ifade edilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. Bireylerin Demografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Çalışmadaki katılımcıların tamamı kadın bireylerden oluşmuştur. Bireylerin yaşlarına ait (\bar{x}), (SS), en düşük ve en yüksek değerleri ile sosyo-demografik özelliklerinin dağılımı Tablo 4.1’de gösterilmiştir. Bireylerin yaşları 26-46 arasında değişirken, ortalama yaş 36.47 ± 6.45 yıldır. Katılımcıların 12’si (%80) evliyken, 3’ü (%20) bekarıdır. Katılımcıların 4’ü (%26,7) lise mezunuyken, 11’i (%73,3) üniversite mezunudur, 9’u (%60) çalışırken, 6’sı (%40) çalışmamaktadır.

Tablo 4.1. Demografik Özelliklerinin Dağılımı

Yaş (yıl)	Min-Maks (medyan)	26-46 (36)
	\bar{x} (SS)	36.47 (6,45)
Özellikler		n (%)
Medeni durum	Bekar	3 (20)
	Evli	12 (80)
Öğrenim Düzeyi	Lise	4 (26,7)
	Üniversite	11 (73,3)
Çalışma Durumu	Çalışıyor	9 (60)
	Çalışmıyor	6 (40)

4.2 Bireylerin Besin Tüketim Durumlarının Değerlendirilmesi

Bireylerin KD öncesi ve KD ile günlük enerji, makro besin öğeleri ve lif alımlarının \bar{x} , SS, M ve IQR değerleri Tablo 4.2’de gösterilmiştir. Bireylerin KD öncesi ve KD ile enerji alımları ortalamaları (sırasıyla; 1516,13±177,18 kkal/gün ve 1624,04±433,09 kkal/gün) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı ($p>0,05$) bulunmuştur.

Bireylerin makro besin öğeleri alımları incelendiğinde KD ile KD öncesine göre daha yüksek protein ve yağ alımlarının olduğu (sırasıyla protein 80,85±11,22 g/gün ve 66,3±18,24, yağ 123,88±15,56 g/gün ve 79,81±24,71g/gün) daha düşük karbonhidrat alımı olduğu (19,63±1,38 g/gün ve 150±49,39 g/gün) görülmüştür. Bireylerin kg başına aldıkları protein (g) miktarı KD öncesi diyetleri ile 0,83±0,26 g/kg iken KD ile 1,01±0,14 g/kg’a yükselerek anlamlı bir artış meydana geldiği görülmüştür, makro besin öğeleri alımları arasındaki değişimlerin hepsi istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Bireylerin diyet yağ özelliklerine göre alımları karşılaştırıldığında besinlerle alınan kolesterol miktarının ve doymuş yağ miktarının KD öncesine göre KD ile artış gösterdiği (kolesterol; sırasıyla 280,65±144,1 g/gün ve 493,79±81,78 g/gün, doymuş yağ sırasıyla 28,99±9,1 g/gün ve 35,82±10,17 g/gün) görülmüş ve her iki artışın da istatistiksel açıdan anlamlı olduğu bulunmuştur (sırasıyla $p=0,000$ ve $p=0,023$; $p<0,05$).

Yağ asit alım miktarları değerlendirildiğinde ise ketojenik diyet ile çalışma öncesi diyetleri arasında omega 6 (n-6) yağ asitlerindeki alım miktarında anlamlı bir değişim bulunmazken ($p>0,05$), omega 3 (n-3) yağ asitleri alım miktarlarında istatistiksel açıdan anlamlı bir artış olduğu görülmüştür ($p=0,003$; $p<0,05$), n-6/n-3 oranı incelendiğinde KD öncesi $11,75\pm 7,29$ olan oranın KD ile $5,29\pm 0,72$ 'e düştüğü ve bu azalmanın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu bulunmuştur ($p= 0,004$ $p<0,05$). Tekli doymamış yağ asitlerinde ise başlangıca göre istatistiksel açıdan anlamlı bir artış olduğu görülmüştür ($p<0,05$).

Bireylerin lif alım miktarları karşılaştırıldığında KD ile KD öncesi diyete göre toplam lif alım miktarında azalma olduğu görülürken (sırasıyla $12,77\pm 2,86$ ve $18,33\pm 7,11$) aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.005$; $p<0,05$) lif çeşitlerine bakıldığında bireylerin KD ile çözünür lif alımlarında KD öncesine göre anlamlı azalma görülürken ($p=0.001$; $p<0,05$), çözünmeyen lif alım miktarlarında ise KD öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0,05$).

Bireylerin KD'nin glisemik indeks değeri KD öncesi ile karşılaştırıldığında, KD ile glisemik indeks değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma meydana geldiği bulunmuştur ($p=0,000$; $p<0,05$).

Tablo 4.2. Bireylerin Ketojenik Diyet Öncesi ve Ketojenik Diyet ile Enerji, Makro Besin Öğeleri ve Lif Alımlarının Değerlendirilmesi

Besin öğeleri	KD öncesi		KD		test	p
	Ort±SS	Medyan (IQR)	Ort±SS	Medyan (IQR)		
Enerji (kkal)	1624,04 ± 433,1	1528,34 (1264,07- 1947,5)	1516,13 ±177,18	1515,77 (1410,27-1686,83)	<i>t</i> :-1,039	¹ 0,316
CHO (g)	150±49,39	152,03 (108,25-200,03)	19,63±1,38	20,09 (18,85-20,63)	<i>z</i> :-3,408	² 0,001*
Protein (g)	66,3±18,24	64,96 (52,68-76,55)	80,85±11,22	77 (71,71-93,82)	<i>z</i> :-2,442	² 0,015*
Protein g/kg	0,83±0,26	0,8 (0,7-0,9)	1,01±0,14	1 (0,9-1,2)	<i>z</i> :-2,330	¹ 0,020*
Yağ (g)	79,81±24,71	78,11 (64,06-92,07)	123,88±15,56	126,09 (117,4-135,82)	<i>t</i> :-6,324	¹ 0,000*
DYA (g)	28,99±9,1	29,14 (22,76-32,59)	35,82±10,17	30,48 (29,02-48,12)	<i>z</i> :-2,272	² 0,023*
TDYA (g)	29,97±11,63	29,09 (21,41-32,59)	61,9±8,88	64,83 (53,84-66,98)	<i>t</i> :-7,973	¹ 0,000*
ÇDYA (g)	15,06±6,51	14,07 (11,13-19,23)	18,84±7,75	16,93 (12,8-25,28)	<i>t</i> :-1,736	¹ 0,104
n-6 (g)	13,13±6,03	11,88 (9,72-16,19)	14,48±6,35	13,32 (9,46-19,71)	<i>t</i> :-0,722	¹ 0,482
n-3 (g)	1,26±0,64	1,15 (0,82-1,54)	2,87±1,54	2,7 (1,55-4,03)	<i>z</i> :-2,953	² 0,003*
n-6/n-3	11,75±7,29	10,5 (6,7-15,8)	5,29±0,72	5,1 (4,8-5,6)	<i>t</i> :3,39	² 0,004*
Kolesterol (mg)	280,65±144,1	235,38 (173,28-334,1)	493,79±81,78	478,83 (453,28-558,32)	<i>t</i> :-5,011	¹ 0,000*
Lif (g)	18,33±7,11	18,44 (11,55-24,15)	12,77±2,86	13,27 (10,19-14,15)	<i>t</i> :3,309	¹ 0,005*
Lif (çözünür) (g)	5,25±2,04	4,24 (3,64-7,48)	2,42±0,64	2,3 (2,07-2,73)	<i>z</i> :-3,408	² 0,001*
Lif (çözünmez) (g)	11,99±5,2	12,03 (7,74-16,71)	10,19±2,41	10,23 (8,03-11,59)	<i>z</i> :-1,475	20,14
Glisemik indeks	162,97±70,95	148,59 (98,7-215,62)	6,09±3,55	7,56 (3,6-9,2)	<i>t</i> :8,562	¹ 0,000*

Bireylerin KD öncesi ve KD ile makrobesin öğelerinin enerjisi karşılama yüzdelere dair \bar{x} , SS, M ve IQR değerleri Tablo 4.3’ de gösterilmiştir. KD ile KD öncesine göre karbonhidratın enerjisi karşılama yüzdesindeki azalma, protein ve yağın enerjisi karşılama yüzdelesindeki artışlar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). DYA, TDYA’ nin enerjisi karşılama yüzdelerinin KD ile anlamlı şekilde arttığı bulunmuştur. KD ile Omega 3 (n-3) yağ asitlerinin enerjisi karşılama yüzdesindeki artış anlamlı bulunurken ($p < 0,05$), omega-6 yağ asitlerinin enerjisi karşılama yüzdesinde anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p > 0,05$).

Tablo 4.3. Bireylerin Ketojenik Diyet Öncesi ve Ketojenik Diyet ile Makro Besin Öğelerinin Enerjisi Karşılama Yüzdelerinin Değerlendirilmesi

	KD Öncesi		KD		Test	p
	Ort±SS	Medyan (IQR)	Ort±SS	Medyan (IQR)		
CHO %	37,73±7,56	36 (32-44)	5,4±0,83	5 (5-6)	<i>z</i> :-3,413	² 0,001*
Protein %	16,87±2,85	16 (15-18)	22±1,41	22 (21-23)	<i>t</i> :-7,101	¹ 0,000*
Yağ %	43,73±8,24	43 (36-50)	72,87±1,77	74 (71-74)	<i>z</i> :-3,411	² 0,001*
DYA %	16,15±3,28	16 (12,7-18,1)	20,83±6,98	21 (14,1-23,8)	<i>t</i> :-2,766	² 0,015*
TDYA %	16,69±5,5	15,6 (13-19,2)	36,13±8,77	34,4 (29,5-45,3)	<i>t</i> :-6,679	² 0,000*
ÇDYA %	8,21±2,78	8,3 (6,2-10,2)	11,02±4,72	10,3 (6,3-15,7)	<i>t</i> :-2,061	² 0,058
n-6 %	7,15±2,72	7,2 (5,2-9,4)	8,48±3,8	7,9 (4,7-12,2)	<i>t</i> :-1,164	² 0,264
n-3 %	0,7±0,31	0,6 (0,5-0,8)	1,69±0,9	1,6 (0,9-2,6)	<i>t</i> :-4,03	² 0,001*

Bireylerin KD öncesi ve KD ile vitamin alımlarının \bar{x} , SS, M ve IQR değerleri Tablo 4.4’de gösterilmiştir. KD ile KD öncesine göre vitaminlerden; A vitamini, K vitamini, B2 vitamini, B6 vitamini, B12 vitamini, Biotin, Folik asit ve C vitamini alım miktarlarında istatistiksel açıdan anlamlı artış olduğu bulunmuştur ($p < 0,05$).

Tablo 4.4. Bireylerin Ketojenik Diyet Öncesi ve Ketojenik Diyet ile Vitamin Alımlarının Değerlendirilmesi

Besin öğeleri	KD Öncesi		KD		Test	p
	Ort±SS	Medyan (IQR)	Ort±SS	Medyan (IQR)		
A vit(µg)	928,26± 642,65	801,18 (611,27- 1005,04)	1480,09±606,5 1	1387,66 (1176,15- 1585,13)	<i>z</i> :-2,499	² 0,012*
E vit(mg)	13,31±6,48	12,75 (11,54-15,19)	14,65±1,81	14,56 (13,16-16,29)	<i>z</i> :-1,562	² 0,118
K vit (µg)	67,2±43,48	62,93 (35-103,05)	419,85±249,53	390,98 (246,3-506,15)	<i>z</i> :-3,408	² 0,001*
B1 vit (mg)	0,74±0,24	0,76 (0,57-0,9)	0,83±0,11	0,8 (0,76-0,92)	<i>t</i> :-1,41	¹ 0,180
B2 vit(mg)	1,04±0,32	0,87 (0,81-1,41)	1,51±0,15	1,46 (1,38-1,65)	<i>z</i> :-3,068	² 0,002*
Niasin (mg)	15,58±6,6	14,47 (10,71-18,3)	17,23±3,2	16,85 (15,46-17,16)	<i>z</i> :-1,136	² 0,256
B5 vit(mg)	3,81±1,09	3,8 (2,91-4,61)	4,1±0,77	4 (3,87-4,48)	<i>t</i> :-0,778	¹ 0,450
B6 vit(mg)	1,04±0,28	1,09 (0,91-1,18)	1,4±0,23	1,38 (1,27-1,5)	<i>t</i> :-4,699	¹ 0,000*
Biotin (µg)	33,34±12,94	28,85 (24,47-42,05)	46,54±7,31	46,09 (41,29-51,43)	<i>t</i> :-3,204	¹ 0,006*
C vitamini (mg)	57,32±30,65	53,22 (30,76-74,06)	120,4±28,42	123,46 (102,69-143,1)	<i>t</i> :-5,84	¹ 0,000*
Folat (µg)	213,54± 54,48	220,69 (162,27-256,72)	315,1±79,37	317,61 (240,12-356,1)	<i>t</i> :-4,397	¹ 0,001*
B12 vitamini (µg)	4,44±1,93	4,21 (3,08-5,9)	7,04±1,76	6,49 (6,35-8,81)	<i>t</i> :-7,656	¹ 0,000*

¹Paired Samples *t* Test

²Wilcoxon Sign Test

**p*<0,05

Bireylerin KD öncesi ve KD ile mineral alımlarının \bar{x} , SS, M ve IQR değerleri Tablo 4.5' de gösterilmiştir. KD ile KD öncesine göre potasyum ve demir alım miktarlarında istatistiksel açıdan anlamlı artış olduğu bulunmuştur ($p < 0,05$), diğer mineral alımlarında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p > 0,05$).

Tablo 4.5. Bireylerin Ketojenik Diyet Öncesi ve Ketojenik Diyet ile Mineral Alımlarının Değerlendirilmesi

Besin öğeleri	KD öncesi		KD		Test	p
	Ort±SS	Medyan (IQR)	Ort±SS	Medyan (IQR)		
Sodyum (mg)	2726,09± 983,57	2680,74 (1763,8-3446,86)	3354,7±793,96	3293,62 (2816,24- 4097,54)	$t; -2,08$	¹ 0,056
Potasyum (mg)	1958,9±517,75	1961,9 (1522,57- 2348,03)	2371,08±449,96	2387,79 (1929,23- 2529,24)	$z; -2,613$	² 0,009*
Kalsiyum (mg)	631,06±246,06	560,42 (433,03- 758,11)	818,57±217,71	772,35 (672,66- 1041,13)	$z; -1,931$	² 0,053
Magnezyum (mg)	256,81±88,8	244,32 (175,7- 302,47)	236,95±49,09	224,68 (206,02- 255,53)	$z; -1,25$	² 0,211
Fosfor (mg)	1039,24 ±303,92	1046,39 (733,7- 1150,95)	1155,08±222,81	1084,37 (992,48- 1384,63)	$t; -1,196$	¹ 0,252
Demir (mg)	10,28±2,88	9,99 (7,77-13,24)	13,54±3,09	12,88 (11,04-16,26)	$t; -2,986$	¹ 0,010*
Çinko (mg)	9,83±2,56	9,51 (7,7-11,85)	9,89±1,05	9,6 (8,99-11,05)	$t; -0,092$	¹ 0,928
Bakır (mg)	1,41±0,63	1,4 (0,93-1,56)	1,54±0,24	1,49 (1,36-1,75)	$t; -0,882$	¹ 0,393
Flor (µg)	361,43±126,55	329,32 (258,67- 447,13)	397,59±103,42	382 (335,64-440,77)	$z; -0,909$	² 0,363
İyot (µg)	100,74±37,68	109,91 (70,9- 129,41)	122,24±21,89	117,94 (109,8- 144,31)	$t; -1,714$	¹ 0,108

¹Paired Samples t Test

²Wilcoxon Sign Test

* $p < 0,05$

4.3. Bireylerin Antropometrik Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Bireylerin antropometrik ölçümlerine ilişkin \bar{x} , SS, M ve IQR değerleri Tablo 4.6'da verilmiştir. Bireylerin başlangıç ve 6 hafta sonundaki antropometrik ölçüm parametrelerinin değerlerinde görülen tüm değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Bireylerin vücut ağırlıklarının başlangıç ortalama ve medyan değerleri sırasıyla $81,75\pm 16,75$ kg ve $84,5$ (66-94,1) kg, 6 hafta sonundaki ortalama ve medyan değerleri sırasıyla $74,39\pm 15,09$ kg ve $77,5$ (59,3-87,2) kg'dır ($p<0,05$). Bireylerin yağ yüzdelerinin başlangıç ortalama ve medyan değerleri sırasıyla $\%36,15\pm 5,84$ ve $38,36$ (30,95-39,52), 6 hafta sonundaki ortalama ve medyan değerleri sırasıyla $\%33,81\pm 5,88$ ve 36 (26,81-38,03)'dır ($p<0,05$).

Başlangıç ve 6 hafta sonunda vücut ağırlığı, yağ ağırlığı, yağ yüzdesi, BKİ değerlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,000$; $p<0,05$). Başlangıca göre 6 hafta sonunda yağsız kütle ağırlığında azalma, yağsız kütle yüzdesinde ise artış meydana gelmiştir ve bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Kas ağırlığı ve yüzdesi değerlendirildiğinde ise; başlangıca göre 6 hafta sonunda kas ağırlığında azalma, kas yüzdesinde ise artış meydana gelmiştir her iki değişim de istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Bireylerin toplam vücut suyu ağırlığı değerlendirildiğinde; 6 hafta sonunda çalışma başlangıcına göre azalma ($p=0,000$; $p<0,05$), toplam vücut su yüzdesinde ise artış görülmüştür $p=0,000$; $p<0,05$) her iki değişim de anlamlı bulunmuştur.

Bireylerin çevre ölçümleri değerlendirildiğinde; bel çevresi, kalça çevresi değerlerinde başlangıç değerlerine göre 6 hafta sonraki değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bireylerin bel/kalça oranı ve bel/boy oranlarının başlangıç değerlerine göre 6 hafta sonraki değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,000$; $p<0,05$).

Tablo 4.6. Bireylerin Antropometrik Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Antropometrik ölçümler	Başlangıç		6 hafta sonra		t	p
	Ort±SS	Medyan (IQR)	Ort±SS	Medyan (IQR)		
Boy (m)	1,65±0,06	1,65 (1,6-1,7)			-	-
Vücut Ağırlığı (kg)	81,75±16,75	84,5 (66-94,1)	74,39±15,09	77,5 (59,3-87,2)	13,179	0,000*
Vücut Yağ (kg)	30,35±10,25	32,7 (19,5-36,4)	25,83±9,01	26,1 (15,9-31,7)	9,729	0,000*
Yağ%	36,15±5,84	38,36 (30,95-39,52)	33,81±5,88	36 (26,81-38,03)	6,626	0,000*
BKİ (kg/m ²)	29,81±4,74	29,54 (26,75-33,74)	27,12±4,23	26,92 (23,81-31,27)	14,384	0,000*
Yağsız kütle(kg)	51,4±7,11	52,9 (45,8-58)	48,79±7,06	50,6 (43,3-54,5)	11,988	0,000*
Yağsız kütle %	63,93±5,99	61,64 (60,48-69,05)	66,19±5,86	64 (61,97-73,19)	-5,646	0,000*
Kas (kg)	48,8±6,75	50,2 (43,5-55,1)	46,31±6,72	48 (41,1-51,7)	11,958	0,000*
Kas(%)	60,69±5,7	58,55 (57,44-65,6)	62,81±5,55	60,77 (58,74-69,48)	-5,488	0,000*
Su (kg)	36,8±5,07	38 (32,7-41,6)	34,93±5,06	36,4 (30,9-39,1)	12,204	0,000*
Su%	45,73±4,36	44,21 (43,21-49,36)	47,38±4,15	45,69 (44,35-52,45)	-5,665	0,000*
Bel (cm)	101,47±12,89	102 (91-111)	93,53±12,01	93 (81-100)	10,454	0,000*
Kalça (cm)	114,07±11,9	115 (105-125)	108,8±11,1	110 (98-119)	8,937	0,000*
Bel/Kalça oranı	0,89±0,04	0,90 (0,86-0,91)	0,86±0,04	0,86 (0,83-0,89)	5,199	0,000*
Bel/Boy oranı	0,61±0,07	0,61 (0,55-0,65)	0,57±0,06	0,55 (0,52-0,59)	10,296	0,000*

Paired Samples t Test * $p<0.05$

Katılımcıların başlangıç ve 6 hafta sonunda gerçekleşen bazı antropometrik ölçümlerinin arasındaki farkları Tablo 4.7’te gösterilmiştir. Başlangıca göre 6 hafta sonra görülen ağırlık kayıpları 2.1 kg ile 12.1 kg arasında değişirken bireylerin ağırlık kaybı ortalaması 7.37 ± 2.16 kg olarak bulunmuştur. Bireylerde 6 hafta sonunda meydana gelen yüzde ağırlık kaybının %4.10-11.76 arasında değiştiği, ağırlık kaybı yüzde ortalamasının ise 8.94 ± 1.89 olduğu görülmüştür. Başlangıca göre 6 hafta sonra görülen yağ yüzdesi azalma değerleri %0.28 ile %4.91 arasında değişirken, yağ yüzdesi azalma ortalamasının 2.34 ± 1.37 olduğu görülmüştür. Başlangıca göre 6 hafta sonra görülen BKİ değişim miktarının 0.84 ile 4.09 arasında değiştiği ve ortalamasının 2.69 ± 0.72 olduğu görülmüştür.

Tablo 4.7. Bireylerin Bazı Antropometrik Ölçümlerinde Başlangıca Göre 6 Hafta Sonunda Meydana Gelen Farklara İlişkin Bilgiler

Başlangıç-son arasındaki fark	Min-Max	Ort \pm SS	Medyan (IQR)
Ağırlık kaybı (kg)	2,1-12,1	7,37 \pm 2,16	7 (6,7-8,5)
Ağırlık kaybı (%)	4,10-11,76	8,94 \pm 1,89	9,2 (7,6-10,2)
Yağ ağırlık kaybı (kg)	0,7-7,4	4,52 \pm 1,8	4,6 (3,6-5,9)
Yağ% azalma	0,28-4,91	2,34 \pm 1,37	2,14 (1,25-3,52)
BKI fark	0,84-4,09	2,69 \pm 0,72	2,61 (2,47-2,94)

Bireylerin başlangıç ve 6 hafta sonundaki BKİ gruplarına göre dağılımları Tablo 4.8’de gösterilmiştir. Başlangıçta bireylerin %20’sinin normal BKİ aralığında olduğu, %33.3’ünün hafif şişman, %33.3’ünün 1.derece şişman ve %13.3’ünün 2.derece şişman olduğu, 6 hafta sonunda ise bireylerin %33.3’ünün normal BKİ aralığında olduğu, %40’ının hafif şişman ve %26.7’sinin ise 1. derece şişman olduğu görülmüştür.

Tablo 4.8. Bireylerin BKİ Gruplarının Dağılımı

BKİ grup (kg/m ²)	Başlangıç		6 hafta sonra	
	n	%	n	%
Normal	3	20	5	33,3
Hafif şişman	5	33,3	6	40
1.derecede şişman	5	33,3	4	26,7
2.derece şişman	2	13,3	-	-

Bireylerin başlangıçtaki BKİ sınıflarına göre 6 hafta sonunda gerçekleşen ağırlık kaybı yüzde ortalamaları Tablo 4.9’da gösterilmiştir. Hafif şişman BKİ sınıfında bulunan bireylerin 6 hafta sonundaki yüzde ağırlık kaybı ortalaması %9,79±1,78, şişman bireylerin %8,86±1,23, normal BKİ’ ye sahip bireylerin ise %7,7±3,19 olarak görülmüştür. Şişman bireyler kendi arasında değerlendirildiğinde 1. derece şişman bireylerin ağırlık kaybı yüzde ortalamasının %8,34±0,92 olduğu, 2. derece şişman bireylerin ise %10,16±0,99 olduğu görülmüştür.

Tablo 4.9. Bireylerin Başlangıç BKİ Sınıflarına Göre Gerçekleşen Ağırlık Kaybı Yüzdesine İlişkin Bilgiler

BKİ sınıf		Ağırlık kaybı %	
		Ort±SS	Medyan (IQR)
BKİ sınıf	Normal (n=3)	7,7±3,19	8,9 (4,1-)
	Hafif şişman (n=5)	9,79±1,78	10,1 (8,1-11,4)
	Şişman (n=7)	8,86±1,23	9,2 (7,6-9,5)
BKİ Şişman sınıf	1.derece şişman (n=5)	8,34±0,92	8,3 (7,4-9,3)
	2.derece şişman (n=2)	10,16±0,99	10,2 (9,5-)

4.4. Bireylerin Biyokimyasal Bulgularının Değerlendirilmesi

Katılımcıların biyokimyasal bulgularının başlangıca göre 6 hafta sonunda görülen değişimlerinin değerlendirilmesi Tablo 4.10'da gösterilmiştir. Başlangıç değerlerine göre 6 hafta sonundaki glukoz, insülin, HOMA IR, HbA1c değerlerinde görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Başlangıç değerlerine göre 6 hafta sonundaki Total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserit değerlerinde, LDL/HDL ve total COL/HDL oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0,05$). Başlangıç değerlerine göre 6 hafta sonundaki ürik asit değerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p=0,000$, $p<0,05$), üre ve kreatinin değerlerinde (sırasıyla $p= 0,020$ ve $p=0,000$) istatistiksel olarak anlamlı düşüş bulunmuştur ($p<0,05$). Başlangıç değerlerine göre 6 hafta sonundaki ALT, AST, CRP, kalsiyum ve potasyum değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.10. Bireylerin Biyokimyasal Bulgularının Değerlendirilmesi

Biyokimyasal bulgular	Başlangıç		6 hafta sonra		Test	p
	Ort±SS	Medyan (IQR)	Ort±SS	Medyan (IQR)		
Glukoz (mg/dL)	93±7,49	92 (88-98)	80,47±4,91	82 (77-84)	<i>t</i> : 5,969	¹ 0,000*
İnsülin (uIU/mL)	7,86±4,68	7,14 (3,8-10,37)	4,2±1,14	4,18 (3,21-4,7)	<i>t</i> : 3,353	¹ 0,005*
Homa IR	1,86±1,24	1,55 (0,81-2,63)	0,84±0,24	0,85 (0,62-0,92)	<i>t</i> : 3,548	¹ 0,003*
Hb A1c (%)	5,37±0,51	5,4 (5,05-5,6)	5,06±0,32	5,1 (4,8-5,3)	<i>t</i> : 4,063	¹ 0,001*
Kolesterol total (mg/dL)	217,33±39,4	216 (179-256)	214,07±60,23	192 (174-253)	<i>z</i> :-0,54	² 0,589
Kolesterol HDL(mg/dL)	55,07±10,65	56 (49-62)	53,67±13,78	50 (47-56)	<i>z</i> :-0,691	² 0,490
Kolesterol LDL (mg/dL)	146,53±30,23	143 (120-174)	151,33±46,36	135 (120-187)	<i>z</i> :-0,825	² 0,410
LDL/HDL (mg/dL)	2,72±0,59	2,73 (2,21-3,23)	2,87±0,81	2,67 (2,14-3,45)	<i>z</i> :-1,25	² 0,211
Total KOL/HDL	4,02±0,74	3,93 (3,52-4,71)	4,05±0,93	3,89 (3,24-4,78)	<i>t</i> :-0,117	¹ 0,909
Trigliserid (mg/dL)	99,2±42,58	94 (68-106)	78,67±21,82	74 (60-100)	<i>z</i> :-1,42	² 0,156
Ürik asit (mg/dL)	4,71±0,88	4,6 (4,03-5,4)	5,98±0,98	5,8 (5,05-6,9)	<i>t</i> :-4,931	¹ 0,000*
ÜRE (mg/dL)	26,89±5,96	26,9 (23,02-32,6)	21,83±6,04	22,09 (19,5-27,2)	<i>t</i> : 2,637	¹ 0,020*
Kreatinin (mg/dL)	0,64±0,09	0,63 (0,56-0,69)	0,54±0,07	0,54 (0,5-0,6)	<i>t</i> : 6,379	¹ 0,000*
ALT (U/L)	16±4,5	14 (13-19)	15,2±4,71	14 (12-18)	<i>t</i> : 0,506	¹ 0,621
AST (U/L)	18,2±2,54	18 (16-19)	18,2±4,54	17 (15-19)	<i>z</i> :-0,394	² 0,694
CRP (mg/L)	4,97±5,72	2,56 (1,15-8,19)	4,5±4,92	3,48 (1,22-4,76)	<i>z</i> :-0,454	² 0,650
Serum kalsiyum (mg/dL)	9,44±0,29	9,4 (9,1-9,6)	9,44±0,36	9,5 (9,2-9,6)	<i>t</i> : 0	¹ 1,000
Potasyum (mmol/L)	4,51±0,46	4,49 (4,17-4,79)	4,46±0,51	4,44 (4,07-4,7)	<i>t</i> : 0,479	¹ 0,640

¹Paired Samples *t* Test

²Wilcoxon Sign Test

**p*<0.05

4.5. Bireylerin Serum Zonulin Parametresinin Değerlendirilmesi

Katılımcıların serum zonulin parametresinin başlangıca göre 6 hafta sonunda görülen değişimlerinin değerlendirilmesi Tablo 4.11’de gösterilmiştir. Bireylerin başlangıç serum zonulin ortalama değeri 27,09±12,28 ng/mL, medyanı 23,5 (19,4-29,8) ng/mL’dir, 6 hafta sonundaki serum zonulin ortalaması 45,43±15,59 ng/mL ve medyanı 43,6 (31,2-57,5) ng/mL’dir. Başlangıçtaki serum zonulin değerlerine göre 6 hafta sonraki serum zonulin değerlerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001; p<0,05).

Tablo 4.11. Bireylerin Serum Zonulin Parametresinin Değerlendirilmesi

	Başlangıç		6 hafta sonra		z	p
	Ort±SS	Medyan (IQR)	Ort±SS	Medyan (IQR)		
Serum zonulin (ng /mL)	27,09±12,28	23,5 (19,4-29,8)	45,43±15,59	43,6 (31,2-57,5)	-3,296	0,001*

Wilcoxon Sign Test *p<0,05

Zonulin ve antropometrik ölçümler arasındaki ilişkilerin başlangıç ve 6 hafta sonunda değerlendirilmesi Tablo 4.12’de gösterilmiştir. Başlangıç serum zonulin ile başlangıç boy, kilo, yağ, yağ%, BKİ, yağsız kütle, yağsız kütle%, kas, kas%, su, su%, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı ve bel/boy oranı antropometrik ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0,05). 6 hafta sonundaki serum zonulin ile 6 hafta sonundaki boy, kilo, yağ, yağ%, BKİ, yağsız kütle, yağsız kütle%, kas, kas%, su, su%, bel çevresi, göğüs çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı ve bel/boy oranı antropometrik ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0,05).

Tablo 4.12. Başlangıç ve 6 Hafta Sonunda Serum Zonulin ile Antropometrik Ölçümler Arasındaki İlişki

Antropometrik ölçümler	Serum Zonulin			
	Başlangıç		6 hafta sonra	
	r	p	r	p
Vücut ağırlığı (kg)	0,080	0,777	-0,246	0,376
Yağ (kg)	0,125	0,658	-0,169	0,547
Yağ %	0,221	0,429	0,004	0,987
BKİ (kg/m ²)	0,130	0,643	-0,175	0,533
Yağsız kütle (kg)	0,009	0,975	-0,345	0,207
Yağsız kütle %	-0,225	0,421	-0,009	0,974
Kas (kg)	0,008	0,976	-0,346	0,207
Kas(%)	-0,225	0,420	-0,013	0,964
Su (kg)	0,005	0,986	-0,350	0,201
Su%	-0,229	0,411	-0,020	0,944
Bel (cm)	0,055	0,847	-0,206	0,460
Kalça (cm)	0,068	0,809	-0,293	0,290
Bel/Kalça	0,008	0,978	0,104	0,713
Bel/Boy	0,072	0,799	-0,132	0,640

Pearson korelasyon analizi

Bireylerin başlangıç ve 6 hafta sonundaki Serum zonulin değerleri ile aynı andaki biyokimyasal bulguları arasındaki ilişkiler Tablo 4.13'te gösterilmiştir. Başlangıç serum zonulin ile başlangıç glukoz seviyesi arasında bir korelasyon görülmezken ($p>0,05$), başlangıç zonulini ile insülin değerleri arasında pozitif yönlü, %70 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuş ($p=0,004$; $p<0,05$), başlangıç zonulini ile Homa-IR değeri arasında ise %71,6 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu görülmüştür ($p=0,003$; $p<0,05$).

Başlangıç serum zonulin ile başlangıç potasyum değerleri arasında pozitif yönlü, %53,5 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0,040$; $p<0,05$). Başlangıç serum zonulin ile başlangıç HbA1c, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, LDL/HDL, total COL/HDL, trigliserit, ürik asit, üre, kreatinin, ALT, AST, serum kalsiyum ve CRP biyokimyasal bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Ketojenik diyet sonrasındaki (6 hafta sonunda) serum zonulin miktarı ile biyokimyasal bulgular arasındaki ilişki incelendiğinde ise; serum zonulin ile total kolesterol değerleri arasında pozitif yönlü, %57,5 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunurken ($p=0,025$; $p<0,05$) LDL kolestrol değerleri arasında pozitif yönlü, %57,7 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0,024$; $p<0,05$). Serum zonulin ile kan üre değerleri arasında pozitif yönlü, %64,3 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0,010$; $p<0,05$).

6 hafta sonraki serum zonulin ile 6 hafta sonraki glukoz, insülin, HOMA-IR, HbA1C, kolesterol HDL, LDL/HDL, total COL/HDL, trigliserit, ürik asit, kreatinin, ALT, AST, serum kalsiyum, potasyum ve CRP biyokimyasal bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.13. Başlangıç ve 6 hafta Sonundaki Serum Zonulin ile Biyokimyasal Bulgular Arasındaki İlişki

Biyokimyasal bulgular (Kan parametreleri)	Serum Zonulin			
	Başlangıç		6 hafta sonra	
	r	p	r	p
Glukoz (mg/dL)	0,387	0,154	-0,004	0,989
İnsülin (uIU/mL)	0,700	0,004*	0,261	0,348
Homa IR	0,716	0,003*	0,253	0,363
HbA1c (%)	0,200	0,474	0,047	0,868
Kolesterol total ⁺ (mg/dL)	0,427	0,112	0,575	0,025*
Kolesterol hdl ⁺ (mg/dL)	0,280	0,313	-0,011	0,970
Kolesterol ldl ⁺ (mg/dL)	0,300	0,277	0,577	0,024*
LDL/HDL ⁺	0,143	0,611	0,511	0,052
Total KOL/HDL	0,283	0,306	0,408	0,131
Trigliserid ⁺ (mg/dL)	0,166	0,554	0,282	0,308
Ürik asit (mg/dL)	-0,475	0,074	-0,293	0,290
ÜRE (mg/dL)	-0,177	0,529	0,643	0,010*
Kreatinin (mg/dL)	-0,142	0,613	-0,231	0,408
ALT (U/L)	0,389	0,152	0,051	0,857
AST ⁺ (U/L)	-0,221	0,430	0,286	0,301
CRP ⁺ (mg/L)	0,33	0,230	0,279	0,315
Serum kalsiyum (mg/dL)	-0,125	0,657	-0,215	0,442
Potasyum (mmol/L)	0,535	0,040*	0,231	0,407

Pearson Korelasyon Analizi ⁺Spearman Rho Korelasyon Analizi *p<0.05

Bireylerin başlangıç ve 6 hafta sonundaki serum zonulin değerleri ile o sıradaki (çalışma öncesi ve ketojenik diyet ile) enerji ve besin öğeleri alımları arasındaki ilişki Tablo 4.14’te gösterilmiştir.

