

**T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**PREBİYOTİK, PROBİYOTİK VE SİNBİYOTİKLERİN,
KISA VE UZUN DÖNEMDE TOKLUK VE BESİN
TÜKETİM ÜZERİNE ETKİSİ**

Uzm. Dyt. Laleh NABİZADEHASL

**Beslenme ve Diyetetik Programı
DOKTORA TEZİ**

ANKARA

2018

**T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**PREBİYOTİK, PROBİYOTİK VE SİNBİYOTİKLERİN,
KISA VE UZUN DÖNEMDE TOKLUK VE BESİN
TÜKETİM ÜZERİNE ETKİSİ**

Uzm. Dyt. Laleh NABİZADEHASL

**Beslenme ve Diyetetik Programı
DOKTORA TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Zehra BÜYÜKTUNCER DEMİREL**

**ANKARA
2018**

ONAY SAYFASI

PREBİYOTİK, PROBİYOTİK VE SİNİYOTİKLERİN, KISA VE UZUN
DÖNEMDE TOKLUK VE BESİN TÜKETİMİ ÜZERİNE ETKİSİ

Laleh NABİZADEHASL

Danışman: Doç.Dr. Zehra BÜYÜKTUNCER DEMİREL

Bu tez çalışması 05.07.2018 tarihinde jürimiz tarafından “Beslenme ve Diyetetik Programı’nda” doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

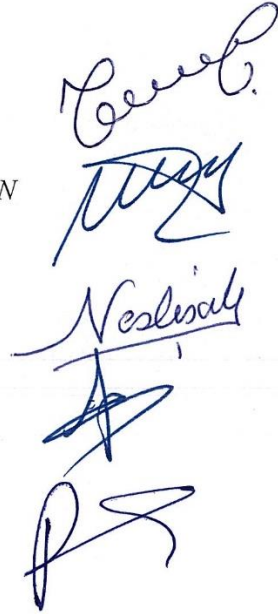
Jüri Başkanı: Prof.Dr. A.Tomris ERBAŞ
(Hacettepe Üniversitesi)

Üye: Prof.Dr. Nurcan YABANCI AYHAN
(Ankara Üniversitesi)

Üye: Prof.Dr. Neslişah RAKICIOĞLU
(Hacettepe Üniversitesi)

Üye: Prof.Dr. Hülya GÖKMEN ÖZEL
(Hacettepe Üniversitesi)

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Perim TÜRKER
(Başkent Üniversitesi)



Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

18 Temmuz 2018



Prof. Dr. Diclehan Orhan
Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan *“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”* kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

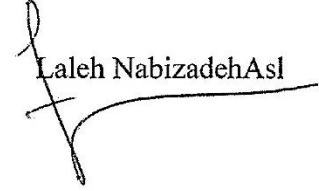
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir.
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden 6 ay ertelenmiştir.
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir.

20 /07/2018

Laleh NABİZADEHASL

ETİK BEYAN SAYFASI

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Doç. Dr. Zehra BÜYÜKTUNCER DEMİREL danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.


Laleh NabizadehAsl

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince bana emek veren, bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren, manevi olarak beni destekleyen ve cesaretlendiren sevgili danışman hocam Doç. Dr. Zehra BÜYÜKTUNCER DEMİREL'e,

Tez çalışmamda test içeceklerin üretiminde destek olan ve laboratuvarlarının kapılarını bana sonuna kadar açan başta saygıdeğer hocam Prof. Dr. H. Barbaros ÖZER olmak üzere Ankara Üniversitesi Ziraat Fakültesi Süt Teknolojisi Bölümü'nün tüm akademik ve idari çalışanlarına,

Bu çalışmanın yürütülmesi sırasında desteğini esirgemeyen ve değerli bilgilerini bizlerle paylaşan sayın hocam Prof. Dr. A. Tomris ERBAŞ'a ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniğinde araştırma günlerinde katılımcıların kanlarının alınmasında yardımcı olan Dr. Süleyman Nahit ŞENDUR ve Metin ÖDEVCI'ye,

Tez çalışmam süresince bana yardımcı olan arkadaşlarım Uzm. Dyt. Aslıhan ÖZDEMİR, Dyt. Büşra TURAN DEMİRCİ, Gizem KURT, Kübra YILMAZ ve Tuğba YILMAZ'a,

Bu çalışmaya katılan tüm gönüllü katılımcılara,

Gösterdikleri sabır ve verdikleri her türlü destek için aileme,

Teşekkürü bir borç bilirim.

ÖZET

NabizadehAsl, L., Prebiyotik, Probiyotik ve Sinbiyotiklerin, Kısa ve Uzun Dönemde Tokluk ve Besin Tüketimi Üzerine Etkisi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Programı Doktora Tezi, Ankara, 2018. Prebiyotik ve probiyotiklerin iştah kontrolünde ve vücut ağırlığı regülasyonunda rol oynayabileceği düşünülmektedir; ancak bu konuda bilinenler çok sınırlıdır. Bu çalışma, prebiyotik ve probiyotiklerin kısa ve uzun dönemde açlık-tokluk hissi, besin tüketimi ile serum açlık-tokluk hormon düzeylerine etkisini değerlendirmek amacıyla planlanmıştır. Çalışma 2 aşamadan oluşmuştur. Birinci aşamada çift kör, randomize, çapraz çalışma dizaynı kullanılmış ve 19-30 yaşlarında sağlıklı 16 erkek katılımcı ile gerçekleştirilmiştir. Bu aşamada, bir hafta aralıklarla oluşturulan dört ayrı test gününde standart kahvaltı ile birlikte tüketilen prebiyotik (200mL süt + 16g inülin), probiyotik (200mL süt + *Lactobacillus casei* 431 [$>10^6$ kob/mL] + 16g maltodekstrin), sinbiyotik (200mL süt+16g inülin + *Lactobacillus casei* 431 [$>10^6$ kob/mL]) ve kontrol (200mL süt + 16g maltodekstrin) test içeceklerinin kısa dönemde açlık-tokluk durumu ve besin tüketimi üzerine etkisi incelenmiştir. İkinci aşama ise, plasebo kontrollü çift kör, randomize çalışma dizaynı kullanılarak, 19-30 yaşlarında sağlıklı 21 erkek katılımcı ile gerçekleştirilmiştir. Kontrol (200mL süt+16g maltodekstrin) ve sinbiyotik (200mL süt+16g inülin+*Lactobacillus casei* 431 [$>10^6$ kob/mL]) içecekler 21 gün süresince normal diyetle ek olarak tüketilmiş, müdahalenin başında ve sonunda test günlerinde 0., 30., 60. ve 120. dakikalarda alınan kan örneklerinde serum glukoz, insülin, ghrelin, obestatin ve PYY düzeyleri ile besin tüketim durumu karşılaştırılmış; ayrıca, açlık-tokluk skoru değerlendirilmiştir. Kısa dönem etkide, tek doz tüketilen kontrol, prebiyotik, probiyotik ve sinbiyotik test içecekleri sonrası öğle yemeğinde *ad libitum* enerji alımları sırasıyla 1394,3±331,4; 1128,5±165,5; 1273,3±264,3 ve 1256,4±328,4 kkal bulunmuştur ($p=0,017$). Test içeceğinin tüketimini izleyen 24 saat içinde diyetle toplam enerji alımı en düşük prebiyotik içecek ile sağlanmış; bunu sırasıyla probiyotik, sinbiyotik ve kontrol içecekler izlemiştir ($p=0,002$). Prebiyotik, probiyotik ve sinbiyotik test içeceklerinin açlık-tokluk skorları üzerine etkileri kontrol grubuna benzer bulunmuştur (her biri için $p>0,05$). Uzun dönem etkide, kontrol içeceği tüketenlerde enerji alımı artma eğilimi (%8,4) gösterirken, sinbiyotik içecek tüketenlerin enerji alımlarında azalma (-%4,8) saptanmıştır; ancak fark istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır ($p=0,054$). Serum glukoz, insülin, PYY, ghrelin ve obestatin eğri altı alanları kontrol grubundan farklı bulunmamıştır (her biri için $p>0,05$). Antropometrik ölçümler ve açlık-tokluk skorları açısından da gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır (her biri için $p>0,05$). Prebiyotik ve probiyotikler diyetle enerji alımının azaltılmasında potansiyel yararlı etkiler oluşturabilirler; ancak açlık-tokluk ve iştah üzerindeki etkinliklerinin anlaşılabilmesi için yeni ürünlerle yapılacak yeni çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Prebiyotik, probiyotik, sinbiyotik, açlık-tokluk hormonları, besin tüketimi

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Bilim Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

ABSTRACT

NabizadehAsl, L., Short and Long-Term Effects of Prebiotics, Probiotics and Synbiotics on Appetite and Dietary Intake, Hacettepe University Institute of Health Sciences Nutrition and Dietetics Program Doctor of Philosophy Thesis, Ankara, 2018. Prebiotics and probiotics are thought to play a role in appetite control and body weight regulation; but little is known about this topic. This study was planned to examine the effects of prebiotic and probiotics on short and long term fasting, satiety, dietary intake, and serum hunger and satiety hormone levels. The study consisted of 2 phases. In the first phase, a double-blind, randomized, crossover study design was used, and it was performed with 16 healthy male participants aged 19-30 years. In this phase, the prebiotic (200mL milk+16g inulin), probiotic (200mL milk + *Lactobacillus casei* 431 [$>10^6$ cfu/mL]+16g maltodextrin), synbiotic (200mL milk+16g inulin + *Lactobacillus casei* 431 [$>10^6$ cfu/mL]) and control (200mL milk+16g maltodextrin) test drinks were consumed with a standard breakfast on four separate test days by one week intervals, and their effects on dietary intake, hunger, satiety and appetite were assessed. The second phase was performed with 21 healthy male participants aged 19-30 years, using a placebo-controlled double-blind, randomized study design. Participants consumed the control (200mL milk+16g maltodextrin) or synbiotics (200mL milk+16g inulin+ *Lactobacillus casei* [$>10^6$ cfu/mL]) test drinks for 21 days with their habitual diet. At the beginning and end of the intervention, blood samples were collected at 0., 30., 60. and 120. minutes following the test day protocol to analyse serum glucose, insulin, ghrelin, obestatin and PYY levels. In addition, dietary intake, hunger, satiety and appetite of participants were compared. For a short-term effects, it was showed that energy intakes during *ad libitum* lunch were 1394.3 ± 331.4 ; 1128.5 ± 165.5 ; 1273.3 ± 264.3 and 1256.4 ± 328.4 kcal respectively after a single-dose of control, prebiotic, probiotic and synbiotic drinks ($p=0.017$). Within 24 hours of consuming the test drinks, the total dietary energy intake was lowest with the prebiotics; followed by probiotics, synbiotics and control drinks, respectively ($p=0.002$). The effects of prebiotic, probiotic and synbiotic test drinks on hunger and satiety scores were similar to the control test drink ($p>0.05$, for each). For long-term effects, it was showed that dietary energy intake was decreased (-4.8%) by synbiotics whereas it was increased (8.4%) by control drink; however, the difference was not statistically significant ($p=0.054$). Serum glucose, insulin, PYY, ghrelin and obestatin, and their areas under the curves did not differ between the groups ($p>0.05$ for each). In terms of anthropometric measurements and hunger-satiety scores, the difference between the groups was not statistically significant ($p>0.05$ for each). Prebiotics and probiotics may have potentially beneficial effects on dietary energy intake reduction; but further studies with new products are required to understand their effects on hunger, satiety and appetite.

Key Words: Prebiotics, probiotics, sinbiotics, hunger and satiety hormones, dietary intake

This study was financially supported by Hacettepe University Scientific Research Projects Coordination Unit.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN SAYFASI	iv
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR	xiii
ŞEKİLLER	xvi
TABLOLAR	xvii
1. GİRİŞ	1
1.1. Kuramsal Yaklaşımlar ve Kapsam	1
1.2. Amaç ve Varsayım	2
1.3. Hipotezler	3
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Enerji Homeostazı İle İlgili Hipotezler	5
2.2. İştah, Açlık, Tokluk ve Doygunluk	6
2.3. Beyinde Bulunan Açlık ve Tokluk Merkezleri	8
2.4. İştahı ve Besin Alımını Düzenleyen Mekanizmalar	9
2.5. Besin Alımını Düzenleyen Periferik Sistem	11
2.5.1. Tokluk Sinyalleri	12
2.5.2. Adipozite Sinyalleri	16
2.5.3. Besin Ögesi Algılayıcı Sinyaller	18
2.6. Besin Alımını Düzenleyen Merkezi Sistemler	18
2.6.1. Nöropeptiderjik Sistem	18
2.6.2. Monoaminerjik Sistem	21
2.6.3. Endocannabinoid Sistem	22
2.7. Besin Alımında Hedonik Düzenleme	23
2.8. Besinler/Besin Öğeleri ve İştah Regülasyonu	24
2.9. Prebiyotikler	26
2.9.1. Prebiyotiklerin Tanımı, Kullanım Alanları	26

2.9.2. Prebiyotiklerin Sağlık Üzerine Etkisi	33
2.9.3. Prebiyotiklerin Besin Alımı ve İştah Üzerine Etkisi	34
2.10. Probiyotikler	41
2.10.1. Probiyotiklerin Tanımı, Kullanım Alanları	41
2.10.2. Probiyotiklerin Sağlık Üzerine Etkisi	44
2.10.3. Probiyotiklerin Besin Alımı ve İştah Üzerine Etkisi	45
2.11. Sinbiyotikler	49
2.11.1. Sinbiyotiklerin Tanımı, Kullanım Alanları	49
2.11.2. Sinbiyotiklerin Sağlık Üzerine Etkisi	50
2.11.3. Sinbiyotiklerin Besin Alımı ve İştah Üzerine Etkisi	52
3. BİREYLER VE YÖNTEM	54
3.1. Araştırma Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi	54
3.2. Birinci Aşamanın Planı	55
3.3. Araştırma Test İçeceklerine İlişkin Bilgiler	60
3.3.1. İçeceklerin Yapılmasında Kullanılan Malzemeler	61
3.3.2. Test İçeceklerin Üretimi	61
3.3.3. Mikroorganizma Analiz Yöntemleri	63
3.4. Birinci Aşamada Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi	65
3.4.1. Antropometrik Ölçümler	65
3.4.2. Açlık ve Tokluk Skorları	65
3.4.3. Enerji ve Besin Ögesi Alımları	66
3.4.4. Subjektif Gastrointestinal Tolerans Testi	66
3.5. İkinci Aşamanın Çalışma Planı	67
3.6. İkinci Aşamada Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi	70
3.6.1. Enerji ve Besin Ögesi Alımları	70
3.6.2. Antropometrik Ölçümler	71
3.6.3. Fiziksel Aktivite Düzeyi	71
3.6.4. Açlık ve Tokluk Skorları	71
3.6.5. Serum Glukoz ve İnsülin Düzeyi	72
3.6.6. Serum Açlık ve Tokluk Hormon Düzeyleri	72
3.6.7. Subjektif Gastrointestinal Tolerans Testi	73
3.7. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi	73