Bireylerin başlangıç enerji ve besin öğeleri alımı ile başlangıç serum zonulin düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde sadece doymuş yağ asit tüketim miktarı ile serum zonulin arasında bir korelasyon görülmüştür. Başlangıç serum zonulin ile başlangıç doymuş yağ asidi değerleri arasındaki ilişki pozitif yönlü ve %57,2 düzeyinde, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,026$; $p<0,05$).

Çalışma sonunda ölçülen serum zonulin değeri ile kişilerin çalışma sırasında yaptıkları ketojenik diyetin enerji ve besin öğeleri arasındaki ilişkiler incelendiğinde serum zonulin ile protein alım miktarı ve diyetin protein yüzdesi arasında ters yönlü, sırasıyla %65,4 ve %57,5 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (sırasıyla $p=0,008$ ve $p=0,025$; $p<0,05$). 6 hafta sonraki serum zonulin ile 6 hafta sonraki lif değerleri arasında pozitif yönlü, %61,1 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0,015$; $p<0,05$). Lif çeşitlerine bakıldığı zaman çözünmeyen lif alımı ile serum zonulini arasında pozitif yönlü, %62,9 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu görülmüştür ($p=0,012$; $p<0,05$).

Ketojenik diyet sonrası serum zonulini ile bazı mikro besin öğeleri alım miktarları arasında ilişki görülmüştür. Serum zonulini ile fosfor arasında %60,3 düzeyinde ters yönlü ($p=0,017$; $p<0,05$), çinko arasında %60,3 düzeyinde ters yönlü ($p=0,017$; $p<0,05$), flor ile %56,1 düzeyinde ters yönlü ($p=0,030$; $p<0,05$) istatistiksel açıdan anlamlı ilişkiler bulunmuştur. Bireylerin ketojenik diyet ile total kolesterol alımları ile 6 hafta sonundaki serum zonulin değerleri arasında ters yönlü, %60,4 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0,017$; $p<0,05$).

Bireylerin 6 hafta sonraki serum zonulin düzeyleri ile çalışma sırasında yaptıkları ketojenik diyetin içerdiği enerji ve diğer besin öğelerinde (yağ, yağ %, CHO, CHO %, çözünür lif, A vitamini, E vitamini, K vitamini, B1 vitamini/Tiamin, B2 vitamini, niasin, B5 vitamini, B6 vitamini, biotin, folat, B12 vitamini, C vitamini, sodyum,

potasyum, magnezyum, demir, bakır, iyot, glukoz, fruktoz, doymuş yağ asitleri, tekli doymamış yağ, çoklu doymamış yağ, linoleik asit, alfa-linolenik asit, glisemik indeks değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.14. Başlangıç ve 6 Hafta Sonundaki Serum Zonulin Değerleri ile Besin Öğeleri Arasındaki İlişki

Enerji ve besin öğeleri	Serum Zonulin			
	Başlangıç		6 hafta sonra	
	r	p	r	p
Enerji (kcal)	0,265	0,340	-0,441	0,099
Protein (g) ⁺	0,227	0,416	-0,654	0,008*
Protein %	-0,191	0,496	-0,575	0,025*
Yağ (g)	0,080	0,776	-0,352	0,199
Yağ % ⁺	0,013	0,962	0,308	0,264
CHO (g) ⁺	0,045	0,874	-0,483	0,068
CHO % ⁺	-0,194	0,489	0,265	0,339
Lif (g)	-0,054	0,849	0,611	0,015*
Lif (çözünbilen) (g) ⁺	0,093	0,742	0,218	0,435
Lif (çözünmeyen) (g) ⁺	0,114	0,685	0,629	0,012*
A vitamini (µg) ⁺	-0,055	0,845	-0,046	0,869
E vitamini (mg) ⁺	0,057	0,840	0,314	0,254
K vitamini (µg) ⁺	0,368	0,177	0,340	0,216
B1 vitamini (mg)	0,078	0,783	-0,489	0,064
B2 vitamini (mg) ⁺	-0,025	0,929	-0,354	0,196
Niasin (mg) ⁺	0,284	0,305	-0,125	0,657
B5 vitamini (mg)	0,199	0,477	-0,371	0,173
B6 vitamini (mg)	0,113	0,688	0,505	0,055
Biotin (µg)	-0,042	0,883	0,097	0,732
Folat (µg)	-0,060	0,831	0,472	0,076
B12 vitamini (µg)	-0,246	0,378	-0,327	0,234
C vitamini (mg)	-0,112	0,690	0,310	0,260
Sodyum (mg)	0,226	0,417	-0,358	0,190
Potasyum (mg) ⁺	-0,077	0,785	0,282	0,308
Kalsiyum (mg) ⁺	0,511	0,051	-0,579	0,024*
Magnezyum (mg) ⁺	0,352	0,198	0,111	0,694
Fosfor (mg)	0,273	0,324	-0,603	0,017*
Demir (mg)	0,228	0,413	-0,394	0,146

Tablo 4.14. Başlangıç ve 6 Hafta Sonundaki Serum Zonulin Değerleri ile Besin Öğeleri Arasındaki İlişki (Devam)

Enerji ve besin öğeleri	Serum Zonulin			
	Başlangıç		6 hafta sonra	
	r	p	r	p
Çinko (mg)	-0,060	0,832	-0,603	0,017*
Bakır (mg)	-0,028	0,921	0,298	0,281
Flor (µg) ⁺	0,138	0,625	-0,561	0,030*
İyot (µg)	0,221	0,428	-0,109	0,698
Kolesterol (mg)	-0,028	0,921	-0,604	0,017*
DYA(g) ⁺	0,572	0,026*	-0,357	0,191
TDYA (g)	-0,041	0,884	-0,009	0,975
ÇDYA (g)	0,010	0,972	-0,003	0,993
n-6 (g)	-0,016	0,954	-0,003	0,992
n-3 (g) ⁺	0,200	0,474	0,032	0,909
Glisemik indeks değeri	-0,070	0,805	0,165	0,557

Pearson Korelasyon Analizi ⁺*Spearman Rho Korelasyon Analizi* **p<0.05*

4.6 Bireylerin Fekal KZYA Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Bireylerin Fekal KZYA parametrelerine ilişkin ortalamalar tablo 4.15'te gösterilmiştir. Bireylerin çalışma öncesi toplam KZYA miktarları ortalama ve medyan değerleri sırasıyla 534,21±337,68 µmol/g ve 492,55(369,11-590,35) µmol/g, ketojenik diyet sonrasında ise sırasıyla 212,59±128,8 µmol/g ve 216,09 (122,82-247,11) µmol/g olarak bulunmuştur, toplam KZYA değerindeki bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.005; p<0.05).

Bireylerin başlangıç bütirat ortalama ve medyan değeri sırasıyla 60,86±55,09 µmol/g ve 49,36 (33,88-60,9) µmol/g iken, ketojenik diyet sonrasında sırasıyla 14,86±11,03 µmol/g ve 11,8 (5,92-19,15) µmol/g olduğu bulunmuştur. Bireylerin başlangıç asetat ortalama ve medyan değeri sırasıyla 373,37±236,72 µmol/g ve 326,53

(273,48-392,43) $\mu\text{mol/g}$ iken, ketojenik diyet sonrası sırasıyla 161,39 \pm 102,07 $\mu\text{mol/g}$ ve 162,58 (97,96-183,27) $\mu\text{mol/g}$, propiyonat değerleri incelendiğinde ise başlangıç ortalama ve medyan değeri ise sırasıyla 72,32 \pm 44,82 $\mu\text{mol/g}$ ve 56,05 (50,11-106,16) $\mu\text{mol/g}$ iken ketojenik diyet sonrasında sırasıyla 20,66 \pm 13,74 $\mu\text{mol/g}$ ve 17,69 (9,61-27,26 $\mu\text{mol/g}$) olduğu bulunmuştur. Bireylerin ketojenik diyet sonrasında başlangıca göre KZYA’lerinden bütirat, propiyonat, asetat ve toplam KZYA değerlerindeki dşler istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 4.15. Bireylerin Fekal KZYA Parametrelerinin Değerlendirilmesi

KZYA ($\mu\text{mol/g}$)	Başlangıç		6 hafta sonra		Test	p
	Ort \pm SS	Medyan (IQR)	Ort \pm SS	Medyan (IQR)		
Asetat	373,37 \pm 236,72	326,53 (273,48-392,43)	161,39 \pm 102,07	162,58 (97,96-183,27)	z :-2,726	¹ 0,006*
Propiyonat	72,32 \pm 44,82	56,05 (50,11-106,16)	20,66 \pm 13,74	17,69 (9,61-27,26)	t :3,912	² 0,002*
Bütirat	60,86 \pm 55,09	49,36 (33,88-60,9)	14,86 \pm 11,03	11,8 (5,92-19,15)	z :-2,953	¹ 0,003*
Toplam	534,21 \pm 337,68	492,55 (369,11-590,35)	212,59 \pm 128,8	216,09 (122,82-247,11)	z :-2,783	¹ 0,005*

¹Wilcoxon Sign Test ²Paired Samples t Test * $p<0,05$

Bireylerin başlangıç ve 6 hafta sonundaki Serum zonulin değerleri ile aynı andaki KZYA miktarları arasındaki ilişkiler Tablo 4.16’da gösterilmiştir. Başlangıç serum zonulin ile başlangıç asetat, propiyonat, butirat, ve toplam KZYA parametreleri değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). 6 hafta sonraki serum zonulin ile 6 hafta sonraki asetat değerleri arasında ters yönlü, %61,4 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p=0,015$; $p<0,05$). 6 hafta sonraki serum zonulin ile 6 hafta sonraki propiyonat, butirat, ve toplam KZYA parametreleri değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 4.16. Başlangıç ve 6 hafta Sonraki Serum Zonulin ile KZYA Parametreleri Arasındaki İlişki

KZYA parametreleri	Serum Zonulin			
	Başlangıç		6 hafta sonra	
	r	p	r	p
ASETAT ⁺	0,350	0,201	-0,614	0,015*
PROPIYONAT	0,332	0,227	-0,393	0,147
BÜTİRAT ⁺	0,077	0,785	-0,011	0,970
Toplam ⁺	0,302	0,274	-0,425	0,114

Pearson Korelasyon Analizi ⁺*Spearman Rho Korelasyon Analizi* **p<0.05*

Bireylerin başlangıç ve 6 hafta sonundaki enerji ve besin ögeleri alımları ve fekal KZYA arasındaki korelasyonlar Tablo 4.17’de gösterilmiştir. Bireylerin çalışma öncesindeki diyetlerinin enerji ve besin ögeleri ile çalışma öncesi fekal KZYA ilişkileri incelendiğinde; Kalsiyum alım miktarı ile fekal propiyonat değeri arasında pozitif yönlü bir ilişki ($p=0,048$; $p<0,05$). İyot alım miktarları ile fekal bütirat ($p=0,016$; $p<0,05$) ve toplam KZYA ($p=0,036$; $p<0,05$) arasında negatif korelasyon gözlenmiştir. Protein alım miktarı ile toplam KZYA ($p=0,044$; $p<0,05$) ve bütirat değerleri arasında ($p=0,041$; $p<0,05$) pozitif korelasyon gözlenmiştir.

Bireylerin ketojenik diyet ile sağladıkları besin ögeleri alım miktarları ile çalışma sonundaki fekal KZYA arasındaki ilişkiler incelendiğinde, ketojenik diyetin protein yüzdesi ile fekal asetat, propiyonat ve toplam KZYA miktarı arasında pozitif korelasyon görülmüştür ($p<0,05$). Diyetin yağ yüzdesi ile asetat, propiyonat, bütirat ve toplam KZYA miktarı arasında, çözünmeyen lif miktarı (g) ile asetat arasında, diyetin E vitamini içeriği ile asetat, propiyonat ve toplam KZYA miktarı arasında negatif korelasyonlar bulunmuştur, Flor ile toplam kzya arasında pozitif bir korelasyon görülmüştür ($p<0,05$).

Tablo 4.17. Bireylerin Enerji ve Besin Öğeleri Alımları ile Fekal KZYA Arasındaki İlişki

		ASETAT		PROPIYONAT		BÜTİRAT		TOPLAM	
		başlangıç	son	başlangıç	son	başlangıç	son	başlangıç	son
Enerji (kcal)	r	0,004	-0,02	0,133	-0,198	-0,061	-0,364	0,003	-0,104
	p	0,990	0,945	0,637	0,480	0,828	0,182	0,992	0,712
Protein (g)	r	0,507 ⁺	0,514 ⁺	0,432	0,087	0,532 ⁺	-0,114 ⁺	0,525 ⁺	0,264 ⁺
	p	0,054	0,050	0,108	0,757	0,041*	0,685	0,044*	0,341
Protein %	r	0,508	0,882	0,452	0,678	0,495	0,472	0,511	0,856
	p	0,053	0,000*	0,091	0,005*	0,061	0,076	0,052	0,000*
Yağ (g)	r	-0,069	-0,159	0,129	-0,306	-0,148	-0,458	-0,060	-0,24
	p	0,807	0,571	0,646	0,268	0,599	0,086	0,832	0,388
Yağ %	r	-0,206 ⁺	-0,807 ⁺	0,020	-0,698	-0,202 ⁺	-0,660 ⁺	-0,141 ⁺	-0,829 ⁺
	p	0,462	0,000*	0,945	0,004*	0,470	0,007*	0,615	0,000*
CHO (g)	r	0,239 ⁺	0,443 ⁺	-0,031	0,274	0,293 ⁺	0,148 ⁺	0,229 ⁺	0,295 ⁺
	p	0,390	0,098	0,912	0,322	0,289	0,598	0,413	0,286
CHO %	r	-0,004 ⁺	-0,038 ⁺	-0,215	0,353	0,014 ⁺	0,401 ⁺	-0,086 ⁺	0,154 ⁺
	p	0,990	0,892	0,442	0,197	0,960	0,138	0,761	0,584
Lif (g)	r	-0,213	-0,277	-0,114	0,045	-0,195	0,328	-0,201	-0,173
	p	0,447	0,317	0,685	0,874	0,486	0,233	0,472	0,537
Lif (g) (çözünbilen)	r	0,168 ⁺	-0,218 ⁺	-0,220	0,214	0,175 ⁺	0,096 ⁺	0,171 ⁺	-0,036 ⁺
	p	0,550	0,435	0,430	0,443	0,533	0,732	0,541	0,899
Lif (g) (çözünmeyen) (g)	r	-0,086 ⁺	-0,614 ⁺	-0,106	0,002	0,068 ⁺	0,125 ⁺	0,007 ⁺	-0,336 ⁺
	p	0,761	0,015*	0,708	0,994	0,810	0,657	0,980	0,221
A vit(µg)	r	-0,004 ⁺	-0,068 ⁺	0,182	0,222	0,161 ⁺	0,064 ⁺	0,061 ⁺	0,039 ⁺
	p	0,990	0,810	0,515	0,427	0,567	0,820	0,830	0,889
E vit (mg)	r	-0,268 ⁺	-0,711 ⁺	-0,492	-0,622	-0,350 ⁺	-0,496 ⁺	-0,339 ⁺	-0,750 ⁺
	p	0,334	0,003*	0,062	0,013*	0,201	0,060	0,216	0,001*
K vit(µg)	r	-0,132 ⁺	-0,320 ⁺	0,192	0,117	-0,179 ⁺	0,095 ⁺	-0,125 ⁺	-0,136 ⁺
	p	0,639	0,245	0,494	0,678	0,524	0,737	0,657	0,629

Pearson Korelasyon Analizi

⁺Spearman Rho Korelasyon Analizi

*p<0.05

Tablo 4.17. Bireylerin Enerji ve Besin Öğeleri Alımları ile Fekal KZYA Arasındaki İlişki (devam)

		ASETAT		PROPIYONAT		BÜTİRAT		TOPLAM	
		başlangıç	son	başlangıç	son	başlangıç	son	başlangıç	son
B1 vit (mg)	r	-0,025	0,159	0,084	0,113	-0,023	0,102	-0,013	0,168
	p	0,929	0,572	0,765	0,687	0,936	0,718	0,964	0,550
B2 vita (mg)	r	0,277 ⁺	0,241 ⁺	0,451	-0,060	0,408 ⁺	0,063 ⁺	0,381 ⁺	0,188 ⁺
	p	0,318	0,386	0,092	0,832	0,132	0,825	0,162	0,503
Niasin (mg)	r	0,236 ⁺	0,132 ⁺	0,070	0,212	0,171 ⁺	0,207 ⁺	0,214 ⁺	0,114 ⁺
	p	0,398	0,639	0,805	0,447	0,541	0,459	0,443	0,685
B5 vit(mg)	r	-0,011	0,282	0,246	0,01	-0,034	-0,168	0,014	0,195
	p	0,968	0,308	0,378	0,972	0,905	0,549	0,962	0,485
B6 vit(mg)	r	0,050	-0,343	0,248	0,047	-0,010	0,331	0,062	-0,228
	p	0,859	0,210	0,373	0,867	0,971	0,229	0,826	0,413
Biotin (µg)	r	-0,350	-0,333	-0,146	-0,402	-0,224	-0,388	-0,312	-0,341
	p	0,201	0,225	0,605	0,138	0,423	0,153	0,258	0,213
Folat(µg)	r	-0,333	-0,123	-0,137	0,173	-0,291	0,372	-0,313	-0,02
	p	0,225	0,662	0,627	0,537	0,293	0,172	0,256	0,945
B12 vi(µg)	r	0,004	0,121	0,166	0,018	0,098	-0,094	0,042	0,058
	p	0,988	0,667	0,554	0,951	0,729	0,738	0,883	0,837
C vit (mg)	r	-0,250	0,014	-0,064	0,284	-0,296	0,384	-0,241	0,097
	p	0,370	0,960	0,822	0,304	0,284	0,157	0,388	0,732
Sodyum (mg)	r	-0,274	0,193	-0,074	-0,084	-0,39	-0,27	-0,286	0,088
	p	0,322	0,492	0,793	0,765	0,150	0,331	0,302	0,754
Potasyum (mg)	r	-0,193 ⁺	-0,318 ⁺	-0,057	0,095	-0,046 ⁺	0,236 ⁺	-0,075 ⁺	-0,089 ⁺
	p	0,491	0,248	0,840	0,735	0,869	0,398	0,791	0,752
Kalsiyum (mg)	r	0,454 ⁺	0,514 ⁺	0,518	0,191	0,461 ⁺	0,011 ⁺	0,479 ⁺	0,371 ⁺
	p	0,089	0,050	0,048*	0,494	0,084	0,970	0,071	0,173
Magnezyum (mg)	r	0,168 ⁺	-0,493 ⁺	-0,043	-0,092	0,111 ⁺	-0,125 ⁺	0,171 ⁺	-0,286 ⁺
	p	0,550	0,062	0,879	0,744	0,694	0,657	0,541	0,302
Fosfor (mg)	r	0,215	0,296	0,382	0,069	0,128	-0,112	0,223	0,217
	p	0,442	0,284	0,160	0,807	0,649	0,691	0,425	0,438
Demir (mg)	r	-0,133	0,340	0,019	0,227	-0,121	0,261	-0,120	0,325
	p	0,636	0,215	0,946	0,416	0,668	0,348	0,669	0,238
Çinko (mg)	r	0,075	0,427	0,197	0,268	0,070	0,021	0,086	0,365
	p	0,790	0,112	0,483	0,335	0,805	0,941	0,760	0,182
Bakır (mg)	r	-0,086	-0,446	0,128	-0,296	-0,131	-0,110	-0,068	-0,390
	p	0,761	0,096	0,650	0,283	0,643	0,695	0,810	0,150

Tablo 4.17. Bireylerin Enerji ve Besin Öğeleri Alımları ile Fekal KZYA Arasındaki İlişki (devam)

		ASETAT		PROPİYONAT		BÜTİRAT		TOPLAM	
		başlangıç	son	başlangıç	son	başlangıç	son	başlangıç	son
Flor (µg)	r	0,246 ⁺	0,732 ⁺	0,128	0,438	0,307 ⁺	0,329 ⁺	0,264 ⁺	0,693 ⁺
	p	0,376	0,002*	0,649	0,102	0,265	0,232	0,341	0,004*
İyot (µg)	r	-0,510	0,121	-0,404	-0,088	-0,611	-0,21	-0,544	0,032
	p	0,052	0,667	0,135	0,755	0,016*	0,452	0,036*	0,909
Glukoz (g)	r	-0,356	0,334	-0,332	0,262	-0,255	0,217	-0,353	0,343
	p	0,193	0,224	0,227	0,345	0,360	0,438	0,196	0,211
Fruktoz (g)	r	-0,336	0,392	-0,360	0,115	-0,232	-0,153	-0,340	0,326
	p	0,220	0,148	0,188	0,684	0,405	0,586	0,214	0,236
Kolesterol (mg)	r	-0,089	0,228	-0,297	-0,112	0,041	-0,378	-0,105	0,116
	p	0,752	0,414	0,282	0,691	0,886	0,165	0,711	0,682
Doymuş yağ as. (g)	r	0,475 ⁺	0,061 ⁺	0,483	0,029	0,371 ⁺	-0,300 ⁺	0,464 ⁺	-0,157 ⁺
	p	0,074	0,830	0,068	0,919	0,173	0,277	0,081	0,576
Tekli doymam.y (g)	r	-0,218	-0,316	-0,052	-0,425	-0,253	-0,508	-0,213	-0,389
	p	0,435	0,251	0,854	0,114	0,362	0,053	0,447	0,152
Çoklu doymam.y (g)	r	-0,305	-0,297	-0,098	-0,206	-0,334	-0,263	-0,286	-0,276
	p	0,269	0,282	0,728	0,461	0,224	0,344	0,302	0,319
Linoleik asit (g)	r	-0,335	-0,289	-0,145	-0,207	-0,363	-0,267	-0,318	-0,269
	p	0,223	0,295	0,607	0,458	0,184	0,335	0,248	0,332
alfaLinolenik asit (g)	r	0,089 ⁺	-0,246 ⁺	0,233	-0,136	0,275 ⁺	-0,114 ⁺	0,221 ⁺	-0,111 ⁺
	p	0,752	0,376	0,404	0,628	0,321	0,685	0,428	0,694
Glis. indeks	r	-0,229	-0,172	-0,482	-0,032	-0,253	-0,141	-0,290	-0,146
	p	0,413	0,539	0,069	0,910	0,363	0,615	0,294	0,603

Pearson Korelasyon Analizi

⁺Spearman Rho Korelasyon Analizi

*p<0.05

Bireylerin başlangıç ve 6 hafta sonra KZYA parametreleri ile antropometrik ölçümler arasındaki ilişki Tablo 4.18' de gösterilmiştir. Bireylerin başlangıç fekal asetat düzeyi ile başlangıç antropometrik ölçümleri karşılaştırıldığında yalnızca BKİ arasında pozitif yönlü, %57.4 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p=0,025; p<0,05). Başlangıç propiyonat düzeyi ile başlangıçtaki antropometrik ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0,05).

Başlangıç bütirat düzeyi ile başlangıç antropometrik ölçümleri arasındaki ilişki incelendiğinde başlangıç fekal bütirat düzeyi ile vücut ağırlığı arasında pozitif yönlü %54.8 düzeyinde ($p=0,034$; $p<0,05$), yağ ağırlığı arasında pozitif yönlü %52.1 düzeyinde ($p=0,047$; $p<0,05$), BKİ arasında pozitif yönlü %63.1 düzeyinde ($p=0,012$; $p<0,05$), yağsız kütle (kg) arasında pozitif yönlü %54 düzeyinde ($p=0,038$; $p<0,05$), kas ağırlığı (kg) ile pozitif yönlü, %54 düzeyinde ($p=0,038$; $p<0,05$) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiler bulunmuştur.

Başlangıç Bütirat düzeyi ile başlangıç toplam vücut su ağırlığı (kg) arasında pozitif yönlü %53,9 düzeyinde ($p=0,038$; $p<0,05$), bel çevresi ölçümü arasında pozitif yönlü %53,6 düzeyinde, ($p=0,040$; $p<0,05$), bel/boy oranı arasında pozitif yönlü %54,8 düzeyinde ($p=0,035$; $p<0,05$) istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler görülmüştür.

Başlangıç toplam KZYA düzeyi ile başlangıç BKİ arasında pozitif yönlü, %58,5 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki ($p=0,022$; $p<0,05$) bulunmuştur. 6.hafta sonunda asetat, bütirat, propiyonat ve toplam KZYA düzeyleri ile 6.haftadaki hiçbir antropometrik ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. ($p>0,05$).

Tablo 4.18. Başlangıç ve 6 Hafta Sonraki KZYA Parametreleri ile Antropometrik Ölçümler Arasındaki İlişki

		ASETAT		PROPIYONAT		BÜTİRAT		TOPLAM	
		Başlangıç	6.hafta	Başlangıç	6.hafta	Başlangıç	6.hafta	Başlangıç	6.hafta
Ağırlık (kg)	r	0,472	-0,086	0,451	-0,211	0,548	-0,318	0,498	-0,157
	p	0,076	0,760	0,092	0,451	0,034*	0,248	0,059	0,575
Yağ (kg)	r	0,438	-0,011	0,398	-0,090	0,521	-0,160	0,461	-0,068
	p	0,102	0,969	0,142	0,750	0,047*	0,568	0,083	0,810
Yağ%	r	0,376	-0,020	0,364	-0,061	0,418	-0,061	0,394	-0,063
	p	0,168	0,944	0,182	0,828	0,121	0,828	0,146	0,822
BKİ (kg/m ²)	r	0,574	-0,037	0,461	-0,195	0,631	-0,285	0,585	-0,115
	p	0,025*	0,895	0,084	0,486	0,012*	0,304	0,022*	0,682
Yağsız kütle(kg)	r	0,480	-0,140	0,487	-0,305	0,540	-0,471	0,509	-0,219
	p	0,070	0,619	0,065	0,270	0,038*	0,077	0,053	0,432
Yağsız kütle %	r	-0,370	0,019	-0,36	0,061	-0,409	0,059	-0,387	0,062
	p	0,175	0,948	0,188	0,829	0,130	0,835	0,154	0,826
Kas(kg)	r	0,480	-0,141	0,488	-0,305	0,540	-0,472	0,509	-0,220
	p	0,070	0,617	0,065	0,269	0,038*	0,076	0,053	0,431
Kas(%)	r	-0,369	0,017	-0,359	0,058	-0,408	0,053	-0,387	0,060
	p	0,176	0,951	0,189	0,836	0,131	0,85	0,154	0,831
Su (kg)	r	0,481	-0,137	0,484	-0,305	0,539	-0,47	0,508	-0,217
	p	0,070	0,627	0,068	0,269	0,038*	0,077	0,053	0,437
Su%	r	-0,361	0,021	-0,358	0,056	-0,401	0,053	-0,38	0,062
	p	0,186	0,942	0,190	0,843	0,139	0,852	0,163	0,826
Bel (cm)	r	0,405	-0,056	0,265	-0,126	0,536	-0,228	0,421	-0,113
	p	0,134	0,842	0,340	0,654	0,040*	0,415	0,118	0,688
Kalça (cm)	r	0,411	-0,006	0,346	-0,179	0,505	-0,277	0,432	-0,084
	p	0,128	0,982	0,206	0,523	0,055	0,317	0,108	0,766
Bel/Kalça oranı	r	0,151	-0,173	-0,051	-0,010	0,260	-0,047	0,145	-0,164
	p	0,590	0,539	0,856	0,972	0,348	0,868	0,605	0,560
Bel/Boy oranı	r	0,427	-0,011	0,206	-0,086	0,548	-0,167	0,429	-0,065
	p	0,112	0,969	0,461	0,762	0,035*	0,552	0,111	0,817

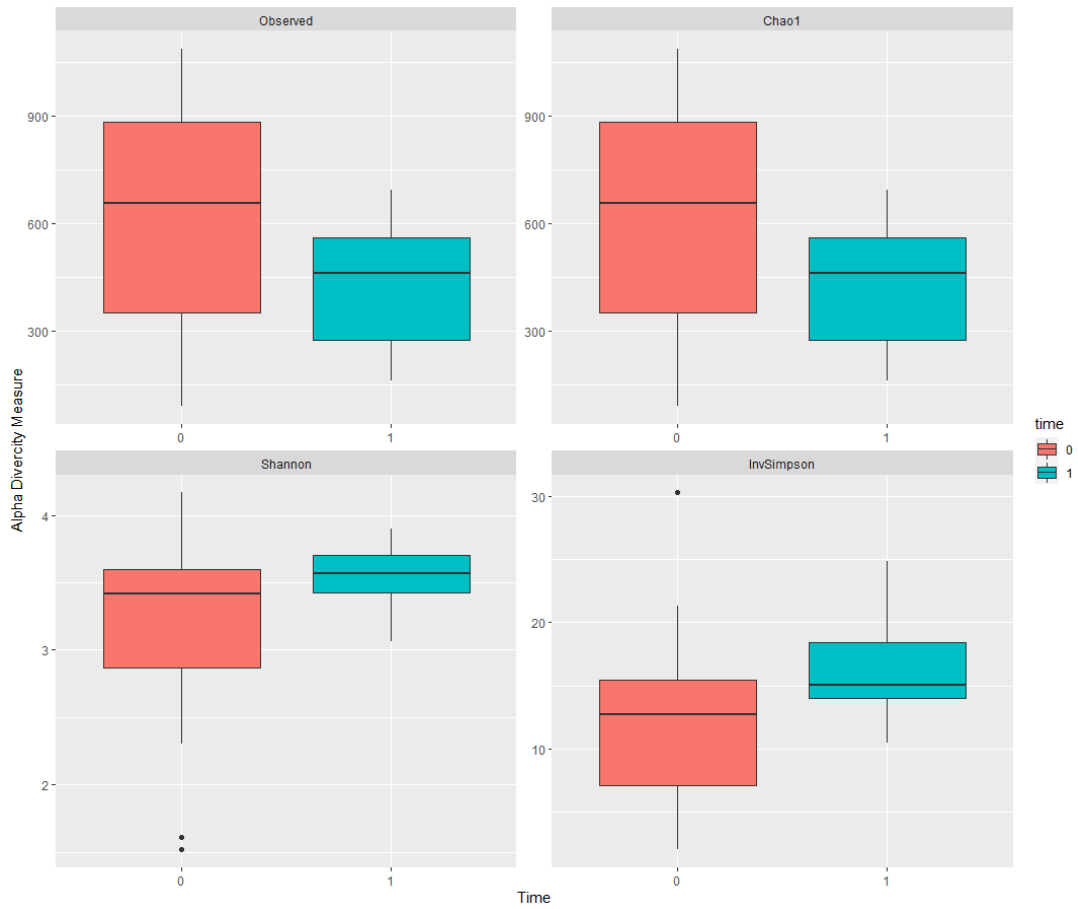
Pearson Korelasyon Analizi

⁺Spearman Rho Korelasyon Analizi

*p<0.05

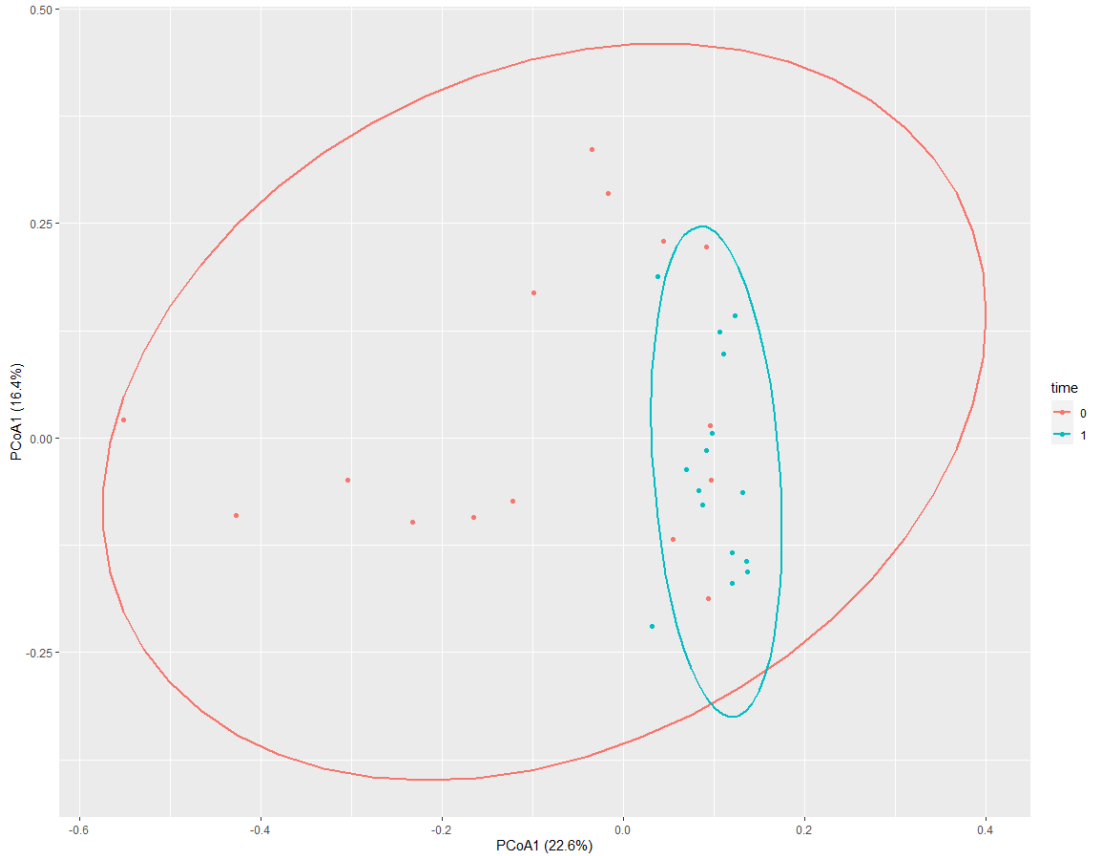
4.7. Mikrobiyota Çeşitliliğinin Değerlendirilmesi

Şekil 4.1’de Chao1 ($p=0,098$), Observed ($p=0,098$), Shannon ($p=0,187$) ve invSimpson ($p=0,217$) ölçümleri kullanılarak alfa-çeşitlilik incelenmiştir. Yapılan değerlendirmede, bolluktan bağımsız olarak bireylerin çalışma başında ve çalışma sonunda tespit edilen OTU farklılıklarının gösterilmesi amaçlanmıştır. Çalışma başında OTU zenginliğinin daha yüksek olduğu bireyler bulunurken, çalışma sonunda bireylerin OTU zenginliklerinin ortanca değere daha yakın olarak başlangıca göre zenginliğin azalmış olduğu görülmüştür, ancak istatistiksel açıdan alfa çeşitlilikteki azalma anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$).



Şekil 4.1. Alfa Çeşitliliğe Dair Chao1, Observed, Shannon ve İnvsimpson Ölçümleri

Şekil 4.2’de Bireylerin beta-çeşitliliğine ait grafik verilmiştir. Birey düzeyinde çalışma öncesi ve çalışma sonrası temel bileşen analizi (PCA) gösterilmiştir. PCA, veri setindeki temel bileşenleri verilerin boyutsallıklarını azaltarak ve ortogonal dönüşüm yapılarak gösterimi yapılan bir istatistiksel yöntem kullanılarak değerlendirilmiştir. Şekilde örneklerin varyasyonlarını en çok yansıtan ilk iki eksen gösterilmiştir ve böylece iki boyutlu grafikte yüksek boyutlu verinin varyasyonunun yansıtılması hedeflenmiştir. Bu sayede karmaşık verilerde gömülme prensibiyle gösterim sağlanmıştır. Kırmızı noktalar bireylerin çalışma öncesi bağırsak mikrobiyotasını ifade ederken, mavi noktalar çalışma sonrasındaki mikrobiyotayı ifade etmektedir. Çalışma sonrasında bireylerin daha yakın kümelenme ile birbirine benzer olduğu görülmüştür ($p=0,001$, $p<0,05$).

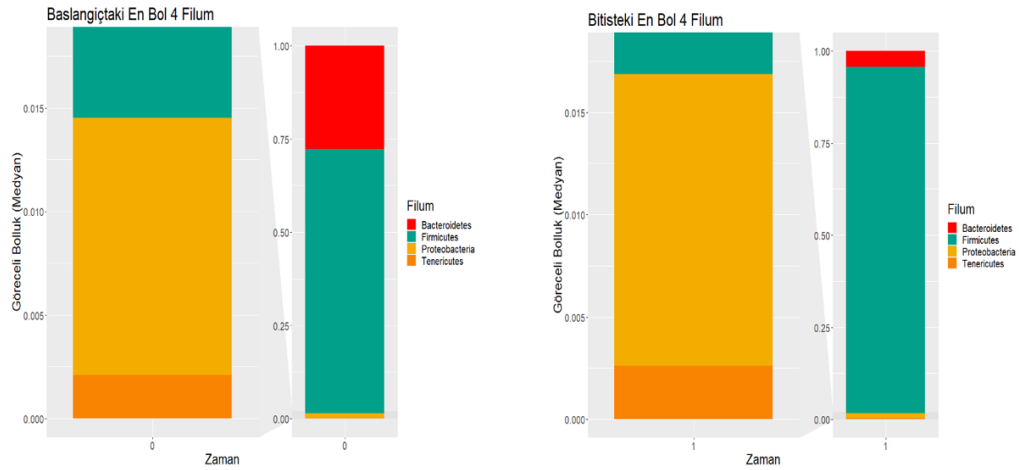


Şekil 4.2. Bireylerin Beta Çeşitliliğine Ait Grafik

4.8. Bireylerde En Bol Bulunan Filumların Değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan bireylerde toplam 39 farklı filuma rastlanmıştır. Çalışmaya katılan bireylerin Filum seviyesinde en yüksek bolluğa sahip olan dört filumun medyan değerlerine göre göreceli bollukları şekil 4.3'te gösterilmiştir. Çalışmada her iki zamanda da (başlangıç ve 6 hafta sonunda) en yüksek bolluğa sahip olan filumun Firmicutes (%65,8 ve %92,6) daha sonra ise sırasıyla Bacteroidetes (%25,7 ve %4.2), Proteobacteria (%1.2 ve 1.4) ve Tenericutes (%0.2 ve %0.3) olduğu gözlemlenmiştir.

Çalışma sonunda Firmicutes göreceli bolluğu artarken ($p < 0,0001$) Bacteroidetes göreceli bolluğunun azaldığı ($p = 0.0004$) gözlemlenmektedir. Bu iki filumdaki değişim istatistiksel açıdan anlamlı bulunurken, çalışma sonunda Proteobacteria ($p = 0.1$) ve Tenericutes ($p = 0.561$) filumlarının göreceli bolluklarındaki artışlar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$).



Şekil 4.3. Bireylerde En Bol Bulunan Filumların Dağılımı

Firmicutes/Bacteroidetes oranına (F:B) ilişkin değerler tablo 4.19’da gösterilmiştir. F:B ortalaması çalışma başında 5.94’ken çalışma sonunda ise 31.5 olarak bulunmuştur. Firmicutes: Bacteroidetes oranındaki artış istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p= 0,001$).

Tablo 4.19. Firmicutes/Bacteroidetes Oranının Değerlendirilmesi

	F:B	
	Ort±SS	Medyan
Başlangıç	5,94±8,10	2
6.hafta sonu	31,50±36,56	22,2
p= 0,001*		
<i>Wilcoxon Sign Test</i>	<i>*p<0.05</i>	

Bireylerin başlangıçta buldukları BKİ sınıflarına göre F/B değerlendirilmesi ve BKİ sınıfları arasındaki F/B oranının başlangıç ve 6 hafta sonunda karşılaştırılması Tablo 4.20’de gösterilmiştir. Normal BKİ’de olan bireylerde F/B oranındaki değişim anlamlı bulunmazken ($p= 0,285$, $p>0,05$), Hafif şişman ve şişman bireylerin F/B oranındaki artışın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Şişman bireyler kendi içinde 1. derece ve 2. derece şişman olma durumuna göre incelendiğinde 1. derece şişmanlardaki F/B oranındaki artış istatistiksel açıdan anlamlıyken ($p=0,043$, $p<0,05$), 2. derece şişmanlardaki F/B oranındaki değişim anlamlı bulunmamıştır ($p= 0,180$, $p> 0,05$).

BKİ sınıfları (normal, hafif şişman ve şişman) birbiri ile karşılaştırıldığında F/B oranları arasında başlangıç zamanında ($p= 0,281$) ve 6 hafta sonunda ($p=0,520$) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir.

Tablo 4.20. BKİ Sınıflarına Göre Firmicutes/ Bacteroidetes Oranının Değerlendirilmesi

		F/B				Test	p ²
		Başlangıç		6 hafta sonra			
		Ort±SS	Medyan (IQR)	Ort±SS	Medyan (IQR)		
BKİ sınıf	Normal	7,77±3,42	6,2 (5,4-)	14,87±14,48	7,9 (5,2-)	<i>z</i> :-1,069	0,285
	Hafif şişman	8,29±12,58	1,8 (0,8-19)	39,74±44,65	24,8 (13-74)	<i>z</i> :-2,023	0,043*
	Şişman	3,47±5,5	2 (0,5-3)	32,73±39,03	22,2 (11,6-27,6)	<i>z</i> :-2,366	0,018*
	Chi-Square/ p ¹	2,541/ 0,281		1,307/ 0,520			
BKİ şişman sınıf	1.derece şişman	4,29±6,5	2 (0,4-9,4)	19,58±8,46	22,2 (12,4-25,5)	<i>z</i> :-2,023	0,043*
	2.derece şişman	1,44±0,79	1,4 (0,9-)	65,6±76,35	65,6 (11,6-)	<i>z</i> :-1,342	0,180
	Chi-Square/p	-		-			

¹Kruskal Wallis Test

²Wilcoxon Sign Test

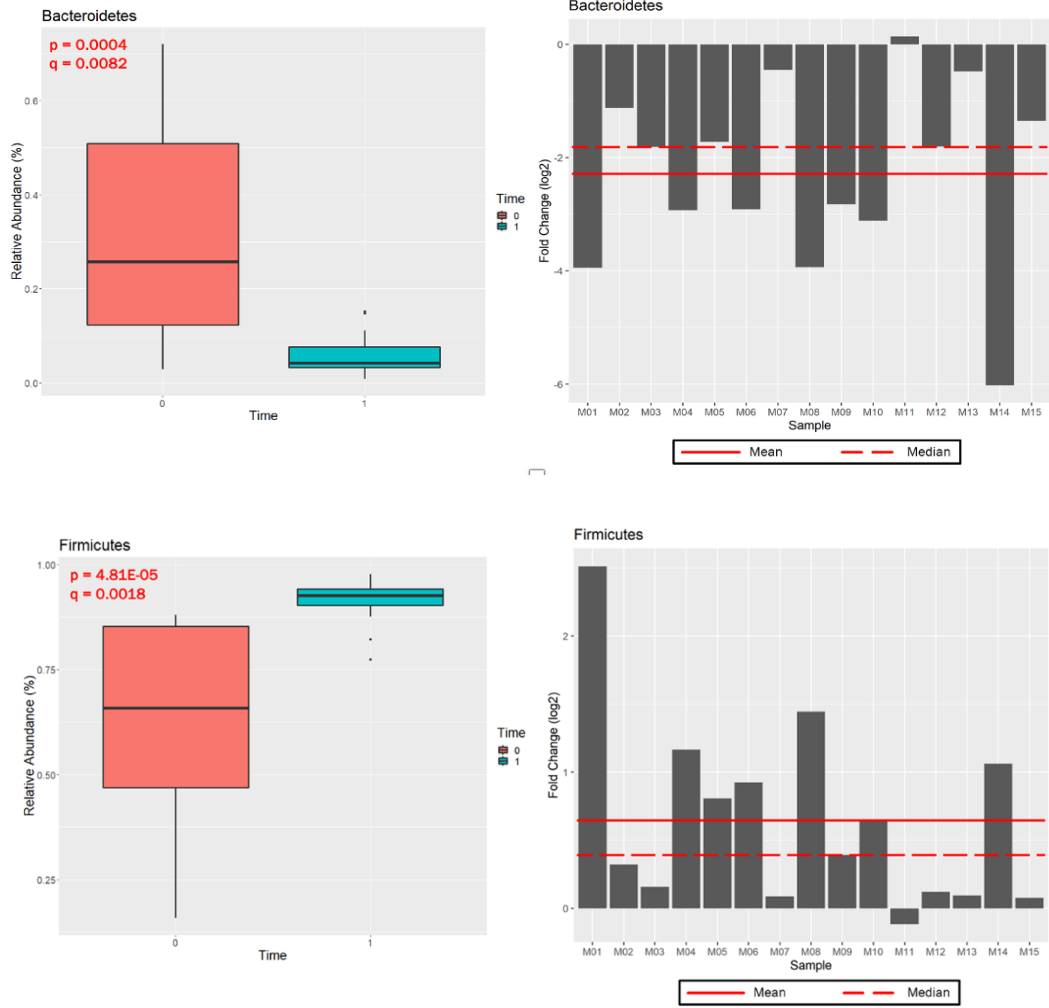
**p*<0.05

4.9. Bireylerde Değişimi 2 Kat veya Daha Fazla Olan Filumların Değerlendirilmesi

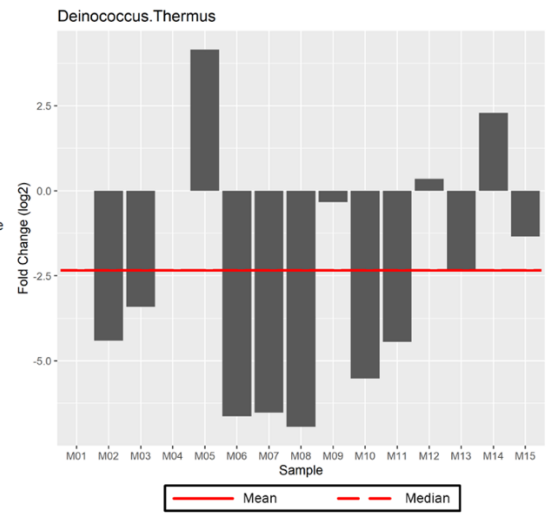
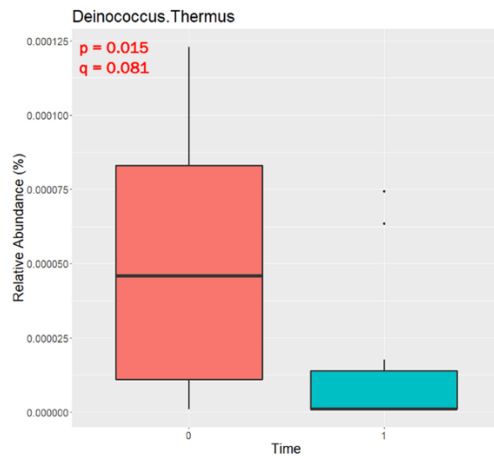
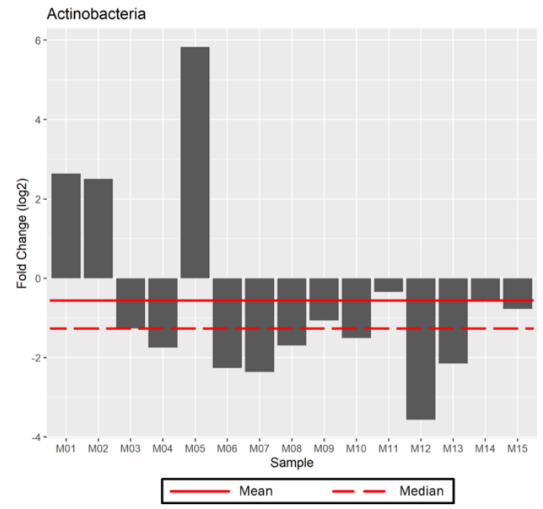
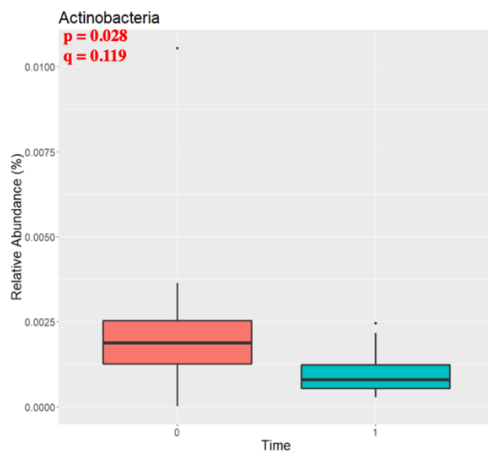
Bu bölüm kapsamında çalışma sonunda istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gösteren filumlar içinde en az 10 kişide 2 kat veya daha fazla azalma ya da artış gösteren bazı filumlar Şekil 4.4, Şekil 4.5 ve Şekil 4.6'da gösterilmiştir. Çalışmaya dahil olan tüm bireylerde Firmicutes, Bacteroidetes ve Actinobacteria göreceli bolluklarında istatistiksel açıdan anlamlı değişiklikler görülmüştür. 11 numaralı kişi hariç tüm bireylerde Firmicutes göreceli bolluğunda artış meydana gelmiştir ve Bacteroidetes filum bolluğunda azalma gelmiştir.

- Actinobacteria göreceli bolluğunda azalma görülmüştür, çalışmaya katılan bireyler ayrı incelendiğinde 3 bireyde göreceli bolluğuda artış görülürken diğer bireylerde göreceli bollukta azalma görülmüştür.

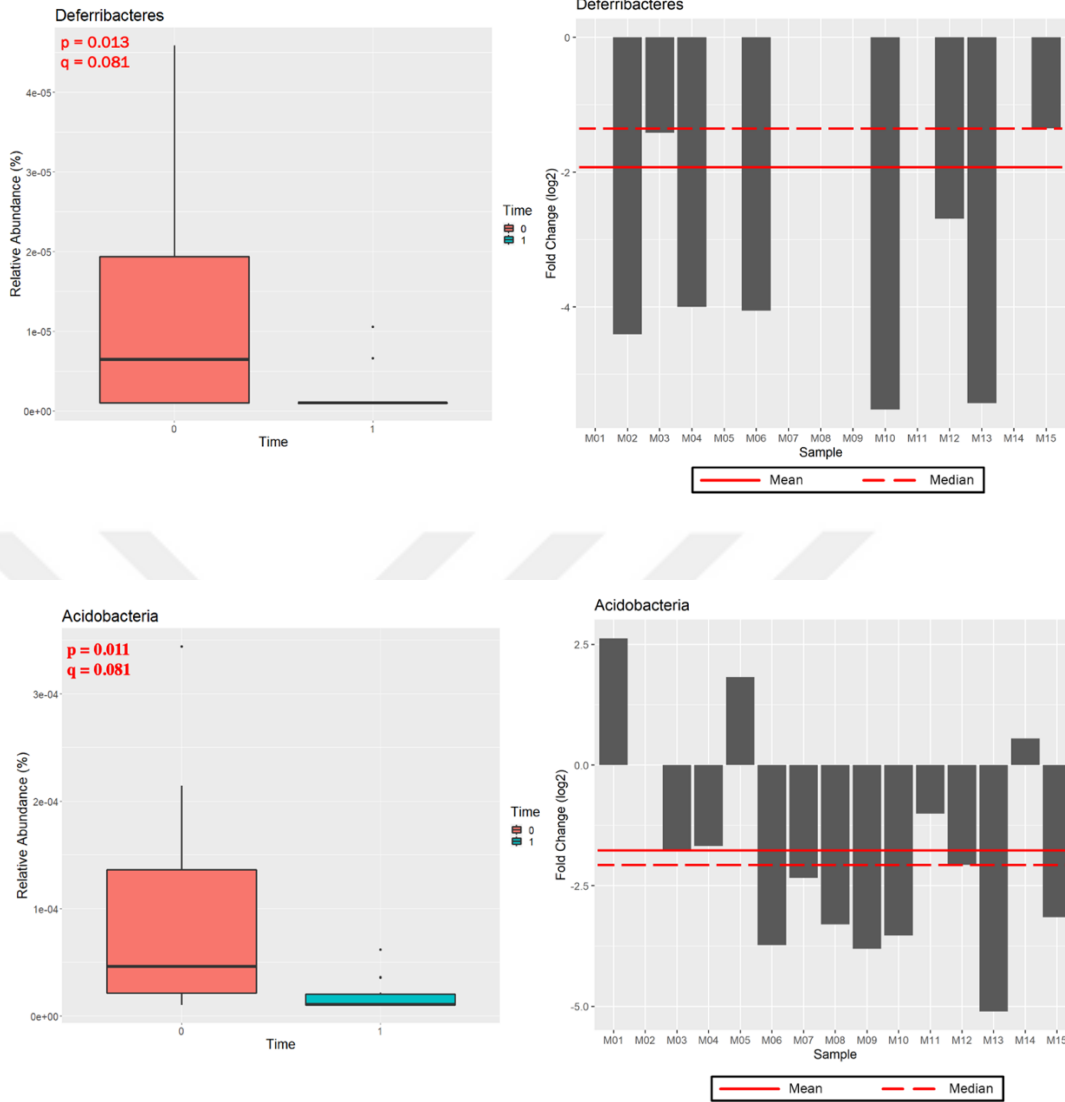
- *Deinococcus Thermus* filum bolluğunda anlamlı azalma görülmüştür, birey açısından değerlendirildiğinde 3 kişide göreceli bolluğunda artış görülürken 10 kişide azalma görülmüştür.
- *Defferibacteres* göreceli bolluğunda anlamlı azalma görülmüştür, çalışmaya katılan 8 kişide anlamlı değişiklik görülmüş ve bu değişiklik bolluğun azalması yönünde olmuştur.
- *Acidobacteria* göreceliği bolluğunda azalma görülmüştür, çalışma sonunda 14 bireyde göreceli bolluk farkı gözlemlenirken 3 kişide bu filumun göreceli bolluğunda artış diğer bireylerde ise göreceli bolluğunda azalma olduğu görülmüştür.



Şekil 4.4. Bacteroidetes ve Firmicutes Filumlarının Bireylerde Değişimi



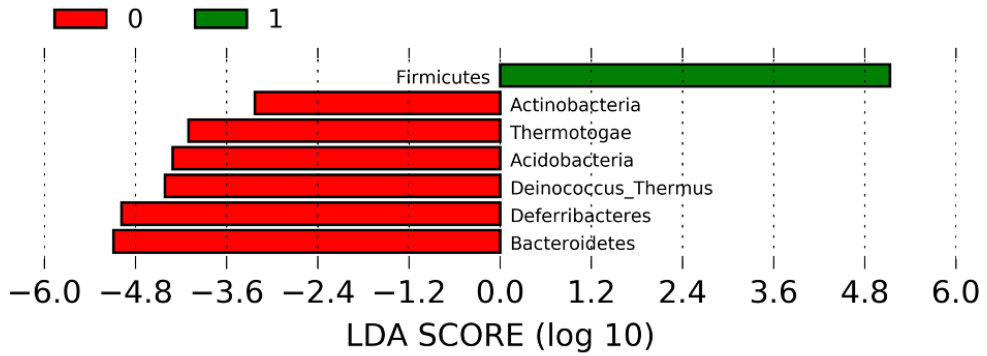
Şekil 4.5. Actinobacteria ve Deinococcus Thermus Filumlarının Bireylerde Değişimi



Şekil 4.6. Deferribacteres ve Acidobacteria Filumlarının Bireylerde Değişimi

4.10. Bireylerin Filum Düzeyinde LefSe Analiz Sonucunun Değerlendirilmesi

Bireylerin Filum düzeyinde LefSe analiz sonuçları Şekil 4.7’de gösterilmiştir. LefSe analizi ile çalışma öncesi ve sonrası arasında göreceli bolluğu istatistiksel olarak önemli farklılıklar gösteren filumlar biyobelirteç olarak gösterilmiştir. Filumun anlamlı olma kriteri LDA skorlarının belirlenen eşik değerden daha yüksek olmasıdır. LDA skoru eşik değeri 2 olarak alınmıştır. Çalışma öncesinde Actinobacteria, Thermotogae, Acidobacteria, Deinococcus-Thermus, Deferribacteres, Bacteroidetes çalışma sonrasına göre anlamlı derece belirginken, çalışma sonrasında Firmicutes bolluğu çalışma öncesine göre anlamlı derece belirgindir.



Şekil 4.7. Filum Düzeyinde LDA Skorlarının Grafiği

4.11. Bireylerde En Bol Bulunan Cinslerin Değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan bireylerde toplam 2138 farklı cins görülmüştür. Çalışmaya katılan bireylerde, başlangıç ve 6 hafta sonunda en bol bulunan ilk 10 cins ve bu cinslerdeki değişim Tablo 4.21’de gösterilmiştir.

Çalışma başlangıcında ve çalışma sonunda en bol bulunan cinslerden 8 cins (*Lachnospiracea incertae sedis*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium*, *Oscilibacter*, *Bacteroides*, *Rosebruia*, *Ruminococcus*, *Clostridium*) ortak olarak bulunurken, ilk 10 arasındaki 2 cins çalışma başında ve sonunda farklılık göstermektedir. Çalışma başında *Prevotella* ve *Coprococcus* ilk 10 arasındayken, Çalışma sonunda bu iki cinsin göreceli bolluğunun azalarak ilk 10 içine girmediği görülmüştür. Başlangıçta ilk 10 arasında olmayan ama çalışma sonunda göreceli bolluğu artarak ilk 10 ‘a giren cinslerin ise *Lactobacillus* ve *Blautia* cinsleri olduğu görülmüştür.

Çalışma öncesi ve sonrasında göreceli bolluk açısından ilk 10 arasında bulunan ancak çalışma sonrasındaki göreceli bolluk yüzdesinde artış olan *Oscilibacter*deki ($p=0,022$) artış, göreceli bolluğu azalan ve çalışma sonrasında bolluk açısından ilk 10 cins arasında olmayan *Prevotella* göreceli bolluğundaki azalma ($p=0,025$), Çalışma başında ilk 10 arasında olmayan ancak çalışma sonunda göreceli bolluğu artarak ilk 10’a giren *Blautia* cinsindeki artış ($p=0,031$) anlamlı bulunmuştur. Diğer cinslerdeki göreceli bolluk değişimleri anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.21. Başlangıç ve 6 Hafta Sonunda En bol Bulunan 10 Cinsin Değerlendirilmesi

Cins	Başlangıç	6 Hafta Sonra	p
<i>Lachnospiracea</i>	var	var	
<i>incertae sedis</i>			p=0,351
<i>Eubacterium</i>	var	var	p=0,198
<i>Faecalibacterium</i>	var	var	p>0,05
<i>Oscillibacter</i>	var	var	p=0,022 *
<i>Bacteroides</i>	var	var	p=0,198
<i>Rosebrua</i>	var	var	p=0,300
<i>Ruminococcus</i>	var	var	p=0,062
<i>Clostridium</i>	var	var	p=0,056
<i>Prevotella</i>	var	yok	p=0,025 *
<i>Coprococcus</i>	var	yok	p=0,455
<i>Lactobacillus</i>	yok	var	p=0,147
<i>Blautia</i>	yok	var	p=0,031*

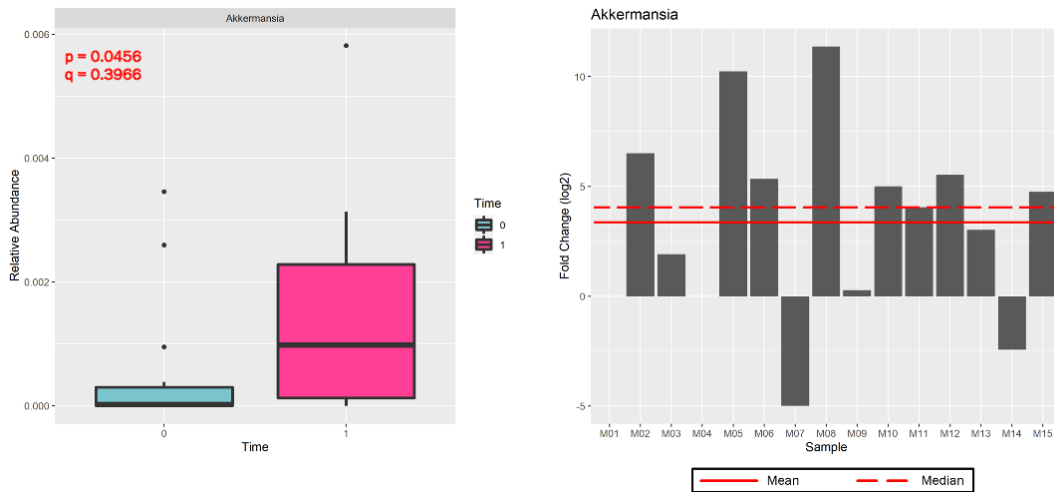
* $p<0.05$

4.12. Bireylerde Değişim oranı 2 Kat veya Daha Fazla Olan Cinslerin Değerlendirilmesi

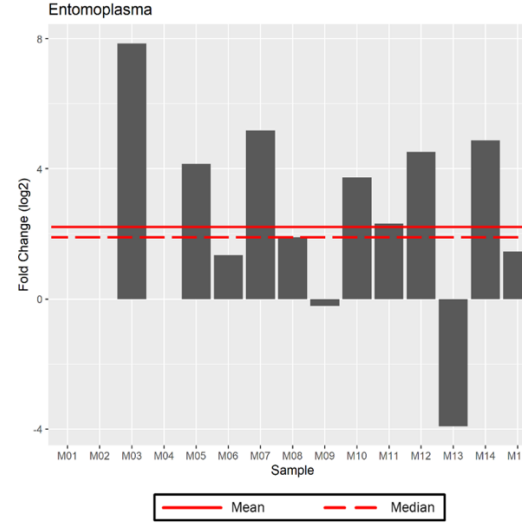
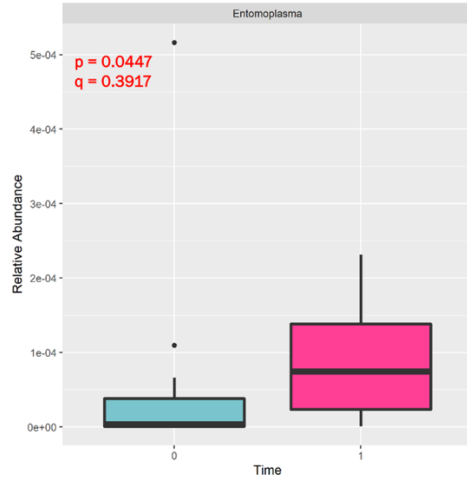
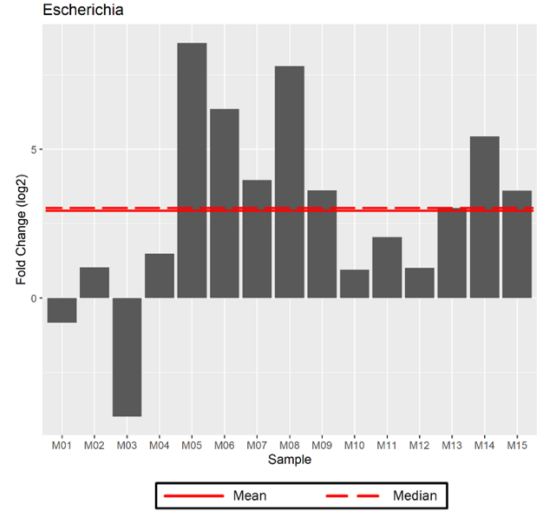
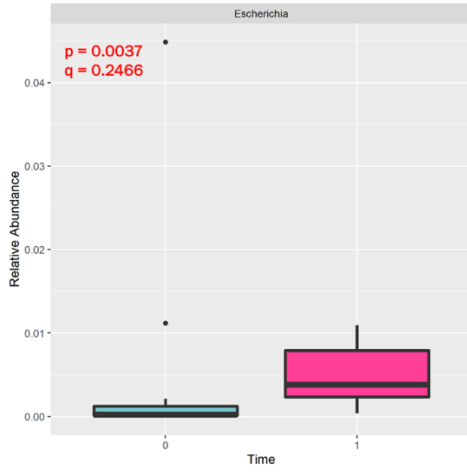
Bu bölüm kapsamında çalışma sonunda istatistiksel açıda anlamlı farklılık gösteren cinsler içinden en az 10 kişide 2 kat veya daha fazla azalma ya da artış gösteren bazı cinslere yer verilmiştir. Cinslerdeki değişimlere ait grafikler şekil 4.8–şekil 4.14 arasında gösterilmiştir:

- *Akkermansia* cinsinin göreceli bolluğunda anlamlı bir artış görülmüştür. Çalışmaya katılan 11 bireyde artış görülürken 2 kişide *Akkermansia* göreceli bolluğunda azalma meydana gelmiştir.
- *Escherichia* cinsinin göreceli bolluğunda anlamlı artış görülürken, tek tek bireyler incelendiğinde 2 kişide (1 ve 3 nolu birey) azalma görüldüğü diğer bireylerde ise göreceli bollukta artış görülmüştür.
- *Entomoplasma* cinsinin çalışma sonunda göreceli bolluğunda artış gözlenirken, birey düzeyinde incelendiğinde 10 kişide göreceli bollukta artış 2 kişide ise göreceli bollukta azalma meydana geldiği görülmüştür.
- *Kineothrix* cinsinin göreceli bolluğunda anlamlı artış meydana gelmiştir, Birey düzeyinde incelendiğinde 3 kişide *Kineothrix* göreceli bolluğunda azalma olduğu gözlenirken, 12 kişide göreceli bollukta artış olduğu gözlenmiştir.
- *Klebsiella* cinsinin göreceli bolluğunda anlamlı artış meydana gelmiştir, Birey düzeyinde incelendiğinde 1 kişide göreceli bolluğunda azalma olduğu gözlenirken, 14 kişide göreceli bollukta artış olduğu gözlenmiştir.
- *Listeria* cinsinin göreceli bolluğunda anlamlı artış meydana gelmiştir, Birey düzeyinde incelendiğinde 3 kişide göreceli bolluğunda azalma olduğu gözlenirken, 12 kişide göreceli bollukta artış olduğu gözlenmiştir.
- *Tyzzarella* cinsinin göreceli bolluğunda anlamlı artış meydana gelmiştir, artış tüm bireylerde gözlenmiştir.

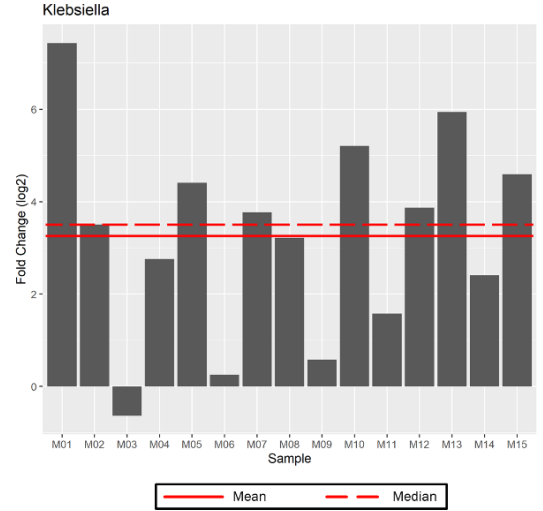
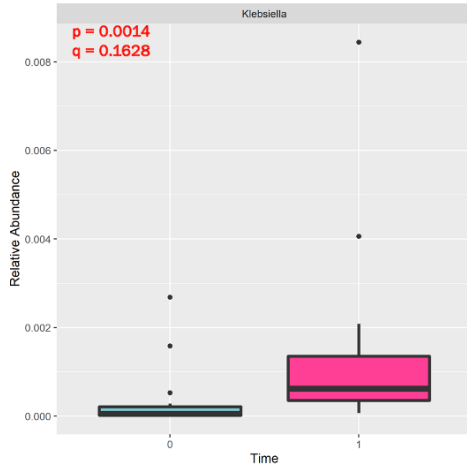
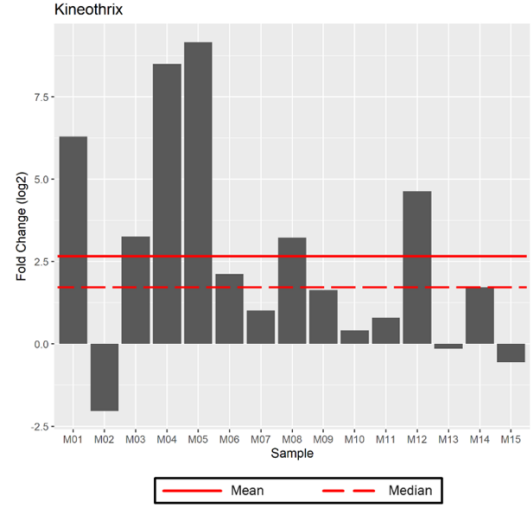
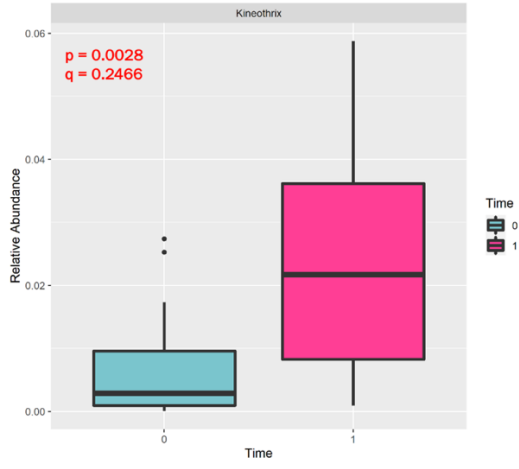
- *Anaeroplasma* cinsi göreceli bolluğunda anlamlı bir azalma görülürken, 2 kişide göreceli bollukta artış, 12 kişide ise göreceli bollukta azalma meydana gelmiştir.
- *Alloprevotella* cinsinin göreceli bolluğunda anlamlı azalma meydana gelmiştir, Birey düzeyinde incelendiğinde 1 kişi hariç tüm bireylerde göreceli bollukta azalma olduğu gözlenmiştir.
- *Parabacteroides* cinsinin göreceli bolluğunda anlamlı azalma meydana gelmiştir, Birey düzeyinde incelendiğinde 2 kişide göreceli bollukta artış gözlenirken, 13 kişide göreceli bollukta azalma olduğu gözlenmiştir.
- *Prevotella* cinsinin göreceli bolluğunda anlamlı azalma meydana gelmiştir, Birey düzeyinde incelendiğinde 2 kişide göreceli bollukta artış gözlenirken, 13 kişide göreceli bollukta azalma olduğu gözlenmiştir.
- *Paraprevotella* cinsinin göreceli bolluğunda anlamlı azalma meydana gelmiştir, Birey düzeyinde incelendiğinde 1 kişi hariç tüm bireylerde paraprevotella göreceli bolluğunda azalma meydana gelmiştir.
- *Colinsella* cinsinin göreceli bolluğunda anlamlı azalma meydana gelmiştir, Birey düzeyinde incelendiğinde 4 kişide göreceli bollukta artış gözlenirken, 11 kişide göreceli bollukta azalma olduğu gözlenmiştir.