4. BULGULAR	75
4.1. Test İçeceklerine İlişkin Bulgular	75
4.1.1. Test İçeceklerin Enerji ve Makro Besin Ögesi Bileşimine İlişkin Bulgular	75
4.1.2. Test İçeceklerinin Duyusal Özelliklerine İlişkin Bulgular	76
4.2. Birinci Aşamaya İlişkin Bulgular	78
4.2.1. Katılımcıların Genel Özellikleri ve Antropometrik Ölçümlerine İlişkin Bulgular	78
4.2.2. Katılımcıların alışma Sırasında Antropometrik Ölçümlerine İlişkin Bulgular	78
4.2.3. Ögle Yemeğinde <i>Ad Libitum</i> Besin Tüketimine İlişkin Bulgular	80
4.2.4. Test Günü Enerji ve Makro Besin Ögesi Alımlarına İlişkin Bulgular	86
4.2.5. Açlık ve Tokluk Skorlarına İlişkin Bulgular	91
4.2.6. Subjektif Gastrointestinal Tolerans Testine İlişkin Bulgular	100
4.3. İkinci Aşamaya İlişkin Bulgular	102
4.3.1. Katılımcıların Genel Özellikleri ve Başlangıç Antropometrik Ölçümlerine İlişkin Bulgular	102
4.3.2. Katılımcıların alışma Süresince Antropometrik Ölçümlerindeki Değışimlere İlişkin Bulgular	103
4.3.3. Katılımcıların Fiziksel Aktivite Düzeylerine İlişkin Bulgular	106
4.3.4. Çalışma Süresince Enerji ve Besin Ögesi Alımlarına İlişkin Bulgular	106
4.3.5. Kahvaltıda <i>Ad libitum</i> Enerji ve Besin Ögesi Alımlarına İlişkin Bulgular	110
4.3.6. Açlık ve Tokluk Skorlarına İlişkin Bulgular	113
4.3.7. Biyokimyasal Parametrelere İlişkin Bulgular	127
4.3.8. Subjektif Gastrointestinal Tolerans Testine İlişkin Bulgular	141
5. TARTIşMA	142
5.1. Antropometrik Ölçümlere İlişkin Bulguların Değlendirilmesi	143
5.1.1. Kısa Dönem Etki	143
5.1.2. Uzun Dönem Etki	143
5.2. Enerji ve Besin Ögesi Alımları ile Açlık-Tokluk Skorlarına İlişkin Bulguların Değlendirilmesi	147

5.2.1. Kısa Dönem Etki	148
5.2.2. Uzun Dönem Etki	155
5.3. Biyokimyasal Parametrelere İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi	159
5.3.1. Serum Glukoz ve İnsülin Düzeylerindeki Değişimlerin Değerlendirilmesi	159
5.3.2. Serum Peptit YY Düzeyindeki Değişimin Değerlendirilmesi	160
5.3.3. Serum Ghrelin Düzeyindeki Değişimin Değerlendirilmesi	163
5.3.4. Serum Obestatin Düzeyindeki Değişimin Değerlendirilmesi	163
5.4. Subjektif Gastrointestinal Tolerans Testi	164
5.4.1. Kısa Dönem Etki	164
5.4.2. Uzun Dönem Etki	165
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	167
6.1. Sonuçlar	167
6.2. Öneriler	171
7. KAYNAKLAR	173
8. EKLER	
EK-1. Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onayı	
EK-2. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Başkanlığından Alınan Etik Kurul Onayı	
EK-3. Test İçeceklerine İlişkin Bilgiler	
Ek-4. Subjektif Gastrointestinal Tolerans Anketi (İkinci Aşama)	
9. ÖZGEÇMİŞ	

SİMGELER ve KISALTMALAR

Agrp	Agouti gen-ilişkili protein
ANOVA	Varyans Analizi
Apo A-IV	Apolipoprotein A-IV
ARC	Hipotalamik Arkuat Nükleus
AUC	Eğri Altı Alanı
BDNF	Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
BEBİS	Beslenme Bilgi Sistemi
BIA	Bioelektrik İmpedans Analizi
BKİ	Beden Kütle İndeksi
CART	Kokain-Amfetamin İlişkili Transkript
CCK	Kolesistokinin
cfu	Koloni Oluşturan Ünite (Colony Forming Unit)
CLA	Konjuge Linoleik Asit
cm	Santimetre
CNS	Santral Sinir Sistemi
CRF	Kortikotropin Salgılatıcı Faktör
CRH	Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
DMH	Dorsomedial Hipotalamus
DMV	Vagusun Dorsal Motor Nükleusu
ECS	Endocannabinoid Sistemi
FAO	Gıda ve Tarım Örgütü
FOS	Frukto-oligosakkaritler
GALT	Gastrointestinal İlişkili Lenfoid Doku
GCG	Glukagon Kodlayıcı Gen
GHS	Büyüme Hormonu Salgılatıcı
GOS	Galakto-oligosakkaritler
GLP-1	Glukagon-Benzer Peptit 1
GLP-2	Glukagon-Benzer Peptit 2
GSRS	Gastrointestinal Semptom Derecelendirme Ölçeği
HRP	Avidin-Horseradish Peroksidaz

IBD	İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
IBS	İrritabl Bağırsak Sendromu
IgA	İmmünoglobulin A
IPAQ	Uluslararası Fiziksel Aktivite Değerlendirme Anketi
ISAPP	Uluslararası Bilimsel Probiyotik ve Prebiyotikler Derneği
kg	Kilogram
kcal	Kilokalori
kob	Koloni Oluşturan Ünite
LC	Lokus Koeruleus
LH	Lateral Hipotalamus
MC4-R	Melanokortin 4 Reseptörü
MCH	Melanin Konsantre Edici Hormon
Mchr	Melanin Konsantre Edici Reseptör
mM	Millimolar
NPY	Nöropeptit Y
NTS	Nükleus Traktus Solitarius
OXM	Oksintomodülin
PAL	Fiziksel Aktivite Düzeyi
POMC	Proopiomelanokortin
PP	Pankreatik Polipeptit
PVN	Paraventriküler Nükleus
PYY	Peptit Tirozin Tirozin
SH	Standart Hata
SS	Standart Sapma
SCFA	Kısa Zincirli Yağ Asitleri
SPSS	Sosyal Bilimler İçin İstatistiksel Paket
TGF-β	Dönüştürücü Büyüme Faktörü-Beta
TRH	Tirotropin Salgılatıcı Hormon
UP	Ultra Polidekstroz
VAS	Visual Analog Skala
VMH	Ventromedial Hipotalamus

VTA	Ventral Tegmental Alan
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
α -MSH	α -Melatonin Uyarıcı Hormon



ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. Besin tüketimi kontrolünde önemli belirleyiciler	7
2.2. Besin alımının düzenlenmesinde yer alan temel beyin yolları. reseptör	9
2.3. Yemek yeme davranışının düzenlenmesinde yer alan tokluk sinyalleri	10
2.4. ISAPP'nin önerilen tanımı ile prebiyotiklerin sınıflanması	27
2.5. İnsan bağırsak mikrobiyota bileşimini belirleyen etmenler	32
2.6. Probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotiklerin sağlık üzerine etkileri	51
3.1. Araştırmanın birinci aşamasının genel planı	56
3.2. Araştırmanın birinci aşamasında test günlerinin planı	57
3.3. Araştırmanın ikinci aşamasının genel planı	69
3.4. Araştırmanın ikinci aşamasında 0. ve 21. gün planı	70
3.5. Eğri altı alan hesaplaması	74
4.1. Öğle yemeğinde <i>ad libitum</i> enerji alımı	82
4.2. Katılımcıların test içeceğine göre açlık skoru eğrileri	97
4.3. Katılımcıların test içeceğine göre tokluk skoru eğrileri)	97
4.4. Katılımcıların test içeceğine göre yeme isteği skoru eğrileri	98
4.5. Katılımcıların test içeceğine göre yiyebileceği miktar skoru eğrileri	98
4.6. Katılımcıların test içeceğine göre şekerli yiyecek tüketme isteği skoru eğrileri	99
4.7. Çalışma süresince katılımcıların ortalama günlük enerji alımları	107
4.8. Sinbiyotik ve kontrol gruplarında kahvaltıda <i>ad libitum</i> enerji alımları	113
4.9. Katılımcıların test içeceğine göre açlık skoru eğrileri	120
4.10. Katılımcıların test içeceğine göre tokluk skoru eğrileri	121
4.11. Katılımcıların test içeceğine göre yeme isteği skoru eğrileri	122
4.12. Katılımcıların test içeceğine göre yiyebileceği miktar skoru eğrileri	123
4.13. Katılımcıların test içeceğine göre şekerli yiyecek isteği skoru eğrileri	124
4.14. Katılımcıların test içeceğine göre serum glukoz eğrileri	129
4.15. Katılımcıların test içeceğine göre serum insülin eğrileri	131
4.16. Katılımcıların test içeceğine göre serum ghrelin eğrileri	133
4.17. Katılımcıların test içeceğine göre serum obestatin eğrileri	135
4.18. Katılımcıların test içeceğine göre serum PYY eğrileri	137

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. İştah regülasyonunda yer alan en önemli periferik peptitler	12
2.2. İştah regülasyonunda yer alan en önemli merkezi peptitler	21
2.3. Bazı peptitlerin besin alımını düzenlediği yollar	24
2.4. Prebiyotiklerin moleküler yapısı, önerilen alım miktarları ve diğer özellikleri	29
2.5. Prebiyotiklerin insan sağlığı üzerine faydaları	34
2.6. Diyetle prebiyotik eklenmesinin iştah üzerine etkilerini araştıran kısa süreli klinik çalışmaların özeti	36
2.7. Diyetle prebiyotik eklenmesinin iştah üzerine etkilerini araştıran uzun süreli klinik çalışmaların özeti.	38
2.8. Farmasötik ürünlerde ve besinlerde kullanılan probiyotik mikroorganizmalar	42
2.9. Probiyotiklerin etkileri	45
2.10. Probiyotik desteğinin iştah ve enerji alımı üzerine etkilerini araştıran (tek doz) çalışmaların özeti	47
2.11. Probiyotik desteğinin iştah ve enerji alımı üzerine etkilerini uzun zamanda araştıran çalışmaların özeti	48
2.12. Sinbiyotik desteğinin besin alımı ve tokluk hormonları üzerine etkilerini araştıran çalışmaların özeti	53
3.1. Çalışmaya dahil edilme ve hariç tutma kriterleri	55
3.2. Standart kahvaltının enerji ve besin ögesi bileşimi	58
3.3. Öğle yemeklerinde <i>ad libitum</i> servis edilen yiyecek ve içeceklerin enerji ve besin ögesi bileşimi	59
4.1. Test içeceklerinin 100 gramında enerji ve makro besin ögesi bileşimi.	75
4.2. Test içeceklerinin duyu özellikleri	76
4.3. İçecekler arasında duyu özelliklerinin farkı	77
4.4. Katılımcıların yaşları ile başlangıç antropometrik ölçümleri	78
4.5. Araştırma süresince katılımcıların antropometrik ölçümlerinin değerlendirilmesi	79
4.6. Test içeceklerine göre öğle yemeğinde <i>ad libitum</i> tüketilen besin miktarları	81
4.7. Test içeceklerine göre öğle yemeğinde <i>ad libitum</i> enerji alımları arasındaki farklar	83

4.8. Test içeceklerine göre öğle yemeğinde <i>ad libitum</i> makro besin ögesi alımları	84
4.9. Test içeceklerine göre öğle yemeğinde <i>ad libitum</i> makro besin ögesi (g) alımları arasındaki farklar.	85
4.10. Test günlerinde öğle yemeğinden sonraki zamanda enerji ve makro besin ögesi alımları	87
4.11. Test içeceklerine göre test günlerinde öğle yemeğinden sonraki zamanda (20 saat) alınan enerji miktarındaki farklar	88
4.12. Test günlerinde toplam enerji ve makro besin ögesi alımları (24 saat)	89
4.13. Test içeceklerine göre test günü alınan toplam enerji ve protein miktarındaki farklar	90
4.14. Katılımcıların test içeceklerine göre açlık skorları	92
4.15. Katılımcıların test içeceklerine göre tokluk skorları	93
4.16. Katılımcıların test içeceklerine göre yeme isteği skorları	94
4.17. Katılımcıların test içeceklerine göre yiyebileceği miktar skorları	95
4.18. Katılımcıların test içeceklerine göre şekerli yiyecek isteği skorları	96
4.19. Test içeceklerine göre VAS skorlarının eğri altı alan değerleri	99
4.20. Test içeceklerine göre subjektif gastrointestinal tolerans test skorları	100
4.21. Test içeceklerine göre subjektif gastrointestinal tolerans test toplam skorundaki farklar	101
4.22. Katılımcıların başlangıç antropometrik ölçümleri	102
4.23. Katılımcıların çalışmanın başlangıcı ve sonunda antropometrik ölçümleri	104
4.24. Çalışma süresince antropometrik ölçümlerde oluşan değişikliklerin değerlendirilmesi	105
4.25. Çalışma süresince katılımcıların fiziksel aktivite düzeyleri (MET dk/hafta)	106
4.26. Çalışma süresince katılımcıların günlük enerji ve makro besin ögesi alımları	108
4.27. Çalışma süresince günlük enerji ve makro besin ögesi alımlarındaki değişimler	109
4.28. Katılımcıların kahvaltıda <i>ad libitum</i> enerji ve makro besin ögesi alımları	111
4.29. Çalışma süresince kahvaltıda <i>ad libitum</i> enerji ve makro besin ögesi alımlarındaki değişimler	112
4.30. Katılımcıların test içeceklerine göre açlık skorları	115

4.31. Katılımcıların test içeceklerine göre tokluk skorları	116
4.32. Katılımcıların test içeceklerine göre yeme isteği skorları	117
4.33. Katılımcıların test içeceklerine göre yiyebileceği miktar skorları	118
4.34. Katılımcıların test içeceklerine göre şekerli yiyecek isteği skorları	119
4.35. VAS skorların üç saatlik eğri altı alan değerleri	125
4.36. VAS skorlarının üç saatlik eğri altı alan değerlerindeki değişimler	126
4.37. Katılımcıların serum glukoz düzeyleri	128
4.38. Katılımcıların serum insülin düzeyleri	130
4.39. Katılımcıların serum ghrelin düzeyleri	132
4.40. Katılımcıların serum obestatin düzeyleri	134
4.41. Katılımcıların serum PYY düzeyleri	136
4.42. Biyokimyasal parametrelerin eğri altı alan değerleri	139
4.43. Biyokimyasal parametrelerin eğri altı alan değerlerindeki değişimler	140
4.44. Test içeceklerine göre subjektif gastrointestinal tolerans test skorları	141

1. GİRİŞ

1.1. Kuramsal Yaklaşımlar ve Kapsam

Obezite tüm dünyada hızla artmakta olan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü, 2016 yılında obezite prevalansını %13; hafif şişmanlık prevalansını %39 olarak kaydetmiştir (1). Türkiye’de ise Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar (TURDEP-II) çalışmasının verilerine göre, obezite prevalansı 2010 yılında %36 olarak kaydedilmiştir (2). Çalışmalar bir kg ağırlık kazanımının kardiyovasküler hastalık riskini %3.1, diyabet riskini %4.5-9 arttırdığını, buna karşın, %10 ağırlık kaybının kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet risklerini %25 oranında azalttığını göstermektedir (3, 4). Bu nedenle, obezite ile mücadele tüm dünyada sağlık alanındaki öncelikli hedeflerden birisidir (1).

Vücut ağırlığı regülasyonunda önerilen öncelikli yaklaşım, yaşam tarzı alışkanlıklarının modifikasyonudur. Diyetin düzenlenmesi bu modifikasyonun en önemli kısmını oluşturmaktadır. Diyetin düzenlenmesi sırasında, besin tüketiminin kontrolünü sağlayan stratejilerin geliştirilmesi önem taşımaktadır (5). Açlığı önleyebilen veya iştahı kontrol edebilen besinlerin tüketimi bu yaklaşımın önemli bir parçası olabilir. Bu besinlerin açlık hissini veya yemek yeme motivasyonunu azaltarak, besin alımının kontrolünü teşvik ederek, sağlıklı beslenme ve vücut ağırlığı yönetimi stratejilerine yardımcı olabileceği önerilmiştir (6).