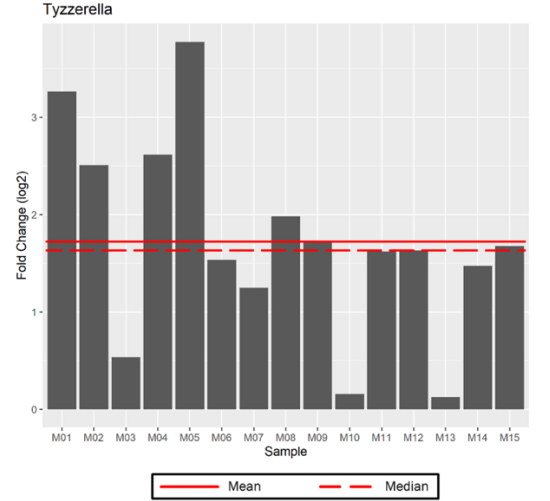
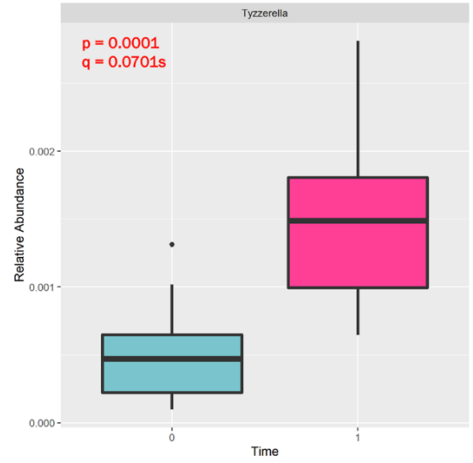
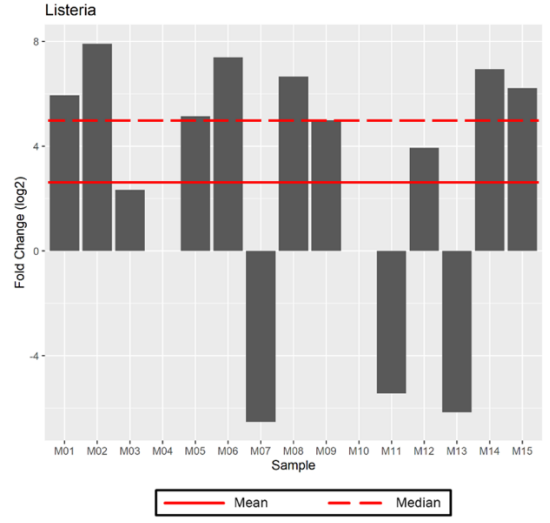
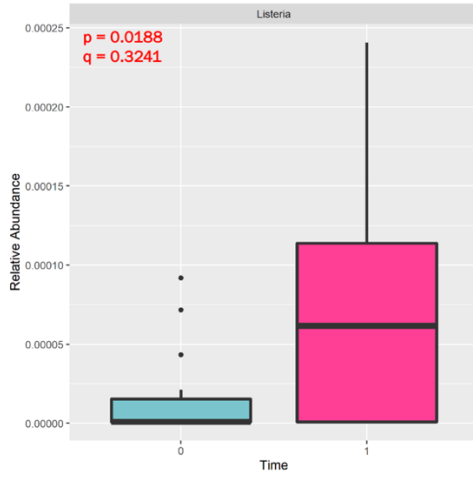
Şekil 4.8. *Akkermansia* Cinsine Ait Bolluğun Bireylerde Değişimi



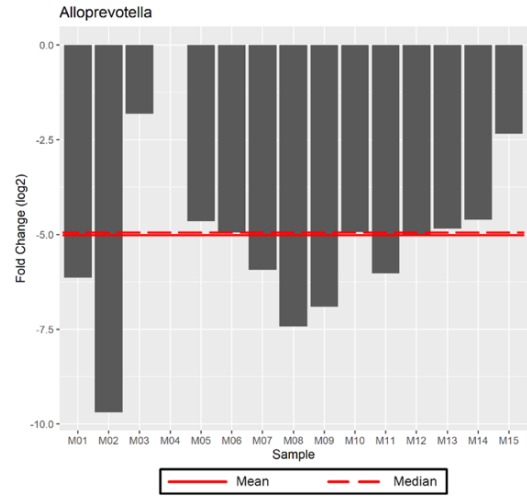
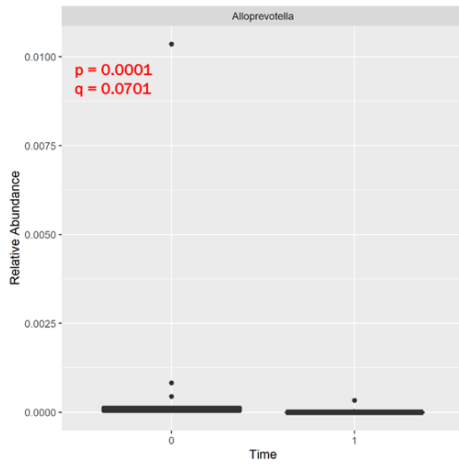
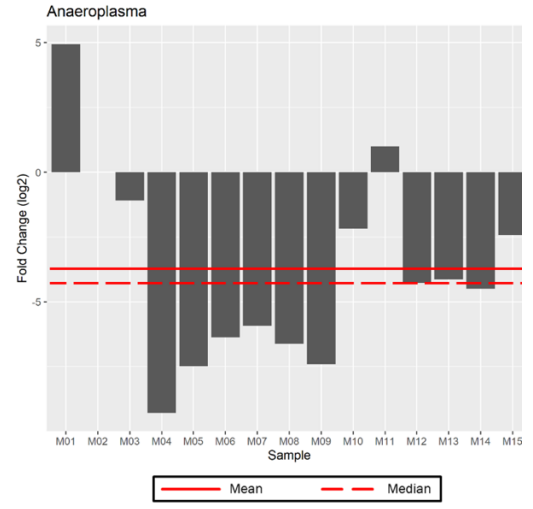
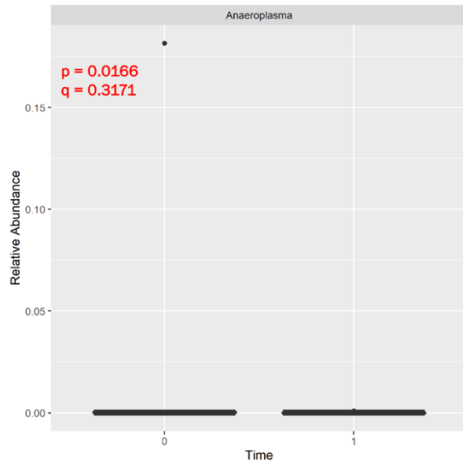
Şekil 4.9. *Escherichia* ve *Entomoplasma* Cinslerine Ait Bolluğun Bireylerde Değişimi



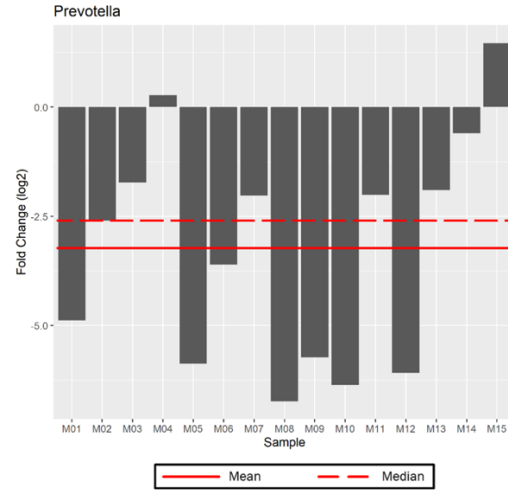
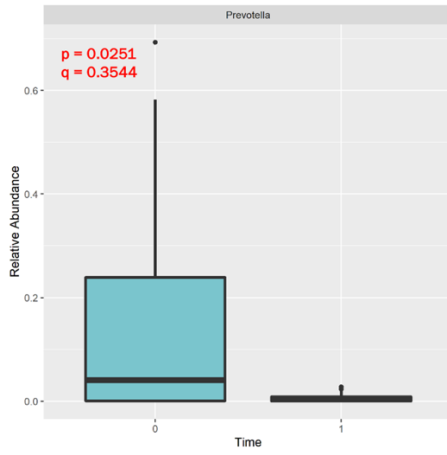
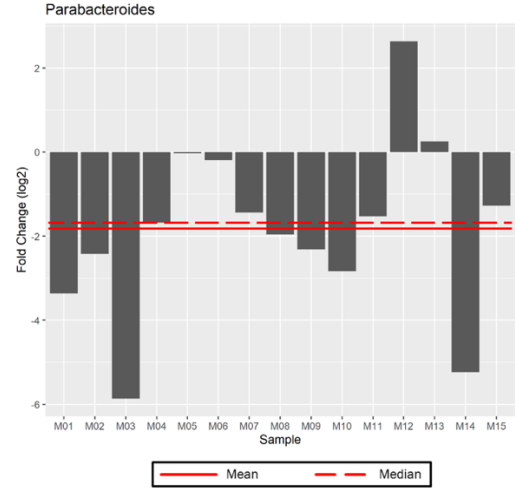
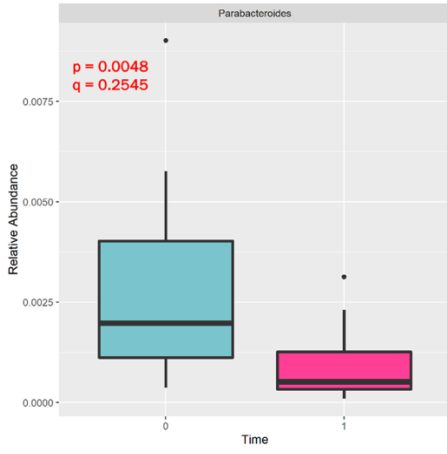
Şekil 4.10. *Kineothrix* ve *Klebsiella* Cinslerine Ait Bolluğun Bireylerde Değişimi



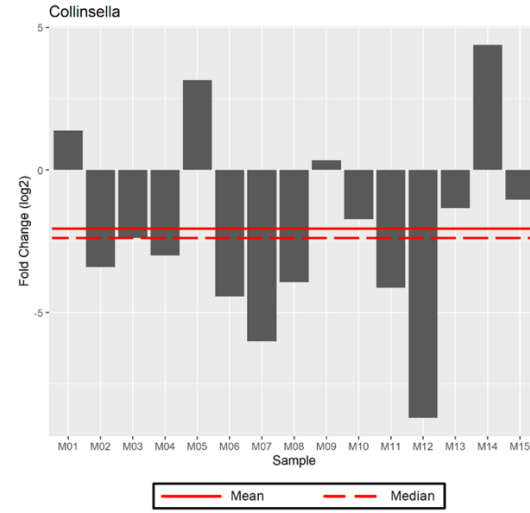
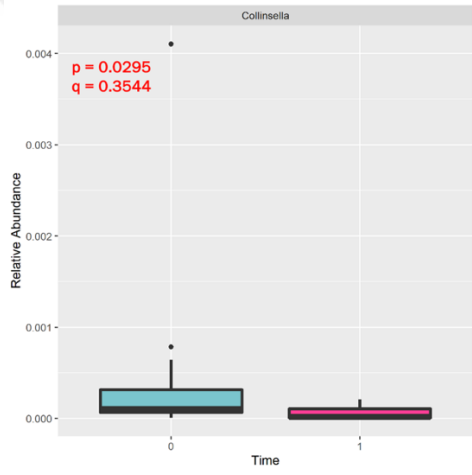
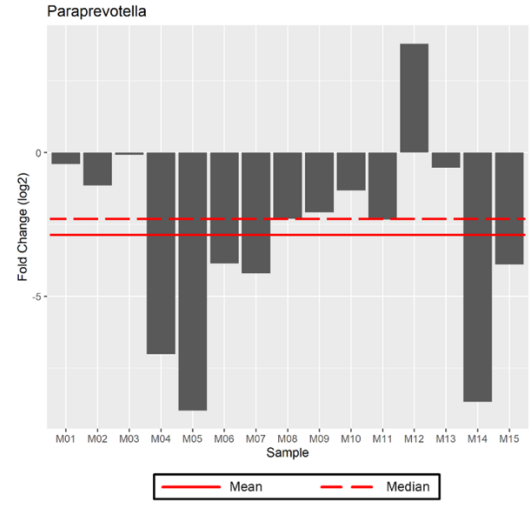
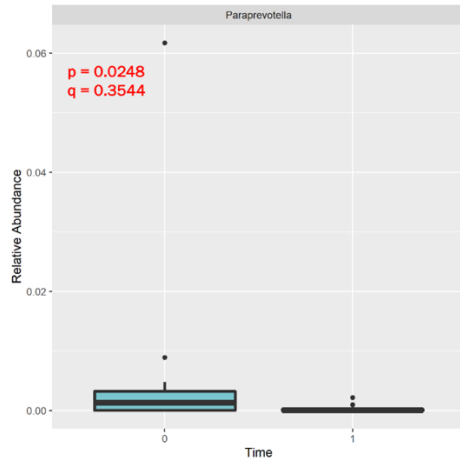
Şekil 4.11. *Listeria* ve *Tyzzerella* Cinslerine Ait Bolluğun Bireylerde Değişimi



Şekil 4.12. *Anaeroplasma* ve *Alloprevotella* Cinslerine Ait Bolluğun Bireylerde Değişimi



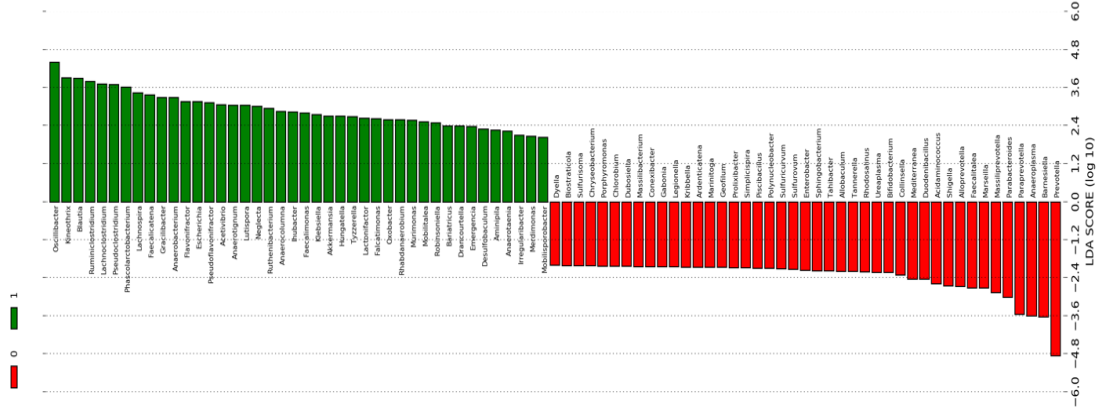
Şekil 4.13. *Parabacteroides* ve *Prevotella* Cinslerine Ait Bolluğun Bireylerde Değişimi



Şekil 4.14. *Paraprevotella* ve *Collinsella* Cinslerine Ait Bolluğun Bireylerde Değişimi

4.13. Bireylerin Cins Düzeyinde LefSe Analiz Sonucunun Değerlendirilmesi

LefSe analizi ile bolluğu çalışma öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak önemli farklılıklar gösteren cinsler biyobelirteç olarak gösterilmiştir. Cinsin anlamlı olma kriteri LDA skorlarının belirlenen eşik değerden daha yüksek olmasıdır. LDA skoru eşik değeri 2 olarak alınmıştır. LefSe analizinde çalışma öncesinde cins seviyesindeki en belirgin farklılık *Prevotella* cinsindeyken, çalışma sonrasında *Oscilibacter* olarak görülmektedir.



Şekil 4.15. Cins Düzeyinde LDA Skorlarının Grafığı

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Yapılan çalışmada, kronik hastalığı bulunmayan sağlıklı kadın bireylere 6 hafta boyunca ketojenik diyet uygulanmış, bireylerin genel özellikleri, antropometrik ölçümleri, çalışma öncesi ve ketojenik diyet ile enerji, makro ve mikro besin ögesi alım düzeyleri, çalışma öncesi ve sonrasında; bağırsak mikrobiyota, fekal KZYA değerleri ve kan bulguları karşılaştırılmış ve ketojenik diyetin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

5.1. Bireylerin Demografik Özelliklerine İlişkin Bulguların Tartışılması

Bu çalışmada ketojenik diyetin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkisi değerlendirilmek istendiği için, bağırsak mikrobiyotası üzerine etkisi olan yaş ve cinsiyet faktörlerini (23) elimine etmek için çalışmaya sadece 26-46 yaş aralığında yetişkin kadın bireyler dahil edilmiştir.

5.2. Besin Tüketim Durumları

Bağırsak mikrobiyotası pek çok faktörden etkilenirken diyetel alışkanlıklar mikrobiyotayı en çok etkileyen faktörler arasındadır (304). Diyet değişiklikleri bakteriyel kompozisyonu anlamlı bir şekilde değiştirirken, farelerle yapılan bir çalışmada yüksek yağ ve yüksek şeker içeren batı tarzı diyet ile beslenen farelerin diyetleri düşük yağ ve polisakkaritten zengin bir diyet ile değiştirildiğinde mikrobiyotada taksanmik değişikliklerin 24 saatte başladığı görülmüştür (184). Benzer şekilde insanlarda yapılan bir çalışmada ise; yağ oranı yüksek ve düşük lif

içeren diyet ile yağ oranı düşük ve yüksek lif içeren diyet değiştirildiğinde bağırsak mikrobiyotasında bir günde değişim başladığı kaydedilmiştir (123).

Yüksek yağlı diyetin farelerde ve insanlarda mikrobiyotada LPS içeren bakteri varlığının artışı ve dolaşımdaki LPS miktarının artışına neden olarak metabolik endotoksinemiyle sonuçlandığı gösterilmiştir (179, 180). Yüksek yağlı diyet sekonder safra asitlerinin konsantrasyonunun artışına neden olarak mikrobiyotanın değişmesine ve safra asidine dirençli türlerin artışına neden olduğu gösterilmiştir (183).

Diyet ve mikrobiyota ilişkisini inceleyen çalışmalarda, diyetin içerdiği yağ miktarının mikrobiyota üzerindeki etkisi kadar diyetin yağ örüntüsünün de mikrobiyota üzerinde etkili olabileceği gösterilmiştir (181,182). Doymuş yağ asitlerinin *Bacteroides*, *Turicibacter* ve *Bilophila spp* suşlarının artışı sağlayarak disbiyozis ve metabolik disfonksiyona neden olduğu, çoklu doymamış yağ asitlerinden zengin olan balık yağının yararlı cinslerin bolluğunu arttırdığı gösterilmiştir (181).

2018 yılında yapılan sistematik bir derlemede yüksek yağ ve yüksek doymuş yağ asidi içeren diyetin düşük zenginlik ve çeşitlilik ile karakterize olduğu ve sağlıksız metabolik durumla ilişkili olabileceği, aynı zamanda yüksek tekli doymamış yağ asitleri içeren diyetlerin de bağırsak mikrobiyotası üzerine negatif etkileri olabileceği ancak çoklu doymamış yağ asitlerinin bağırsak mikrobiyotası ve metabolik sağlık üzerinde negatif bir etkisi olmadığı belirtilmiştir (182)

Bu çalışmada ketojenik diyet müdahalesi ile bireylerin yağ tüketimleri artırılmış (enerjinin %72,87'si) ve karbonhidrat alım ortalamaları azaltılmıştır (19.63 g/gün, enerjinin %5,42'si). Toplam yağ miktarındaki artışa paralel olarak doymuş yağ asitleri ve tekli doymamış yağ asitleri alım miktarlarında ve enerjiyi karşılama

yüzdelerinde başlangıca göre anlamlı şekilde artış olduğu görülmüştür ($p<0.05$), çalışma sonunda mikrobiyotada meydana gelen değişikliklerden beta çeşitlilikte meydana gelen azalma ve bazı patojenik cinslerde görülen artışlar, toplam yağ miktarındaki artışa ek olarak doymuş yağ asitleri ve tekli doymamış yağ asitlerinin etkisinden de kaynaklanabileceği düşünülebilir. Öte yandan metabolik endotoksinemiden koruyan (181) cinslerin bolluğunun artmasını sağlayan n-3 yağ asitleri alım ve enerjiyi karşılama yüzdelerinin KD ile öncesine göre anlamlı şekilde arttığı görülmüştür. KD sonrasında n-6/n-3 oranında anlamlı bir azalma meydana geldiği görülmüştür. Çoklu doymamış yağ asitlerinin bağırsak mikrobiyotası ve metabolik sağlık üzerinde henüz belirlenmiş negatif bir etkisi olmadığı gösterilirken (182), doymamış yağ asitlerinden zengin olan balık yağı ile beslenmenin ise *Bifidobacterium*, *Akkermansia* ve *Lactobacillus spp* artışını sağladığı ve metabolik disfonksiyondan koruduğu gösterilmiştir (181). Bu çalışmada bireylerin KD ile artan balık tüketiminin benzer şekilde *Akkermansia* bolluğunda artışa neden olmuş olabileceği düşünülebilir.

Kimyasal yapısı nedeniyle konakçı tarafından sindirilemeyen diyet lifleri, intestinal mikrobiyotanın bazı üyeleri tarafından metabolize edilerek bağırsak mikrobiyotasının düzenlenmesinde ve konakçı sağlığı için önemli pek çok rol oynamaktadır (188). Ketojenik diyetle gerçekleşen toplam karbonhidrat alımının kısıtlaması ve diyetle ikincil grup sebzelere yer verilmemesine paralel olarak diyetle lif alımı azalmaktadır, bu çalışmada ketojenik diyet müdahalesiyle beraber belirgin ($p<0,05$) bir şekilde lif alımında meydana gelen azalmanın mikrobiyotada meydana gelen modifikasyonların temel nedenlerinden biri olabileceği düşünülebilir.

5.3 Antropometrik Ölçümlere İlişkin Bulguların Tartışılması

Bağırsak mikrobiyotasının konakçının enerji elde etmesi, yağ depolaması ve ağırlığı üzerinde düzenleyici rolü vardır. Mikrobiyotası bulunmayan farelerle normal farelerin karşılaştırıldığı çalışmalarda; mikrobiyotasız farelerde total vücut yağının normal farelere göre %40 daha az olduğu ve beslenme biçimi ile indüklenen glukoz intoleransı ve insülin direncinden korundukları gösterilirken (305), enerji homeostazisi, lipid metabolizması ve mitokondriyal metabolizmada rol oynayan genlerin ekspresyonunun mikrobiyotasız ve normal farelerde oldukça farklı olması ağırlık denetiminde mikrobiyotanın önemli bir rol oynadığını kanıtlar niteliktedir (26) (306).

Erişkin obez ve zayıf aile bireylerinin bağırsaklarında gen seviyesinde benzer bir kor mikrobiyom bulunduğu, ancak obezite ile ilişkili fizyolojik değişimlerin ve çevresel etkilerin sonucu obez bireylerdeki mikrobiyomda varyasyonlar olduğu gösterilmiştir (307). Tüm bu kanıtlar mikrobiyotanın vücut ağırlığının düzenlenmesinde ve obezite gelişiminde ya da obezitenin mikrobiyota üzerinde değişiklik yaratabileceğini göstermektedir (90,102, 103,307)

Fazla kiloluluk ve obezitenin belirlenmesinde de birçok antropometrik ölçüm yöntemi kullanılmakta olup, en yaygın olarak kullanılan ölçüm kriteri Beden kütle indeksidir (BKİ), BKİ ile güçlü korelasyon gösteren bel çevresi ölçümü gibi abdominal obezite ölçüm yöntemlerinin obezite ile ilişkili morbidite riskini değerlendirmede BKİ'ye ek olarak kullanılması önerilmektedir (298).

Bu çalışmada 6 hafta sonunda katılımcıların vücut ağırlığında ortalama %8,94±1,89'lük azalma meydana geldiği, katılımcıların ketojenik diyet öncesi BKİ

ortalamları 29,81 kg/m²'ken 6 haftalık ketojenik diyet sonrasında 27,12 kg/m²' ye düştüğü görülmüştür. Ağırlık kaybı hem ketojenik diyet etkisi hem de -500 kkal'lık bir enerji kısıtlaması sonucunda gerçekleşirken tüm antropometrik ölçümlerdeki değişimlerin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür (p<0,05).

Diyetin mikrobiyota üzerindeki etkisinin incelendiği fareler üzerinde yapılan çalışmalarda obez bireylerde Firmicutes'lerin arttığı ve Bacteroidetes'lerin azaldığını işaret etmektedir (99-101). Bunun yanında genetik olarak obez olan farelerde zayıf farelerle karşılaştırıldığında Firmicutes türlerinin Bacteroidetes'e göre daha yoğunlukta olduğu gözlenirken bu durumun diyetten bağımsız olarak vücut ağırlığının mikrobiyota modifikasyonunda rolü olduğunu gösterdiği bildirilmiştir (102). Bu çalışmalardan yola çıkarak vücut ağırlığının mikrobiyota üzerindeki etkisi açısından bakıldığında; bu çalışma sonunda gerçekleşen vücut ağırlığında ve BKİ'de meydana gelen azalmalar neticesinde Firmicutes/Bacteroidetes oranında azalma meydana gelmesi beklenirken artış gerçekleşmesi ketojenik diyetin mikrobiyota üzerinde yarattığı değişikliğin, ağırlık kaybının mikrobiyota üzerindeki etkisinden daha fazla olduğunu düşündürülebilir.

Antropometrik ölçümlerle elde edilen hafif şişmanlığın ve obezitenin değerlendirilmesinde önemli olan diğer ölçümler bel çevresi ölçümü, bel/kalça çevresi oranı ve bel/boy oranıdır. Bel çevresi kadınlarda 80cm, erkeklerde 94 cm üzerinde olması bel / kalça oranı erkeklerde 0,90'nın üzeri kadınlarda 0,85'nin üzeri olması sağlık açısından riskin arttığının göstergesidir (308).

Son yıllarda yapılan çalışmalarla bel/boy oranının özellikle abdominal obezitenin tespit edilmesinde geçerli bir ölçüm olduğu kabul görmüştür. Bel/boy oranı bel çevresi ve BKİ arasında hangisinin kardiyovasküler hastalıklar ve metabolik sendrom açısından riskli olduğunu araştıran bir meta analiz çalışmasında, bel/boy oranının kadın

ve erkeklerde her iki grupta da bel çevresi ve BKİ'ye göre daha iyi bir risk faktörü kriteri olduğu gösterilmiştir (309). Bel çevresi/boy uzunluğu oranının değerlendirilmesinde ise normal aralığı 0.4- <0,5 olarak belirlenmiş olup 0.6'dan yüksek olması tedavi gerektiren bir değer olarak değerlendirilmektedir (308).

Bu çalışmada ketojenik diyet ile bireylerin bel çevrelerinde (101.5 cm'den 93,5 cm'e), bel/kalça oranlarında (0.89'dan 0,86'ya) ve bel/boy oranlarında (0,61'dan 0,55'e) gerçekleşen değişimler hastalık risklerini azaltıcı yönde eğilim göstermiştir ($p<0,05$).

Vücut kompozisyonu hakkında bilgi sahibi olmak için BKİ'nin tek başına yeterli veri sağlamadığı ve vücut yağ ile kas kütlesi gibi parametrelerin de değerlendirilmesinin uygun olduğu bildirilmektedir (310). Bu amaçla çalışmaya katılan bireylerin vücut kompozisyonları da değerlendirilmiştir. Bireylerin yağ yüzdesi %36'dan %33'e düşerek yağ dokusunda azalma gerçekleştiği, kas ağırlığında ortalama-2,5 kg lık (48,8'den 46,3 kg'a) bir kas dokusu kaybı görülürken, kas yüzdesinde %60,69'dan %62,81'e artış olduğu görülmüştür. BIA yönteminde kas ağırlığı toplam su miktarından etkilenirken, ketojenik diyetle sağlanan su kaybının toplam kas(kg) miktarındaki gerçek değişimin görülmesini engellediği göz önünde bulundurulduğunda gerçek kas kaybının daha az olabileceği, kas dokusundaki ağırlık azalmasına rağmen kas yüzdesinin ortalamasının artmasının iyi derecede yağ dokusu kaybı sağlanmasından kaynaklanabileceği düşünülebilir.

5.4. Biyokimyasal Değerlere İlişkin Bulguların Tartışılması

Yüksek karbonhidrat içeren diyetlerin açlık plazma trigliserid konsantrasyonları üzerinde artışa (311, 312) ve HDL kolesterol üzerinde düşüşe neden olduğu (313, 314) ve bu değişikliklerin ise atorojenik etki yarattığı bilinmektedir (314). Diğer taraftan kısa süreli ketojenik diyetlerin atorojenik dislipidemide kan lipitlerini düzeltme üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (292). Fizyolojik ketozisin kan lipid profili üzerine olumlu etki gösterdiğine dair çeşitli kanıtlar, lipid markerlarındaki iyileşme; kolesterol seviyesinde azalma, trigliserit üzerinde etki LDL büyüklüğünü ve hacmini arttırma yoluyla daha düşük atorojenik etkiye neden olma olarak gösterilmiştir (290).

Dashti ve diğerleri, hafif şişman ve obez kişilerle gerçekleştirdikleri iki ayrı çalışmada 20g ve altında karbonhidrat içeren ketojenik diyet uygulamasının kardiyovasküler risk faktörlerinde (çalışmaya katılan hiperlipidemik obez bireylerde dahil) azalma meydana getirdiğini göstermişlerdir (315, 316). Ketojenik diyet ve kan yağları arasındaki ilişkinin incelendiği 56 hafta süren başka bir çalışma ise kronik bir hastalığı olmayıp sağlıklı obez bireyler açlık glukozu >6.1 mmol/L (110 mg/dL) olanlar ve normal açlık kan glukoz değerine sahip olanlar şeklinde iki ayrı grup şeklinde değerlendirildiğinde, her iki grupta da total kolesterol seviyelerinde ve Trigliserid düzeylerinde ve açlık glukoz değerlerinde anlamlı düşüşler gözlemlenirken, HDL kolesterol seviyesinde ve HDL/LDL oranlarında her iki grupta da anlamlı artış gözlenmiştir (11).

12 hafta boyunca 31 obez bireyle “İspanyol ketojenik Akdeniz diyeti” protokolüyle gerçekleşen bir çalışmada ketojenik diyet içeriğinde (> 30 ml/gün zeytin yağı, ılımlı kırmızı şarap (200-400 ml /gün) yeşil sebzelerin ana karbonhidrat kaynağı olduğu ve ana protein kaynağı olarak balık tüketiminin olduğu ve bir enerji kısıtlaması olmayan farklı bir ketojenik diyet uygulaması ile bireyler takip edilmiş, çalışma

başında ve 12 haftalık süre sonunda kan bulguları değerlendirilmiştir, 12 hafta sonunda anlamlı ağırlık kaybı ($p<0,0001$), total sistolik ve diastolik basınçlarda düşüş, total kolesterolde, LDL kolesterolde, trigliserid ve açlık glukoz değerlerinde anlamlı düşüşler, HDL kolesterolde artış gözlenmiştir, en çok düşüşün ise % 47.9 oranıyla trigliseritte olduğu bildirilmiştir. Ketojenik diyetin ağırlık kaybı, karbonhidrat kısıtlanmasının kan parametreleri üzerindeki olası olumlu etkilerinin yanında diyetle zeytin yağı ve balık ağırlıkta tüketimle birlikte tekli, çoklu doymamış yağ asitleri ve özellikle omega 3 yağ asitlerinin alımındaki artışı, kırmızı şarap polifenollerinin kan lipitleri üzerinde ekstra iyileşmeye katkı sağlamış olabileceği de belirtilmiştir (10).

Sistematik bir derleme ve meta analiz çalışmasına göre çok düşük kalorili ketojenik diyetlerin hafif şişman ve obez bireylerin total kolesterol seviyesinde ortalama 28 mg/dl ve trigliserid seviyesinde ortalama 30mg/dl kadar bir azalma, LDL ve HDL kolesterol seviyelerinde ise anlamlı bir değişiklik olmadığı belirtilmiştir (260).

Bu çalışmada ketojenik diyet sonrası katılımcıların lipit düzeylerinde; total kolesterol, HDL kolesterolde ve trigliserit'te azalma, LDL'de artış eğilimi göstermektedir ancak bu değişimler istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Ketojenik diyetin, kan lipitleri üzerindeki etkisini değerlendiren pilot çalışmalarda (11, 315, 316) olduğu gibi olumlu sonuçlar elde edilmemiş olsa da HDL'de azalma, TG ve LDL'de artış gibi kan lipitleri üzerinde atorejenik etki yaratacak bir bulguya rastlanmamıştır.

Ketojenik diyetin Tip 2 DM üzerindeki potansiyel mekanizması karbonhidrat alımının yüksek derecede kısıtlanması ile beraber intestinal monosakkarit emiliminin azalması ile sonuçlanan düşük kan glukoz seviyesi pek çok kanıtla desteklenmiştir (317) (318). İnsülin direncinin iyileştirilmesi ise diyabet tedavisinde ana hedeflerden

biri olarak görülmektedir (319). İnsulin direncinin saptanmasında kullanılan önemli bir parametre olan HOMA-IR değeri 2,7' nin üzerinde olması, insülin direnci varlığının göstergesidir (320).

Yuan ve diğerleri ketojenik diyetin tip2 DM hastaları üzerindeki metabolik etkileri ile ilgili gerçekleştirdikleri sistematik derleme ve meta analiz çalışmasında, 13 çalışmanın derlemesi sonucunda diyabetik kişilerin ketojenik diyet ile açlık kan şekeri düşüşlerinin gerçekleştiği, HOMA-IR'yi değerlendiren çalışmaları analiz edildiğinde ketojenik diyet ile diyabetli bireylerde HOMA-IR'deki düşüşün 0,4 ve 3,4 arasında değişiklik gösterebileceğini belirtmişlerdir (321).

Handley ve diğerlerinin, Tip2 diyabeti olmayan obez bireylerde ketojenik diyet etkisini araştırdıkları klinik bir çalışmada, 6 haftalık süre sonunda ketojenik diyet sonrası bireylerde HOMA-IR seviyelerinde 2.0 puanlık bir düşüş meydana geldiğini göstermişlerdir (322). Benzer şekilde Johnstone ve diğerleri de diyabetik olmayan obez katılımcılarla gerçekleştirilen bir çalışmada ketojenik diyet sonrasında daha düşük HOMA-IR ve açlık glukozuna sahip olduklarını göstermiştir (323).

Bu çalışmada bireylerin, ortalama kan şekeri başlangıçta 93 mg/dl iken 6 haftalık ketojenik diyet sonrasında 80,5 mg/dl'ye ($p=0,000$), açlık insülin değerleri 7.86 'dan 4.2 mg/dl'ye HOMA-IR değerleri ise 1.86'dan 0.84'e düşmüştür ($p=0,003$), çalışma süresi 6 hafta olmasına rağmen HbA1c seviyesinde gerçekleşen düşüş de anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$). Bu çalışmadaki glukoz ve HOMA-IR sonuçları daha önce bahsedilen ketojenik diyetin glisemi parametreleri ilişkisini inceleyen çalışmaların sonuçları ile uyum göstermektedir.

5.5. Serum Zonulin Seviyelerine İlişkin Bulguların Tartışılması

Bağırsak mukozasının geçirgenliği, bağırsak lümeni ile kan akışı arasında iyonların ve suyun taşınmasını düzenleyen sıkı bağlantı proteinlerini içeren bağırsak enterositleri arasındaki bağlantı kompleksine bağlıdır (324). İlk olarak Fasano ve arkadaşları tarafından tanımlanan serum proteini zonulin, bağırsak geçirgenliğini değerlendirmek için periferik bir belirteç olarak kullanılmaktadır (325, 326). Bağırsak mikrobiyotasına ait olan özellikle patojen olan mikroplar, jejunum ve ileumda İntestinal permeabilite artışına neden olan Zonulin proteininin salınımının artmasını sağlamaktadır (327, 328).

Diyet bileşenlerinden özellikle yağların intestinal fizyolojinin değişimi ve intestinal bariyer geçirgenliğinin modülasyonunda etkili olabileceği bilinmektedir (329). Bu çalışmada yüksek yağlı bir diyet olan ketojenik diyet müdahalesinin intestinal mikrobiyota üzerindeki etkisi değerlendirileceği için çalışma sırasında serum zonulin seviyesi de incelenmiştir. Bu çalışmada ketojenik diyet ile 6 hafta sonunda serum zonulin değerlerinde anlamlı artış görülmüştür ($p=0,001$; $p<0,05$), zonulinde meydana gelen artışın ketojenik diyet ile sağlanan yüksek yağ ve düşük lif tüketiminin etkisiyle mikrobiyota kompozisyonunda meydana gelen değişikliklerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

5.5.1. Zonulin ve antropometrik ölçümler arasındaki ilişkinin tartışılması

Moreno-Navarrete ve diğerleri çalışmalarında serum zonulin seviyesinin obez bireylerde obez olmayan bireylerden daha yüksek seviyede olduğunu, glukoz intoleransı olan grupta ise normal glukoz toleransı olan gruba göre daha yüksek olduğunu göstermiştir, ayrıca bel / kalça oranı ile serum zonulin seviyeleri arasında da

korelasyon olduğunu göstermiştir (330). Zak Golab ve diğerleri ise BKİ ile serum zonulin seviyesi arasında korelasyon olduğunu bildirmişlerdir (331).

Bu çalışmada ise Moreno-Navarrete veya Zak Golab A çalışmaları ile benzer sonuçlar görülmemiştir. Çalışma öncesi ve sonrasında zonulin ölçümleri ile antropometrik ölçümler arasında ilişkiye rastlanmazken ($p>0,05$), serum zonulin değerleri ile ağırlık kaybı, yağ ağırlık kaybı ve yağ yüzdesindeki azalma ve BKİ’de meydana gelen azalma değerlendirildiğinde anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır ($p>0,05$).

5.5.2. Zonulin ve diğer biyokimyasal bulgular arasındaki ilişkinin tartışılması

Zak-Golab A. ve diğerleri serum zonulin ve serum glukoz konsantrasyonları arasında pozitif korelasyon olduğunu ancak HOMA-IR arasında bir ilişki olmadığını göstermişlerdir, zonulin ve HOMA-IR arasında ilişkinin olmamasını, çalışma grubunda insülin direnci yüksek birey yüzdesinin az olmasından kaynaklanabileceği şeklinde yorumlamışlardır (331). Moreno-Navarete ve diğerleri, Zak-Golab ve diğerlerine benzer şekilde dolaşımdaki glukoz ile zonulin arasında korelasyon olduğunu ayrıca serum lipit seviyeleri ile serum zonulin arasında da ilişki olduğunu bildirmişlerdir (330).

Bu çalışmada ise başlangıç serum zonulin ile başlangıç glukoz seviyesi arasında bir korelasyon görülmezken ($p>0,05$), başlangıç serum zonulin değeri ile serum insülin ve HOMA-IR değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı ilişkiler bulunmuştur (sırasıyla $p=0,004$ ve $p=0,003$; $p<0,05$), Çalışma sonunda ise serum zonulin ile total kolesterol ve LDL kolesterol değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı ilişkiler bulunmuştur. ($p=0,025$ ve $p=0,024$ $p<0,05$).

5.5.3. Zonulin ve diyet ilişkisinin tartışılması

Enerji ve besin ögeleri ile serum zonulin seviyesi arasındaki ilişkileri değerlendiren çalışmalar incelendiğinde bazı ortak sonuçlar elde edilirken, farklı besin ögeleri ile serum zonulin ilişkisi tespitinde bulunan çalışmalara da rastlanmıştır. Zak-Golab ve diğerleri günlük enerji alımı ile zonulin değerleri arasında pozitif korelasyon diyetin protein yüzdesi ve zonulin arasında ise negatif korelasyon olduğunu bildirmiştir (331).

Çalışmalarında zonulin ve diyet ilişkisini araştıran Mörkl ve diğerleri ise enerji alımı ile zonulin arasındaki ilişkiyi Zak-Golab ve diğerlerinin çalışmasının sonuçlarına benzer şekilde doğrularken, kendi araştırmalarında ayrıca karbonhidrat alımı ile zonulin arasında korelasyon olduğunu ancak lif tüketimi ile zonulin arasında bir korelasyon olmadığını göstermişlerdir. Mörkl ve diğerleri'nin çalışmalarında kişileri zonulin seviyesine göre gruplandığında da lif tüketim miktarı ile yüksek veya düşük zonulin seviyesi arasında ilişki görmediklerini bildirmişlerdir. Mörkl ve diğerleri toplam diyet yağ tüketimi ile zonulin arasında bir ilişki görmediklerini ancak çalışmalarında diyet yağının kalitesini değerlendirmediklerini ifade etmişlerdir (332).

Bu çalışmada bireylerin çalışma öncesi veya çalışma sonrasındaki enerji alımları ile serum zonulin seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken, 6 haftalık ketojenik diyet sonrasında Zak-Golab A. ve diğerleri çalışmasına benzer şekilde serum zonulin düzeyi ile ketojenik diyetin protein yüzdesi arasında negatif yönlü bir korelasyon olduğu görülürken ($p=0,025$; $p<0,05$), ayrıca ketojenik diyetin ile sağlanan protein miktarı (g) ile de negatif bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir ($p=0,008$; $p<0,05$).

Zak-Golab ve diğeri ve Mörkl ve diğeri araştırmalarında diyet yağı örüntüsü ve zonulin ilişkisini değerlendirmeyken, bu çalışmada bireylerin çalışma öncesi doymuş yağ asidi alımları ile serum zonulin değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon bulunmuştur ($p=0,026$; $p<0,05$). Ancak Ketojenik diyet sırasında toplam yağ tüketimleri ve doymuş yağ asitleri tüketimleri ile ketojenik diyet sonrası serum zonulin seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir ($p>0,05$).

Bu çalışmada 6 hafta sonraki serum zonulin ile 6 hafta sonraki lif değeri arasında pozitif yönlü anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0,015$; $p<0,05$). Lif çeşitlerine bakıldığı zaman çözünmeyen lif alımı ile serum zonulini arasında pozitif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu görülmüştür ($p=0,012$; $p<0,05$).

5.6. Bireylerin KZYA Değerlerine İlişkin Bulguların Tartışılması

Diyet lifinin fermantasyonu intestinal mikrobiyotanın baskın işlevlerinden biri olarak ortaya çıkmaktadır, diyet lifi fermantasyonun son ürünü olan KZYA için önemli bir kaynaktır. KZYA'leri histon deasetilaz inhibitörü olarak ya da G protein bağlı reseptörlerin ligandını oluşturarak sinyalleme görevlerinde bulunmaktadır (190).

Duncan ve diğeri sağlıklı obez bireylerde düşük karbonhidratlı diyetle (enerjinin %4'ü) ılımlı ya da yüksek karbonhidrat içeren (sırayla %35 ve %52) diyetlerin fekal KZYA konsantrasyonu üzerindeki etkisini değerlendirdiği 28 günlük bir çalışmada, düşük karbonhidrat tüketen bireylerde diyet sonrası fekal KZYA konsantrasyonlarının diğer gruplara göre anlamlı şekilde düşük olduğunu göstermiştir (333). Brinkworth ve diğerlerinin düşük karbonhidrat yüksek yağ içeren ve yüksek karbonhidrat düşük yağ içeren zayıflama diyetlerinin bağırsak alışkanlıkları ve fekal

KZYA üzerindeki etkisini araştırdıkları 8 hafta süren çalışmalarında, düşük karbonhidrat ve yüksek yağ tüketimiyle fekal asetat, bütirat ve toplam KZYA seviyesinde anlamlı azalma gözlemlerken, fekal propiyonat seviyesinde anlamlı bir fark görmediklerini bildirmişlerdir (334).

Bu çalışmada 6 haftalık ketojenik diyet sonrasında, Grant ve diğerlerinin ve Duncan ve diğerleri nin sonuçlarını destekleyecek şekilde düşük karbonhidrat ve lif alımına bağlı olarak KZYA seviyelerinde azalma görülmüştür. Bütirat, propiyonat, asetat ve toplam KZYA seviyelerinde gerçekleşen azalmaların hepsi istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (sırasıyla; $p=0,003$, $p=0,002$, $p=0,006$, $p= 0,005$ $p<0,05$).

5.6.1. KZYA ve Serum zonulin ilişkisinin tartişılması

KZYA'lerinden bütirat enterositler tarafından enerji kaynağı olarak kullanılmakta bu sayede bağırsak epitel ve enteroendokrin hücrelerin, goblet hücrelerinin, enterik nöral fonksiyonların ve mukozal immün hücrelerin homeostatik işlevlerini sağlarken diğer yandan bağırsak homeostazisi için gerekli olan sıkı bağ proteinlerinin ekspresyonunu artırmaktadır (335, 336). KZYA ve serum zonulin ilişkisinin incelendiği çalışmalardan Van den Abbeele ve diğ KZYA üretimini sağlayan bakterilerin sıkı bağ proteinlerinin salgılanmasını ve müsin sekresyonunun düzenlenmesinde rol olarak bağırsak bütünlüğüne katkıda bulunduğu gösterilirken (337), 2019'da gerçekleşen bir çalışmada yüksek fekal KZYA konsantrasyonunun bağırsak geçirgenliği ile pozitif korelasyonda olduğu gösterilmiştir (338).

Bu çalışmada sıkı bağ protein ekspresyonunun azalması sonucu bağırsak geçirgenliğinin artışının bir göstergesi olan serum zonulin seviyesine anlamlı artış ve fekal KZYA ve toplam KZYA seviyelerinde anlamlı azalma görülürken, 6 haftalık ketojenik diyet sonrası serum zonulin ile bütirat değerleri arasında bir korelasyon görülmemiş ($p>0,05$) olup, serum zonulin ile fekal asetat arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur ($p=0,015$; $p<0,05$). Çalışma sonunda Fekal KZYA'lerinden yalnızca asetat ile zonulin arasında negatif bir korelasyon görülmüş olsa da bu çalışma sonunda azalan KZYA'leri ve artan zonulin düzeyleri bağırsak bütünlüğünün bozulduğu yönündeki yaklaşımı desteklemektedir.

5.6.2. KZYA ve diyet ilişkisinin tartışılması

Duncan ve diğerleri diyetle düşük karbonhidrat alımı olan grupta ılımlı karbonhidrat alan gruba göre fekal KZYA düzeyinin düşük olduğunu gösterirken (333), Brinkworth ve diğerleri çalışmalarında 8 hafta sonunda toplam fekal KZYA seviyesi ile diyetle lif alımı ve karbonhidrat alımı arasında pozitif korelasyon gördüklerini bildirmişlerdir (334). Bu çalışmada ise bireylerin ketojenik diyetle sağladıkları lif ve KZYA ilişkisi incelediğinde toplam lif miktarı ve çözünen lif miktarı ile fekal kzya'leri arasında bir ilişki gözlenmezken, çözünmez lif miktarı ile fekal asetat arasında anlamlı ve negatif bir korelasyon olduğu bulunmuştur ($p=0,015$; $p<0,05$).

Ketojenik diyetin protein yüzdesi ile fekal asetat, propiyonat ve toplam KZYA miktarı arasında ise pozitif korelasyonlar ($p<0,05$) görülürken, diyetin yağ yüzdesi ile asetat, propiyonat, bütirat ve toplam KZYA miktarı arasında negatif yönlü istatistiksel açıdan anlamlı korelasyonlar ($p<0,05$) gözlenmiştir.

5.6.3. KZYA ve antropometrik ölçümler arasındaki ilişkilerin tartışılması

Bireyin günlük aldığı enerjinin ortalama %5- 10'unun KZYA oksidasyonu ile elde edildiği; bu metabolitlerin aynı zamanda denovo sentezinde lipit ve glukoz sentezinde kullanıldığı bilinmektedir (339). Fare ve sıçan çalışmaları ile epidemiyolojik insan çalışmalarında, yüksek fekal KZYA konsantrasyonunun vücut ağırlık artışıyla (65, 66, 340) ve diyet enerjisindeki artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (341).

KZYA ile BKİ ilişkisinin araştırıldığı bazı çalışmalarda obez bireylerde fekal KZYA konsantrasyonlarının daha yüksek olduğu gösterilirken (65)(66) bazı çalışmalarda KZYA üreten bakterilerin obez bireylerde ve Tip2 diyabetli bireylerde daha az bollukta bulunduğu saptanmıştır (342).

Bu çalışmada bireylerin fekal KZYA ile antropometrik ölçümleri ilişkisi araştırıldığında çalışma öncesinde KZYA ve BKİ arasındaki pozitif korelasyon olduğunu gösteren (65, 66) çalışmalarına benzer şekilde BKİ ile fekal asetat, bütirat ve toplam KZYA arasında pozitif yönlü ilişkiler görülmüştür ($p < 0,05$) Ayrıca çalışma öncesi fekal bütirat miktarı ile ağırlık, yağ ağırlığı, yağsız kütle ağırlığı, kas ve su ağırlığı, bel çevresi ölçümü ve bel/ boy oranı arasında pozitif yönlü ilişkiler görülmüştür ($p < 0,05$). Çalışma sonunda fekal KZYA ve çalışma sonundaki antropometrik ölçümler arasında ise ilişki görülmemiştir ($p > 0,05$)

5.7. Bireylerin Bağırsak Mikrobiyotalarına İlişkin Bulguların Tartışılması

Obezite'nin Dünya genelinde sağlık problemi haline gelmesi, daha yüksek enerji alımı, düşük fiziksel aktivite ve çevresel faktörler gibi yaşam tarzındaki değişikliklerden kaynaklanırken son yıllarda mikrobiyotanın obeziteye katkıda bulunan önemli bir faktör olduğuna dikkat çekilmektedir (343).

İlk olarak 2004 yılında Bäckhed ve diğerleri bağırsak mikrobiyotasının insan ve hayvan modellerinde ağırlık kontrolü ile ilişkili olabileceğini bildirmiştir (73). Obezitede bağırsak mikrobiyota profilini tanımlayan çalışmalardan, hayvan modellerindeki ilk raporlar obezitenin Bacteroidetes'te bir azalma ve Firmicutes'te bir artışla ilişkili olabileceğini göstermiştir (102).

Obez yetişkinlerdeki bağırsak mikrobiyota profilini inceleyen 2020 yılındaki bir sistematik derlemeye göre; obezitede hayvan çalışmalarına benzer şekilde yüksek Firmicutes/Bacteroidetes oranı görülürken daha yüksek bollukta Firmicutes, Fusobacteria, Proteobacteria, Mollicutes, *Lactobacillus (reuteri)*, daha düşük bollukta Verrucomicrobia (*Akkermansia muciphila*), *Facelibacterium (prausnitzii)*, Bacteroidetes, *Methanobrevibacter smithii*, *Lactobacillus plantarum* ve *Lactobacillus paracasei* görüldüğü belirtilmiştir (344).

Obezite tedavisi sırasında ağırlık kaybının mikrobiyota üzerinde meydana getireceği etkinin yanı sıra bu süreçte uygulanan diyet yönteminin mikrobiyotayı en çok etkileyen faktörlerden biri olduğu belirtilmiştir (345). Bu çalışmada 6 hafta boyunca ketojenik diyet müdahalesiyle bireylerde ağırlık kaybı ve antropometrik ölçümlerde anlamlı farklılıklar gözlemlenirken, mikrobiyota kompozisyonunda da anlamlı değişiklikler meydana gelmiştir.

5.7.1. Bağırsak mikrobiyota çeşitliliğın değerlendirilmesi

İnsanlarda diyetle yüksek yağ alımının mikrobiyota zenginliği ve çeşitliliğinin yetişkinlerde ve infantlarda azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (182, 346). Ketojenik diyet çalışmalarında ise diyet sonrasında mikrobiyotada taksanomic farklılıklar gözlemlenirken, uygulanan diyetin süresi, bireylerin sağlık durumu ve yaş gibi mikrobiyotayı etkileyen diğer faktörler nedeniyle çalışmalarda alfa ve beta çeşitlilikte farklı sonuçlar elde edilmiştir bazı çalışmalarda alfa ve beta çeşitlilikte değişiklik görülmezken (8,12), bazı çalışmalarda beta çeşitliliğın azaldığı (6) ya da alfa çeşitliliğın azaldığı gözlenmiştir (159).

Bu çalışmada alfa ve beta çeşitlilik farklı indeksler kullanılarak değerlendirilmiştir, taksanomic çeşitlilikte meydana gelen değişiklikle alfa çeşitlilikte azalma eğilimi gözlemlenirken bu azalma istatistiksel açıdan anlamlı görülmemiştir (şekil 4.1), 6 haftalık ketojenik diyet sonrasındaki beta çeşitlilikte meydana gelen değişim bireylerin mikrobiyotalarında varyasyonların azaldığını ve daha yakın kümelenme gösterdiğini gösterir niteliktedir ve beta çeşitlilikte meydana gelen bu azalma istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p= 0,001$, $p< 0,05$) (şekil 4.2).

5.7.2. Bağırsak mikrobiyotasında en bol görülen filumların tartışılması

Mikrobiyota ve diyet ilişkisini araştıran çalışmalar yüksek yağlı diyetin Firmicutes bolluğunda artış ve Bacteroidetes bolluğunda azalma ile sonuçlanarak mikrobiyota kompozisyonunu anlamlı bir şekilde değiştirdiğini göstermiştir. Pek çok çalışmanın sonuçları, yüksek yağlı diyet sonrası Firmicutes ve Proteobacteria bolluğunda artış, Bacteroidetes ve Actinobacteria bolluğunda azalma meydana geldiğini ve F:B oranının arttığını göstermiştir (347-350).

Bu çalışmada Filum seviyesinde göreceli bolluk incelendiğinde her iki zamanda da en yüksek bolluğa sahip olan filumun Firmicutes daha sonra ise sırasıyla Bacteroidetes, Proteobacteria ve Tenericutes olduğu gözlemlenmiştir. Çalışma sonrasında Proteobacteria ve Tenericutes göreceli bolluklarında istatistiksel açıdan anlamlı bir değişim gözlenmezken ($p>0,05$) Firmicutes göreceli bolluğundaki artış ($p<0,0001$), Bacteroidetes göreceli bolluğundaki azalma ($p=0,0004$) ve Actinobacteria bolluğundaki azalma ($p=0,028$) istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Firmicutes:Bacteroidetes oranını bağırsak mikrobiyotasındaki yapısal değişikliklerin önemli bir indikatörü olarak değerlendirilmektedir (65, 351). Bu çalışmada ketojenik diyet müdahalesi sonrasında F:B oranında meydana gelen artış ($p= 0,001$) (Tablo 4.19) ketojenik diyetin mikrobiyota üzerinde yapısal bir değişiklik meydana getirdiğini kanıtlar niteliktedir.

5.7.3. Bağırsak mikrobiyotasında en bol görülen cinslerin tartışılması

Çok düşük karbonhidratlı diyetlerin mikrobiyota üzerindeki etkisini araştıran ilk çalışmalar *Rosebruvia*, *Eubacterium rectale* gibi bütirat üreten bakterilerde ve buna bağlı olarak fekal bütirat miktarında azalma ve *Bifidobacterium* ait türlerin bolluklarında azalma meydana geldiğini göstermişlerdir (333,334,352).

Düşük karbonhidrat ve yüksek yağ içeren 1920'li yıllardan beri reflaktör epilepsi tedavisi amacıyla uygulanan ketojenik diyet son zamanlarda obezite tedavisinde ve obezite ile ilişkili metabolik hastalıklarda terapatik amaçlı kullanılmaya başlansa da (10,11). Ketojenik diyetin mikrobiyota ilişkisini inceleyen çalışmalar daha çok MS ve epilepsi hastaları ile gerçekleştirilmiştir (6,7,159).

Sağlıklı bireylerde ağırlık kaybı amacıyla uygulanan ketojenik diyetin mikrobiyota üzerindeki etkisini inceleyen şu ana kadar bilinen yakın tarihli tek çalışmaya rastlanmıştır. Gutiérrez-Repiso ve diğerleri çalışmalarında, bireyleri Akdeniz diyeti, çok düşük kalorili ketojenik diyet ve bariyatrik cerrahi sonrası diyet müdahalesi olmak üzere üç ayrı gruba ayırarak, obezite tedavisinde farklı diyetlerin mikrobiyota değişimi üzerindeki etkisini gözlemlemişleridir. Ketojenik diyet müdahalesi yapılan grupta çalışma sonunda alfa ve beta çeşitlilikte değişim gözlemlenmezken, *Parabacteroides*, *Alistipes* ve *Clostridium Dorea* bolluğunda artış *Lactobacillus* ve *Rosebruia* bolluğunda azalma meydana geldiği bildirilmiştir (12).

Bu çalışmada mikrobiyotada en bol bulunan ilk 10 cins değerlendirildiğinde ketojenik diyet öncesi ve sonrası *Lachnospiracea incertae sedis*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium*, *Oscilibacter*, *Bacteroides*, *Rosebruia*, *Ruminococcus*, *Clostridium* cinsleri iki durumda da ortak olarak en bol bulunan cinsler olarak görülmüştür. Ketojenik diyet öncesi ve sonrası ilk 10 arasında giren farklı cinsler ise çalışma öncesinde *Prevotella* ve *Coprococcus*, çalışma sonrasında ise *Lactobacillus* ve *Blautia* olarak görülmüştür. En bol bulunan ilk 10 cins göreceli bolluklarındaki değişim istatistiksel anlamlılık açısından değerlendirildiğinde çalışma sonrasında *Prevotella* göreceli bolluğundaki azalma ($p=0,025$), *Blautia* ($p=0,031$) ve *Oscilibacter* ($p=0,022$) göreceli bolluklarındaki artışlar anlamlı bulunmuştur (Tablo 4.21).

5.7.4. Ketojenik diyet ve hayvan çalışmaları değerlendirmesi

Ketojenik diyetin mikrobiyota üzerindeki etkisini araştıran hayvan çalışmalarından biri Ma ve diğerlerinin 16 hafta boyunca sağlıklı fareler üzerinde ketojenik diyet uygulamasının nörovasküler fonksiyonlara olan etkisini incelediği çalışmadır. Çalışma sonunda mikrobiyal çeşitlilikte azalma olmasına rağmen, yararlı bakterilerden *A. muciphila* ve *Lactobacillus* bakterilerinde artış, potansiyel patojenik

olan *Desulfovibrio* ve *Turibacter* bolluğunda azalma meydana geldiğini ve ketojenik diyetin mikrobiyotada iyi bakteri kompozisyonunda artış meydana getirdiği göstermişlerdir (157).

Newell ve diğerleri ise otizm spektrum bozukluğu olan farelerde ketojenik diyet uygulamasının sonucunda Ma ve diğerlerinin aksine *A.municphila* ve *Lactobacillus* fekal bolluğunun azaldığını bildirmişlerdir ayrıca potansiyel patojenik bir aile olan *Enterobacteriaceae* ailesine ait bakterilerin fekal bolluğunda artış olduğunu bildirmişlerdir (158).

Olson ve diğerleri ise yüksek doz antibiyotik kullanımı sonucu bozulmuş mikrobiyotaya sahip olan reflaktör epilepsili fare modellerinde ketojenik diyetin epilepsi nöbetleri üzerine etkisini araştırdıkları çalışmalarında ketojenik diyetin bağırsak mikrobiyota çeşitliliğini azalttığını ancak *Akkermensia muciniphila*'nın ve *Parabacteroides*'in bolluğunda artış meydana getirdiğini göstermişlerdir (353).

Bu çalışmada 6 haftalık ketojenik diyet müdahalesiyle *Akkermensia* cinsinin göreceli bolluğunda artış meydana gelmiştir, bu artış Ma ve diğerleri (157) ve Olson ve diğerlerinin (353) sonuçları ile benzer şekildeyken, Newell C. ve diğerlerinin çalışma sonuçları ile görülen benzerlikler (158) *Enterobacteriaceae* ailesine ait olan, *Eschericia*, *Klebsiella* gibi patojenik cinslerin bolluğunda meydana gelen artış olarak tespit edilmiştir.

5.7.5. Ketojenik diyet ve insan çalışmalarının değerlendirilmesi

Ketojenik diyet ve mikrobiyota ilişkisini araştıran insan çalışmaları, daha önce bahsedilen Gutiérrez-Repiso ve diğerleri'nin çalışması (12) hariç hasta bireylerle (MS, reflaktör epilepsi, Alzheimer gibi) gerçekleştirilmiştir.

Swidsinki ve diğerleri, 10 MS hasta ile 6 ay boyunca ketojenik diyet müdahalesi gerçekleştirdiği çalışmalarında, önce bakteriyel çeşitlilikte ve yoğunluğunda anlamlı düşüş görüldüğünü ancak 12 hafta sonunda bakteriyel yoğunluğu başlangıç seviyesine tekrar ulaştığını 23-24'üncü haftalarda ise bakteriyel yoğunluğun başlangıç değerinin de üzerinde bir değere ulaştığını bildirmişlerdir. 12. hafta ve 24. haftada farklı sonuçlar elde eden Swidsinki ve diğerleri ketojenik diyetin mikrobiyota üzerindeki etkisini tam olarak belirleyebilmek için uzun dönem sonuçlara gereksinim duyulduğunu vurgulamışlardır (6).

Xie ve diğerleri ise 14 reflaktör epilepsi hastası ve aynı yaşta 30 sağlıklı infanttan oluşan kontrol grubu ile gerçekleştirdikleri 1 hafta süren ketojenik diyet müdahalesi çalışmasında çalışma başında bozulmuş bir mikrobiyotaya sahip olan (özellikle yüksek *Escherichia*, *Salmonella* ve *vibrio* gibi patojenik Proteobacter bolluğu varlığı) epilepsisi olan hastaların çalışma sonunda bu bolluğun ketojenik diyet ile azaldığını, hem hasta grupta hem de sağlıklı kontrol grubunda ketojenik diyet sonrası Bacteroidetes bolluğunun arttığını göstermişlerdir. Cins seviyesinde *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, ve *Prevotella* da artış *Cronobacterde* azalma gerçekleştiğini bildirmişlerdir (7).

Reflaktör epilepsili çocuklar üzerinde ketojenik diyet etkisini araştıran başka bir araştırma ise Zhang ve diğerleri'ne aittir ancak çalışma süresi daha uzun tutularak 6

ay olarak planlanmıştır. 6 ay boyunca ketojenik diyet tedavisi sonrasında mikrobiyotada meydana gelen değişiklikler alfa-çeşitlilikte azalma, Firmicutes ve Actinobacteria bolluğunda azalma ve Bacteroidetes bolluğunda artış olarak bildirilmiştir (159).

Bu çalışmada Zhang ve diğerlerinin çalışması ile benzer şekilde Actinobacteria bolluğunda azalma görülürken, diğer filumlardan Firmicutes ve Bacteroidetes bolluklarındaki değişim Zhang ve diğerlerinin çalışması ile ters şekilde sonuçlanmıştır. Bu çalışmada Xie ve diğerleri'nin çalışmasının aksine *Bifidobacterium* ve *Prevotella* bolluğunda azalma meydana gelmiştir (Şekil 4.15).

Bu çalışma ile Swidsinki ve diğerleri, Xie ve diğerleri ve Zhang ve diğerlerinin çalışmalarında elde edilen sonuçlardaki farklılıklar üzerinde, bu çalışmanın katılımcılarını sağlıklı kadınlar oluştururken diğer çalışmaların (6,7,159). Katılımcılarını hasta çocuk/ infantların oluşturması gibi çalışmaya katılan bireylerin yaş ve sağlık durumlarındaki farklılıklar ve çalışmaların sürelerinin birbirinden farklı olması gibi etkenler etkili olmuş olabilir.

Ketojenik diyetin alzheimer hastalarının bağırsak mikrobiyotasında meydana getireceği değişikliği ve tedavi üzerindeki etkisini araştırmak amacıyla Nagpal ve diğerleri tek merkezli randomize çift kör bir çalışmada gerçekleştirmişlerdir. Çalışmada bir gruba ketojenik diyetin farklı bir versiyonu geliştirilerek modifiye Akdeniz-ketojenik diyeti diğer gruba ise Amerikan Kalp Vakfı diyeti uygulanmıştır, modifiye ketojenik diyet müdahalesi ile Enterobacteriaceae ailesinde, *Akkermansia*, *Slackia*, *Christensenellaceae* ve *Erysipelotriaceae* bolluğunda artış, *Bifidobacterium* ve *Lachnobacterium* bolluklarında azalma gözlenirken bu kişilerin fekal asetat ve laktat miktarında artış propiyonat ve butiratta ise azalma meydana geldiğini bildirilmişlerdir (8). Bu çalışmada ketojenik diyet uygulaması sonunda gerçekleşen

Bifidiobacterium bolluğundaki azalma, *Akkermansia* ve *Enterobacteriaceae* ailesine ait cinslerden olan bazı cinslerin (*Escherichia* ve *Klebsiela*) göreceli bolluğundaki artışlar ve taksonomik değişiklikler sonrasında propiyonat ve bütirat miktarında meydana gelen azalma Nagpal ve diğerlerinin çalışması ile benzer bulunmuştur (8).

5.7.6. LefSe analizi ile belirgin görülen bazı cinslerin tartışılması

5.7.6.1. Prevotella bolluğunun değerlendirilmesi

Bağırsak mikrobiyotasında baskın olan cinslerden biri *Bacteroides* bir diğeri ise *Prevotella*dir, bu iki cinsin de baskın olabileceği gibi antagonist oldukları teorisi ileri sürülmüştür (354). Diyetle uzun dönem özellikle dirençli nişasta içeren yüksek lifli beslenmenin mikrobiyotada *Prevotella* cinsinin baskın olmasını sağladığı gösterilmiştir (2,124, 354). De flippo ve diğerleri bitkisel kaynaklı diyetle beslenen çocuklarda *Prevotella*'nın toplam bağırsak mikrobiyotasının %53'ünü oluşturduğunu bildirmişler ve yüksek lif tüketimi ile *Prevotella* arasındaki pozitif ilişkiyi göstermişlerdir (124).

O'Keefe ve diğerleri ise yüksek yağlı ve düşük lif tüketimi olan batı tarzı diyet ile beslenen Afrikan Amerikalılarla düşük yağ ve yüksek lif tüketimi olan bitkisel kaynaklı diyet ile beslenen yerli Afrikalıların birbirlerinin diyetlerini değiştirerek 2 hafta uygulamalarını sağlamışlar ve mikrobiyotada meydana gelen değişiklikleri gözlemlemişlerdir. Çalışmanın sonucunda *Bacteroides* ve *Prevotella* cinslerinin bolluklarında anlamlı bir değişim gözlenmezken, yüksek lifli ve düşük yağlı diyet sonrası Afrikan Amerikalılarda bütirat üretiminde görevli olan bakteriyel genlerde artış görülürken sekonder yağ asitlerinin sentezi için gerekli olan genlerde azalma meydana geldiğini bildirmişlerdir (131).

Bu çalışmada ise çalışma başında baskın cins olarak görülen *Prevotella* bolluğunun ketojenik diyet sonrasında azaldığı görülürken (Şekil 4.16), bu azalmanın diyet lifinin azalmasına bağlı olarak görüldüğü düşünülebilir. De flippo çalışmasında lif tüketiminin uzun dönemli etkisi görülürken, O'keefe ve diğerlerinin çalışmalarında lif değişikliğine bağlı olarak *Prevotella* bolluğunda anlamlı bir değişiklik meydana gelmemesi çalışma süresinin 2 hafta sürmesi ile ilişkili olabileceken diğer yandan bu çalışmanın 6 hafta sürmesi lif tüketiminin etkisini daha iyi görmeyi sağlamış olabilir.

5.7.6.2. Akkermansia bolluğunun değerlendirilmesi

Akkermansia Verrumicrobia filumuna ait bir cinstir, bu cinse ait olan *Akkermansia muciniphila* insan mikrobiyotasında mukus tabakasında bulunan musin parçalayan asetik asit ve propiyonik asit üreten bir bakteridir (355,356). *Akkermansia muciniphila*'nın obezite ve tip2 DM ile negatif korelasyonda olduğu (357- 359), mukus kalınlığını düzenleyerek serum LPS düzeyinin ve metabolik endotokseminin azalmasına yardımcı olduğu gösterilmiştir (360).

Akkermansia muciniphila insanlarda ağırlık kaybı ya da zayıf fenotiple ilişkili bulunmuştur. (361-363). İnsanlarda açlık sırasında *A. muciniphilanın* gözlendiği bildirilmiştir (364, 365). Roux-en-Y gastrik bypass sonrası kalori kısıtlaması ile gerçekleşen ağırlık kaybı sonrasında *A.muciniphilada* belirgin bir artış olduğu belirtilmiştir (366). Tip2 DM hastalarında, ağırlık kaybını sağlayan ve kan glukoz seviyesinin düşmesini sağlayan metformin kullanımının *A. muciniphila* göreceli bolluğunu artırdığı bildirilmiştir (367, 368). Diyet içeriğinin bağırsak mikrobiyota çeşitliliğini etkilediği bilinirken, diyetin *A. muciniphila* üzerindeki etkisi ile ilgili az şey bilinmektedir. Gomez-Gallego ve diğerleri liften zengin diyetin *A.muciniphila* bolluğunu arttırdığı gösterirken (369), diğer yandan farklı diyet liflerinin *Akkermansia* bolluğunu arttırdığı (360, 370, 371) veya azalttığı gözlenmiştir (371).

Desai, M. S. ve diğeri ise diyet lifi ve mukus parçalayan bakteriler arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla gerçekleştirdikleri çalışmalarında, sentetik insan mikrobiyotasının kolonize edildiği farelerde diyet lifinin bulunmaması durumunda mukus parçalayan bazı bakterilerin (*Akkermansia muciniphila* ve *Bacteroides caccae*) göreceli bolluğunda artış meydana geldiğini göstermişlerdir. Bu artışın, diyet lifinin yetersizliği sonucu lif parçalayan bakteri bolluğunda gerçekleşen azalmaya bağlı olarak görülen taksonomik ve transkripsiyonel değişikliklerle mukus-parçalayan bakteriler ve bakteriyel enzimlerde meydana gelen artıştan kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir. Desai ayrıca lif parçalayan bakteri bolluğunun azalması ve mukus parçalayan bakteri bolluğunun arttığı durumda eş zamanlı olarak patojenlerin bolluğunun da artabileceğini göstermiştir (372).

Mikrobiyotasız fareler üzerinde, *Salmonella typhimurium* ile enfekte olmuş ve *A. muciniphila* içeren ya da içermeyen gavaj uygulamasının etkisinin araştırıldığı bir çalışmada *A. muciniphila* varlığında enfeksiyonun daha çok arttığı gösterilirken, bu artışın mikrobiyotada *A. muciniphila*'nın yarışacağı türlerin olmamasının *A. muciniphila*'nın kontrolsüz artışını kolaylaştırarak daha fazla mukus parçalamasına ve mukozal tabakanın incelmeye neden olarak enfeksiyonu artırabileceği şeklinde yorumlamışlardır (373).

Bu çalışmada daha önce bahsedilen ketojenik diyet fare ve insan çalışmalarının (8, 157, 353) bir kısmı ile benzer şekilde *Akkermansia* bolluğunda artış meydana gelmiştir (Şekil 4.8). Bu artış ve ketojenik diyet sonrası ağırlık kaybının sağlanması, kan glukoz, HOMA-IR ve HbA1c değerlerindeki anlamlı düşüşlerle ilişkili olabileceken, diğer yandan ketojenik diyetle alınan diyet lifinin azalmış olması sonucunda lif parçalayan bakteri göreceli bolluğunda meydana gelen azalma ve mikrobiyotanın diğer üyelerinde meydana gelen taksonomik değişiklikler sonucu mukus parçalayan *Akkermansia* bolluğunda artışa neden olmuş olabilir.