Gastrointestinal sistemden salınan hormonların, periferik organlardan salınan hormonlar ve sinir sisteminin nöropeptitleri ile işbirliği yaparak enerji dengesinin düzenlenmesinde kritik rol oynadığı düşünülmektedir (7). Gastrointestinal sistemden salınan kolesistokinin (CCK), peptit YY (PYY), pankreatik polipeptit (PP), oksintomodülin (OXM), gastrik inhibitör polipeptit (GIP) ve glukagon benzer peptit 1 (GLP-1) hormonları anoreksijenik etki gösterip besin tüketimini azaltmaktadırlar. Buna karşın, mideden salgılanan ghrelin oreksijenik etki gösterip besin tüketimini arttırmaktadır (8). Gastrointestinal sistemden salınan bu hormonlar kısa süreli düzenleyici olarak bilinmektedir. Diğer taraftan, enerji dengesinin uzun süreli düzenleyicileri olarak kabul edilen insülin ve leptin, sempatik sinir sistemini aktive ederek besin tüketimini azaltmaktadırlar. Kısa ve uzun süreli düzenleyiciler, besin

tüketimini ve enerji dengesini düzenlemek için birbirleri ile etkileşim içindedirler (9, 10).

Makro ve mikro besin öğeleri ile biyoaktif besin bileşenleri yemek süresince ve yemek sonrasında doyumluk ve tokluk hislerini güçlendirerek, besin tüketiminin kontrol edilmesinde rol oynamaktadırlar (11). Bazı besin öğeleri/bileşenleri bağırsak mikrobiyotasının bileşimini ve fonksiyonunu değiştirerek bu etkileri oluşturmaktadır (12). Son zamanlarda, prebiyotik ve probiyotiklerin kısa dönem iştah kontrolünde, akut ve kronik besin tüketiminde ve vücut ağırlığı regülasyonunda rol oynayabilecekleri önerilmektedir (11, 13). Prebiyotik ve probiyotiklerin bağırsak mikrobiyotasında yararlı mikroorganizmaların kolonizasyonunu ve bağırsakta fermentasyonu artırarak, gastrointestinal sistemden salgılanan tokluk hormonlarının plazma düzeylerini değiştirebildikleri ve böylece, iştah ve kısa süreli besin tüketim kontrolünde rol alabilecekleri düşünülmektedir (11). Prebiyotiklerin vücut ağırlığı üzerine etkilerini araştıran çalışmalar, olumlu sonuçlar göstermiştir; ancak olası mekanizmalar ile kısa süreli besin tüketimi kontrolü ve akut enerji alımı üzerinde yapılan çalışmaların sayısı halen sınırlıdır ve elde edilen sonuçlar çelişkilidir (14-16). Probiyotiklerin kısa süreli besin tüketimi üzerine etkileri ve bağırsak hormonlarının salınımındaki rolleri ile ilgili bilinenler çok sınırlıdır ve araştırmaya açık bir alandır (17).

Bu doğrultuda, bu çalışmada prebiyotik, probiyotik ve ikisinin birlikte kullanıldığı sinbiyotiklerin, hem kısa hem de uzun süreli olarak besin tüketimi ve açlık-tokluk durumuna etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Birinci aşamada, yemekten önce (tek dozda) tüketilen prebiyotik, probiyotik ve sinbiyotik içeceklerin kısa dönemde açlık-tokluk durumu ve besin tüketimi üzerine etkileri incelenmiştir. İkinci aşamada ise, sinbiyotik içeceğin uzun dönemde (3 hafta) besin tüketimi, açlık-tokluk durumu ile serum açlık-tokluk hormon düzeylerine etkisi araştırılmıştır.

1.2. Amaç ve Varsayım

Bu çalışma, prebiyotik, probiyotik ve sinbiyotiklerin kısa ve uzun dönemde açlık-tokluk durumu ve besin tüketimi üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla planlanmıştır. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar ile,

- a. Yemekten önce tüketilen prebiyotik, probiyotik ve sinbiyotiklerin kısa süreli açlık-tokluk üzerine etkileri değerlendirilmiş ve karşılaştırma yapılmıştır.
- b. Yemekten önce tüketilen prebiyotik, probiyotik ve sinbiyotiklerin besin tüketimi üzerine etkileri değerlendirilmiş ve karşılaştırma yapılmıştır.
- c. Yemekten önce tüketilen prebiyotik, probiyotik ve sinbiyotiklerin gastrointestinal tolerans üzerine etkileri değerlendirilmiş ve karşılaştırma yapılmıştır.
- d. Uzun dönem tüketilen sinbiyotik ve kontrol ürününün besin tüketimi üzerine etkileri değerlendirilmiş ve karşılaştırma yapılmıştır.
- e. Uzun dönem tüketilen sinbiyotik ve kontrol ürününün serum glukoz ve insülin düzeylerine etkisi değerlendirilmiş ve karşılaştırma yapılmıştır.
- f. Uzun dönem tüketilen sinbiyotik ve kontrol ürününün tokluk üzerine etkileri değerlendirilmiş ve karşılaştırma yapılmıştır.
- g. Uzun dönem tüketilen sinbiyotik ve kontrol ürününün serum açlık-tokluk hormon düzeylerine (obestatin, PYY ve ghrelin) etkileri değerlendirilmiş ve karşılaştırma yapılmıştır.
- h. Uzun dönem tüketilen sinbiyotik ve kontrol ürününün gastrointestinal toleransı üzerine etkileri değerlendirilmiş ve karşılaştırma yapılmıştır.

1.3. Hipotezler

H₁: Yemekten önce tüketilen sinbiyotik, prebiyotik ve probiyotiklerin kısa dönem tokluk üzerine etkisi vardır.

H₀: Yemekten önce tüketilen sinbiyotik, prebiyotik ve probiyotiklerin kısa dönem tokluk üzerine etkisi yoktur.

H₁: Yemekten önce tüketilen sinbiyotik, prebiyotik ve probiyotiklerin besin tüketimi üzerine etkisi vardır.

H₀: Yemekten önce tüketilen sinbiyotik, prebiyotik ve probiyotiklerin besin tüketimi üzerine etkisi yoktur.

H₁: Yemekten önce tüketilen sinbiyotik, prebiyotik ve probiyotiklerin gastrointestinal semptomları üzerine etkisi vardır.

H₀: Yemekten önce tüketilen sinbiyotik, prebiyotik ve probiyotiklerin gastrointestinal semptomları üzerine etkisi yoktur.

H₁: Uzun dönem tüketilen sinbiyotik ürünün kısa süreli tokluk üzerine etkisi vardır.

H₀: Uzun dönem tüketilen sinbiyotik ürünün kısa süreli tokluk üzerine etkisi yoktur.

H₁: Uzun dönem tüketilen sinbiyotik ürünün besin tüketimi üzerine etkisi vardır.

H₀: Uzun dönem tüketilen sinbiyotik ürünün besin tüketimi üzerine etkisi yoktur.

H₁: Uzun dönem tüketilen sinbiyotik ürünün açlık- tokluk hormonları üzerine etkisi vardır.

H₀: Uzun dönem tüketilen sinbiyotik ürünün açlık-tokluk hormonları üzerine etkisi yoktur.

H₁: Uzun dönem tüketilen sinbiyotik ürünün serum glukoz ve insülin düzeylerine etkisi vardır.

H₀: Uzun dönem tüketilen sinbiyotik ürünün serum glukoz ve insülin düzeylerine etkisi yoktur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Enerji Homeostazı İle İlgili Hipotezler

Besin tüketimi ve iştah kontrolünde ilk ortaya çıkan teoriler homeostaz kavramı ilişkilidir. Homeostatik mekanizmalar, vücudun ihtiyaçlarına göre besin alımını uyarır veya baskılar. Bu düzenlemede, bir sinyal mekanizması beyni vücudun mevcut durumu hakkında bilgilendirir ve beyin bir geribildirim yoluyla, besin tüketimini tetikleyen veya engelleyen açlık veya tokluk hislerini oluşturarak, vücudun enerji depolarının dengede kalmasını sağlar. Klasik iştah kontrol hipotezlerinin çoğu, tek bir makro besin ögesinin etkisi üzerinde odaklanmışlardır (18). Bu hipotezlerden biri olan glukostatik hipotez 1953 yılında öne sürülmüştür ve bu hipoteze göre beslenme başlangıcı, glukozun dokulara ulaşabilirliğinin azalmasıyla tetiklenmektedir. Beyindeki glukozu hassas nöronların kanda glukoz düzeylerini izleyerek, besin tüketimini uyaran veya inhibe eden sinyaller ürettiği ileri sürülmüştür (19). Ancak hipergliseminin tokluğu indüklediği fikrinin tersine, çalışmalarda düşük glisemik indeksi olan ve glisemiye az miktarlarda arttıran besinlerin ardından doyumluk hissinin artması veya yemeklerde *ad libitum* tüketimlerde enerji alımının azalması görülmüştür; bu nedenle, kan glukoz düzeylerinin tokluk etkileri için tek başına güvenilir bir belirleyici olmadığı düşünülmektedir (20). Aminostatik hipotez, aminoasitlerin tokluğu belirleyen önemli etkenler olduğunu ve protein alımından sonra serum aminoasit konsantrasyonlarının yükseldiği, açlık hissi ve besin tüketiminin azaldığını savunmaktadır (21). İştah kontrolünde diğer hipotezlerden biri olan lipostatik hipotez, vücut yağ kütlesinin düzenleyici faktör olduğunu öne sürmektedir. Bu hipoteze göre vücut yağ depoları ile orantılı olarak üretilen düzenleyici faktörler, enerji alımının kontrolünü sağlamaktadır (22). Bu hipotez, vücut yağ dokusu tarafından salgılanan leptin hormonu ve reseptörlerinin keşfiyle güçlenmiştir (23). Bütün bu teorileri destekleyen deneysel ve klinik kanıtlar, besin tüketim kontrolü konusunda birbirlerini reddetmeden iştah yönetiminde tamamlayıcı perspektifler sunmaktadırlar (18).

2.2. İştah, Açlık, Tokluk ve Doygunluk

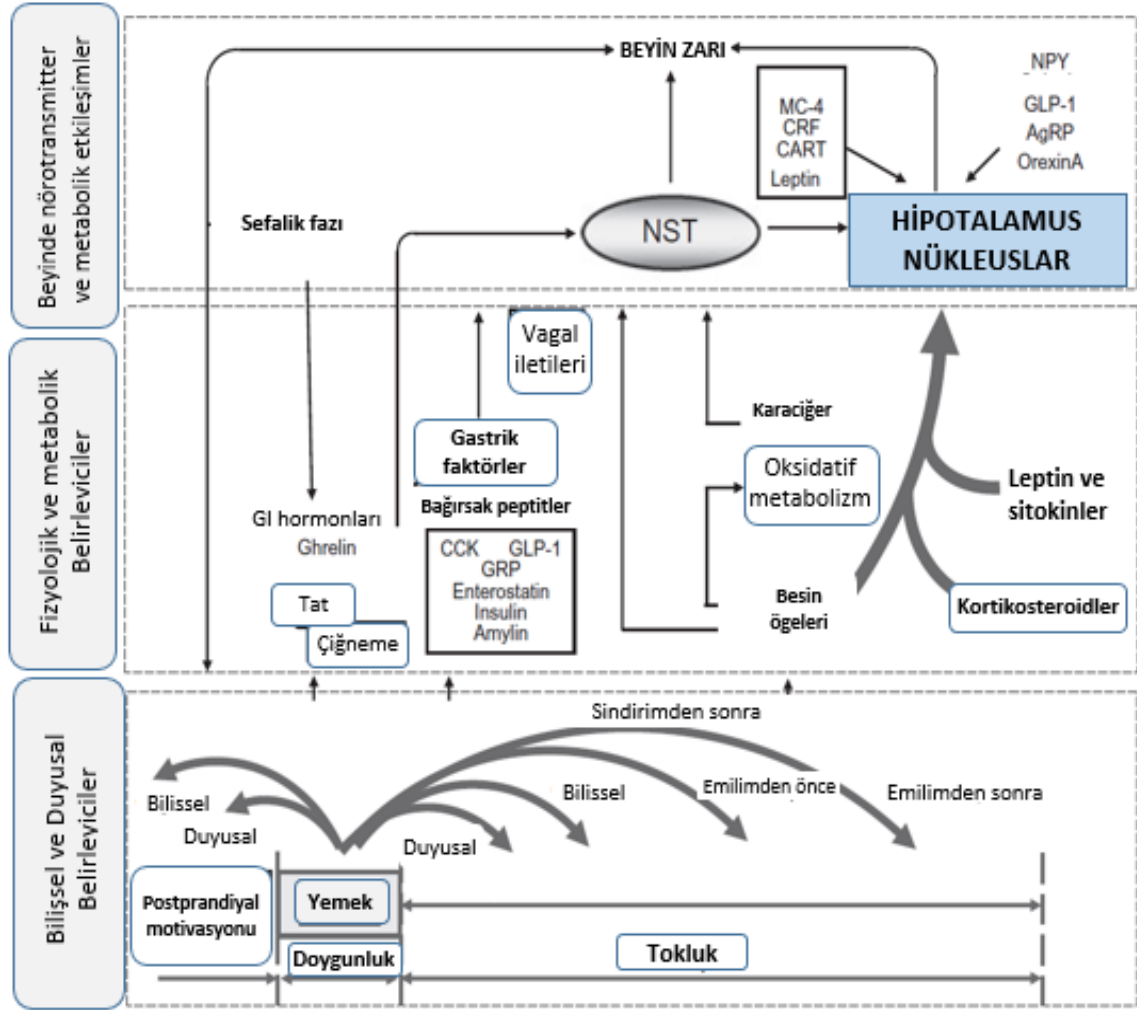
İştah ile açlık ve tokluk hisleri gün içinde öğünlerin sıklığını ve miktarını belirleyerek, besin tüketimini kontrol etmektedir (24). Yemek yeme isteği olarak tanımlanan iştah, psikolojik bir olgu olarak besin tüketimi, besin seçimi, yeme motivasyonu ve tercihi ile ilgili tüm alanları kapsamaktadır (24, 25). Açlık, yemek yeme için bir dürtü oluşturan bilinçli bir his olarak tanımlanmaktadır. Tokluk daha fazla yemeyi engelleyen bir histir ve besin alımının kesilmesinden, bir sonra açlık hissi oluşumuna kadar geçen süreyi tanımlamaktadır. Doygunluk ise yemek yemenin sona ermesine yol açan süreçtir ve besin alımının kesilmesini tanımlamaktadır; böylece, bir öğünde tüketilen yemek miktarının kontrol edilmesini sağlar (25). Verimli iştah kontrolünde, açlık, doygunluk ve tokluk ardı ardına oluşur ve vücudun ihtiyaçlarına göre enerji alımının ayarlanmasına izin verir (25, 26).

Besin alımının düzenlenmesi karmaşık bir süreçtir ve nöral, hormonal ve metabolik sinyaller gibi homeostatik olan (vücut içi sinyaller); ve fiziksel aktivite, biliş, ödül, stres, ruh hali, çevre ve yaşam tarzı gibi homeostatik olmayan (vücut dışında) etmenlerden etkilenmektedirler (25, 27). Tüketilen besin miktarını ve öğünler arasındaki aralıkları kontrol eden mekanizmalar farklıdır (25). Doygunluk mide, proksimal ince bağırsak, distal ince bağırsak ve kalın bağırsak gibi gastrointestinal sistem bölgelerinden gelen fizyolojik ve psikolojik mekanizmalarla belirlenirken; tokluk gastrointestinal sistemden ve vücut enerji deposundan gelen sinyallerle belirlenmektedir (28, 29).