5.7.6.3. Bifidobacter ve bütirat üreten bakterileri bolluklarının değerlendirilmesi

Bifidobacter sağlıklı insan gastrointestinal kanalında doğal olarak bulunan bir cinstir. *Bifidobacter* cinsi laktik asit ve asetik asit üreten ve GPR41 ve GPR43'ün regülasyonunu sağlayan (374, 375) obeziteden koruma, TNF- α ve IL-1 down regülasyonu aracılığıyla enfeksiyondan koruma gibi insan sağlığı üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiş olan mikrobiyotaya ait önemli bir cinstir (376).

Bifidobacter asit üreterek lüminal pH düşüklüğü sağlamakta, bacteroisin üreterek patojenlerin intestinal mukozaya adhezyonunu engellemektedir ve bağırsak bariyer bütünlüğünün devamlılığını sağlamaktadır (377-379). *Bifidobacter* metabolizma ürünleri olan laktat ve asetat bütirat üreten mikrobiyota üyeleri tarafından ise bütirata dönüştürülmektedir (58, 380, 381).

İnsan kolon mikrobiyotasında bulunan dominant bakteri türlerinden olan *Facelibacterium prausnitzii* ve *Eubacterium rectale* bütirat üretiminin büyük bir kısmını sağlamaktadırlar. (380, 382). Pek çok çalışmada yüksek yağlı diyet ve düşük lif içeren hayvansal kaynaklı batı tarzı beslenmenin *Eubacterium* ve *Bifidobacterium* bolluğunu azalttığı gösterilmiştir (2, 383).

Lachnospiraceae ailesine ait bir cins olan *Blautia* ise bütirik asit ve asetik asit üreten (384) G-protein ilişkili reseptör GPR-41 ve GPR-43 regülasyonu sağlayarak obeziteyi azaltan bir bakteri cinsidir (374, 375). *Blautia*'nın inflamatuvar hastalık ve metabolik hastalıkları hafiflettiği ve bazı spesifik mikroorganizmalara karşı antibakteriyel aktivitesi olduğu gözlenmiştir (385, 386).

Diyabetik yetişkin ve çocuk hastalarda (387, 388) karaciğer sirozu, rektal kanserli hastalarda (389, 390) *Blautia* göreceli bolluğunda azalma olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada alkole bağlı olamayan karaciğer yağlanması olan hafif şişman veya obez bireylerde 3 hafta boyunca düşük kalorili yüksek protein içeren diyet ile beslenmenin *Blautia* göreceli bolluğunda artış ve intestinal mikrobiyota kompozisyonunda değişiklik meydana getirdiği gösterilmiştir (391), Ozato N. ve diğerleri ise *Blautia*'nın göreceli bolluğu ile visseral yağlanma arasında ters korelasyon olduğunu göstermiştir (392).

Bu çalışmada 6 haftalık ketojenik diyet sonrasında cins düzeyinde *Bifidobacterium* göreceli bolluğunda anlamlı azalma meydana gelmiştir (Şekil 4.15). Bu çalışmada *bifidobacterium* bolluğunda meydana gelen azalma ve toplam fekal bütirat miktarındaki azalma daha önce bahsedilen Alzheimer hastaları ile gerçekleştirilen ketojenik diyet çalışması ile uyumlu bulunmuştur (8). Bu çalışmada, çalışma öncesi ve sonrası bütirat üreten *Facelibacterium* ve *Eubacterium* cinsleri en bol görülen 10 cins içerisinde olsa da (Tablo 4.21) ketojenik diyet sonrası bolluklarında anlamlı bir azalma görülmemiştir ancak çalışma sonunda bütirat üreten bakterilerden *Blautia* cinsinin göreceli bolluğunda anlamlı artış görülmüştür (Şekil 4.15) (Tablo 4.21).

Her ne kadar *Blautia* göreceli bolluğunda artış görülmüş olsa da çalışma sonunda fekal bütirat miktarında anlamlı bir azalma görülmüştür (Tablo 4.12), toplam bütirat miktarındaki azalma bütirat üreten diğer mikrobiyota üyelerinin toplam etkisine bağlı olabileceken, *Bifidobacterium* bolluğundaki azalmanın etkisiyle asetat miktarında meydana gelen azalma bütirat üreten bakterin çapraz beslenmesini etkileyerek toplam bütirat miktarının azalmasına neden olmuş olabilir.

5.7.6.4. Patojenik cinslere ait bollukların değerlendirilmesi

Bağırsak mikrobiyotası fizyolojik, immünolojik ve patojenik süreçlerde anahtar bir rol oynamaktadır (393). Yüksek yağlı diyet ile *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türlerinde azalmalar, *Clostridium*'a ait türlerde ve Enterobacteriaceae ailesinde artışla daha yüksek TNF- α üretimiyle proinflatuar sinyallenmelerin arttığı gösterilmiştir (394). Bu çalışmada *Bifidobacterium*da azalma görülürken, potansiyel patojenik olan *Enterobacteriaceae* ailesine ait olan *Escherichia* ve *Klebsiela* cinslerinde ve potansiyel patojenik türlere sahip olan *Listeria* ve *Lachnoclostridium* cinslerinin göreceli bolluklarında, artış görülmüştür (Şekil 4.16). *Lachnoclostridium* cinsine ait türlerin kolorektal adenom ve kolorektal kanser ile ilişkili olabileceği pek çok çalışmada gösterilmiştir (395-397).

Enterobacteriaceae ailesi *Proteobacteria* filumuna ait, gammaproteobacteria sınıfına ait olan gram negatif ve LPS 'ye sahip olan patojenik bakterilerdir (8). Bu çalışmada ketojenik diyet sonrası *Enterobacteriaceae* ailesine ait olan *Escherichia* ve *Klebsiela* cinslerin bolluğunda meydana gelen artışlar ketojenik diyet fare çalışmalarından Newell C. ve diğerlerinin çalışma sonuçları (158) insan çalışmalarından Nagpal ve diğerleri'nin çalışmaları ile benzer bulunmuştur (8).

Bu çalışmada *Bifidobacter* bolluğunda meydana gelen azalma, fekal bütirat miktarında meydana gelen azalma ve bağırsak geçirgenliğinin bir biyobelirteci olan serum zonulin seviyesindeki artışla beraber patojenik cinslerdeki artış metabolik endotoksineminin arttığına göstergeleri olabilir.

5.7.6.5. *Oscillibacter* bolluğunun değerlendirilmesi

Bu çalışmada, çalışma öncesi ve çalışma sonrasındaki mikrobiyota arasındaki farkı istatistik anlamlılık içinde görebilmek için LefSe analizi yapıldığında, çalışma sonrasında öncesine göre en çok dikkat çeken cins *Oscillibacter* olarak görünmektedir (Şekil 4.15). Ketojenik diyet sonrasında *Oscillibacter* bolluğu anlamlı derecede artmıştır. Literatürde şimdiye kadar diyet değişikliğinin *Oscillibacter* üzerindeki etkisini gösteren tek insan çalışmasına rastlanmıştır. Walker ve diğerlerinin hafif şişman 14 erkek katılımcı ile gerçekleştirdiği bir çalışmada, bireyler dirençli nişasta, nişasta olmayan polisakkaritler ve düşük karbonhidratlı zayıflama diyeti olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. *Oscillibacterin* hem dirençli nişasta içeren diyet tüketen grupta hem de düşük karbonhidratlı diyet tüketen grupta göreceli bolluğunun arttığı gösterilmiştir, *Oscillibacter* bolluğundaki artışın ağırlık kaybı ile ilişkili olabileceğini bildirirken, *Oscillibacterin* fizyolojik rolü ile ilgili az şey bilindiğini ifade etmişlerdir (199).

Yan Y. ve diğerleri ise fareler üzerinde gerçekleştirdikleri doymuş yağ asitlerinden zengin yüksek yağlı diyetin bağırsak sağlığı ve metabolik disfonksiyon üzerindeki etkisini araştırdıkları çalışmalarında yüksek yağlı diyetin *Oscillibacter* göreceli bolluğunu artırdığını gösterilmişlerdir ($p < 0,05$). Aynı çalışmada yüksek yağlı diyetin bağırsak geçirgenliğinin düzenlenmesini sağlayan sıkı bağ proteinlerinin sentezinde azaltma ile sonuçlandığını belirtmiş ve *Oscillibacter* göreceli bolluğundaki artışın sıkı bağ proteinleri sentezi arasında negatif korelasyon olabileceğini önermişlerdir (398). İnvitro bir çalışma ise mikrobiyotaya ait diğer cinslerin metabolitlerin *Oscillibacter* bolluğunu artırabileceğini önermiştir (399). Daha önce bahsedildiği gibi bu çalışmanın sonuçlarından biri olan serum zonulin seviyesinin artması ve *Oscillibacter* bolluğundaki artış Yan Y ve diğerlerinin *Oscillibacter* ve bağırsak geçirgenliği ile ilişkili görüşünü desteklerken, *Oscillibacterin* fizyolojik rolü ve bağırsak geçirgenliği üzerindeki etkisini daha net anlayabilmek için daha fazla insan çalışmasına gereksinim duyulmaktadır.

5.7.6.6. Öne çıkan diğer bakterilerin değerlendirilmesi

Bu çalışma sonunda bolluğunda değişim meydana gelen ve kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olan 2 cins dikkat çekmektedir. Mikrobiyotada *Tyzzarella* göreceli bolluğunun kardiyovasküler hastalık riski ile pozitif ilişkide, *Alloprevotella* bolluğunun ise negatif ilişkide olduğu gösterilmiştir (400). Ketojenik diyet sonrası göreceli bolluğu artan *Tyzzarella* ve göreceli bolluğu azalan *Alloprevotellanın* diyet sonrası kardiyovasküler hastalık riskini artırabileceği düşünülebilir.

5.8. Çalışmanın Sınırlılıkları

Sağlıklı bireylerde Ketojenik diyetin mikrobiyota üzerindeki etkisinin incelendiği bu çalışmanın sınırlılıkları şu şekilde özetlenmektedir:

- Çalışma sonunda ağırlık kaybı ve BKİ de meydana gelen azalma bağırsak mikrobiyotasını etkileyebilir.

- KD nedeniyle oluşan ağırlık kaybı biyokimyasal parametrelerin değişimini etkileyebilir.

5.9. Sonuç ve Öneriler

5.9.1. Sonuç

Yaşları 26-46 yıl arasında değişen BKİ ≥ 20 kg/m² olan 15 sağlıklı kadın birey ile 6 hafta boyunca devam eden ketojenik diyet müdahalesinin mikrobiyota üzerindeki, fekal KZYA, serum zonulin seviyesi ve biyokimyasal bulgular üzerindeki etkisini araştıran bu çalışmadan elde edilen sonuçlar şu şekilde özetlenmiştir:

- Çalışmaya katılan bireylerin yaş ortalaması 36.47 ± 6.45 ' dir. Çalışmaya katılan bireylerin %80'i evliyken, % 73'ü üniversite mezunu ve % 60'ı çalışmaktadır.

- Bireylerin vücut ağırlıklarının ortalaması çalışma başında $81,75 \pm 16,75$ kg, çalışma sonunda ise $74,39 \pm 15,09$ kg olarak görülmüştür $p < 0.05$. Bireylerin başlangıç BKİ ortalaması $29,81 \pm 4,74$ kg/m², çalışma sonunda ise $27,12 \pm 4,23$ kg/m² olarak görülmüştür.

- Bireylerin Başlangıca göre 6 hafta sonra görülen ağırlık kayıpları 2,1 kg ile 12,1 kg arasında değişmekte olup, ağırlık kaybı ortalaması $7.37 \pm 2,16$ kg, ağırlık kayıp yüzdesi ise ortalama % $8,94 \pm 1,89$ olarak görülmüştür. Bireylerin başlangıç ve 6 hafta sonundaki antropometrik ölçüm parametrelerinin değerlerinde görülen tüm değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$).

- Bireylerin ketojenik diyet ile protein alım ortalamaları $80,85 \pm 11,22$ g/gün, yağ alım ortalamaları $123,88 \pm 15,56$ g/gün ve karbonhidrat alım ortalamaları $19,63 \pm 1,38$ g/gün olarak belirlenmiştir

- Bireylerin çalışma öncesi diyete göre ketojenik diyet ile makrobesin öğeleri alım miktarlarındaki değişimlerin tümü istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$)

- Ketojenik diyet ile alınan kolesterol ve doymuş yağ asitleri, n-3 yağ asitleri, tekli doymamış yağ asitleri alım miktarlarında çalışma öncesine göre istatistiksel açıdan anlamlı artış olduğu görülmüştür ($p<0,05$).

- Ketojenik diyet ile mikrobesein öğelerinden A vitamini, K vitamini, B2 vitamini, B6 vitamini, B12 vitamini, Biotin, Folik asit ve C vitamini, potasyum ve demir alım miktarlarında istatistiksel açıdan anlamlı artış olduğu bulunmuştur ($p<0,05$).

- Ketojenik diyet ile toplam diyet posası alım miktarında ve çözünür posa alım miktarlarında ve diyetin glisemik indeks değerlerinde azalma görülmüştür ($p>0,05$).

- Çalışma sonunda antropometrik ölçüm parametrelerinin değerlerinde görülen tüm değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

- Çalışma sonunda vücut ağırlığı, kas ağırlığı, yağ ağırlığı, yağ yüzdesi, BKİ değerlerinde azalma görülmüştür ($p<0,05$).

- Çalışma sonunda kas yüzdesinde ve toplam vücut su yüzdesinde ise artış görülmüştür ($p<0,05$).

- Çalışma sonunda bireylerin bel çevresi, kalça çevresi ölçümlerinde ve bel/kalça oranı ve bel/boy oranlarında azalma görülmüştür ($p<0,05$).

- Başlangıç değerlerine göre 6 hafta sonundaki glukoz, insülin, HOMA IR, HbA1C, üre ve kreatinin değerlerindeki düşüş ve ürik asit değerindeki artış istatistiksel açıdan anlamlı görülmüştür ($p<0,05$).

- Çalışma sonunda bireylerin serum zonulin değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı artış bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0,05$).

- Çalışma sonunda bütirat, propiyonat, asetat ve toplam KZYA değerlerindeki azalma istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

- Serum zonulin seviyesi ile vücut kompozisyonu ve antropometrik ölçümler arasında çalışma başında ve çalışma sonunda istatistiksel açıdan bir ilişki görülmemiştir ($p>0,05$).

- Bireylerin serum zonulin seviyeleri ile çalışma sonunda kaybettikleri ağırlık, yağ ağırlığı, yağ % kaybı ve BKİ farkı arasında ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

- Bireylerin çalışma başındaki serum zonulin düzeyleri ile insülin ve HOMA-IR ve serum potasyum değerleri arasında pozitif yönlü, istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler bulunmuştur ($p<0,05$).

- Bireylerin çalışma sonundaki serum zonulin düzeyleri ile total kolesterol ve LDL kolesterol ve serum üre değerleri arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler bulunmuştur ($p<0,05$).

- Başlangıç serum zonulin ile başlangıç fekal asetat, propiyonat, butirat ve toplam KZYA parametreleri değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

- Bireylerin çalışma sonundaki serum zonulin seviyeleri ile fekal asetat değerleri arasında ters yönlü, istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$), çalışma sonundaki serum zonulin seviyeleri ile propiyonat, butirat ve toplam KZYA parametreleri değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

- Bireylerin çalışma başında ölçülen serum zonulin seviyeleri ile çalışma öncesi doymuş yağ tüketim miktarları arasında pozitif yönlü bir ilişki görülmüştür ($p<0,05$).

-Çalışma sonunda (ketojenik diyetten sonra) ölçülen serum zonulin seviyeleri ile ketojenik diyet ile sağlanan protein miktarı (g), diyetin protein yüzdesi, diyetle alınan toplam kolesterol alım miktarları arasında ters yönlü, toplam lif ve çözünmeyen lif alım miktarı ile pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler ($p<0,05$) bulunmuştur.

- Çalışma sonunda (ketojenik diyetten sonra) ölçülen serum zonulin seviyeleri ile mikrobesein öğelerinden fosfor, çinko ve flor arasında ters yönlü ilişkiler görülmüştür ($p<0,05$).

- Bireylerin çalışma öncesindeki diyetleri ile sağladıkları kalsiyum miktarı ile fekal propiyonat değeri arasında pozitif yönlü, iyot alım miktarları ile fekal bütirat ve toplam KZYA değerleri arasında ters yönlü korelasyon gözlenmiştir ($p<0,05$). Protein alım miktarı ile toplam KZYA ve bütirat değerleri arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir ($p<0,05$).

- Bireylerin çalışma sırasında uyguladıkları ketojenik diyetin protein yüzdesi ile çalışma sonu fekal asetat, propiyonat ve toplam kzya miktarı arasında pozitif yönlü korelasyon görülmüştür.

- Bireylerin çalışma sırasında uyguladıkları ketojenik diyetin yağ yüzdesi ile çalışma sonu fekal asetat, propiyonat, bütirat ve toplam kzya miktarı arasında ters yönlü istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon görülmüştür ($p<0,05$).

- Bireylerin çalışma sırasında uyguladıkları ketojenik diyetin çözünmeyen lif miktarı ile asetat arasında ters yönlü, E vitamini içeriği ile asetat, propiyonat ve toplam kzya miktarı arasında ters yönlü, flor ile toplam kzya arasında pozitif yönlü korelasyonlar bulunmuştur.

- Bireylerin başlangıç fekal asetat düzeyi ile başlangıç BKİ arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=0,025$; $p<0,05$).

- Bireylerin başlangıç bütirat düzeyleri ile vücut ağırlığı, yağ ağırlığı, BKİ, yağsız kütle (kg), kas ağırlığı, vücut su ağırlığı, bel çevresi ölçümü, bel/boy oranı arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler bulunmuştur ($p<0,05$).

- Başlangıç Propiyonat düzeyi ile başlangıçtaki antropometrik ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

- Bireylerin başlangıç toplam KZYA düzeyi ile başlangıç BKİ arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki ($p=0,022$; $p<0,05$) bulunmuştur.

- Çalışma sonunda asetat, bütirat, propiyonat ve toplam KZYA düzeyleri ile çalışma sonundaki hiçbir antropometrik ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. ($p>0,05$).

- Çalışmaya katılan bireylerin mikrobiyota analizi yapıldığında toplam 39 farklı filuma ve 2138 cins görülmüştür.

- Çalışma sonunda alfa çeşitlilikte istatistiksel açıdan anlamlı bir değişim görülmezken ($p> 0,05$), çalışma sonrasında bireylerin daha yakın kümelenme ile birbirine benzer olduğu görülmüş ve beta çeşitliliğin istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde azaldığı görülmüştür ($p=0,001$, $p <0,05$).

- Çalışma başında ve sonunda Filumların göreceli bollukları sırasıyla Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Tenericutes şeklinde görülmüştür.

- Çalışma sonunda Firmicutes göreceli bolluğu artarken ($p<0,0001$) Bacteroidetes göreceli bolluğunun azaldığı ($p=0,0004$) gözlemlenmektedir, bu iki filumdaki değişim istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur.

- Çalışma sonunda Firmicutes:Bacteroidetes oranında istatistiksel açıdan anlamlı bir artış görülmüştür ($p=0,001$).

- Çalışma sonunda filum düzeyinde göreceli bolluklar incelendiğinde Actinobacteria ($p=0,028$), Deinococcus Thermus ($p=0,015$), Defferibacteres ($p=0,013$), Acidobacteria ($p=0,011$) göreceli bolluğunda anlamlı azalma meydana gelmiştir.

- Filumlara ait lefSe analizi sonuçlarına göre çalışma öncesinde Actinobacteria, thermotogae, Acidobacteria, Deinococcus Thermus, Defferibacteres, Bacteroidetes filumları belirginken, çalışma sonunda bu filumlarda istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu ve Firmicutes göreceli bolluğunun istatistiksel açıdan anlamlı derecede arttığı görülmüştür ($p<0,05$).

- Çalışma sonunda en az 10 kişide 2 kat veya daha fazla azalma ya da artış olan filumlar, Actinobacteria, Deinococcus Thermus, Defferibacteres, Acidobacteria olarak görülmüştür.

- Cins düzeyinde göreceli bolluklar incelendiğinde çalışma öncesi ve sonrasında en bol görülen ilk 10 cins incelendiğinde 8'i ortak bulunmuştur, bu cinsler (*Lachnospiracea incertae sedis*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium*, *Oscilibacter*, *Bacteroides*, *Rosebruia*, *Ruminococcus*, *Clostridium* olarak görülmüştür. ilk 10'a giren diğer 2 cins ise; çalışma başında *Prevotella* ve *Coprococcus*, çalışma sonunda ise *Lactobacillus* ve *Blautia* olarak görülmüştür.

-Çalışma sonunda *Oscilibacter* ve *Blautia* göreceli bolluğunda istatistiksel açıdan anlamlı artışlar görülmüştür (sırasıyla $p=0,022$ ve $p=0,031$). *Prevotella* göreceli bolluğunda ise istatistiksel açıdan anlamlı azalma ($p=0,025$) görülmüştür.

- Cins düzeyinde LefSe analizinin sonuçları incelendiğinde, çalışma öncesinde cins seviyesindeki en belirgin farklılık *Prevotella* cinsindeyken, çalışma sonrasında *Oscilibacter* olarak görülmektedir.

- *Prevotella*, *Barnesiella*, *Anaeroplasma*, *paraprevotella*, *parabacteroides* cinsleri istatistiksel açıdan anlamlı şekilde göreceli bolluğu en çok azalan ilk 5 cins olarak görülmüştür. *Oscilibacter*, *Kineothrix*, *Blautia*, *Ruminoclostridium*, *Lachnoclostridium* çalışma sonunda istatistiksel açıdan anlamlı şekilde göreceli bolluğu en çok artan ilk 5 cins olarak görülmüştür.

- Çalışma sonunda istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gösteren cinsler içinden en az 10 kişide 2 kat veya daha fazla azalma ya da artış olan cinsler, *Akkermensia*, *Escherichia*, *Entomoplasma*, *Tyzzarella*, *Kineothrix*, *Klebsiella*, *Listeria*, *Anaeroplasma*, *Alloprevotella*, *Colinsella*, *Parabacteroidetes*, *Paraprevotella*, *Prevotella* olarak görülmüştür. En az 10 kişide değişiklik gösteren bu cinslerin genel göreceli bolluk değişimleri incelendiğinde ise çalışma sonunda göreceli bolluklarında istatistiksel açıdan anlamlı artış görülen cinsler; *Akkermensia*, *Escherichia*, *Entomoplasma*, *Tyzzarella*, *Kineothrix*, *Klebsiella*, *Listeria* olarak görülmüştür.

- En az 10 kişide değişiklik gösteren bu cinslerin genel göreceli bolluk değişimleri incelendiğinde ise çalışma sonunda göreceli bolluklarında istatistiksel açıdan anlamlı azalma görülen cinsler; *Anaeroplasma*, *Alloprevotella*, *Colinsella Parabacteroidetes*, *Prevotella*, *Paraprevotella*, göreceli bolluklarında istatistiksel açıdan anlamlı azalma görülmüştür.

5.9.2. Öneriler

Çalışma sonunda sağlıklı bireylerde ketojenik diyetle ağırlık kaybı, glisemik parametrelerde düşüş sağlanması gibi pozitif etkilerinin yanında azalan lif alımı ve yüksek yağ tüketimi nedeni ile ketojenik diyetin mikrobiyota kompozisyonunda değişikliklere neden olduğu görülmektedir. Çalışma sonuçlarında Akkermansia, Blautia gibi mukozal yüzeyin korunmasını ve bağırsak bariyer bütünlüğünün devamını sağlayan cins bolluklarında artış görülmüş olsa da bağırsak mikrobiyotasının önemli bir üyesi olan Bifidobacteriumda bolluğunda meydana gelen azalma, Escherichia ve Klebsiella gibi patojenik olan cinslerin bolluğunda meydana gelen artışa paralel olarak serum zonulin seviyesinin artışı, fekal bütirat ve diğer fekal KZYA seviyelerinde meydana gelen azalmalar, F:B oranında meydana gelen artış diyet sonrası gelişen disbiyozisin belirtileri olabilir ve ketojenik diyetin uzun dönemde sürdürülmesi sistemik inflamasyonun gelişmesine katkıda bulunabilecek bir neden olabilir.

Ketojenik diyetin sağlıklı bireylerin mikrobiyotası üzerindeki etkisinin değerlendirildiği bu çalışma araştırdığı parametrelerin geniş kapsamı nedeni ile ketojenik diyet- mikrobiyota ilişkisi ile ilgili araştırmalara öncülük olabilecekken bu çalışmadan elde edilen sonuçların genellenebilmesi için kontrol grubunun da bulunduğu daha geniş örneklem üzerinde gerçekleştirilen çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. KAYNAKLAR

1. Lucas López R, Grande Burgos MJ, Gálvez A, Pérez Pulido R. The human gastrointestinal tract and oral microbiota in inflammatory bowel disease: a state of the science review. *APMIS*. 2017;125(1):3-10
2. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. 2011; 334:105–8.
3. Fava F, Gitau R, Griffin BA, Gibson GR, Tuohy KM, Lovegrove JA. The type and quantity of dietary fat and carbohydrate alter faecal microbiome and short-chain fatty acid excretion in a metabolic syndrome “at-risk” population. *Int J Obes (Lond)*. 2013; 37:216–23
4. Kolooverou E, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysoshoou C, Georgou- sopoulou EN, Grekas A, et al. Adherence to Mediterranean diet and 10-year incidence (2002–2012) of diabetes: correlations with inflam- matory and oxidative stress biomarkers in the ATTICA cohort study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016; 32:73–81.
5. Billsborough SA, Crowe TC. Low-carbohydrate diets: what are the potential short- and long-term health implications? *Asia Pac J Clin Nutr* .2003;12:396-404.
6. Swidsinski A, Dörffel Y,Loening-Baucke V, Gille C, Göktas Ö, Reißhauer A, et al. Reduced mass and diversity of the colonic microbiome in patients with multiple sclerosis and their improvement with ketogenic diet. *Front Microbiol*. 2017; 8: 1141.
7. Xie G, Zhou Q, Qiu CZ, Dai WK, Wang HP, Li YH, et al. Ketogenic diet poses a significant effect on imbalanced gut microbiota in infants with refractory epilepsy. *World Journal of Gastroenterology*. 2017; 23(33): 6164-6171.
8. Nagpal R, Neth BJ, Wang S, Craft S, Yada H. Modified Mediterranean-ketogenic diet modulates gut microbiome and short-chain fatty acids in association with Alzheimer's disease markers in subjects with mild cognitive impairment. *EBioMedicine*. 2019; 47: 529-542.
9. Gomez-Arbelaes D, Bellido D, Castro AI et al. Body composition changes after very-low-calorie ketogenic diet in obesity evaluated by 3 standardized methods. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017; 102(2): 488–498.
10. Pérez-Guisado J, Muñoz-Serrano A, Alonso-Moraga A. Spanish Ketogenic Mediterranean Diet: a healthy cardiovascular diet for weight loss. *Nutrition Journal*. 2008; 7(1): 1-7.
11. Dashti HM, Mathew TC, Khadada M, Al-Mousawi M, Talib H, Asfar SK et al.Beneficial effects of ketogenic diet in obese diabetic subjects. *Molecular and cellular biochemistry*. 2007; 302 (1):249-256.
12. Gutiérrez-Repiso C, Molina-Vega M, Bernal-López MR, Garrido-Sánchez L, et al. Different Weight Loss Intervention Approaches Reveal a Lack of a Common Pattern of Gut Microbiota Changes. *J. Pers. Med*. 2021;11(2): 109.

13. Ursell LK, Haiser HJ, Van Treuren W, Garg, N, Reddivari L, Vanamala J, et al. The intestinal metabolome: an intersection between microbiota and host. *Gastroenterology*. 2014;146(6):1470–6.
14. Lederberg J, McCray AT. 'Ome SweetOmics—a genealogical treasury of words. *The Scientist*. 2001;15(7):8.
15. Ursell LK, Metcalf JL, Parfrey LW, Knight R et al. Defining the human microbiome. *Nutrition reviews*. 2012; 70(suppl_1): S38-S44.
16. Turnbaugh PJ, Ruth E, Ley, Micah Hamady, Claire M, Fraser-Liggett C, Knight R, Gordon JJ. The human microbiome Project. *Nature*. 2007; 449(7164): 804-810.
17. Gill SR, Pop M, DeBoy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, Nelson KE. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*. 2006; 312 (5778):1355–1359.
18. Ursell LK, Haiser HJ, Van Treuren W, Garg N, Reddivari L, Vanamala J, et al. The intestinal metabolome: an intersection between microbiota and host. *Gastroenterology* 2014;146(6):1470-1476.
19. The human gut microbiome consortium, Human Microbiome Project C. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012; 486:207–214.
20. Porter JR. Antony van Leeuwenhoek: tercentenary of his discovery of bacteria. *Bacteriological review*. 1976; 40(2): 260.
21. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *science*. 2005; 308(5728): 1635-1638.
22. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*. 2009;457(7228):480-484.
23. Gevers D, Knight R, Petrosino JF et al. The Human Microbiome Project: a community resource for the healthy human microbiome. *PLoS Biol*. 2012;10(8): e1001377.
24. Rajilic-Stojanovic M, De Vos WM. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS microbiology reviews*. 2014; 38(5): 996-1047.
25. Morgan XC, Segata N, Huttenhower C. Biodiversity and functional genomics in the human microbiome. *Trends in genetics*. 2013;29(1):51-8.
26. Tilg H, Kaser A. Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction. *J Clin Invest*. 2011;121(6):2126-32.
27. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *The Lancet*. 2003; 361(9356): 512-519.
28. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J "The placenta harbors a unique microbiome. *Sci. Transl. Med*. 2014; 6 (237).
29. Sekelja M, Berget I, Naes T, Rudi K. Unveiling an abundant core microbiota in the human adult colon by a phylogroup- independent searching approach. *ISME J*. 2011; 5: (3)519-531.
30. Fardini Y, Chung P, Dumm R, Joshi N, HanYW. Transmission of diverse oral bacteria to murine placenta: evidence for the oral microbiome as a potential source of intrauterine infection. *Infection and immunity*. 2012; 78(4): 1789-1796.

31. Penders J, Thijs C, Vink C, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*. 2006;118(2):511-21.
32. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS biology*. 2007;5(7): e177.
33. Collado MC, Cernada M, Bäuerl C, Vento M., Pérez-Martínez G. Microbial ecology and host-microbiota interactions during early life stages. *Gut microbes*.2012;3(4) 352-365.
34. Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The Impact of the Gut Microbiota on Human Health: an Integrative View.*Cell*. 2012: 148(6); 1258-70.
35. Biasucci G, Benenati B, Morelli L, Bessi E, Boehm G. Cesarean delivery may affect the early biodiversity of intestinal bacteria. *The Journal of nutrition*.2008; 138(9): 1796S-1800S.
36. Urbaniak C, Angelini M, Gloor GB, Reid G. Human milk microbiota profiles in relation to birthing method, gestation and infant gender. *Microbiome*. 2016; (4):1-9.
37. Gomez-Gallego C, Garcia-Mantrana I, Salminen S, Collado MC. The human milk microbiome and factors influencing its composition and activity. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016; 21(6):400-405.
38. Underwood MA, German JB, Lebrilla CB, Mills DA. *Bifidobacterium longum* subspecies *infantis*: champion colonizer of the infant gut. *Pediatr Res*. 2015; 77(1):229-235.
39. Martin R, Makino H, Cetinyurek Yavuz A et al. Early-Life Events, Including Mode of Delivery and Type of Feeding, Siblings and Gender, Shape the Developing Gut Microbiota. *PLoS One*. 2016;11(6):e0158498.
40. Power SE, O'Toole PW, Stanton C, Ross RP, Fitzgerald GF. Intestinal microbiota, diet and health. *Br J Nutr*. 2014;111: 387–402.
41. Rodríguez JM, Murphy K, Stanton C et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2015;26(1): 26050.
42. Sommer F, Backhed F. The gut microbiota — masters of host development and physiology. *Nature reviews microbiology*.2013;11(4):227-238.
43. Kamada N, Chen GY, Inohara N, Nunez G. Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota. *Nat Immunol*. 2013;14(7):685-690.
44. Zhang CH, Zhang MH, Wang SY et al. Interactions Between Gut Microbiota, Host Genetics And Diet Relevant To Development Of Metabolic Syndromes In Mice. *ISME J*. 2010; 4:232–241.
45. Chow J, Lee SM, Shen Y, Khosravi A, Mazmanian SK. Host-bacterial symbiosis in health and disease. *Adv. Immunol*. 2010; 107:243–274
46. LeBlanc JG, Milani C, de Giori GS, Sesma F, van Sinderen D, Ventura M. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Curr Opin Biotechnol*. 2013;24: 160–168.
47. Kang Z, Zhang J, Zhou J, Qi Q, Du G, Chen J. Recent advances in microbial production of δ -aminolevulinic acid and vitamin B12. *Biotechnol Adv*. 2012;30(6):1533–1542.
48. Martens JH, Barg H, Warren MJ, Jahn D. Microbial production of vitamin B12. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2002; 58:275–285.

49. Morowitz MJ, Carlisle EM, Alverdy JC. Contributions of intestinal bacteria to nutrition and metabolism in the critically ill. *Surg Clin North Am.* 2011; 91:771-785.
50. Blaut M, Clavel T. Metabolic diversity of the intestinal microbiota: implications for health and disease. *J Nutr.* 2007; 137:751S–755S.
51. Claus SP, Tsang TM, Wang Y, Cloarec O, Skordi E, Martin FP, Rezzi S, Ross A, Kochhar S, Holmes E, Nicholson JK. Systemic multicompartamental effects of the gut microbiome on mouse metabolic phenotypes. *Mol Syst Biol.* 2008; 4:219.
52. Gobbetti M, Cagno RD, De Angelis M. Functional microorganisms for functional food quality. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2010; 50:716–727.
53. Chambers ES, Preston T, Frost G, Morrison DJ. Role of gut microbiota-generated short-chain fatty acids in metabolic and cardiovascular health. *Current nutrition reports.* 2018;7(4): 198-206.
54. Duncan SH, Louis P, Thomson JM, Flint HJ. The role of pH in determining the species composition of the human colonic microbiota. *Environ Microbiol.* 2009;11(8):2112–2122.
55. Cani PD, Everard A, Duparc T. Gut microbiota, enteroendocrine functions and metabolism. *Curr Opin Pharmacol* 2013;13(6):935–40.
56. Flint HJ, Scott KP, Louis P, Duncan SH. The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9(10):577–89.
57. Yan H, Ajuwon KM. Butyrate modifies intestinal barrier function in IPEC-J2 cells through a selective upregulation of tight junction proteins and activation of the Akt signaling pathway. *PLoS One.* 2017;12 (6): e0179586.
58. Rivière A, Selak M, Lantin D, Leroy F, De Vuyst L. Bifidobacteria and butyrate-producing colon bacteria: importance and strategies for their stimulation in the human gut. *Frontiers in microbiology.* 2016; 7: 979.
59. Roediger WEW. Utilization of nutrients by isolated epithelial cells of the rat colon. *Gastroenterology* 1982; 83: 424-429
60. Bergman EN. Energy contributions of volatile fatty-acids from the gastrointestinal tract in various species. *Physiol Rev* 1990; 70(2): 567-90
61. Samuel BS, Gordon JI. A humanized gnotobiotic mouse model of host-archaeal-bacterial mutualism. *Proc Natl Acad Sci.* 2006;103 (26): 10011–10016.
62. Turnbaugh PJ, Bäckhed F, Fulton L, Gordon JI. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell host & microbe.* 2008;3(4):213-223.
63. InterAct Consortium. Dietary fibre and incidence of type 2 diabetes in eight European countries: the EPIC-InterAct Study and a meta-analysis of prospective studies. *Diabetologia.* 2015; 58: 1394-1408.
64. De Munter JS, Hu FB, Spiegelman D, Franz M, van Dam RM. Whole grain, bran, and germ intake and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study and systematic review. *PLoS Med.* 2007; 4(8):e261.

65. Schwartz A, Taras D, Schafer K et al. Microbiota and scfa in lean and overweight healthy subjects. *Obesity* 2010; 18: 190–195.
66. Rahat-Rozenbloom S, Fernandes J, Gloor GB, Wolever TMS. Evidence for greater production of colonic short-chain fatty acids in overweight than lean humans. *Int. J. Obes.* 2014; 38: 1525–1531.
67. Inoue D, Tsujimoto G, Kimura I. Regulation of energy homeostasis by GPR41. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014; 5: 81.
68. Kimura I, Inoue D, Hirano K, Tsujimoto G. The SCFA Receptor GPR43 and energy metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014; 5: 85.
69. Brown AJ, Goldsworthy SM, Barnes AA et al. The Orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids. *Journal of Biological Chemistry*. 2003;278(13): 11312-11319.
70. Xiong Y, Miyamoto N, Shibata K et al. Short-chain fatty acids stimulate leptin production in adipocytes through the G protein-coupled receptor GPR41. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2004; 101:1045–1050.
71. Tazoe H, Otomo Y, Kaji I, Tanaka R, Karaki SI, Kuwahara A. Roles of short-chain fatty acids receptors, GPR41 and GPR43 on colonic functions. *J. Physiol. Pharmacol.* 2008;59 (Suppl. 2): 251–262.
72. Spreckley E, Murphy KG. The L-cell in nutritional sensing and the regulation of appetite. *Front. Nutr.* 2015; 2: 23.
73. Bäckhed F, Ding H, Wang T et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2004; 101:15718–15723.
74. Mandard S, Zandbergen F, van Straten E et al. The fasting-induced adipose factor/angiopoietin-like protein 4 is physically associated with lipoproteins and governs plasma lipid levels and adiposity. *J. Biol. Chem.* 2006; 281: 934–944.
75. Pascale A, Marchesi N, Marelli C et al. Microbiota and metabolic diseases. *Endocrine*. 2018; 61(3):357–371.
76. Lukovac S, Belzer C, Pellis L et al. Differential modulation by *Akkermansia muciniphila* and *faecalibacterium prausnitzii* of host peripheral lipid metabolism and histone acetylation in mouse gut organoids. *American Society for Microbiology*. 2015; 5(4), 1438-1448
77. Wostmann B.S, The germfree animal in nutritional studies. *Annu. Rev. Nutr.* 1981; 1:257–279.
78. Sayin SI, Wahlstrom A, Felin J. Gut microbiota regulates bile acid metabolism by reducing the levels of tauro-beta-muricholic acid, a naturally occurring fxr antagonist. *Cell Metab.* 2013;17:225–235.
79. Makishima M, Okamoto AY, Repa JJ et al. Identification of a nuclear receptor for bile acids. *Science* 1999;284(5418):1362–1365
80. Jansen PL. A new life for bile acids. *J Hepatol.* 2010;52(6):937– 938.
81. Thomas C, Gioiello A, Noriega L, et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metab.* 2009;10(3):167–177.

82. Schaubert J, Svanholm C, Termén S, et al. Expression of the cathelicidin LL-37 is modulated by short chain fatty acids in colonocytes: relevance of signalling pathways. *Gut*. 2003; 52(5):735–41.
83. Bouskra D, Brézillon C, Bérard M, et al. Lymphoid tissue genesis induced by commensals through NOD1 regulates intestinal homeostasis. *Nature*. 2008;456(7221):507–510.
84. Cebra JJ. Influences of microbiota on intestinal immune system development. *Am J Clin Nutr* 1999;69(5):1046S–51S.
85. Raqib R, Sarker P, Bergman P, et al. Improved outcome in shigellosis associated with butyrate induction of an endogenous peptide antibiotic. *PNAS*. 2006; 103(24): 9178-9183.
86. Sun M, Wu W, Liu Z, Cong Y. Microbiota metabolite short chain fatty acids, GPCR, and inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol*.2017; 52(1):1-8.
87. Grigg JB, Sonnenberg GF. HostMicrobiota Interactions Shape Local and Systemic Inflammatory Diseases. *J Immunol* 2017;198(2):564-571.
88. Lin L, & Zhang J. Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. *BMC immunology*. 2017;18(1): 1-25.
89. Berbers, R. M., Nierkens S, van Laar JM, Bogaert D, Leavis HL. Microbial dysbiosis in common variable immune deficiencies: evidence, causes, and consequences. *Trends in immunology*. 2017;38(3): 206-216.
90. Gregor, M.F. and G.S. Hotamisligil, Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol*, 2011. 29: p. 415-45.
91. Pelzer E, Gomez-Arango LF, Barrett HL, Nitert MD. Maternal health and the placental microbiome. *Placenta*; 54: 30-37.
92. Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome Med*. 2016;8:1e11.
93. Tralongo P, Tomasello G, Sinagra E, et al. The role of butyric acid as a protective agent against inflammatory bowel diseases. *Euromediterranean Biomedical Journal* 2014;9(4):24-35
94. Parekh PJ, Balart LA, Johnson DA. The influence of the gut microbiome on obesity, metabolic syndrome and gastrointestinal disease. *Clin Transl Gastroenterol*. 2015;6(6): e91.
95. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature* 2012;489(7415):220-30.
96. Bliss ES, Whiteside E. The gut brain axis, the human gut microbiota and their integration in the development of obesity. *Frontiers in Physiology*. 2018;9: 900.
97. Ding RX, Goh WR, Wu RN, et al. Revisit gut microbiota and its impact on human health and disease. *Journal of food and drug analysis*. 2019; 27(3): 623-631.
98. Cani PD, Knauf C, Iglesias MA, Drucker DJ, Delzenne NM, Burcelin R. Improvement of glucose tolerance and hepatic insulin sensitivity by oligofructose requires a functional glucagon-like peptide 1 receptor. *Diabetes*. 2006; 55:1484-1490.
99. Hildebrandt MA, Hoffmann C, Sherrill-Mix SA, et al. High-fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity. *Gastroenterology*. 2009;137 (5): 1716-1724

100. Carmody RN, Gerber GK, Luevano Jr, et al. Diet dominates host genotype in shaping the murine gut microbiota. *Cell host & microbe*. 2015;17(1): 72-84.
101. Murphy EF, Cotter PD, Healy S, et al. Composition and energy harvesting capacity of the gut microbiota: Relationship to diet, obesity and time in mouse models. *Gut*. 2010;59: 1635–1642.
102. Ley RE, Backhed F, Turnbaug P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon, JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2005; 102:11070–11075.
103. Sommer F, Bäckhed F. Know your neighbor: Microbiota and host epithelial cells interact locally to control intestinal function and physiology. *BioEssay*. 2016;38(5):455- 464
104. Ley RE, Turnbaugh P.J, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006, 444:1022–1023.
105. Louis S, Tappu RM, Damms-Machado A, Huson DH, Bischoff SC. Characterization of the gut microbial community of obese patients following a weight-loss intervention using whole metagenome shotgun sequencing. *PLoS ONE*. 2016; 11: e0149564.
106. Rodes L, Khan A, Paul A, et al. Effect of probiotics Lacto- bacillus and Bifidobacterium on gut-derived lipopolysaccharides and inflammatory cytokines: an in vitro study using a human colonic microbiota model. *J Microbiol Biotechnol*. 2013; 23:518–26.
107. Blandino G, Inturri R, Lazzara F, Di Rosa, Malaguarnera L. Impact of gut microbiota on diabetes mellitus. *Diabetes & metabolism*. 2016; 42(5): 303-315.
108. Chambers ES, Morrison DJ, Frost G. Control of appetite and energy intake by SCFA: what are the potential underlying mechanisms? *Proceedings of the Nutrition Society*. 2015; 74(3): 328-336.
109. Baggio LL, Daniel JD. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007;132(6):2131-2157.
110. Grandt D, Schimiczek M, Beglinger C. Two molecular forms of peptide YY (PYY) are abundant in human blood: characterization of a radioimmunoassay recognizing PYY 1–36 and PYY 3–36. *Regulatory peptides*. 1994; 51(2):151-159.
111. Nadal I, Santacruz A, Marcos A, et al. Shifts in clostridia, bacteroides and immunoglobulin-coating fecal bacteria associated with weight loss in obese adolescents. *Int J Obes*. 2009;33: 758–767.
112. Khan S, Jena G. The role of butyrate, a histone deacetylase inhibitor in diabetes mellitus: experimental evidence for therapeutic intervention. *Epigenomics*. 2015;7: 669–80.
113. Liu W, Zhang J, Wu C, et al. Unique features of ethnic Mongolian gut microbiome revealed by metagenomic analysis. *Sci Rep*. 2016; (6):1-13.
114. Karlsson FH, Fåk F, Nookaew I, et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nat Commun*. 2012; 3:1245.
115. Kashtanova D, Tkacheva O, Popenko A, Egshatyan L, Tyakht A. Gut microbiota and vascular biomarkers in patients without clinical cardiovascular diseases. *Artery Res*. 2017; 18:41 -48
116. Cason CA, Dolan KT, Sharma G, et al. Plasma microbiome-modulated indole-and phenyl-derived metabolites associate with advanced atherosclerosis and postoperative outcomes. *Journal of vascular surgery*. 2018; 68(5):1552-1562.

117. Jie Z, Xia H, Zhong SL. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nature communications*. 2017;8(1): 1-12.
118. Tang WH, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2013;368: 1575–84.
119. Davila AM, Blachier F, Gotteland M, Andriamihaja M, Benet- ti PH, Sanz Y, et al. Re-print of “Intestinal luminal nitrogen metabolism: role of the gut microbiota and consequences for the host”. *Pharmacol Res* 2013;69(1):114–26.
120. Voreades N, Kozil A, Weir T. Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Front Microbiol*. 2014; 5:494.
121. Zhernakova A, Kurilshikov, A, Bonder MJ et al. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science*. 2016; 352(6285): 565-569.
122. Falony G, Joossens M, Vieira-Silva S, et al. Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science*. 2016; 352(6285), 560-564.
123. David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014; 505:559-563.
124. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci*. 2010; 107:14691-14696.
125. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012;486(7402):222-227.
126. Schnorr SL, Candela M, Rampelli S, et al. Gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers. *Nature communications*. 2014;5(1): 1-12
127. Devereux G. The increase in the prevalence of asthma and allergy: food for thought. *Nat. Rev. Immunol*. 2006;6(11): 869– 874.
128. Reddy BS, Weisburger JH, Wynder EL. Effects of high risk and low risk diets for colon carcinogenesis on fecal microflora and steroids in man. *J Nutr*. 1975;105:878–884.
129. Drasar BS, Crowther JS, Goddard P, et al. The relation between diet and the gut microflora in man. *Proc Nutr Soc*. 2007;32:49–52.
130. Ou J, Carbonero F, Zoetendal EG, et al. Diet, microbiota, and microbial metabolites in colon cancer risk in rural Africans and African Americans. *Am J Clin Nutr*. 2013; 98:111-120.
131. O’Keefe SJ, Li JV, Lahti L, et al. Fat, fibre and cancer risk in African Americans and rural Africans. *Nat. Commun*. 2015; 6 (1): 1-14.
132. Orlich MJ, Singh PN, Sabate J, et al. Vegetarian dietary patterns and mortality in adventist health study 2. *JAMA Intern Med*. 2013; 173:1230-1238.
133. Tonstad S, Stewart K, Oda K, Batech M, Herring RP, Fraser GE. Vegetarian diets and incidence of diabetes in the adventist health study-2. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013; 23:292-299.
134. Bloomer RJ, Kabir MM, Canale RE, et al. Effect of a 21 day Daniel Fast on metabolic and cardiovascular disease risk factors in men and women. *Lipids Health Dis*. 2010; 9(1): 1-9.

135. Kim M.-S., et al. Strict vegetarian diet improves the risk factors associated with metabolic diseases by modulating gut microbiota and reducing intestinal inflammation. *Environ. Microbiol. Rep.* 2013;5(5): 765– 775.
136. Zimmer J, Lange B, Frick J-S, et al. A vegan or vegetarian diet substantially alters the human colonic faecal microbiota. *Eur J Clin Nutr.* 2012; 66(1): 53-60.
137. Wu GD, Compher C, Chen EZ, Smith SA, et al. Comparative metabolomics in vegans and omnivores reveal constraints on diet-dependent gut microbiota metabolite production. *Gut.* 2016; 65:63-72.
138. Estruch R, Salas-Salvado J. Towards an even healthier Mediterranean diet. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2013; 23: 1163–1166.
139. Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML, et al. Diet and overall survival in elderly people. *BMJ.* 1995; 311(7018): 1457–1460.
140. Del Chierico F, Vernocchi P, Dallapiccola B, et al.: Mediterranean diet and health: food effects on gut microbiota and disease control. *Int J Mol Sci.* 2014; 15(7): 11678–11699.
141. Marlow G, Ellett S, Ferguson IR, et al. Transcriptomics to study the effect of a Mediterranean-inspired diet on inflammation in Crohn’s disease patients. *Hum Genomics.* 2013; 7: 24.
142. Kaliannan K, Wang B, Li XY, Bhan AK, Kang JX. Omega-3 fatty acids prevent early-life antibiotic exposure-induced gut microbiota dysbiosis and later-life obesity. *Int J Obes.* 2016; 40(6): 1039–1942.
143. Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, et al.: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care.* 2011; 34(1): 14–19.
144. Martínez-González MA, de la Fuente-Arrillaga C, Nunez-Cordoba JM, et a. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes: prospective cohort study. *BMJ.* 2008; 336(7657): 1348–1351.
145. Tortosa A, Bes-Rastrollo M, Sanchez-Villegas A, et al.: Mediterranean diet inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: the SUN prospective cohort. *Diabetes Care.* 2007; 30(11): 2957–2959.
146. DeFilippis F, Pellegrini N, Vannini L, et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. 2016; *Gut* 65(11):1812-1821.
147. Klement RJ, Paziienza V. Impact of different types of diet on gut microbiota profiles and cancer prevention and treatment. *Medicina.* 2019;55(4):84
148. Garcia-Mantrana I, Selma-Royo M, Alcantara C, Collado MC. Shifts on gut microbiota associated to Mediterranean diet adherence and specific dietary intakes on general adult population. *Front Microbiol.* 2018; 9:890.
149. Collado MC, Donat E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Specific duodenal and faecal bacterial groups associated with paediatric coeliac disease. *J. Clin. Pathol.* 2009;62: 264–269.
150. Nadal I, Donat, E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz, Y. Imbalance in the composition of the duodenal microbiota of children with coeliac disease. *J. Med. Microbiol.* 2007; 56:1669–1674.

151. Di Cagno R, De Angelis M, De Pasquale I, et al. Duodenal and faecal microbiota of celiac children: Molecular, phenotype and metabolome characterization. *BMC Microbiol.* 2011; 11(1): 1-21.
152. De Palma G, Collin SM, Bercik P, Verdu, E.F. The microbiota-gut-brain axis in gastrointestinal disorders: Stressed bugs, stressed brain or both?: The microbiota-gut-brain axis. *J. Physiol.* 2014; 592: 2989–2997.
153. Bonder MJ, Tigchelaar EF, Cai Xi, et al. The influence of a short-term gluten-free diet on the human gut microbiome. *Genome Med.* 2016; 8 (1): 1-11.
154. Sanz Y. Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult humans. *Gut Microbes.* 2010; 1(3):135-137.
155. Hansen LB, Roager HM, Søndertoft NB et al. A low-gluten diet induces changes in the intestinal microbiome of healthy Danish adults. *Nat Commun.* 2018; 9(1): 1-13.
156. Wilder, 1921: Wilder RM. High fat diets in epilepsy. *Mayo Clin. Bull.* 1921; 2, 308.
157. Ma D, Wang, AC, Parikh I, et al. Ketogenic diet enhances neurovascular function with altered gut microbiome in young healthy mice. *Sci. Rep.* 2018; 8(1): 1-10.
158. Newell C, Bomhof MR, Reimer RA, Hittel DS, Rho JM, Shearer J. Ketogenic diet modifies the gut microbiota in a murine model of autism spectrum disorder. 2016; *Molecular autism:* 7(1), 1-6.
159. Zhang Y, Zhou S, Zhou, Y, Yu L, Zhang L, Wang, Y. Altered gut microbiome composition in children with refractory epilepsy after ketogenic diet. *Epilepsy Res.* 2018; 145:163–168.
160. Hou JK, Lee D, Lewis J. Diet and inflammatory bowel disease: review of patient-targeted recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;12(10):1592-600
161. Barrett JS. Extending our knowledge of fermentable, short-chain carbohydrates for managing gastrointestinal symptoms. *Nutr Clin Pract* 2013;28(3):300-6
162. Barrett JS, Gibson PR. Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAPs) and nonallergic food intolerance: FODMAPs or food chemicals? *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2012; 5: 261–268.
163. Barrett JS, Geary RB, Muir JG. et al. Dietary poorly absorbed, short-chain carbohydrates increase delivery of water and fermentable substrates to the proximal colon. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010; 31:874–882.
164. Böhn L, Störsrud S, Liljebo T, et al. Diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome as well as traditional dietary advice: A randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2015;149: 1399–1407.e2
165. Staudacher HM, Lomer MCE, Farquharson FM, et al. A Diet Low in FODMAPs Reduces Symptoms in Patients With Irritable Bowel Syndrome and A Probiotic Restores Bifidobacterium Species: A Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology* 2017;153: 936–947
166. 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* 2015; 64:93–100.
167. McIntosh K, Reed DE, Schneider T, et al. FODMAPs alter symptoms and the metabolome of patients with IBS: A randomised controlled trial. *Gut* 2017; 66: 1241–1251.

168. Staudacher HM, Lomer MCE, Anderson JL, et al. Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *J. Nutr.* 2012, 142: 1510–1518.
169. He L, Han M, Qiao S. Soybean Antigen Proteins and their Intestinal Sensitization Activities. *Curr. Protein Pept. Sci.* 2015; 16: 613-621.
170. Cummings JH, Macfarlane GT, The control and consequences of bacterial fermentation in the human colon. *J. Appl. Bacteriol.* 1991; 70: 443-459.
171. Nyangale E.P, Mottram DS, Gibson GR. Gut Microbial Activity, Implications for Health and Disease: The Potential Role of Metabolite Analysis. *Journal of Proteome Research.* 2012;11(12):5573-85.
172. Maukonen J, Saarela M, Human gut microbiota: does diet matter? *Proceedings of the nutrition society.* 2015;74 (1) :23-26.
173. Macfarlane G, Cummings J, Allison C. Protein degradation by human intestinal bacteria. *Microbiology.* 1986;132(6):1647-56
174. Hentges, D.J., Maire, B.R., Burton, G.C., Flynn, M.A., Tsutakawa, R.K. 1977. “Effect of a high-beef diet on the fecal bacterial flora of humans.” *Cancer Research* 37(2):568-71.
175. Rumney CJ, Rowland IR, O’Neill IK. Conversion of IQ to 7-OHIQ by gut microflora. *Nutr Cancer.* 1993;19:67–76.
176. Hughes R, Cross AJ, Pollock JR, Bingham S. Dose-dependent effect of dietary meat on endogenous colonic N-nitrosation. *Carcinogenesis.* 2001;22:199–202.
177. Gill CI, Rowland IR. Diet and cancer: assessing the risk. *Br J Nutr* 2002;88(suppl 1):S73–87.
178. Norat T, Riboli E. Meat consumption and colorectal cancer: a review of epidemiologic evidence. *Nutr Rev.* 2001; 59:37–47.
179. Cani PD, Amar J, Iglesias M.A, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 2007; 56(7): 1761-1772.
180. Amar J, Burcelin R, Ruidavets, J.B, et al. Energy intake is associated with endotoxemia in apparently healthy men. *The American journal of clinical nutrition.* 2008; 87(5): 1219-1223.
181. Caesar R, Tremaroli V, Kovatcheva-Datchary P, Cani, PD, Bäckhed F. Crosstalk between gut microbiota and dietary lipids aggravates WAT inflammation through TLR signaling. *Cell metabolism.* 2015; 22(4): 658-668.
182. Wolters M, Ahrens J, Romani-Pérez M, et al. Dietary fat, the gut microbiota, and metabolic health—A systematic review conducted within the MyNewGut project. *Clinical Nutrition.*2019; 38(6), 2504-2520.
183. Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia.* 2007; 50(11): 2374-2383.
184. Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Knight R, Gordon JI. The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Science translational medicine.* 2009; 1(6):6ra14-6ra14.

185. Graf D, Di Cagno R, Fåk F, et al. Contribution of diet to the composition of the human gut microbiota. *Microbial ecology in health and disease*. 2015; 26(1); 261-64.
186. Aura, A. M. (Microbial metabolism of dietary phenolic compounds in the colon. *Phytochemistry Reviews*. 2008; 7(3): 407-429.
187. Martens, E. C. Fibre for the future. *Nature*. 2016; 529(7585): 158-159.
188. Ze X, Le Mougen F, Duncan SH, Louis P, Flint HJ. Some are more equal than others: the role of “keystone” species in the degradation of recalcitrant substrates. *Gut microbes*. 2013; 4(3): 236-240.
189. Sheflin AM, Melby CL, Carbonero F, Weir TL. Linking dietary patterns with gut microbial composition and function. *Gut microbes*. 2017; 8(2): 113-129.
190. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell*. 2016; 165(6): 1332-1345.
191. Sonnenburg E D, Smits SA, Tikhonov M, Higginbottom SK, Wingreen NS, Sonnenburg J L. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature*. 2016; 529(7585): 212-215.
192. Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature*. 2013; 500(7464): 585-588.
193. Tap J, Furet JP, Bensaada M. Gut microbiota richness promotes its stability upon increased dietary fibre intake in healthy adults. *Environmental microbiology*. 2015;17(12): 4954-4964.
194. Schnorr SL, Candela M, Rampelli S, Gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers. *Nature communications*. 2014;5(1): 1-12.
195. Baer DJ, Stote KS, Henderson T, et al. The metabolizable energy of dietary resistant maltodextrin is variable and alters fecal microbiota composition in adult men. *The Journal of nutrition*. 2014;144(7):1023-1029.
196. Walton G E, van den Heuvel EG, Kusters MH, et al. A randomised crossover study investigating the effects of galacto-oligosaccharides on the faecal microbiota in men and women over 50 years of age. *British Journal of Nutrition*. 2012;107(10):1466-1475.
197. Costabile A, Klinder A, Fava F, et al. Whole-grain wheat breakfast cereal has a prebiotic effect on the human gut microbiota: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *British Journal of Nutrition*. 2008; 99(1): 110-120.
198. Martínez I, Lattimer JM, Hubach KL, et al. Gut microbiome composition is linked to whole grain-induced immunological improvements. *The ISME journal*. 2013; 7(2): 269-280.
199. Walker AW, Ince J, Duncan SH, et al. Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *The ISME journal*. 2011; 5(2): 220-230.
200. Marco ML, Heeney D, Binda S, et al. Health benefits of fermented foods: Microbiota and beyond. *Curr. Opin. Biotechnol*. 2017; (44): 94-102.
201. Kabak B, Dobson AD. An introduction to the traditional fermented foods and beverages of Turkey. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2011;51(3): 248-260.

202. Karaçıl MŞ, Tek NA. Dünyada Üretilen Fermente Ürünler: Tarihsel Süreç ve Sağlık İle İlişkileri. Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi. 2013, 27 (2): 163-173.
203. Marco M, Heeney D, Binda S, et al. Health benefits of fermented foods: microbiota and beyond. Current opinion in biotechnology. 2017; 44: 94-102.
204. Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. N Engl J Med . 2011; 364(25): 2392-2404.
205. Eussen SJ, van Dongen MC, Wijckmans N, et al. Consumption of dairy foods in relation to impaired glucose metabolism and type 2 diabetes mellitus: the Maastricht Study. Br J Nutr. 2016; 115:1453-1461.
206. Tapsell LC. Fermented dairy food and CVD risk. Br J Nutr. 2015, 113:131-135.
207. Iwasa M, Aoi W, Mune, K, et al. Fermented milk improves glucose metabolism in exercise-induced muscle damage in young healthy men. Nutrition journal. 2013;12(1): 1-7.
208. An SY, Lee MS, Jeon JY, et al. Beneficial effects of fresh and fermented kimchi in prediabetic individuals. Annals of Nutrition and Metabolism. 2013; 63(1-2):111-119.
209. Rizk S, Maalouf K, Nasser H, El-Hayek S. The Pro-apoptotic effect of kefir in Malignant T-lymphocytes Involves a p53 Dependent Pathway. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2013; 13: S367.
210. Maalouf K, Baydoun E, Rizk S. Kefir induces cell-cycle arrest and apoptosis in HTLV-1-negative malignant T-lymphocytes. Cancer management and research. 2011;3:39.
211. Liu JR, Wang SY, Lin YY, Lin CW. Antitumor activity of milk kefir and soy milk kefir in tumor-bearing mice. Nutrition and cancer. 2002; 44(2): 183-187.
212. Lorea Baroja M, Kirjavainen PV, Hekmat S, Reid G. Anti-inflammatory effects of probiotic yogurt in inflammatory bowel disease patients. Clinical & Experimental Immunology. 2002; 149(3): 470-479.
213. Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, et al. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. Gastroenterology. 2002; 144(7): 1394-1401.
214. Omagari K, Sakaki M, Tsujimoto Y, Coffee consumption is inversely associated with depressive status in Japanese patients with type 2 diabetes. J Clin Biochem Nutr. 2014;14-30.
215. Yoo JY, Kim SS. Probiotics and prebiotics: present status and future perspectives on metabolic disorders. Nutrients. 2016; 8(3):173.
216. Hill C, Guarner F, Reid Gregor et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics Consensus Statement On The Scope and Appropriate Use of The Term Probiotic. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. 2014; 11(8): 506-514.
217. Sezen AG. Prebiyotik, probiyotik ve sinbiyotiklerin insan ve hayvan sağlığı üzerine etkileri. Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi. 2013; 8(3): 248-258.
218. Bilginer H, Çetin B. Probiyotikler ve Belirlenmelerinde Kullanılan in vitro Testler. Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi. 2019; 50(3), 312-325.

219. Goossens D, Jonkers D, Stobberingh E, et al. Probiotics in gastroenterology: indications and future perspectives. *Scandinavian Journal of Gastroenterology-Supplements*. 2003; 38(239): 15-16
220. Million M, Lagier JC, Yahav D, Paul M. Gut bacterial microbiota and obesity. *Clinical Microbiology and Infection*. 2013; 19(4): 305-313.
221. Shen J, Obin MS, Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Mol Aspects Med*. 2013;34(1):39-58.
222. Mekkes MC, Weenen TC, Brummer RJ, Claassen E. The development of probiotic treatment in obesity: a review. *Beneficial microbes*. 2014;5(1): 19-28.
223. Million M, Angelakis E, Paul M, Armougom F, Leibovici L, Raoult D. Comparative meta-analysis of the effect of *Lactobacillus* species on weight gain in humans and animals. *Microb Pathog*. 2012; 53(2):100-8.
224. Barreto FM, Simão ANC, Morimoto HK, Lozovoy MAB, Dichi I, Silva Miglioranza LH. Beneficial effects of *Lactobacillus plantarum* on glycemia and homocysteine levels in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Nutrition*. 2014; 30(7-8): 939-942.
225. Sáez-Lara MJ, Robles-Sanchez C, Ruiz-Ojeda FJ, Plaza-Diaz J, Gil A. Effects of probiotics and synbiotics on obesity, insulin resistance syndrome, type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: a review of human clinical trials. *International journal of molecular sciences*. 2016; 17(6): 928.
226. Anderson JW, Gilliland SE. Effect of fermented milk (yogurt) containing *Lactobacillus acidophilus* L1 on serum cholesterol in hypercholesterolemic humans. *J Am Coll Nutr*. 1999;18(1):43–50.
227. Samah S, Ramasamy K, Lim S.M, Neoh C.F. Probiotics for the management of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res. Clin. Pract*. 2016; 118:172–182.
228. Braune A, Blaut M. Bacterial species involved in the conversion of dietary flavonoids in the human gut. *Gut microbes*. 2016; 7(3): 216-234.
229. van Duynhoven J, Vaughan EE, Jacobs DM, Kemperman RA, van Velzen EJJ, Gross G, et al. Metabolic fate of polyphenols in the human superorganism. *Proc Natl Acad Sci*. 2011; 108:4531-4538.
230. Lee HC, Jenner AM, Low CS, Lee YK. Effect of tea phenolics and their aromatic fecal bacterial metabolites on intestinal microbiota. *Res Microbiol*. 2006;157: 876–84.
231. Larrosa M, Yañez-Gascón MJ, Selma MV, et al. Effect of a low dose of dietary resveratrol on colon microbiota, inflammation and tissue damage in a DSS-induced colitis rat model. *J Agric Food Chem*. 2009; 57:2211–2220.
232. van Duynhoven J, Vaughan EE, van Dorsten F, et al. Interactions of black tea polyphenols with human gut microbiota: Implications for gut and cardiovascular health. *Am J Clin Nutr* 2013; 98:1631S-1641S.
233. Puupponen-Pimia R, Nohynek L, Hartmann-Schmidlin S, et al. Berry phenolics selectively inhibit the growth of intestinal pathogens. *J Appl Microbiol*. 2005; 98:991–1000.

234. Nohynek LJ, Alakomi HL, Kahkonen MP, et al. Berry phenolics: antimicrobial properties and mechanisms of action against severe human pathogens. *Nutr Cancer*. 2006; 54: 18–32.
235. Pimia RT, Seppanen- Laakso T, Kankainen M, et al. Effects of ellagitannin-rich berries on blood lipids, gut microbiota, and urolithin production in human subjects with symptoms of metabolic syndrome. *Mol Nutr Food Res* .2013; 57:2258-63.
236. Jakobsdottir G, Blanco N, Xu J, et al. Formation of short-chain fatty acids, excretion of anthocyanins, and microbial diversity in rats fed blackcurrants, black berries, and raspberries. *J Nutr Met*. 2013; 202534.
237. Mills CE, Tzounis X, Oruna-Concha MJ, Mottram DS, Gibson GR, Spencer JP. In vitro colonic metabolism of coffee and chlorogenic acid results in selective changes in human faecal microbiota growth. *Br J Nutr*. 2015; 113:1220-1227.
238. Jaquet M, Rochat I, Moulin J, Cavin C, Bibiloni R. Impact of coffee consumption on the gut microbiota: A human volunteer study. *Int J Food Microbiol*. 2009; 130(2): 117-121.
239. Nakayama T, Oishi K. Influence of coffee (*coffea arabica*) and galacto-oligosaccharide consumption on intestinal microbiota and the host responses. *FEMS Microbiol Lett*. 2013;343(2): 161-168.
240. Tzounis X, Rodriguez-Mateos A, Vulevic J, Gibson GR, Kwik-Urbe C, Spencer JP. Prebiotic evaluation of cocoa-derived flavanols in healthy humans by using a randomized, controlled, double-blind, crossover intervention study. *Am J Clin Nutr*. 2011; 93(1), 62-72.
241. Martin FP, Montoliu I, Nagy K, et al. Specific dietary preferences are linked to differing gut microbial metabolic activity in response to dark chocolate intake. *J Proteome Res*. 2012; 11:6252-63.
242. Rho JM, Kim DW, Robbins CA, Anderson GD, Schwartzkroin PA. Age-dependent differences in flurothyl seizure sensitivity in mice treated with a ketogenic diet. *Epilepsy research*. 1999; 37(3): 233-240.
243. Phinney SD, Bistrrian BR, Wolfe RR, Blackburn GL. The human metabolic response to chronic ketosis without caloric restriction: physical and biochemical adaptation. *Metabolism*. 1983;32(8): 757-768.
244. Yancy WS Jr, Olsen MK, Guyton JR, Bakst RP, Westman EC. A low carbohydrate, ketogenic diet versus a low-fat diet to treat obesity and hyperlipidemia: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2004;140(10):769-777.
245. Barzegar M, Afghan M, Tarmahi V, Behtari M, Rahimi Khamaneh S, Raeisi S. Ketogenic diet: overview, types, and possible anti-seizure mechanisms. *Nutritional neuroscience*. 2021;24(4):307-316.
246. Trimboli P, Castellana M, Bellido D, Casanueva FF. Confusion in the nomenclature of ketogenic diets blurs evidence. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2020; 1-3.
247. Kossoff EH, Shields WD. Nonpharmacologic care for patients with lennox-gastaut syndrome: ketogenic diets and vagus nerve stimulation. *Epilepsia*. 2014;55 (4):29–33.

248. Hartman AL, Gasior M, Vining EP, Rogawski MA. The neuropharmacology of the ketogenic diet. *Pediatr Neurol.* 2007;36(5):281–92.
249. Liu YM, Wang HS. Medium-chain triglyceride ketogenic diet, an effective treatment for drug-resistant epilepsy and a comparison with other ketogenic diets. *Biomed J.* 2013; 36(1):9–15.
250. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, et al. A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia.* 2009;50 (5):1109–1117.
251. Kossoff EH, Dorward JL. The modified Atkins diet. *Epilepsia.* 2008;49(8):37–41.
252. Kim JA, Yoon JR, Lee EJ, et al. Efficacy of the classic ketogenic and the modified Atkins diets in refractory childhood epilepsy. *Epilepsia.* 2016;57 (1):51-58.
253. Auvin S. Should we routinely use modified Atkins diet instead of regular ketogenic diet to treat children with epilepsy? *Seizure.* 2012;21(4):237–40.
254. Sharma S, Goel S, Jain P, Agarwala A, Aneja S. Evaluation of a simplified modified Atkins diet for use by parents with low levels of literacy in children with refractory epilepsy: A randomized controlled trial. *Epilepsy Res.* 2016;127:152–9.
255. Pfeifer HH, Thiele EA. Low-glycemic-index treatment: A liberalized ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy. *Neurology* 2005;65:1810-2.
256. Pfeifer HH, Lyczkowski DA, Thiele EA. Low glycemic index treatment: implementation and new insights into efficacy. *Epilepsia.* 2008;49(s8):42–45.
257. Abbasi J. Interest in the ketogenic diet grows for weight loss and type 2 diabetes. *JAMA.* 2018; 319(3):215–217.
258. Merra G, Gratteri S, De Lorenzo A, et al. Effects of very-low-calorie diet on body composition, metabolic state, and genes expression: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Eur Rev Med.* 2017; *Pharmacol Sci* 21(2):329–345.
259. Muscogiuri G, Barrea L, Laudisio D, et al. The management of very low-calorie ketogenic diet in obesity outpatient clinic: a practical guide. *Transl Med.* 2019; 17(1):1-9.
260. Castellana M, Conte E, Cignarelli A, et al. Efficacy and safety of very low calorie ketogenic diet (VLCKD) in patients with overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Rev Endocr Metab Disord.* 2019, 21(1): 5-16.
261. Martin-McGill KJ, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2020; 6.
262. Erickson N, Boscheri A, Linke B, Huebner J. Systematic review: isocaloric ketogenic dietary regimes for cancer patients. *Med Oncol.* 2017;34(5):72.
263. Brouns F. Overweight and diabetes prevention: is a low-carbohydrate-high fat diet recommendable? *Eur J Nutr.* 2018; 57:1301–1312.
264. Mitchell GA, Kassovska-Bratinova S, Boukaftane Y, et al. Medical aspects of ketone body metabolism. *Clin Invest Med.* 1995; 18:193-216.
265. Felig P, Owen OE, Wahren J, Cahill GF. Amino acid metabolism during prolonged starvation. *J. Clin. Invest.* 1969, 48: 584-594.