Besin alımı kontrolünde önemli belirleyiciler Şekil 2.1’de gösterilmiştir (26). Öğrenilmiş davranışlar, psikolojik etkenler, sosyal ortam ve çevre değişiklikleri, yemeğin görüntüsü, kokusu ve lezzeti gibi duyuşal ve bilişsel etmenler, yemekten önce veya hemen sonra doygunluğu etkileyen güçlü etmenlerdir ve yemeye başlama aşamasında önemli role sahiptirler. Metabolik faktörler sindirim sisteminden beyne giden tüm nöral ve hormonal sinyallere değinmektedir. Mide dolgunluğu, mide boşalması ve gastrointestinal sisteminden salınan peptit düzeylerindeki değişimler gibi metabolik faktörler, yemekten kısa süre sonra tokluğu etkilemektedirler (29, 30). Emilim sonrası glukoz ve aminoasitler gibi besin öğelerinin kandaki düzeyleri ve insülinin artması bir sonraki öğün başlayana kadar tokluğu desteklemektedir. Vücudun yağ kütlesi leptin hormonunun salınmasını ve yağsız kütle ise dinlenme metabolizma

hızını belirleyerek, uzun sürede tokluğun düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadırlar (25).

Kısacası, duyuşsal ve bilişsel faktörler ile metabolik faktörler vücuttan beyne giden uyarılar yoluyla besin alımının başlamasını, devam etmesini ve sonlandırılmasını belirlemektedirler (25, 26).

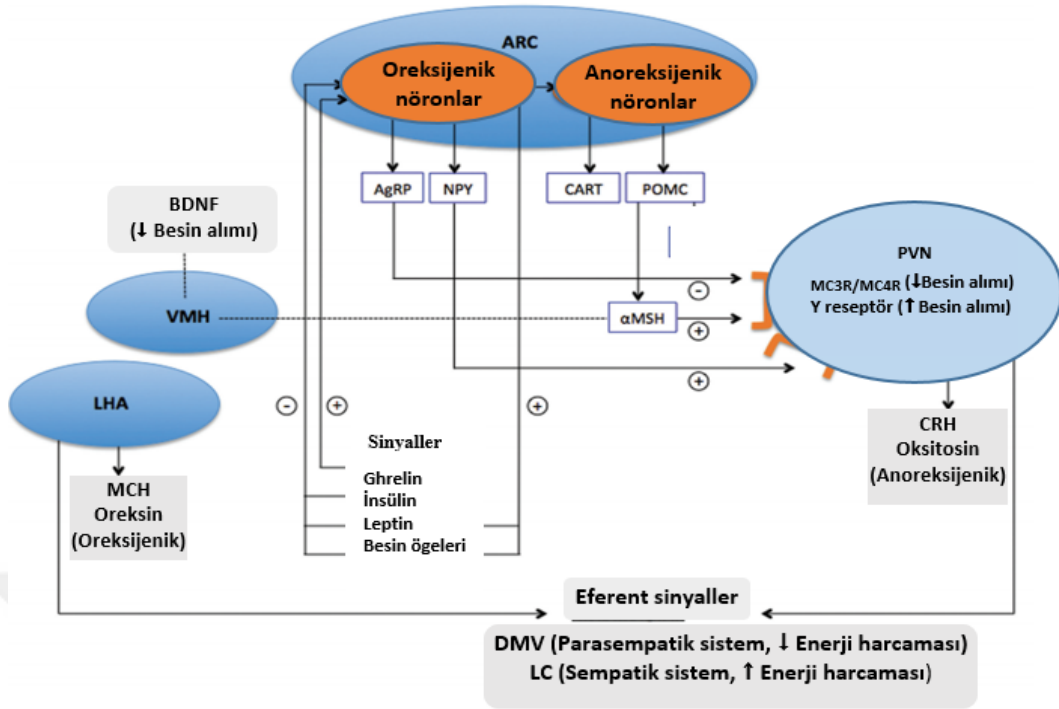


Şekil 2.1. Besin tüketimi kontrolünde önemli belirleyiciler. AgRP, Agouti gen-ilişkili protein; NPY, nöropeptid Y; CART, kokain-amfetamin ilişkili transkript; POMC, proopiomelanokortin; MC-4, Melanocortin 4 receptor; CRF, kortikotropin salgılatıcı faktör; NST, Nükleus Traktus Solitarius; CCK, kolesistokinin; GLP-1, glukagon-benzer peptit-1 (26).

2.3. Beyinde Bulunan Açlık ve Tokluk Merkezleri

Besin alımı, yemek yeme davranışının koordinatörü olan beyin çeşitli bölgelerinde düzenlenmektedir (31). Hipotalamusta bulunan, besin tüketimini ve iştahı kontrol eden tokluk merkezi (ventromedial hipotalamus) ve açlık merkezi (lateral hipotalamus) en önemli iki nöral merkez olarak bilinmektedirler. Açlık, tokluk ve besin alımının düzenlenmesinden sorumlu olan diğer hipotalamik bölgeler ise arkuat nükleus (ARC), paraventriküler nükleus (PVN) ve dorsomedial hipotalamus (DMH) olarak sayılmaktadır (32, 33).

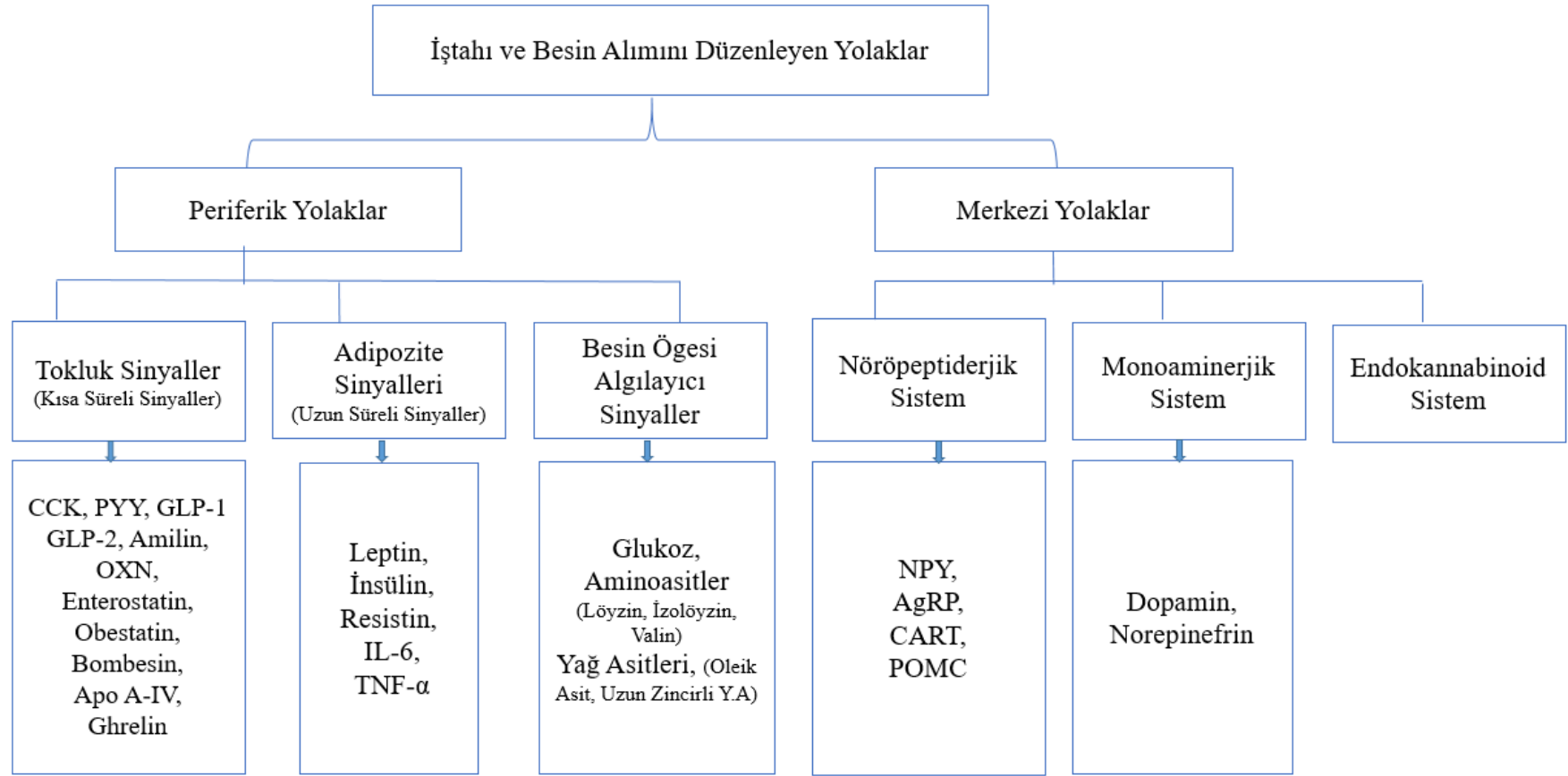
Arkuat nükleus karşılıklı fonksiyonlara sahip iki grup nöron popülasyonundan oluşur. Birinci grupta Nöropeptit Y (NPY) ve Agouti-ilişkili protein (AgRP) gibi oreksijenik nöronlar yer almaktadır. Bu nöronlar uyarıldığında besin alımı uyarılır ve enerji harcaması azalır (33). İkinci grup nöronlar ise, Proopiomelanokortin (POMC), ve kokain-amfetamin ilişkili transkripti (CART) eksprese eden anoreksijenik nöronlardır. Bu nöronların aktive edilmesi, besin alımını baskılar ve enerji harcamasını artırır(33-35). Şekil 2.2’de besin alımının düzenlenmesinde yer alan temel beyin yolları gösterilmiştir (34). Şekilde görüldüğü gibi periferik sinyaller (insülin, leptin, ghrelin, PYY vb.) kan-beyin bariyerini aşarak hipotalamus ve beyin sapına ulaşırlar ve hipotalamusun arkuat nükleus bölgesinde POMC/CART veya NPY/AGRP nöropeptitlerin ekspresyonunu etkilerler. Bu nöropeptitler PVN ve LHA gibi aşağı nükleuslara yansıtılır ve diğer anoreksijenik (tirotropin salgılatıcı hormon ve kortikotropin salgılatıcı hormon gibi) veya oreksijenik peptitlerin (MCH ve oreksin gibi) ekspresyonunu değiştirirler. Bu peptitlerin besin tüketiminde uyarıcı veya engelleyici etkilerinin etkileşimleri sonucu, iştah, beslenme ve vücut ağırlığı düzenlenir (35, 36).



Şekil 2.2. Besin alımının düzenlenmesinde yer alan temel beyin yolları. ARC, Arkuat nükleus; PVN, paraventriküler nükleus; VMH, ventromedial hipotalamus; LHA, lateral hipotalamik; AgRP, Agouti gen-ilişkili protein; NPY, nöropeptid Y; CART, kokain-amfetamin ilişkili transkript; POMC, proopiomelanokortin; α-MSH, α-melatonin uyarıcı hormon; BDNF, beyin kaynaklı nörotrofik faktör; MCH, melanin konsantr edici hormon; CRH, Kortikotropin salgılatıcı hormon; DMV, vagusun dorsal motor nükleusu; LC, lokus koeruleus; MC3R/MC4R, melanokortin 3/4 reseptör (34).

2.4. İştahı ve Besin Alımını Düzenleyen Mekanizmalar

Yeme davranışının düzenlenmesinde yer alan merkezi ve periferik yollar obezitenin patofizyolojisinde önemli rol oynamaktadır (33). Besin alımı genel olarak periferik ve merkezi yollarla kontrol edilmektedir. Periferik kontrol, gastrointestinal sistemden salınan tokluk sinyallerinden, pankreas ve yağ dokusundan salınan adipozite (leptin) sinyallerinden ve besin ögesi algılayıcı sinyallerden oluşurken; merkezi kontrol nöropeptiderjik sistem (NPY, AgRP, CART, POMC), monoaminerjik sistem (dopamin ve norepinefrin) ve endokannabinoid sistemden oluşmaktadır (Şekil 2.3.) (33, 35).



Şekil 2.3. Yemek yeme davranışının düzenlenmesinde yer alan tokluk sinyalleri (33-35).

2.5. Besin Alımını Düzenleyen Periferik Sistem

Besin alımının periferik kontrolü, öğün başlangıcını (açlık), bitimini (doyma) ve öğünlerin aralıklarını (tokluk) belirleyen kısa süreli sinyaller ve vücut enerji depolarını düzenlemeye yardımcı olan uzun süreli adipozite sinyallerinden oluşmaktadır (10). Besin alımının periferik kontrolü gastrointestinal sistemden salınan kolesistokinin (CCK), peptit YY (PYY), glukagon-benzer peptit 1 ve 2 (GLP-1 ve GLP-2), amilin, oksintomodülin (OXM), enterostatin, bombesin ailesi (Bombesin, gastrin salıverici peptit, neuromedin B), apolipoprotein A-IV (Apo A-IV) ve ghrelin gibi hormonlar ile gerçekleştirilir. Bu hormonlar arasında ghrelin, bilinen tek oreksijenik veya iştah uyarıcı peptittir; diğer hormonlar anoreksijenik peptitler olarak doygunluk hissinin oluşturulmasıyla besin alımını durduran peptitlerdir. Besin alımı açısından bu peptitlerin oluşturduğu etki önemli bir etkidir; ancak kısa sürelidir (30, 33). Besin alımına başladıktan yaklaşık 20-40 dakika sonra doygunluk oluşturan bu periferik sinyaller öğünler arası tokluk hissini uyarmaktadırlar (37). İştah kontrolünde uzun süreli etkileri olan adipozite sinyalleri de mevcuttur. Bu sinyaller vücut yağ depolarına ters orantılı olarak kan dolaşımına geçerler; median eminens yoluyla veya kan-beyin bariyerini geçerek arkuat nükleuse (ARC) erişirler ve beyinde yaptıkları eylemlerle beslenme ve enerji harcamasını etkileyerek vücut ağırlığını kontrol ederler. Bu hormonların düzeylerindeki azalmalar, besin alımının ve vücut ağırlığının artmasıyla sonuçlanmaktadır (38). Adipozite sinyalleri arasında en çok çalışılanlar leptin ve insülinidir. Bunların yanında, resistin ile IL-6 ve TNF- α gibi pro-inflamatuar adipokinler de adipozite sinyalleri arasında ele alınmaktadır (37). Uzun süre ve kısa süre sinyaller enerji dengesini düzenlemek için birbirleri ile etkileşim halindedirler. İnsülin ve leptin, kısa süreli sinyallere karşı beynin duyarlılığını arttırmakta ve gastrointestinal hormonların salgılanma miktarında etkili olabilmektedirler (10, 39). Tablo 2.1’de iştah regülasyonunda yer alan en önemli periferik peptitler verilmiştir (30).

Tablo 2.1. İştah regülasyonunda yer alan en önemli periferik peptitler (30)

Peptit	Üretim yeri	Reseptörler	Etki
Ghrelin	Mide	GHS-R1a	NPY/AgRP aktivitesini artırarak ve leptin etkilerini antagonize ederek yemek yemeyi uyarır
CCK	Duodenum, jejunum	CCK-A, CCK-B	Pankreas salgısı, safra kesesi kasılması ve bağırsak motilitesini uyarır, gastrik motiliteyi önler, yemek yemeyi önler
PYY	İleum, kolon, rektum	Y2	NPY önlemesi ve POMC uyarması ile yemek yemeyi önler
GLP-1	İleum, kolon	GLP-1 reseptörü	Mide boşalmasını geciktirir, yemek yemeyi önler
GIP	Mide, duodenum	GIP reseptörü	Glukoza bağımlı insülin salınmasını uyarır, enerji depolama etkisi gösterir.
Obestatin	Mide ve ince bağırsak	GPR39 ve GLP-1R	Yemek yemeyi önler
İnsülin	Pankreas β hücreleri	İnsülin reseptörü	Yemek yemeyi önler
Amilin	Pankreas β hücreleri	AMY ₁₋₃	Yemek yemeyi önler
Leptin	Adipoz doku	Leptin reseptörü, Ob-Rb	NPY ve AgRP'nı engeller, yemek yemeyi önler

2.5.1. Tokluk Sinyalleri

Ghrelin

Ghrelin mide hücrelerinde ve bağırsakta üretilir; besin alımı, yağ birikimi ve büyüme hormonu salınımı üzerindeki uyarıcı etkileri ile bilinmektedir. Ghrelin besin alımı kontrolünde rol oynayan tek oreksijenik peptittir. Serum ghrelin düzeyleri, beslenme durumunu ve vücut yağ depolarının durumunu yansıtmaktadır. Ghrelin düzeyleri yemekten önce kan dolaşımında artış ve yemekten sonra düşüş gösterir.

Ayrıca, yaş, cinsiyet, beden kütle indeksi, büyüme hormonu, kan glukoz ve insülin konsantrasyonları serum ghrelin düzeylerini etkilemektedirler (40, 41). Örneğin, serum ghrelin düzeyleri kadınlarda erkeklerle karşılaştırıldığında daha yüksektir ve yaş arttıkça azalır. İnsanlarda ghrelin düzeyleri yağ dokusu ile ters orantılıdır ve obez bireylerde düşük ve obez olmayan bireylerde yüksek düzeyde bulunmaktadır (41). Ghrelin, bilinen herhangi bir peptide kıyasla (nöropeptit Y haricinde) kısa süreli beslenmede en güçlü iştah uyarıcısıdır (42). Ghrelinin oreksijenik etkisi, diğer beslenmeyi teşvik eden nöropeptitlerin mRNA ekspersiyonunu değiştirmeden, ARC'de NPY ve AgRP üretimini uyararak ortaya çıkmaktadır (43). Ghrelinin intraserebroventriküler enjeksiyonları hayvanlarda besin alımını arttırmıştır, aynı şekilde periferik olarak enjekte edilen ghrelin hipotalamik nöronları ve besin alımını uyarmıştır (37). Ghrelin oreksijenik fonksiyonundan bağımsız olarak, vücutta adipogenezi ve lipogenezi arttırmakta ve lipolizi azaltmaktadır; böylelikle adipoz doku metabolizmasında yaptığı işlevlerle de uzun süreli etkilerle vücut ağırlığını düzenleyebilmektedir (37).

Obestatin

Obestatin insanlar dahil olmak üzere birçok memelinin mide ve ince bağırsak epitel hücrelerinde üretilen bir hormondur (44). Bu gastrik peptit susuzluk, kaygı ve endişenin önlenmesi ile, hafıza ve uykunun düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Aynı zamanda, insan retina hücre çoğalmasını uyardığı ve pankreatik β -hücrelerinin hayatta kalmasını sağladığı gösterilmiştir. Obestatin ghrelinin gen öncüsü (Preproghrelin) tarafından kodlanır ve ghrelinin etkilerinin tam tersi olarak gastrik boşalmayı geciktirir, besin alımını ve vücut ağırlığını azaltır. Her iki peptit birlikte verildiğinde obestatin, ghrelinin endojen rakibi olarak onun biyolojik etkilerini antagone etmektedir (45, 46).

Kolesistokinin (CCK)

Kolesistokinin (CCK), duodenumun I hücrelerinden salınan bir polipeptittir. Kolesistokinin salgılanması, uzun zincirli yağ asitleri, aminoasitler, kalsiyum ve mide asidi ile artarken; somatostatin ile azalmaktadır. Kolesistokinin safra kesesi kasılmasını, safra kesesi bikarbonat ve pankreatik enzim sekresyonunu uyarmakta ve midenin boşalmasını ve besin tüketimini baskılamaktadır (47). İnsanlarda CCK'nin

fizyolojik dozlarının intravenöz infüzyonu önemli ölçüde tüketilen besin miktarını ve post-prandiyal açlığı azaltılmıştır (48). Kolesistokinin yemek başlangıcından 10-30 dakika sonra besinlerin bağırsaklarda bulunmasına yanıt olarak (özellikle yağ ve protein) kademeli bir artış ile duodenumdan salınır ve 3-5 saat süresince yüksek düzeyde kalır (30, 49). Kolesistokinin hormonu için CCK1 ve CCK2 olarak iki reseptör tanımlanmıştır. Kolesistokininin anoreksijenik etkisi çoğunlukla CCK1 reseptörleri ile vagal iletileri tetiklemekle ilgilidir. Bu reseptörler, pankreas, safra kesesi ve bağırsak gibi perifer dokularda ve nükleus traktus solitarius (NTS) ve dorsomedial hipotalamus gibi besin alımının düzenlenmesinde yer alan CNS bölgelerinde görülmektedir (38).

Glukagon Benzeri Peptit-1 (GLP-1)

En iyi bilinen bağırsak kaynaklı inkretin hormon olan glukagon benzeri peptit -1, besin tüketiminden sonra yemeğin enerjisi ile orantılı olarak intestinal L hücrelerinden salınır. Glukagon Benzeri Peptit-1 aynı zamanda beyin sapında NTS'de küçük bir nöron topluluğu tarafından sentezlenen bir nörotransmitterdir (37). Glukagon benzeri peptit-1 mide boşalmasını geciktirir, glukozu yanıt olarak insülin ve somatostatin salınmasını uyarır ve glukagon salgılanmasını inhibe eder. Glukagon benzeri peptit-1, besin alımı sonrası hızlı bir şekilde erken faz (10-15 dakika içinde) ve onu takip eden daha uzun faz (30-60 dakika) olmak üzere iki fazda kan dolaşımına boşaltılır (50). Glukagon benzeri peptit-1 sekresyonunun ikinci pikinin bağırsak lümeninde serbest yağ asitleri tarafından tetiklendiği düşünülmektedir (51, 52). Glukagon benzeri peptit-1 beyinde, gastrointestinal kanalda ve pankreasta yaygın olarak bulunan GLP-1 reseptörü (GLP-1R) aracılığıyla, ARC'de POMC/CART aktivitesini azaltarak ve NPY/AgRP aktivitesini arttırarak anoreksijenik etkiler göstermektedir (53). Glukagon benzeri peptit-1'in intravenöz infüzyonu, obez ve obez olmayan insanlarda besin alımında azalmaya neden olmuştur ancak obez kişilerde daha düşük bir etki göstermiştir (54). Glukagon benzeri peptit-1 müdahalesi tokluk hissini arttırmış ve besin tüketimini azaltmıştır; ayrıca glukoz homeostazı üzerine de yararlı etkiler göstermiştir (30).

Glukagon Benzeri Peptit-2 (GLP-2)

Yemekten sonra, GLP-1 ile birlikte intestinal L hücrelerinden, GLP-2 hormonu da dolaşıma salınır. Glukagon Benzeri Peptit-2'nin başlıca biyolojik etkileri mukozal morfolojinin korunması ile bağırsağın işlevi ve bütünlüğünün sağlanmasıdır. Glukagon Benzeri Peptit-2, gastrointestinal sistemde besin ögesi taşıyıcılarının aktivitesini ve ekspresyonunu arttırarak besin öğelerinin alımını arttırmaktadır. İştah regülasyonu üzerindeki etkisi belirsizdir; ancak farelerde GLP-2'nin intraperitoneal enjeksiyonu sonucunda besin alımının azaldığı görülmüştür (10).

Peptit YY (PYY)

Pankreatik polipeptit ailesinin bir üyesi olan PYY ileum, kolon ve rektum L-hücreleri tarafından üretilir ve iki endojen formu (PYY_{1-36} ve PYY_{3-36}), dolaşıma salınır. PYY mide boşalmasını geciktirir, pankreas ve mide salgılarını inhibe eder, safra kesesi kasılmasını engeller ve ileumdan sıvı ve elektrolit emilimini artırır. Plazma PYY konsantrasyonları yemeklerin enerji içeriği ile orantılıdır ve özellikle diyetle yağ alımı sonrası daha yüksek plazma PYY konsantrasyonu oluşmaktadır (47). Açlık durumunda PYY_{1-36} , yemek sonrası ise PYY_{3-36} dolaşımdaki başlıca formudur. Besin alımı sonrası dolaşımdaki PYY_{3-36} düzeyleri ilk 15 dakika içinde yükselir, yaklaşık olarak 90 dakikada en yüksek noktaya ulaşır ve en fazla 6 saat süre ile yüksek kalır. Besin alımından 15 dakika sonra PYY_{3-36} 'nın salındığı göz önüne alındığında, bu serbest bırakılma, sindirilmiş besinlerin distal bağırsağa ve kolona ulaşmadan gerçekleşmektedir. Bu nedenle, PYY_{3-36} 'nın ilk postprandiyal salgılanmasının nöral kontrol altında olması muhtemeldir. Peptit YY $_{3-36}$ 'nın daha sonra salınması, besinlerin distal bağırsağa ulaşması ile görülür, özellikle de PYY_{3-36} 'nın salınmasının yüksek yağlı diyet ile uyarıldığı gösterilmiştir. Peptit YY $_{1-36}$, en az üç Y reseptör alt tipine (Y1, Y2 ve Y5) bağlanır ve aktive olurken, PYY_{3-36} , Y2 reseptörü (Y2R) için daha seçicidir (43, 55). Peptit YY $_{3-36}$ bağırsak hareketliliği üzerindeki etkileri ile; ayrıca merkezi sinir sisteminde NPY/AgRP'i inhibe etme ve POMC/CART' uyarma özelliği ile doyumluk ve tokluğa neden olmaktadır (51). Kemirgenlerde PYY uygulaması, besin alımını ve ağırlık kazanımını azaltmış ve aynı zamanda glisemik kontrolü geliştirmiştir (30).

Pankreatik Polipeptit (PP)

Pankreatik polipeptit (PP) yemekten sonra yiyeceklerin sindirilmesine yanıt olarak pankreasın PP hücreleri tarafından salgılanır. Bu peptit, kolesistokininin antagonistidir; kolesistokininin tarafından uyarılan pankreatik sekresyonu inhibe eder ve mide boşalmasını geciktirir (51). Pankreatik polipeptit besin alımının artmasıyla azalır ve açlıkta yükselir. Pankreatik polipeptit hipotalamik Y4 ve Y5 reseptörleri ile ARC'de NPY/AgRP'nin aktivitesini azaltarak ve POMC/CART'ın aktivitesini arttırarak besin alımını azaltmaktadır. PP'nin periferik uygulamasının kemirgenlerde besin alımını azalttığı gösterilmiştir (56).

2.5.2. Adipozite Sinyalleri

İnsülin

İnsülin, yemek yeme ve besinlerin absorpsiyonu sırasında, pankreasın beta hücrelerinden, glukoz ve inkretin hormonların (GIP ve GLP-1) kanda dolaşması sonucu salgılanır. Plazma insülin konsantrasyonları toplam vücut yağ depoları ve yağ dağılımı ile ilişkilidir. Vücut yağ kütesine bağlı olduğu gibi, 24 saatlik bir süre zarfında, sistemik dolaşımda karbonhidrat ve protein alımıyla da orantılıdır (8, 39). Vücut ağırlığı arttığı zaman, insülin direnci ve insülin salgılanması artmaktadır (57). İnsülin, uzun vadeli enerji dengesi ile ilişkilidir. Akut besin alımına karşı nispeten duyarsız olan leptinin aksine insülin salgılanması yemekten sonra hızla artmaktadır. İnsülin, anorektik bir sinyal olarak bilinmektedir; ARC'de POMC nöronlarını aktive etmekte ve NPY nöronlarının aktivitesini önlemektedir. Merkezi sinir sistemine (CNS) intraserebroventriküler infüzyonunun, NPY genlerinin ekspresyonunu inhibe ederek, besin alımını ve vücut ağırlığını azalttığı gösterilmiştir (58). Ayrıca insülin leptin yapımında da rol oynamaktadır. Besin alımını inhibe etmesinin yanı sıra, insülin enerji harcanmasını ve termogenezi arttırarak da enerji dengesinde görev alır (39). İnsülinin kısa süreli tokluk sinyalleri (CCK gibi) ile sinerjik etkileri enerji dengesi için önemlidir. Örneğin, babunlara tek tek verildiğinde besin alımı üzerinde etkili olmayan insülin veya CCK dozlarının birlikte verildiğinde besin alımında önemli azalma sağladığı görülmüştür (59).

Leptin

Besin alımının periferik kontrolünde diğer önemli adipozite sinyallerinden biri leptindir. Ob geninin ürünü olan leptin, adipoz dokudan salgılanır ve enerji homeostazı ile besin alımının periferik kontrolünde rol oynayan önemli bir uzun süreli adipoz sinyalidir. Leptin salgılanması vücut yağ miktarı (özellikle subkutan olarak) ile doğrudan ilişkilidir. Kadınlarda plazma leptin konsantrasyonları erkeklere göre 3-4 kat daha yüksek olduğu bilinmektedir. Leptinin salgılanması açlık dönemlerinde azalırken, besin tüketiminden sonra artmaktadır (60, 61). Pozitif enerji dengesine cevap olarak adipositler tarafından salgılandıktan sonra, hipotalamus gibi beyin bölgelerine ulaşmakta ve negatif geribildirim tepkilerini indüklemektedir. Leptin, ARC bölgesinde POMC/CART nöronları uyararak ve NPY/AgRP'ı eksprese eden nöronları bastırarak besin alımının azalmasına ve enerji harcamanın artmasına neden olmaktadır (34). Diyetle indüklenen vücut ağırlık kaybı sırasında azalan leptin, gastrointestinal tokluk sinyallerine karşı beyin sapı tepkilerini azaltarak; tüketilen yemek miktarını arttırmaktadır (62). Leptin eksikliğine neden olan mutasyonlar veya leptin reseptörlerinde bozukluk insanlarda hiperfaji ve morbid obeziteye neden olmaktadır (8). Leptin eksikliği olan hastalara küçük dozlarda leptin verilmesi hiperfajiyi azaltmış ve yağ dokusundan ağırlık kaybına neden olmuştur; leptin eksikliği olmayan insanlarda ise sadece çok az bir ağırlık kaybı oluşturmuştur (8). Obezitede, leptine karşı duyarlılığın azalması, yüksek enerji depolarına ve yüksek düzeylerde leptine rağmen tokluğun tespit edilememesi ile sonuçlanmaktadır (8). Leptin ve gastrointestinal sistemden salgılanan kısa süreli sinyaller arasında önemli bir etkileşim bulunmaktadır. Leptin bağırsakta doyguluk peptitlerinin sekresyonunu artırarak (örneğin, distal-intestinal L hücrelerinden GLP-1 salınımı) ve bağırsak peptitlerine karşı vagal iletilerin duyarlılığını arttırarak (örneğin, proksimal intestinal I hücrelerden CCK'ya) kısa süreli sinyaller ile etkileşim göstermektedir (39, 63). Leptin gibi adipozite sinyallerinin vücutta azalması besin ödül yolağını uyararak enerji yetersizliği ile tehdit edilen hayvanları lezzetli yiyecekler bulmak ve elde etmek için teşvik etmektedir. Maymunların üçüncü ventriküllerine leptin uygulanması, norepinefrinin dolaşım düzeylerini 30 dakika içinde arttırmış ve besin alımında 24 saat boyunca süren bir azalma meydana getirmiştir (8).