266. Owen OE, Morgan AP, Kemp HG, Sullivan JM, Herrera MG, Cahill G. Brain metabolism during fasting. *J. Clin. Invest.* 1967; 46:1589-1595.
267. Fukao T, Lopaschuk GD, Mitchell GA. Pathways and control of ketone body metabolism: On the fringe of lipid biochemistry. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 2004;70: 243–251.
268. Garber AJ, Menzel PH, Boden G, Owen OE. Hepatic ketogenesis and gluconeogenesis in humans. *J Clin Invest.* 1974;54:981-989.
269. Laffel L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 1999;15:412-426.
270. Laeger T, Metges CC, Kuhla B. Role of β -hydroxybutyric acid in the central regulation of energy balance. *Appetite.* 2010; 54(3): 450-455.
271. Leino RL, Gerhart DZ, Duelli R, Enerson BE, Drewes LR. Diet-induced ketosis increases monocarboxylate transporter (MCT1) levels in rat brain. *Neurochemistry international.* 2001; 38(6): 519-527.
272. Paoli A, Grimaldi K, Toniolo L, Canato M, Bianco A, Fratter A. Nutrition and acne: therapeutic potential of ketogenic diets. *Skin Pharmacol Physiol.* 2012; 25: 111–117.
273. Grabacka M, Pierzchalska M, Dean M, Reiss K. Regulation of ketone body metabolism and the role of PPAR α . *Int J Mol Sci.* 2016; 17(12):2093.
274. McPherson PA, McEneny J. The biochemistry of ketogenesis and its role in weight management, neurological disease and oxidative stress. *J Physiol Biochem.* 2012; 68(1):141–151.
275. Caaprio M, Infante M, Moriconi E. Very-Low-Calorie Ketogenic Diet (VLCKD) In The Management of Metabolic Diseases, Concensus Statement 2019: *Journal Of Endocrinological Investigation.*
276. Henderson CB, Filloux FM, Alder SC, Lyon JL, Caplin DA. Efficacy of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: meta-analysis. *J Child Neurol.* 2006;21(3):193-8
277. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2008;7(6):500-6.
278. Gumbiner B, Wendel JA, McDermott MP. Effects of diet composition and ketosis on glycemia during very- low-energy-diet therapy in obese patients with non- insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr.* 1996; 63(1): 110-115.
279. Yancy WS, Foy M, Chalecki AM, Vernon MC, Westman EC. A low-carbohydrate, ketogenic diet to treat type 2 diabetes. *Nutr Metab.* 2005; 2(1): 1-7.
280. Mavropoulos JC, Yancy WS, Hepburn J, Westman EC. The effects of a low-carbohydrate, ketogenic diet on the polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Nutr Metab.* 2005;2 (1): 1-5.
281. Tandler D, Lin S, Yancy WS, et al. The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Dig Dis Sci.* 2007;52(2): 589-593.
282. Austin GL, Thiny MT, Westman EC, Yancy WS, Shaheen NJ. A very low-carbohydrate diet improves gastroesophageal reflux and its symptoms. *Dig Dis Sci* 2006;51(8): 1307-1312.

283. Husain AM, Yancy WS, Carwile ST, Miller PP, Westman EC. Diet therapy for narcolepsy. *Neurology*. 2004; 62 (12) :2300-2302.
284. Veech RL. The therapeutic implications of ketone bodies: the effects of ketone bodies in pathological conditions: ketosis, ketogenic diet, redox states, insulin resistance, and mitochondrial metabolism. *Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids*. 2004; 70(3):309-319.
285. Westman EC, Feinman RD, Mavropoulos JC, et al. Low-carbohydrate nutrition and metabolism. *Am J Clin Nutr*. 2007;86 (2) :276-84.
286. Denke MA. Metabolic effects of high-protein, low- carbohydrate diets. *Am J Cardiol* 2001;88 (1):59-61.
287. Westerterp-Plantenga MS, Nieuwenhuizen A, Tome D, Soenen S, Westerterp KR. Dietary protein, weight loss and weight maintenance. *Annu. Rev. Nutr*. 2009; (29): 21–41.
288. Paoli A, Bosco G, Camporesi EM, Mangar D. Ketosis, ketogenic diet and food intake control: a complex relationship. *Front Psychol*. 2015; 6:27
289. Volek JS, Phinney SD, Forsythe CE, et al. Carbohydrate restriction has a more favorable impact on the metabolic syndrome than a low fat diet. *Lipids*. 2009; 44(4): 297-309.
290. Volek JS, Sharman MJ, Forsythe CE. Modification of lipoproteins by very low-carbohydrate diets. *J Nutr*. 2005; 135(6), 1339-1342.
291. Paoli A, Cenci L, Fancelli M, et al. Ketogenic diet and phytoextracts comparison of the efficacy of mediterranean, zone and tisanoreica diet on some health risk factors. *Agro Food Ind Hi-Tech*. 2010; 21:24.
292. Sharman MJ, Kraemer WJ, Love DM, et al. A ketogenic diet favorably affects serum biomarkers for cardiovascular disease in normal-weight men. *J Nutr*. 2002; 132(7), 1879-1885.
293. Watanabe M, Tuccinardi D, Ernes I, Scientific evidence underlying contraindications to the ketogenic diet: An update. *Obesity Reviews*. 2010; 21(9): e13053.
294. Baysal A, Aksoy M, Besler HT, Bozkurt N, Keçecioglu S, Kutluay Merdol T, Pekcan G, ve Yıldız E. *Diyet El Kitabı* (6. Baskı). Ankara: Hatipoğlu Yayınevi. 2011,65-116.
295. Lohmann TG, Roche AF, Martoel R. *Human kinetics boks anthropometric standardization reference manual* (2nded.) Champaign: Human kinetics books.1988, 15.
296. *Waist circumference and waist–hip ratio. Report of a WHO expert consultation: Geneva, Switzerland*. 2008,1-39.
297. Higgins M, Kannel W, Garrison R, Pinsky J, Stokes J. Hazards of obesity. The Framingham experience. *Acta Medica Scandinavica*. 1987; (723): 23-26.
298. Ashwell M, Hsieh SD. Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. *International journal of food sciences and nutrition*. 2005;56(5): 303-307.
299. *Use and interpretation of anthropometry. WHO Technical Report Series No:854. Geneva*. 1995, 329.

- 300.** Gibson RS. Principles of nutritional assessment. (2nd ed.). New York: Oxford University Press; 2005. In Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva, World Health Organization, 2011.
- 301.** Rakıcıoğlu, N, Acar Tek N, Ayaz A, ve Pekcan G. (2009). Yemek ve besin fotoğraf kataloğu ölçü ve miktarlar (İkinci Baskı). Ankara: Ata Ofset Matbaacılık, 1-200.
- 302.** Musa, SAA. Lizozimin Rumen Mikrobiyel Fermantasyonu Üzerine Ekilerinin Rumen Simülasyon Tekniği (rusitec) ile Araştırılması, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, Ankara 2017 (Prof.Dr. Hakan Öztürk).
- 303.** Mortaş H. Vardiyalı Çalışanlarda Sirkadiyen Ritm, Bağırsak Mikrobiyotası ve Beslenme Durumu Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi, Ankara, 2019 (Danışman: Prof Dr. Saniye Bilici).
- 304.** Gentile CL, Weir TL. The gut microbiota at the intersection of diet and human health. *Science*. 2008; 362(6416): 776-780.
- 305.** Davis CD. The gut microbiome and its role in obesity. *Nutr Today*. 2016; 51(4): 167-174
- 306.** Boulangé CL, Neves AL, Chilloux J, Nicholson JK, Dumas ME. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Med*, 2016; 8 (1): 42.
- 307.** Turnbaugh PJ, Gordon JI. The core gut microbiome, energy balance and obesity. *J Appl Physiol*. 2009; 587(17): 4153-8.
- 308.** Pekcan G, Şanlıer N, Baş M. Türkiye Beslenme Rehberi 2015(TÜBER):Ankara; Kayhan Ajans.2016.
- 309.** Zhu S, Wang Z, Heshka S, Heo M, Faith MS, Heymsfield SB. Waist circumference and obesity-associated risk factors among whites in the third National Health and Nutrition Examination Survey: Clinical action thresholds. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2002; 76(4): 743-782.
- 310.** Peplonska B, Bukowska A, Sobala W. Association of Rotating Night Shift Work with BMI and Abdominal Obesity among Nurses and Midwives. *PLoS ONE*. 2018; 10(7):e0133761.
- 311.** Coulston AM, Liu GC, Reaven GM. Plasma glucose, insulin and lipid responses to high-carbohydrate low-fat diets in normal humans. *Metabolism* 1983; 32:52-56.
- 312.** Jeppesen J, Schaaf P, Jones C, Zhoue MY, Chen YD, Reaven GM. Effects of low fat, high carbohydrate diets on risk factors for ischemic heart disease in post menopausal women. *Am J Clin Nutr* 1997; 65:1027-1033.
- 313.** Mensink RP, Katan MN. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. *Arterioscler Thromb* 1992;12: 911-919.
- 314.** Abbasi F, McLaughlin T, Lamendola C, et al. High carbohydrate diets, triglyceride-rich lipoproteins and coronary heart disease risk. *Am J Cardiol* 2000; 85:45-48.
- 315.** Dashti HM, Bo-Abbas YY, Mathew TC, et al. Ketogenic Diet Modifies the Risk Factors for Heart Disease in Obese Patients. *Nutrition*. 2003; 19: 901–902.
- 316.** Dashti HM, Al-Zaid NS, Mathew TC, et al. Long term effects of ketogenic diet in obese subjects with high cholesterol level. *Mol Cellular Biochem*. 2006; 286: 1–9.

317. Yancy WS, Vernon MC, Westman EC. A pilot trial of a low-carbohydrate, ketogenic diet in patients with T2DM. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2003; 1: 239–243.
318. Bolla AM, Caretto A, Laurenzi A, Scavini M, Piemonti L. Low-carb and ketogenic diets in type 1 and type 2 diabetes. *Nutrients.* 2019; 26:962.
319. Nakanishi, S. et al. Comparison of HbA1c levels and body mass index for prevention of diabetic kidney disease: a retrospective longitudinal study using outpatient clinical data in Japanese patients with T2DM mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pr.* 2019;155: 107807.
320. Arslan M, Atmaca A, Ayvaz G, et al. *Metabolik sendrom kılavuzu.* Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 2009.
321. Yuan X, Wang J, Yang S, et al. Effect of the ketogenic diet on glycemic control, insulin resistance, and lipid metabolism in patients with T2DM: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition and diabetes.* 2020; 10(1): 1-8.
322. Handley RT, Bentley RE, Brown TL, Annan AA. Successful treatment of obesity and insulin resistance via ketogenic diet status post Roux-en-Y. *BMJ Case Report.* 2018, bcr2018.
323. Johnstone AM, Horgan GW, Murison SD, Bremner DM, Lobley GE. Effects of a high-protein ketogenic diet on hunger, appetite, and weight loss in obese men feeding ad libitum. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 87:44–55.
324. de Punder K, Pruijboom L. Stress induces endotoxemia and low-grade inflammation by increasing barrier permeability. *Front Immunol.* 2015; 6:223.
325. Fasano A, Not T, Wang W, et al. Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease. *Lancet.* 2015; 355(9214):1518-1519.
326. Sturgeon C, Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers.* 2016; 4(4):e1251384.
327. Wang W, Uzzau S, Goldblum SE, Fasano A. Human zonulin, a potential modulator of intestinal tight junctions. *J. Cell Sci.* 2000;113:(24): 4435-4440.
328. El Asmar R, Panigrahi P, Bamford P, et al. Host-dependent zonulin secretion causes the impairment of the small intestine barrier function after bacterial exposure. *Gastroenterology.* 2002;123: 1607–1615.
329. Hollon J, Puppa EL, Greenwald B, Goldberg E, Guerrerio A, Fasano A. Effect of gliadin on permeability of intestinal biopsy explants from celiac disease patients and patients with non-celiac gluten sensitivity. *Nutrients.* 2015;7: 1565-76.
330. Moreno-Navarrete JM, Sabater M, Ortega F, Ricart W, Fernandez-Real JM. Circulating zonulin, a marker of intestinal permeability, is increased in association with obesity-associated insulin resistance. *PLoS One.* 2012; 7(5): e37160.
331. Zak-Golab A, Kocełak P, Aptekorz M, et al. Gut microbiota, microinflammation, metabolic profile, and zonulin concentration in obese and normal weight subjects. *International Journal of Endocrinology.* 2013; 674106.
332. Mörkl S, Lackner S, Meinitzer A. et al. Gut microbiota, dietary intakes and intestinal permeability reflected by serum zonulin in women, *European Journal of Nutrition.* 2018; 57(8): 2985-2997

333. Duncan SH, Belenguer A, Holtrop G, et al. Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. *Appl Environ Microbiol.* 2007; 73(4): 1073-1078.
334. Brinkworth GD, Noakes M, Clifton PM, Bird AR. Comparative effects of very low-carbohydrate, high-fat and high-carbohydrate, low-fat weight-loss diets on bowel habit and faecal short-chain fatty acids and bacterial populations. *British journal of nutrition*, 2009;101(10):1493-1502.
335. Govindarajan N, Agis-Balboa RC, Walter J, Sananbenesi F, Fischer A. Sodium butyrate improves memory function in an Alzheimer's disease mouse model when administered at an advanced stage of disease progression. *J Alzheimers Dis.* 2011;26(1): 187-197.
336. Matt SM, Allen JM, Lawson MA, Mailing LJ, Woods JA, Johnson RW. Butyrate and dietary soluble fiber improve neuroinflammation associated with aging in mice. *Front Immunol.* 2018; 9:1832.
337. Van den Abbeele P, Belzer C, Goossens M, et al. Butyrate-producing *Clostridium* cluster XIVa species specifically colonize mucins in an in vitro gut model. *The ISME Journal.* 2013;7: 949-961.
338. de la Cuesta-Zuluaga J, Mueller NT, Álvarez-Quintero R, et al. Higher fecal short-chain fatty acid levels are associated with gut microbiome dysbiosis, obesity, hypertension and cardiometabolic disease risk factors. *Nutrients.* 2019; 11(1): 51.
339. McNeil NI. The contribution of the large intestine to energy supplies in man. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 1984; 39 (2): 338–342.
340. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon, JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006; 444(7122): 1027-1031.
341. Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ, Trinidad C, et al. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2011;94(1):58-65.
342. Qin J, Li Y, Cai ZJ. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature.* 2012; 490(7418): 55-60.
343. Ley RE. Obesity and the human microbiome. *Current opinion in gastroenterology.* 2010;6(1): 5-11.
344. Crovesy L, Masterson D, Rosado EL. Profile of the gut microbiota of adults with obesity: a systematic review. *European journal of clinical nutrition.* 2020;74(9):1251-1262.
345. Seganfredo FB, Blume CA, Moehlecke M, et al. Weight-loss interventions and gut microbiota changes in overweight and obese patients: A systematic review. *Obes. Rev.* 2017;18: 832–851.
346. Laursen MF, Andersen LB, Michaelsen KF, et al. Infant gut microbiota development is driven by transition to family foods independent of maternal obesity. *mSphere.* 2016; 1: e00069-15.
347. Wang J, Tang H, Zhang C, et al. Modulation of gut microbiota during probiotic-mediated attenuation of metabolic syndrome in high fat diet-fed mice. *ISME J.* 2015; 9: 1-15.

348. Mei L, Tang Y, Li M, et al. Co-administration of cholesterol-lowering probiotics and anthraquinone from *cassia obtusifolia* L. Ameliorate non-alcoholic fatty Liver. *PLoS ONE* 2015;10 (9): e0138078.
349. Chen Y, Sun H, Bai Y, Zhi F. Gut dysbiosis-derived exosomes trigger hepatic steatosis by transiting HMGB1 from intestinal to liver in mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2019; 509 (3): 767–772.
350. Duan M, Sun X, Ma N, et al. Polysaccharides from *Laminaria japonica* alleviated metabolic syndrome in BALB/c mice by normalizing the gut microbiota. *Int. J. Biol. Macromol.* 2019; 121: 996–1004.
351. Fleissner CK, Huebel N, Abd El-Bary MM, Loh G, Klaus S, Blaut M. Absence of intestinal microbiota does not protect mice from diet-induced obesity. *British Journal of Nutrition.* 2010; 104(6):919-929.
352. Russell WR, Gratz SW, Duncan SH, et al. High-protein, reduced-carbohydrate weight-loss diets promote metabolite profiles likely to be detrimental to colonic health. *The American journal of clinical nutrition.* 2011; 93(5): 1062-1072.
353. Olson CA, Vuong HE, Yano JM, Liang QY, Nusbaum DJ, Hsiao EY. The gut microbiota mediates the anti-seizure effects of the ketogenic diet. *Cell*; 173(7):1728-1741.
354. Ley RE. Gut microbiota in 2015: Prevotella in the gut: choose carefully. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology.* 2016;13 (2): 69–70.
355. Huang K, Wang MM, Kulinich A, et al. Biochemical characterisation of the neuraminidase pool of the human gut symbiont *Akkermansia muciniphila*. *Carbohydr. Res.* 2015;415: 60-65.
356. Ottman N, Huuskonen L, Reunanen J, et al. Characterization of outer membrane proteome of *Akkermansia muciniphila* reveals sets of novel proteins exposed to the human intestine. *Front. Microbiol.* 2016; 7:1157.
357. Dingemans C, Belzer C, Van Hijum SA, et al. *Akkermansia muciniphila* and *Helicobacter typhlonius* modulate intestinal tumor development in mice. *Carcinogenesis.* 2015; 36 (11):1388-1396.
358. Remely M, Hippe B, Zanner J, Aumueller E, Brath H, Haslberger AG. Gut microbiota of obese, type 2 diabetic individuals is enriched in *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila* and *Peptostreptococcus anaerobius* after weight loss. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets.* 2016;16 (2): 99-106.
359. Sergey SS, Golovchenko N, Schaf B. Bryan schaf NLRP6 protects I110 : mice from colitis by limiting colonization of *Akkermansia muciniphila*. *Cell Rep.* 2017; 19: 733–745.
360. Everard A, Belzer C, Geurts L. et al. Cross talk between *akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Pnas.* 2013;110 (22) : 9066-9071.
361. Clarke SF, Murphy EF, O’Sullivan O, et al. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut.* 2014; 63: 1913-1920.
362. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature.* 2013; 500: 541-546.

- 363.** Remely M, Tesar I, Hippe B, Gnauer S, Rust P, Haslberger AG. Gut microbiota composition correlates with changes in body fat content due to weight loss. *Beneficial Microbes*. 2015b; 6: 431-439
- 364.** Dao MC, Everard A, Aron-Wisnewsky J, et al. *Akkermansia muciniphila* and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut*. 2016b; 65:426–436.
- 365.** Remely M, Hippe B, Geretschlaeger I, Stegmayer S, Hoefinger I, Haslberger A. Increased gut microbiota diversity and abundance of *Faecalibacterium prausnitzii* and *Akkermansia* after fasting: a pilot study. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2015; 127:394-398.
- 366.** Liou AP, Paziuk M, Luevano JM, et al. Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. *Sci Transl Med*. 2013; 5:178ra41.
- 367.** Hur KY, Lee MS. Gut microbiota and metabolic disorders. *Diabetes Metab J*. 2015;39 (3): 198–203.
- 368.** Schlender L, Martinez YV, Adeniji C, et al. Efficacy and safety of metformin in the management of type 2 diabetes mellitus in older adults: a systematic review for the development of recommendations to reduce potentially inappropriate prescribing. *BMC geriatrics*. 2017;17(1):99-117.
- 369.** Gomez-Gallego C, Pohl S, Salminen S, De Vos WM, Kneifel W. *Akkermansia muciniphila*: a novel functional microbe with probiotic properties. *Benef. Microbes*. 2016; 7 (4):571–584.
- 370.** Everard A, Lazarevic V, Derrien M, et al. Responses of gut microbiota and glucose and lipid metabolism to prebiotics in genetic obese and diet-induced leptin-resistant mice. *Diabetes*. 2011; 60 (11):2775–2786.
- 371.** Jakobsdottir G, Xu J, Molin G, et al. High-fat diet reduces the formation of butyrate, but increases succinate, inflammation, liver fat and cholesterol in rats, while dietary fibre counteracts these effects. *PloS one*. 2013;8 (11): e80476.
- 372.** Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, et al. A dietary fiber-deprived gut microbiota degrades the colonic mucus barrier and enhances pathogen susceptibility. *Cell*. 2016;167(5): 1339-1353.
- 373.** Ganesh BP, Klopfleisch R, Loh G, et al. Commensal *Akkermansia muciniphila* exacerbates gut inflammation in *Salmonella Typhimurium*-infected gnotobiotic mice. *PloS one*. 2013;8(9):e74963.
- 374.** Kimura I, Inoue D, Maeda T, et al. Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41). *Proc. Natl Acad. Sci.* 2011; 108 (19): 8030-8035
- 375.** Kimura I, Ozawa K, Inoue D, et al. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. *Nat. Commun*. 2013; 4 (1):1-12.
- 376.** Routy B, Gopalakrishnan V, Daillère R, Zitvogel L, Wargo JA, Kroemer G. The gut microbiota influences anticancer immunosurveillance and general health. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2018; 15(6):382-396.

377. Leahy SC, Higgins DG, Fitzgerald GF, van Sinderen, D. Getting better with bifidobacteria. *J. Appl. Microbiol.* 2005; 98 (6): 1303–1315.
378. Gorissen L, Raes K, Weckx S, et al. Production of conjugated linoleic acid and conjugated linolenic acid isomers by *Bifidobacterium* species. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2010, 87 (6): 2257–2266.
379. Rossi M, Amaretti A. Probiotic properties of bifidobacteria. Norwich: Caister Academic Press. 2010; 97–123.
380. De Vuyst L, Moens F, Selak M, Rivière A, Leroy F. Summer Meeting 2013: growth and physiology of bifidobacteria. *Journal of applied microbiology.* 2014;116(3): 477-491.
381. Rivière A, Gagnon M, Weckx S, Roy D, De Vuyst L. Mutual cross-feeding interactions between *Bifidobacterium longum* NCC2705 and *Eubacterium rectale* ATCC 33656 explain the bifidogenic and butyrogenic effects of arabinoxylan-oligosaccharides. *Appl. Environ. Microbiol.* 2015; 81(22):7767–7781.
382. Walker AW, Duncan SH, Louis P, Flint HJ. Phylogeny, culturing, and metagenomics of the human gut microbiota. *Trends Microbiol.* 2014; 22 (5): 267–274.
383. Moreira APB, Texeira TFS, Ferreira AB, Do Carmo Gouveia Peluzio M, de Cássia Gonçalves Alfenas R. Influence of a high-fat diet on gut microbiota, intestinal permeability and metabolic endotoxaemia. *Br J Nutr.* 2012;108(5): 801–809.
384. Liu C, Li J, Zhang Y, et al. Influence of glucose fermentation on CO₂ assimilation to acetate in homoacetogen *Blautia coccoides* GA-1. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology.* 2015;42(9): 1217-1224.
385. Chakravarthy SK, Jayasudha R, Prashanthi GS, et al. Dysbiosis in the gut bacterial microbiome of patients with uveitis, an inflammatory disease of the eye. *Indian J Microbiol.* 2018;58 (4):457–469.
386. Khattab MSA, El Tawab AMB, Fouad MT. Isolation and characterization of anaerobic bacteria from frozen rumen liquid and its potential characterizations. *Int J Dairy Sci.* 2017;12(1):47–51.
387. Larsen N, Vogensen FK, Van Den Berg FW, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PloS one.* 2010; 5(2): e9085.
388. Murri M, Leiva I, Gomez-Zumaquero JM, et al. Gut microbiota in children with type 1 diabetes differs from that in healthy children: a case-control study. *BMC Med.* 2013; 11(1): 1-12.
389. Kakiyama G, Pandak WM, Gillevet PM. et al. Modulation of the fecal bile acid profile by gut microbiota in cirrhosis. *J. Hepatol.* 2013; 58 (5): 949–955.
390. Ohigashi S, Sudo K, Kobayashi D, et al. Changes of the intestinal microbiota, short chain fatty acids, and fecal pH in patients with colorectal cancer. *Dig. Dis. Sci.* 2013; 58 (6):1717–1726 (2013).
391. Pataky Z, Genton L, Spahr L, et al. Impact of hypocaloric hyperproteic diet on gut microbiota in overweight or obese patients with nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Digest Dis Sci.* 2016;61(9):2721–2731.

- 392.** Ozato N, Saito S, Yamaguchi T, et al. Blautia Genus Associated With Visceral Fat Accumulation in Adults 20-76 Years of Age. *NPJ biofilms and microbiomes*. 2019;5 (1):1-9.
- 393.** Betrapally NS, Gillevet PM, Bajaj JS. Gut microbiome and liver disease. *Transl Res*. 2017;179:49–59.
- 394.** Solga, SF, Diehl AM. Non-alcoholic fatty liver disease: lumen-liver interactions and possible role for probiotics. *J. Hepatol*. 2003; 38 (5): 681–687.
- 395.** Yu J, Feng Q, Wong SH, et al. Metagenomic analysis of faecal microbiome as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for colorectal cancer. *Gut*. 2017; 66(1): 70-78.
- 396.** Liang Q, Chiu J, Chen Y, et al. Fecal bacteria act as novel biomarkers for noninvasive diagnosis of colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2017;23(8):2061–2070.
- 397.** Liang JQ, Li T, Nakatsu G, et al. A novel faecal Lachnoclostridium marker for the non-invasive diagnosis of colorectal adenoma and cancer. *Gut*. 2020;69(7): 1248-1257.
- 398.** Lam YY, Ha CW, Campbell CR, et al. Increased gut permeability and microbiota change associate with mesenteric fat inflammation and metabolic dysfunction in diet-induced obese mice. *PloS one*. 2012; 7(3): e34233.
- 399.** Salazar N, Gueimonde M, Hernandez-Barranco AM, Ruas-Madiedo P, de los Reyes-Gavilan CG. Exopolysaccharides produced by intestinal Bifidobacterium strains act as fermentable substrates for human intestinal bacteria. *Appl Environ Microbiol*. 2008; 74 (15): 4737–4745.
- 400.** Kelly TN, Bazzano LA, Ajami NJ, et al. Gut microbiome associates with lifetime cardiovascular disease risk profile among Bogalusa Heart Study participants. *Circ. Res*. 2016; 119 (8): 956-964.

7. EKLER

EK 1. Etik Kurul Raporu



EK 1. Etik Kurul Raporu (Devamı)



EK 2. Aydınlatılmış Onam Formu

AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Bu çalışmanın temel amacı ketojenik diyetin bağırsak mikrobiyotası üzerinde meydana getirdiği değişikliği saptamaktır. Bireye özgü hazırlanmış ketojenik diyetle uyum sonrasında bağırsak mikrobiyotasında meydana gelecek değişiklik saptanacaktır. Bu çalışma yalnızca bilimsel amaçlıdır. Size ait her türlü bilgi saklı kalacaktır. Araştırma sonuçları isminiz gizli kalmak koşulu ile bilimsel ortamlarda yayımlanabilecek, öğrenci eğitimlerinde kullanılabilir. Çalışma sizin için hiçbir risk unsuru içermemektedir. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır. Bu araştırmaya katılmanızla, araştırma ile ilgili çıkabilecek zorunlu masraflar tarafımızca karşılanacaktır. Çalışma sırasında sizden hiçbir ücret talep edilmeyecektir veya size herhangi bir ücret ödenmeyecektir.

Çalışma gönüllülük esasına dayanmaktadır. İstedığınız zaman araştırmacıya önceden bilgi vererek çalışmadan ayrılabilirsiniz.

Katılımcının beyanı

Müge Güzey Akansel tarafından yürütülecek olan araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler tarafıma aktarıldı. Bu araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmadım. Araştırmaya katılmayı isteyip istemediğimi karar vermek için bana yeterli zaman tanındı. Araştırma ile ilgili aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntıları ile anlamış bulunmaktayım. İstedğim zaman araştırmacıyı bilgilendirerek araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum Araştırmaya katılmayı kabul ediyorum.

Bu formun bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı:

Adı-Soyadı:

Soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Araştırmacı:

Adı-Soyadı:

Adres:

İmza:

Tanık:

Adı-

Adres:

İmza:

EK 3. Anket Formu

Sağlıklı Bireylerde Ketojenik Diyetin Bağırsak Mikrobiyotası Üzerindeki Etkisinin Değerlendirilmesi

Anket No:

I. TANIMLAYICI BİLGİLER

1) Yaş:

2) Medeni hal: Evli Bekar

3) Eğitim durumu

İlkokul Ortaokul Lise Lisans

4) Mesleğiniz

5) Çalışma durumu

Evet Hayır

II. GENEL SAĞLIK BİLGİLERİ

6) Bilinen bir hastalığınız var mı?

Evet Hayır

7) Cevabınız evetse hastalığınızı belirtiniz.

.....

8) Bilinen bir alerji var mı?

Evet Hayır

9) Cevabınız evetse neye alerjiniz olduğunu belirtiniz.

10) Geçirdiğiniz bir operasyon var mı?

Evet Hayır

11) Cevabınız evetse hangi operasyonu geçirdiniz?

12) En son ne zaman antibiyotik kullandınız?

..... ay önce

13) Sürekli kullandığınız doktor tarafında reetelendirilmiş bir ilaç var mı?

Evet Hayır

14) Cevabınız evetse adını ve kullanım şeklini belirtiniz.

15) Düzenli kullandığınız bir besin takviyesi var mı?

Evet Hayır

16) Cevabınız evetse adını ve kullanım şeklini belirtiniz.

17) Geçmişte probiyotik kullandınız mı?

Evet Hayır

18) Cevabınız evetse adını ve kullanım şeklini belirtiniz

19) Uykunuz düzenli mi ?

Evet Hayır

20) Günlük ortalama kaç saat uyuyorsunuz?

21) Menstruasyon sıklığınız düzenli mi ?

Evet Hayır

22) Düzenlik olarak egzersiz yapıyor musunuz?

Evet Hayır

23) Cevabınız evetse egzersiz türü ve sıklığı nedir?

...../.. /hafta

III. SİNDİRİM SİSTEMİ İLE İLİŞKİLİ BİLGİLER

24) Düzenli tuvalet alışkanlığınız var mı?

Evet Hayır

25) Sindirim ile ilgili şikayetleriniz var mı?

Evet Hayır

26) Cevabınız evetse sindirim problemlerinden hangisi veya hangileri var?

Kabızlık İshal Gaz Reflü Bulantı

27) Tüketim sonrası midenize rahatsızlık veren bir besin var mı?

Evet Hayır

28) Cevabınız evetse ise hangi besin veya besinler?

IV. TEMEL BESLENME ALIŞKANLIKLARI

29) Hızlı yeme alışkanlığınız var mı ?

Evet Hayır

30) Öğün saatleriniz düzenli mi ?

Evet Hayır

31) Öğün atlar mısınız?

Evet Hayır

32) Cevabınız evetse hangi öğün veya öğünleri atlarsınız?

Sabah Kuşluk Öğle İkinci Akşam Gece

33) Günde kaç lt su tüketiyorsunuz?

34) Çay içme alışkanlığınız var mı?

Evet Hayır

35) Cevabınız evet ise günde kaç bardak çay içersiniz?bardak /gün

36) Kahve içme alışkanlığınız var mı?

Evet Hayır

37) Cevabınız evet ise günde kaç bardak kahve içersiniz?

.....bardak/ gün

38) Alkol tüketme alışkanlığınız var mı?

Evet Hayır

39) Cevabınız evet ise ne miktarda ve hangi tür alkol tüketiyorsunuz?

..... / ml / hafta

40) Herhangi bir yiyeceğe allerjiniz var mı?

Evet Hayır

41) Cevabınız evetse hangi yiyeceklere alerjiniz var belirtiniz.

42) Herhangi bir yiyeceğe intoleransınız var mı?

Evet Hayır

43) Cevabınız evetse hangi yiyeceklere intoleransınız var belirtiniz.

44) Geçmişte diyet yaptınız mı?

Evet Hayır

45) Geçmişte diyet yaptıysanız, önceki diyet girişimlerinizde en çok kaç kg verdiniz?



EK 4. Besin Tüketim Kayıt Formu

ÖĞÜNLER	YEMEK/ BESİN ÇEŞİDİ	MİKTAR/ PORSİYON	İÇİNDEKİLER	ÖLÇÜ	BRÜT MİKTAR	NET MİKTAR
SABAHA						
KUŞLUK						
ÖĞLE						
İKİNDİ						
AKŞAM						
GECE						

EK 5. Fiziksel Aktivite Kayıt Formu

FİZİKSEL AKTİVİTE SAPTAMA FORMU (24 saat üzerinden)

Aktivite	Süre (saat)	Enerji Maliyeti	Toplam maliyet (kkal)
Uyku	X 1.0	=.....
Uzanıp dinlenme, boş	X 1.2	=.....
TV/film seyretme	X 1.4	=.....
Bilgisayar kullanma	X 1.5	=.....
Ders çalışma	x 1.4	=.....
Yemek yapma	x 1.5	=.....
Kitap/dergi/gazete okuma	x 1.4	=.....
Yemek yeme	x 1.4	=.....
Yürüyüş, yavaş (alışveriş yapma)	x 2.8	=.....
Yürüyüş, normal	x 3.2	=.....
Banyo yapma	x 1.5	=.....
Evde temizlik yapma(.....)	x	=.....
Diğer (.....)		
Spor aktiviteleri			
Aerobik	x 3.9	=.....
Voleybol	x 3.0	=.....
Basketbol	x 6.6	=.....
Yüzme	x 6.0	=.....
Tenis	x 6.5	=.....
Bisiklet	x 5.0	=.....
Koşu	x 6.6	=.....
(Diğer.....)	x	
TOPLAM	24 saat		=.....
		Aktivite faktörü	=...../24=.....

$$\text{Günlük Enerji Harcaması} = \text{Aktivite Faktörü} \times \text{BMH}$$

EK 6. Tıbbi Laboratuvar Referans Aralığı

TIBBİ LABORATUVAR REFERANS ARALIĞI

Kan Parametreleri	Referans Aralığı
Glukoz (mg/dL)	74 - 106
İnsülin (uIU/mL)	1.9 - 23
Homa IR	<2.7
HbA1c (%)	4.00 - 6.00
Kolesterol total ⁺ (mg/dL)	1.00 - 200.00
Kolesterol hdl ⁺ (mg/dL)	40 - 60
Kolesterol ldl ⁺ (mg/dL)	0 - 100
Trigliserid ⁺ (mg/dL)	0 - 150
Ürik asit (mg/dL)	2.6 - 6
ÜRE (mg/dL)	17 - 43
Kreatinin (mg/dL)	0.51 - 0.95
ALT (U/L)	1 - 35
AST ⁺ (U/L)	1 - 35
CRP ⁺ (mg/L)	0- 5
Serum kalsiyum (mg/dL)	8.8 - 10.6
Potasyum (mmol/L)	3.50 - 5.10

EK 7. Ketojenik Diyet Örneği

Sabah 2 yumurta + 1 dilim eski kaşar +2 yk yağ ile omlet
5 adet zeytin
3 tam ceviz
Bol yeşillik + salatalık (yağsız)

Öğle Mantar /kabak /ıspanak/semiz otu / karnabahar /brokoli
(bu sebzelerden bir veya birkaçı) + 1 yk yağ ile pişirin
2 yk süzme yoğurt
Yeşil salata+ 1yk yağ

Ara 3 tam ceviz
2 adet salatalık

Haftada 2 gün

200g balık
yeşil salata + 2 yk yağ

Haftada 2 gün

Akşam 150g kırmızı et
yeşil salata + 1 yk z.yağı

Haftada 3 gün

150g tavuk göğsü
yeşil salata + 1 yk z.yağı

Balık/et ve tavuğu ; ızgara/ fırında ya da buharda pişirmelisiniz,
pişirme sırasında 1 yk yağ ekstra kullanmalı ya da bu yağ
hakkınızı salataya ekstra olarak ilave edebilirsiniz.

8. ÖZGEÇMİŞ





Bildiriler