Resistin

Resistin adipoz doku tarafından üretilmekte ve insülin direncini arttırmaktadır. Bu peptidin dolaşımdaki düzeyleri obezitede artmakta ve ağırlık kaybı ile düşmektedir. Resistinin insülin direncine ve diyabet gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir; fakat obezite patogenezindeki rolü henüz tam olarak açıklanamamıştır (64, 65).

2.5.3. Besin Ögesi Algılayıcı Sinyaller

Spesifik hipotalamik nöronlar, ekstrasellüler besin ögesi düzeylerindeki değişikliklere duyarlıdır. Emilimden sonra kan dolaşımında açığa çıkan glukoz, aminoasitler (löyzin, izolöyzin, valin) ve yağ asitleri (oleik asit, uzun zincirli yağ asitleri) lateral hipotalamus, ventromedial nükleus ve arkuat nükleuste sinyal molekülleri olarak işlev görmekte ve besine duyarlı nöronları uyarak, özel nöro-biyolojik yanıtlar oluşturabilmektedirler (18).

2.6. Besin Alımını Düzenleyen Merkezi Sistemler

2.6.1. Nöropeptiderjik Sistem

Nöropeptit Y (NPY)

Nöropeptit Y, hem merkezi hem de periferik sinir sistemlerinde çeşitli fizyolojik ve homeostatik süreçlere katılan 36 aminoasitli bir nöropeptittir. En güçlü merkezi iştah arttırıcı olarak bilinen NPY, merkezi sinir sistemi boyunca dağılmasına karşın, ekspresyonu ARC bölgesinde daha baskındır. Bu peptid ARC'de NPY nöronlarından eksprese edilir; PVN ve LHA bölgelerinde ikinci dereceden nöronlara aktarılır ve anabolik yolları harekete geçirir (33). Bugüne kadar, G-protein kenetli altı adet NPY reseptörü (G protein coupled receptor) tanımlanmıştır ve bunlardan ikisinin (Y1 ve Y5) NPY'nin anabolik etkilerine aracılık ettiği gösterilmiştir. Düşük serum leptin düzeyi, hipoglisemi, hipoinsülinemi ve negatif enerji dengesi, ARC'de NPY ekspresyonunu arttırmaktadır (33). Nöropeptit Y, direkt POMC nöronlarını engelleyerek akut beslenme davranışını yönetmektedir. Sıçanlara NPY'nin merkezi uygulaması, termogenezin baskılanmasına, besin alımının ve adipogenezin artmasına neden olmaktadır (66). Nöropeptit Y aktivitesinin bloke edilmesi, arteriyel

hipertansiyon, analjezi, hipoglisemi ve hipofiz hormonu salgılanmasının bozulması gibi yan etkiler göstermesine karşın, NPY reseptörlerinin (Y1 ve Y5) antagonistleri antiobezite ajanları olarak kullanılmıştır (67).

Agouti-İlişkili Protein (AgRP)

Agouti-ilişkili protein (AgRP), güçlü bir oreksijenik merkezi peptittir. Agouti-ilişkili protein hipotalamusta ARC'de NPY ile birlikte sentez edilmektedir. AgRP'nin beslenmeyi uyardığı mekanizmalar tam olarak anlaşılmamıştır. Bu nöropeptidin melanokortin reseptörlerinin (MC3-R ve MC4-R) bir endojen antagonisti olarak, α -melanosit uyarıcı hormonun sinyalini baskılayarak, besin alımını arttırmasına neden olduğu düşünülmektedir. AgRP, POMC/CART yolunu inhibe ederek de besin alımının artmasına neden olmaktadır. Agouti-ilişkili protein'nin iştah uyandırıcı etkileri, leptin tarafından inhibe edilirken, ghrelin tarafından aktive edilmektedir (66). Leptin eksikliğinde AgRP sentezi artmaktadır. Leptin infüzyonu bu peptitin ARC'de ekspresyonunu engelleyerek salınmasını azaltmaktadır. Obezlerde yüksek plazma AgRP düzeyleri belgelenmiştir. Diğer taraftan, AgRP'ye uzun süreli maruziyet, hiperfajiye ve obeziteye neden olmaktadır (33, 68). Agouti-ilişkili protein sadece enerji alımını değil aynı zamanda besin seçimini de etkilemektedir. AgRP'nin bu etkilerinin opioid reseptörleri ile etkileşime bağlı olduğu düşünülmektedir (69).

Proopiomelanocortin (POMC)

Proopiomelanocortin (POMC), α -melanosit uyarıcı hormon gibi enerji dengesini düzenleyen melanokortin peptitlerin öncüsüdür. Proopiomelanocortin, PVN'de yüksek oranda bulunan MC4R reseptörünü aktive ederek besin tüketimini azaltmakta; vücut bazal metabolik hızı ve enerji harcamasını arttırmaktadır. Bu reseptörlerin işlevlerinde bir bozukluk hiperfaji, enerji alımında artış ve ağırlık kazanımı ile sonuçlanmaktadır. İnsanlarda, morbid obezite vakalarının %5'inden fazlası MC4-R geninin mutasyonları ile ilişkilidir (33, 70).

Cocaine-Amphetamine Regulate Transcript (CART)

Cocaine-amphetamine regulate transcript insanlarda CARTPT geni tarafından kodlanan bir nöropeptittir. Cocaine-amphetamine regulate transcript stres, ödül, bağımlılık ve besin tüketimi üzerinde etki göstermektedir (60). Cocaine-amphetamine

regulate transcript nöronlarının %90'nı POMC nöronlar ile birlikte ARC'de bulunmaktadır. CART'ın intraserebroventriküler uygulaması iştahı azaltırken, enerji harcamasını arttırmaktadır. CART'ın anoreksijenik etkilerinin melanokortin sisteminden bağımsız olduğu düşünülmektedir. Cocaine-amphetamine regulate transcript, enerji homeostazını düzenlenmek için birkaç hipotalamik iştah devresi (hypothalamic circuit) ile etkileşime girmektedir. Cocaine-amphetamine regulate transcript ekspresyonu, leptin, GLP-1, kolesistokinin ve ghrelin gibi iştah regülasyonunda yer alan periferik hormonlar tarafından düzenlenmektedir (71-73). Hipotalamik nükleuslerde CART enjeksiyonu, besin alımını arttırmasına karşın, bazı spesifik koşullar altında, CART oreksijenik etki gösterebilmektedir (72). İnsanlarda CART genindeki mutasyonların, dinlenme metabolizma hızında azalmaya neden olduğu ve şiddetli obezite ile sonuçlanabildiği gösterilmiştir (74).

Melanin-Konsantre Edici Hormon (MCH)

Bu peptit memelilerde beslenme davranışı, ruh hali, uyku-uyanıklık döngüsü ve enerji dengesinin düzenlenmesinde rol oynar. Melanin-konsantre edici hormon, LHA'da bulunan nöronların alt popülasyonunda eksprese edilir (75). Bu nöropeptit Mchrl ve 2 reseptörlerine (melanin konsantre edici hormon reseptör 1 ve 2) bağlanarak oreksijenik etki göstermektedir. Ob/ob leptin eksikliği olan farelerde, MCH'nun mRNA düzeyleri artarmaktadır. Bu farelerde leptin infüzyonu MCH ekspresyonunu azaltır. Sıçanlarda MCH infüzyonu, hiperfajiye ve vücut ağırlığında artışa neden olur. Mchrl reseptörlerinin antagonistleri anti-obezite ilaçları olarak araştırılmaktadırlar (66).

Oreksin

Oreksinler (hipokretin), hipotalamusun lateral (LH) ve perifornikal (PFA) bölgelerindeki nöronlarda üretilen nörotransmitterdir. Ortak bir öncüsü (prepro-oreksin) olan iki oreksin (oreksin A ve oreksin B), 1998'de tanımlanmıştır (76). Oreksinin uyanıklığı, dikkati, besin tüketimini ve ödülle ilgili davranışları düzenlediği bilinmektedir. Oreksin A'nın daha belirgin bir oreksijenik etki gösterdiği kaydedilmiştir (71). Obezitede iştahı azaltmak için oreksin A (OXA) antagonistlerinin potansiyel kullanımı üzerine çalışmalar yapılmıştır. Sıçanlara oreksinin antagonisti verildiğinde, besin tüketiminin azaldığı ve tokluk hissinin arttığı gösterilmiştir (77).

İnsanlarda OXA'nın periferik enjeksiyonun, serum leptin düzeylerini düşürdüğü ve gastrik boşalmayı yavaşlattığı; ancak yeme davranışında önemli bir değişiklik oluşturmadığı gösterilmiştir (71, 77). Tablo 2.2'de iştah regülasyonunda yer alan en önemli merkezi peptitler gösterilmiştir (72).

Tablo 2.2. İştah regülasyonunda yer alan en önemli merkezi peptitler (72).

Peptit	Üretim Yeri	Yanıt oluşturulan hormon	Etki
AgRP/NPY	Medial arkuat nükleus	↓ leptin ↓ PYY ₃₋₃₆ ↓ insülin ↑ ghrelin	Yemek yemeyi uyarır
POMC/CART	Medial arkuat nükleus	↑ leptin ↑ PYY ₃₋₃₆ ↑ serotonin ↑ insülin, glukoz ↓ ghrelin	Yemek yemeyi önler
MCH	Lateral hipotalamus	↓ leptin	Yemek yemeyi uyarır
Oreksin	Lateral hipotalamus	↓ leptin	Yemek yemeyi uyarır

2.6.2. Monoaminerjik Sistem

Monoamin nörotransmitterler, karbon-karbon zinciriyle bir amino grubunun bir aromatik halkaya bağlandığı nörotransmitterlerdir. En yaygın monoamin nörotransmitterler dopamin, norepinefrin, serotonin ve histamindir. Bu monoaminerjik nörotransmitterlerin ödül yolağı ve besin tüketimini düzenleyebilme potansiyeli olduğu gösterilmiştir (78). Monoaminerjik nörotransmitterler, tokluk mekanizmalarını ve yeme davranışlarını kontrol etmek için diğer tokluk hormonları ve nöropeptitler ile etkileşime girmektedirler (33). Dorsal raphe nükleusta üretilen serotoninin iştah ve besin alımını azaltarak; enerji harcamasını artırarak vücut ağırlığının regülasyonunda

yer aldığı bilinmektedir. Bu özelliklere dayanarak fenfluramin ve dexfenfluramin gibi serotonin agonistleri antiobezite ajanları olarak geliştirilmiştir. Serotonin ve norepinefrin kombinasyonu olan sibutraminin insanlarda obezitenin tedavisinde etkili olabildiği önerilmiş; insanlarda bir yıl sibutramin tedavisi ile vücut ağırlığında % 15 oranında azalmanın sağlandığı gösterilmiştir (33). Norepinefrin dorsal vagal komplekste sentezlenmektedir. Ekzojen norepinefrin, infüzyon bölgesine ve reseptörlerine bağlı olarak besin alımını arttırabilir veya azaltabilir (α_2 -adrenoseptörler: besin alımını teşvik etmekte ve α_1 -adrenoseptörleri besin alımını önlemektelerdir) (79). Ob/ob leptin eksikliği olan farelerinin PVN'larında norepinefrin düzeylerinin yüksek bulunması, leptinin norepinefrin salınımını baskılayabileceğini göstermektedir (39, 80). Dopamin besin alımını farklı beyin bölgelerinde farklı reseptörler ile etkilemektedir. Dopamin sinyalleri, ARC'de ve LHA'da besin alımını bastırmakta ve VMH'de uyarmaktadır. Ayrıca mezolimbik yollarda, D5 reseptörlerine bağlanarak lezzetli yiyecekler tüketmenin “ödüllendirici” yönlerini güçlendirmektedir (81, 82).

2.6.3. Endocannabinoid Sistem

Endocannabinoid sistemi (ECS) cannabinoid reseptörlerine bağlanan endojen lipid bazlı nörotransmitterlerden oluşan bir biyolojik sistemdir. Endocannabinoid sistem, besin tüketimi ve iştah dahil olmak üzere, doğurganlık, ağrı, ruh hali, hafıza ve bağımlılık gibi çeşitli fizyolojik ve bilişsel süreçlerin düzenlenmesinde rol oynamaktadır (83). Bu nörotransmitterler merkezi sinir sistemi ve perifer dokular arasında metabolik bilgilerin taşıyıcısı olarak bilinmektedirler ve çeşitli oreksijenik ve anoreksijenik medyatörlerin ekspresyonunu ve/veya etkisini düzenleyerek beslenme davranışının düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadırlar (84). Beyinde anandamid ve 2-arachidonil gliserol isimli iki ana endocannabinoid bulunmaktadır. Bu endocannabinoidler santral ve periferik sinir sistemindeki iki cannabinoid reseptörüne (CB1 ve CB2) bağlanarak fizyolojik etkilerini göstermektedirler (85). Endocannabinoidler, beyaz adipoz dokuda, hipotalamusta ve beyin sapında CB1 reseptörlerine bağlanarak lipogenezi, iştahı ve vücut ağırlık kazanımını arttırırken, insülin direncini azaltmaktadırlar. CB reseptörlerinin bloke edilmesi ise besin alımını azaltmaktadır. Endocannabinoid sistemin hiperaktivitesi, obezite ve metabolik

sendromun gelişmesine neden olmaktadır. Ayrıca, mezolimbik sistemin ödül merkezinde (nucleus accumbens), endocannabinoidler opioid sistemi ve dopaminerjik sinyalleri güçlendirerek lezzetli besin tüketimine yönelik motivasyonu arttırmaktadırlar (84).

2.7. Besin Alımında Hedonik Düzenleme

Besin alımının homeostatik yolların yanında hedonik yollarla da düzenlendiği bilinmektedir. Homeostatik yollar, daha önce ifade edildiği gibi, vücut enerji dengesini sağlayan fizyolojik süreçler üzerinden gerçekleşmektedir. Besin ödül yolağı olarak da bilinen hedonik yollar ise, fizyolojik gereksinimlerden bağımsız olarak, besinin sadece lezzet verici ve ödüllendirici özellikleri nedeniyle tüketilmesidir (86).

Lezzetli besinler, özellikle tatlı ve tuzlu yiyecekler, yemek yemeyi acı veya ekşi olan yiyeceklerden daha çok teşvik etmektedir. Besinlerin hoş ve cazip görüntüsü, kokusu, tadı ve rengi gibi organoleptik özellikleri vücudun tokluk sinyallerini göz ardı ederek yemek yemeyi tokluk zamanlarında bile teşvik etmektedirler (87). Endocannabinoid sistem, mezolimbik (dopamin) ve endojen opioid sistemlerin etkileşimi, besin-ödül yolağının kontrolünde önemli rol oynamaktadır (88).

Besin alımının homeostatik yolları genel olarak arka beyinde ve hipotalamusta kontrol edilirken; hedonik yollar CNS ödül bölgelerinde kontrol edilmektedir. Tablo 2.3'de bazı peptitlerin besin alımını düzenlediği yollar, etki bölgeleri ve besin alımına etkileri özetlenmiştir (86). Yapılan teorik sınıflandırmaya karşın, çeşitli tokluk peptitlerinin reseptörleri ve periferik sinyaller (örn. leptin) beyin ödül merkezlerinde bulunduğundan, bu iki sistem arasındaki anatomik ve fonksiyonel ayrım oldukça belirsizdir ve bu düzenleyici mekanizmalar arasındaki etkileşimin besin tüketim kontrolüne etkisi tam olarak anlaşılamamıştır (87).

Tablo 2.3. Bazı peptitlerin besin alımını düzenlediği yollar (86).

Peptitler	Düzenlediği yollar	Etki bölgeleri	Besin alımına etkileri
Leptin	Homeostatik-Hedonik	ARC,VTA	Baskılayıcı
Ghrelin	Homeostatik-Hedonik	ARC,VTA	Uyarıcı
α-MSH	Homeostatik	PVN	Baskılayıcı
AgRP	Homeostatik	PVN	Uyarıcı
NPY	Homeostatik	Birden çok bölge	Uyarıcı
Oreksin	Hedonik	VTA	Uyarıcı

Arkuat nükleus (ARC), Paraventriküler nükleus (PVN), Ventral tegmental alan (VTA)

2.8. Besinler/Besin Öğeleri ve İştah Regülasyonu

Diyetin besin çeşitliliği ile tüketilen besinlerin enerji yoğunluğu, makro/mikro besin ögesi ve diğer bileşen kompozisyonu, hacimleri ve fiziksel özellikleri (tat, koku, doku ve görünüme) besin alımını etkilemektedir. Özellikle, makro ve mikro besin öğeleri ile bazı biyoaktif besin bileşenlerinin (polifenoller, kapsaisin vb. gibi) iştah ve besin alımının kontrolünde önemli etkiler oluşturabildiği bilinmektedir. En güçlü tokluk hissi oluşturan makro besin ögesinin proteinler olduğu, bunu sırasıyla karbonhidrat ve yağların izlediği iyi bilinmektedir (18). Proteinden zengin diyetlerin tokluk hissini oluşturanın yanında, kısa sürede vücut ağırlığı kaybında ve vücut bileşiminin geliştirilmesinde etkili olduğu da gösterilmiştir. Bu noktada, proteinlerin sindirilebilirliği, aminoasit kompozisyonu, biyoaktif peptit içerme durumu/oranı veya protein-olmayan biyoaktif bileşiklerle konjugasyonu gibi özelliklerine bağlı olarak tokluk hissi oluşturma, besin alımı, vücut ağırlığı ve vücut bileşimi üzerindeki etkileri değişiklik gösterebilmektedir (89). Farklı protein kaynaklarının farklı şekilde tokluk etkileri oluşturduğu da gösterilmiştir (18).

Diyet proteinlerine karşı oluşturulan gastrointestinal yanıtlar, indirekt olarak nöral yoldan (esas olarak vagus siniri yoluyla) ve direkt olarak da hormonal yoldan beyne ulaşmakta ve kısa süreli tokluk sağlanmaktadır. Periferik düzeyde, diyet proteinleri kolesistokinin, glukagon benzeri peptit-1 ve peptit YY gibi anoreksijenik

bağırsak hormonlarının salınımını indüklemektedirler (90). Whey proteini kazeine göre, kolesistokinin ve glukagon benzeri peptit-1 gibi hormonların daha fazla salgılanmasına neden olmaktadır (91, 92). Ayrıca, kan dolaşımındaki lösin düzeyinin besin alımını etkileyebileceğine dair bazı kanıtlar da bulunmaktadır. Bazı nöropeptitlerin öncüsü olan lösin, merkezi mekanizmalar yolu ile proteinin neden olduğu tokluğu düzenlemektedir. Yüksek proteinli diyetler, soliter sistemin nükleuslarında ve ARC'de melanokortin nöronlarında noradrenerjik/adrenerjik nöronal yolun aktivasyonuna da yol açmaktadır (90). Diyet karbonhidratları serum glukoz düzeylerini belirleyerek, açlık-tokluk hissi üzerinde etkili olmaktadır. Diyet karbonhidratlarından elde edilen glukozun tokluk ve besin alımını düzenlemesindeki önemi glukostatik teoriye dayanmaktadır (93). Hızlı sindirilebilir ve yüksek glisemik indeksli karbonhidratların alımından sonra kan glukoz düzeyindeki hızlı artış, kısa süreli tokluk hissi sağlayabilmektedir; ancak yavaş sindirilen ve düşük glisemik indeksli karbonhidratların tüketimi, uzun vadede doyumunu sürdürmede daha etkili olmaktadır (94). Karbonhidratların GLP-1 ve ghrelin gibi gastrointestinal hormonlarının düzeylerini etkileyerek de açlık ve tokluk üzerinde etkili olabileceği gösterilmiştir. Yağ içeriği zengin besinlerle karşılaştırıldığında, karbonhidrattan zengin besinlerin tüketiminden sonra serum ghrelin düzeyinde daha büyük bir düşüş görülmektedir (95). Diyet yağlarının doyum özellikleri yağ asitlerinin zincir uzunluklarına ve doymamışlık derecelerine bağlı olarak değişebilmektedir. Diyetle yüksek PUFA alımının, doymuş yağ asitleri (SFA) ve tekli doymamış yağ asitleri (MUFA) ile karşılaştırıldığında, enerji ve toplam yağ alımını baskıladığı gösterilmiştir (96, 97). Hayvan ve insan çalışmalarında, uzun zincirli trigliseritlere (LCT) kıyasla, orta zincirli trigliseritlerin (MCT) doyum üzerinde daha etkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, sadece zincir uzunluğu 10'dan daha büyük olan yağ asitlerinin CCK'yı serbest bırakmada daha etkili olduğuna dair kanıtlar da bulunmaktadır (98, 99).

Vitamin ve/veya mineral desteğinin de iştah kontrolünde önemli olabileceği önerilmiştir (18). Bir çalışmada, ağırlık kaybı programıyla birlikte multivitamin desteği alan obez kadınlarda plasebo ile karşılaştırıldığında, iştah parametreleri olumlu şekilde değişmiştir (100). Mineraller arasında kalsiyum iştah kontrolünde en etkili olabilen mineral olarak bilinmektedir. Obez kişilerde, on iki hafta süreyle hipokalorik

bir diyet programıyla birlikte 1400 mg/gün kalsiyum alanlarda, 700 mg/g kalsiyum alanlara göre, plazma PYY konsantrasyonunda önemli artış gösterilmiştir (101) Bazı besin ögesi olmayan besin bileşenleri (posalar, kapsaisin, kafein, prebiyotikler ve polifenoller gibi) de bağırsak hormonlarını düzenleyerek, karaciğer ve yağ dokusunda gen ekspresyonunu değiştirerek, iştah kontrolünde rol oynamaktadırlar (11, 18).

Bazı besin bileşenlerinin gastrointestinal mikrobiyotayı etkileyerek, iştah ve besin alımı üzerinde etkili olabileceği önerilmiştir (12, 102). Bağırsak mikroorganizmaları fermantasyon yoluyla besin ögelerini kısa zincirli yağ asitleri, γ -aminobütirik asit (GABA), serotonin ve diğer nörotransmitterler gibi metabolitlere dönüştürebilmektedirler. Bu metabolitler enteroendokrin hücrelerin reseptörlerini uyarak, peptit YY, kolesistokinin ve glukagon benzeri peptit-1 gibi bağırsak hormonların üretimini artırabilmektedirler. Bu bağırsak hormonları, vagus siniri veya doğrudan kan dolaşımı yoluyla, beyinde iştah ve enerji dengesini düzenleyen merkezleri uyarmaktadırlar. Bağırsak mikroorganizmaları ayrıca safra asitleri ve konjugatlarını kullanarak da bazı reseptörleri (farnesoid X reseptörü ve Takeda G-protein-coupled reseptör 5) uyarmakta ve enteroendokrin hücrelerden GLP-1 sekresyonunu arttırmaktadırlar. Ayrıca bu metabolitler (kısa zincirli yağ asitleri ve diğer nörotransmitterler) yağ dokusundan leptin üretimini arttırmakta ve midede ghrelin üretimini azaltmaktadırlar (103). Bu nedenle, son zamanlarda prebiyotikler ve probiyotiklerin bağırsak mikrobiyotasında yaptıkları değişikliklere bağlı olarak, açlık-tokluk hissi ile iştah kontrolünde ve vücut ağırlığının düzenlemesindeki olası rolleri ile dikkat çekmektedir (11, 103).

2.9. Prebiyotikler

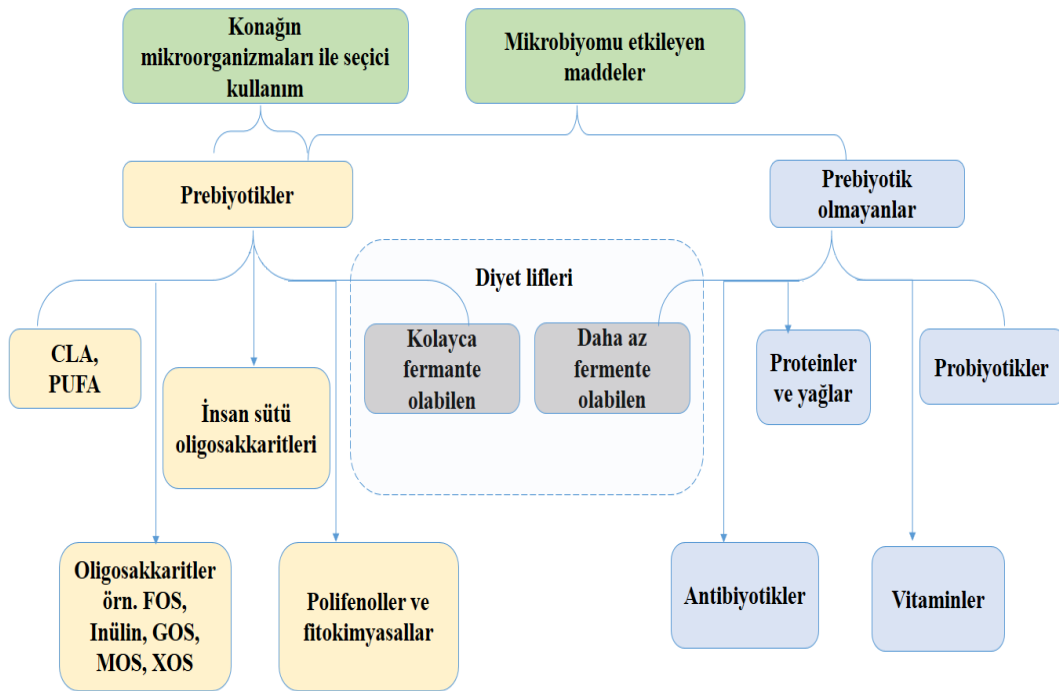
2.9.1. Prebiyotiklerin Tanımı, Kullanım Alanları

Prebiyotik tanımı ilk kez 1995 yılında Gibson ve Roberfroid tarafından yapılmış; temel olarak sindirilmeyen bileşikler olduğu ve yararlı mikroorganizmaları etkileyerek yararlı etkiler oluşturduğu vurgulanmıştır (104) . Zaman içinde bu tanım farklı kurumlar tarafından güncellenmiştir. En son 2017 yılında, Uluslararası Probiyotik ve Prebiyotik Bilimsel Derneği (ISAPP- *International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics*) tarafından prebiyotikler, konağın bağırsak

mikrobiyotasındaki mikroorganizmalar tarafından seçici olarak kullanılan ve sağlık üzerine yararlı etkileri olan substratlar olarak tanımlanmıştır (106).

Prebiyotiklerin yeni tanımına göre sindirilmeyen karbonhidratlar ile birlikte polifenoller, çoklu doymamış yağ asitleri ve konjuge yağ asitleri gibi bazı besin ögesi bileşenleri de konağın mikrobiyotası tarafından seçici olarak kullanıldıkları ve sağlığı etkiledikleri için güncellenmiş tanıma uyabilirler (Şekil 2.4.) (105). Ancak, ortaya çıkan bu yeni adayların prebiyotik sınıflamasında yerini koruyabilmesi için sağlık yararlarını gösteren daha fazla çalışmaya gereksinim vardır (105).

Prebiyotikler ve diyet lifleri birçok özelliği paylaşırsa da aynı değildirler. Her ikisi gastrointestinal sistemde sindirilemez ancak prebiyotikler kolonda seçici olarak fermente edilirken, diyet lifleri çeşitli kolon bakteriler tarafından fermente edilir veya hiç fermente edilmeyebilir (106).



Şekil 2.4. ISAPP'nin önerilen tanımı ile prebiyotiklerin sınıflanması (105).

Bir besin bileşenin prebiyotik olarak sınıflandırılabilmesi için bazı kriterlere sahip olması gerekmektedir. Bunlar;

- Mide asidine, bağırsaktaki diğer hidroliz enzimlerine ve safra tuzlarına karşı dirençli olmalıdır,
- Üst gastrointestinal sistemde hidroliz ve absorbe olmamalıdır,
- Kolonda bulunan bazı bakteriler tarafından fermente edilebilmelidir,
- Yararlı mikroorganizmaların metabolizmasını arttırabilmelidir (104).

Bu kriterleri karşılayan karbonhidrat yapılar; galaktooligosakkaritler, polidekstroz, laktuloz, inülin, oligosakkaritler, fruktooligosakkaritler, soya-oligosakkaritleri, laktitol, maltitol, sorbitol, mannitol ve ksilitol gibi şeker alkollerini ile dirençli nişastadır. Bazı prebiyotikler ve özellikleri Tablo 2.4.'te verilmiştir.

Tablo 2.4. Prebiyotiklerin moleküler yapısı, önerilen alım miktarları ve diğer özellikleri *(107-111).

Prebiyotikler	Moleküler Yapısı	Bazı Özellikleri	Önerilen Alım Miktarları (g/gün)
Frukto-oligosakkaritler (FOS)	(Fr)n-Gu	• Glu[β Fru (2-1)] n, Fru[β Fru (2-1)] n • Polimerizasyon derecesi (n) 2-8 ve ortalama 4'tür. • Buğday, soğan, muz, hindiba ve sarımsak gibi bitki türünde bulunur. • İnülinin endoinülinaz enzimi tarafından hidrolizi ile elde edilir. • Bisküvi, içecek, yoğurt kahvaltılık gevrek ve tatlandırıcı olarak birçok besine eklenirler.	2-12
Galakto-oligosakkaritler (GOS)	(Ga)n-Gu	• α-D-Glu (1-4) [β-D-Gal (1-6)] n • Polimerizasyon derecesi (n) 2-8 ve ortalama 4'tür. • İnsan sütünde, inek sütünde ve yoğurtta bulunur. • Hidrolitik enzim aktivitesine sahip olan β-galaktosidaz enziminin aktivitesiyle laktozdan üretilir. • Süt ürünlerinin tatlılığını artırır ve laktoz intoleranslı olan bireyler için laktoz konsantrasyonunu düşürür. • Kolonda seçici olarak <i>Bifidobacteria</i> ve <i>Lactobacillus</i>'lerin sayısını artırır.	2-3
İzomalto-oligosakkaritler	(Gu)n	• α (1-4) ve α (1-6) glukozidik bağlarla bağlı glukoz monomerlerinden oluşur. • Polimerizasyon derecesi 2-6 arasındadır. • Sukroz, maltoz, nisasta ve dekstran gibi karbohidratlar kullanılarak farklı metotlarla üretilmektedir. • Nişasta, buğday, arpa, mısır, pirinç, patates vb. bitkilerde bulunur.	10-20

*:Ga=Galaktoz; Gu=Glukoz; Fr=Fruktoz; Xy=Ksilo

Tablo 2.4. (Devam) Prebiyotiklerin moleküler yapısı, önerilen alım miktarları ve diğer özellikleri.*

Prebiyotikler	Moleküler Yapısı	Bazı Özellikleri	Önerilen Alım Miktarları (g/gün)
İnülin	(Fr) _n -Gu	• Glu-[β-Fru (2-1)]_n • Polimerizasyon derecesi 3-60; ve ortalama 10-12'dir. • Meyveler ve sebzelerde doğal olarak bulunur (soğan, muz, sarımsak, pırasada vb.). • Hindiba kökü ve Agave tequilana'dan ekstrakte edilir. • Orta asitlikte stabildir, ürüne kalıcı bir tat vermediğinden ve renginde bir değişime neden olmadığından fermente süt ürünlerinin üretiminde kullanılır. • Spesifik ayırma teknolojileri uygulayarak uzun zincirli bir inülin üretilir (inülin HP: polimerizasyon derecesi 10-60; ve ortalama 25'dir). • İnülinin inülinaz enzimi ile hidroliz edilerek oligofruktoz üretilir (oligofruktoz: polimerizasyon derecesi 2-8 ve ortalama 4'tür).	Avrupa diyeti: 2-12 Belçika: 5-8 İspanya: 7-12
Ksilo-oligosakkaritler	(Xy) _n	• β (1-4) bağlı ksiloz moleküllerinin zincirleridir ve özellikle ksilobioz, ksilotrioz ve ksilotetraozdan oluşur. • Bambu filizleri, meyveler, sebzeler, süt ve balda bulunur. • Ksılanın enzimatik hidrolizi, doğal lignoselülozik materyallerden enzimatik uygulamalarla, mineral asitlerin seyreltilmiş çözeltileri, su veya buharla ksılanın hidrolitik bozunmasıyla oluşur.	0.7
Laktuloz	Ga-Fr	• 4-O-β-D-Gal-D-Fru formunda bulunan sentetik bir disakkarittir. • Laktuloz, ince bağırsaklarda emilmediğinden ya da sindirilmediğinden laksatif olarak kullanılır. • Çok fazla kullanım alanına sahip değildir	8-20, Bebek mamalarında:% 0.5

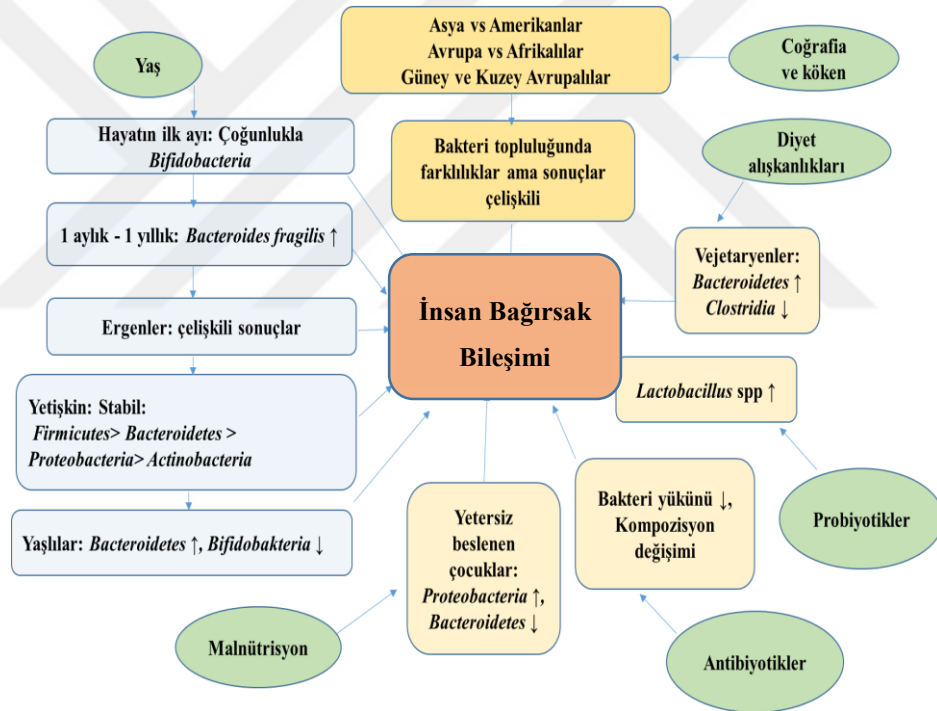
*:Ga=Galaktoz; Gu=Glukoz; Fr=Fruktoz; Xy=Ksiloz

Tablo 2.4. (Devam) Prebiyotiklerin moleküler yapısı, önerilen alım miktarları ve diğer özellikleri.*

Prebiyotikler	Moleküler Yapısı	Bazı Özellikleri	Önerilen Alım Miktarları (g/gün)
Polidekstroz	(Gu) _n	• (α ve β) bağlı (1-2), (1-3), (1-4) ve (1-6) glukozidik bağların tüm olası kombinasyonlarını içerir, ancak 1-6 (hem α hem de β) baskındır. • Polimerizasyon derecesi 2 ila 120 arasında değişir ve ortalama 12 olan yüksek ölçüde dallanmış, rastgele bağlı bir glukoz polimeridir.	4-12
Soya-oligosakkaritleri	(Ga) _n -Gu-Fr	• Rafinoz ve stakiyozdan oluşan soyada bulunan oligosakkaritlerdir.	2-4
Dirençli nişasta	(Gu) _n	• α -(1-4) D-Glukan birimlerinin doğrusal parçalarından oluşmaktadır. • Amilaz ve pullulanaz enzimleri ile hidrolize direnç gösteren nişastadır. • Tohumlarda, tahıl tanelerinde ve pişirilip soğutulmuş nişastalı besinlerde doğal olarak oluşmaktadır.	

*:Ga=Galaktoz; Gu=Glukoz; Fr=Fruktoz; Xy=Ksiloz

Bağırsaklar, özellikle de kolon, büyük bir mikrobiyal topluluğu içermektedir. Bir yetişkinin kolon mikrobiyotasında yüzlerce çeşit türden, 40 trilyondan fazla bakterinin bulunduğu tahmin edilmektedir. Bu bakteriler filum bazında ele alındığında, kolonda bulunanların *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Actinobacteria* ve *Fusobacteria* olduğu; bu filumlar arasında mikrobiyotada en baskın olanların mikrobiyotanın yaklaşık %90'nını oluşturan *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* olduğu bilinmektedir (104). İnsan bağırsak ekosisteminin bileşimi, bazı fizyolojik (örn. yaş, genetik ve köken, çevre, beslenme durumu, diyet alışkanlıkları) faktörlerden veya antibiyotik ve probiyotik kullanımı gibi fizyolojik olmayan etmenlerden etkilenmektedir. Bu faktörler ve yarattıkları bazı değişiklikler Şekil 2.5.'de gösterilmiştir (112).



Şekil 2.5. İnsan bağırsak mikrobiyota bileşimini belirleyen etmenler (112).

Sindirilmeden kolona ulaşan prebiyotikler, kolonda bulunan bakteriler tarafından fermentasyona uğrayarak hidrojen, metan, karbon dioksit, kısa zincirli yağ asitleri (asetat, propiyonat ve bütirat) ve laktat üretmektedir; bu yüzden bağırsağın pH'sını düşürerek ve bağırsakta *Bifidobakterium* ve *Laktobacillus* gibi yararlı

bakterilerin sayısını ve/veya aktivitesini arttırarak konağın sağlığı üzerine yararlı etkiler gösterebilmektedirler (113).

Günde 20-30 g üzeri prebiyotik alımlarda abdominal distansiyon, kramp, gaz ve şişkinlik gibi gastrointestinal semptomları görülebilmektedir (114). Prebiyotiklerin önerilen günlük kullanım miktarları prebiyotiğin türü ile tüketicinin yaşı ve fizyolojik durumlarına göre değişebilmektedir (112). Bazı prebiyotiklerin önerilen alım miktarları daha önce verilmiştir (Bkz Tablo 2.4.). Gastrointestinal rahatsızlıkları fermente olabilen karbonhidratların polimerizasyon derecesi ile orantılıdır. Daha uzun zincirli inülin tipi fruktanlar genellikle daha az fermentasyon nedeniyle daha iyi tolere edilmektedirler (115).

2.9.2. Prebiyotiklerin Sağlık Üzerine Etkisi

Prebiyotiklerin sağlık üzerine etkileri farklı mekanizmalarla gerçekleşmektedir. Prebiyotiklerin fermentasyon sürecinde kısa zincirli yağ asitleri (asetat, propiyonat ve bütirat) üretilir. Asetat vücudun enerji kaynaklarından sayılır, iskelet kası, kalp ve beyin tarafından kullanılır ve karaciğerde yağ asidi sentezini baskılamaktadır (116). Probiyonat, normal kript hücrelerinin çoğalmasını uyarır, HT-29 adenokarsinom hücre kültüründe antiproliferatif etkide bulunur ve kolesterol sentezini azaltır (116). Bütirat ise kolonositlerin enerji kaynağı sayılır, kolonositlerin proliferasyonunu ve farklılaşmasını düzenler, histon asetilasyonu ve DNA metilasyonu ile gen ekspresyonu değiştirerek özellikle epitel proliferasyon ve farklılaşması ve apoptotik süreç üzerinde etkili olur. Bu nedenle, kolit ve kolon kanseri ile ilişkili bulunmaktadır (117). Bütirat kolon hücrelerinde glutatyon-S-transferazı ve katalazı upregüle eder, hücrel detoksifikasyonu güçlendirir, kanserli hücrelerde DNA onarım mekanizmalarını baskılar. Bütirat ayrıca kolesterol sentezini azaltır (107). Kısa zincirli yağ asitlerin bağırsak ilişkili lenfoid dokularda (GALT) ve periferel kanda lenfosit ve/veya lökosit sayısının arttırabilmesi ve bağırsak ile ilişkili lenfoid dokudan IgA'nın sekresyonunu arttırarak intrainflamatuar makrofajların fagositik fonksiyonunu uyarabilmesi ile immünolojik fonksiyonlar üzerindeki yararlı etkileri de kanıtlanmıştır (118). Ayrıca kısa zincirli yağ asitleri kalsiyum, magnezyum ve demir iyonları gibi minerallerin çözünürlüğünü ve emilimini arttırabilmektedir. Bu kısa zincirli yağ asitlerin gastrointestinal sistemde PPY, OXM, CCK ve GLP-1 gibi bazı

tokluk hormonların salınımını düzenleyerek iştah üzerinde de etkili olabileceği önerilmiştir (105, 118, 119).

Klinik çalışmalarda prebiyotiklerin obezite, tip 2 diyabet, metabolik sendrom, dislipidemi, inflamasyon, enfeksiyonlar, alerji, inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD), irritabl bağırsak sendromu (IBS), seyahat ishali, konstipasyon, kemik, cilt ve ürogenital sağlığında yararlı etkileri gösterilmiştir (107-109, 118). Bazı prebiyotik türlerinin insan sağlığı üzerine faydaları Tablo 2.5.'de özetlenmiştir (105).

Tablo 2.5. Prebiyotiklerin insan sağlığı üzerine faydaları (105).

Sağlık üzerine faydaları	Prebiyotikler
Metabolik sağlık: obezite; 2 tip diyabet; metabolik sendrom; dislipidemi; inflamasyon	İnülin, GOS, FOS
Tokluk	FOS
Bağırsakta nörokimyasal üreten bakterilerin uyarılması	GOS
Kalsiyum ve diğer minerallerin daha iyi emilimi, kemik sağlığı	İnülin, FOS
Alerji	FOS, GOS
IBD	İnülin, Lactulose
Ürogenital sağlık;	GOS
Bebeklerde bağırsak alışkanlığı ve genel bağırsak sağlığı	GOS, FOS,
Enfeksiyonlar ve aşı tepkisi	FOS, GOS, PDX
IBS	GOS
Seyahat ishali	GOS
Konstipasyon	İnülin
Yaşlı bireylerde immün fonksiyon	GOS
Cilt sağlığı	GOS

2.9.3. Prebiyotiklerin Besin Alımı ve İştah Üzerine Etkisi

Prebiyotiklerin kolonda fermentasyonu sonucu açığa çıkan kısa zincirli yağ asitleri, kolonositlerde serbest yağ asit reseptörlerine (FFAR3 ve FFAR2 veya diğer isimleri ile GPR41 ve GPR43) ligand olarak, enerji alımı ve harcamasını etkileyen gastrointestinal hormonların (PPY, OXM, CCK ve GLP-1) yapımına neden olmaktadır (15). Bu bağırsak hormonları, NPY gibi nöropeptitlerin sekresyonunu,

gastrik motiliteyi ve insülin duyarlılığını değiştirerek doyumunu artırabilmekte ve besin tüketimini azaltabilmektedirler (120, 121). Kısa zincirli yağ asitleri ayrıca bağırsaktaki L-hücrelerinin farklılaşmasını arttırarak endojen GLP-1 üretiminin artmasına ve serum ghrelin konsantrasyonunun azalmasına neden olabilirler (15).

Prebiyotik tüketiminin serumda kısa zincirli yağ asitlerinin artmasına neden olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (122-125). Tarini ve arkadaşlarının (126) çalışmasında 24 g inülin eklenmiş mısır şurubunun tüketiminden 30 dakika sonra plazma GLP-1 konsantrasyonu ile 4 ve 6 saat sonra asetat, propiyonat ve bütirat miktarının arttığı; 4,5 ve 6 saatten sonra ghrelin düzeylerinin azaldığı görülmüştür.

Tokluk ve besin alımı üzerine prebiyotiklerin etkisi, kısa süreli (1-2 gün) ve uzun süreli (7 günden fazla süren) çalışmalarda yemekte *ad libitum* tüketilen besin miktarı ve alınan enerji miktarı, gün boyu alınan enerji miktarı ve/veya subjektif açlık-tokluk hislerinin ölçümü ile değerlendirilmiştir. Araştırmalarda kullanılan prebiyotiklerin türüne ve çalışma süresine bağlı olarak farklı sonuçlar elde edilmiştir (14-16, 127). Tablo 2.6. ve 2.7.'de prebiyotiklerin iştah ve vücut ağırlığı üzerine etkilerini araştıran bazı kısa süreli ve uzun süreli çalışmaların özeti verilmiştir.

Kısa süreli çalışmaların bir kısmında prebiyotiklerin *ad libitum* yemeğinden enerji alımını azalttığı gösterilirken (128-130); bir kısmında bu etki gösterilmemiştir (Tablo 2.6.) (131-133). Aynı şekilde kısa dönemde bazı çalışmalarda prebiyotiklerin iştah parametreleri üzerinde olumlu etkileri (129, 134) rapor edilmiştir ancak prebiyotiklerin açlık-tokluk hisleri üzerine etkisi saptanmayan çalışmaların sayısı daha fazladır (128, 131-133) (Tablo 2.6.).

Müdahale süresi 2 haftadan fazla olan çalışmalarda prebiyotik tüketimi günlük enerji alımını ve açlık skorlarını azaltmış; tokluk skorlarını arttırmıştır (122, 135, 136) (Tablo 2.7.). Bu etkiler serumda postprandiyal kısa zincirli yağ asitleri, PYY ve GLP-1 konsantrasyonlarının artması ve postprandiyal plazma glukoz düzeyini azalması ile ilişkilendirilmiştir (122, 137, 138). Bir meta-analizin sonuçlarına göre en az 2 hafta prebiyotik kullanan sağlıklı bireylerde kontrol grubuna kıyasla subjektif tokluk skorlarının daha yüksek olduğu görülmüştür (14).

Tablo 2.6. Diyetle prebiyotik eklenmesinin iştah üzerine etkilerini araştıran kısa süreli klinik çalışmaların özetı.

Çalışma	Katılımcılar	Test edilen maddeler	İştah üzerine etkileri
Archer ve ark. (128)	33 sağlıklı yetişkin erkek	-Tam yağlı bökrek (kontrol), -İnulin HP içeren bökrek (24 g), -Lupin ekirdek lifi içeren bökrek (24 g)	-İnulin grubunda 24 saatlik enerji alımı azalmıştır. - İştah skorları üzerinde önemli bir etki görölmemiştir.
Perrigue ve ark. (129)	Sağlıklı, yetişkin 18 erkek ve 20 kadın	-Düşük enerji içeren yoğurt (kontrol 1), -Yüksek enerji içeren yoğurt (kontrol 2), -Portakal suyu (kontrol 3), -Hiç bir müdahale yok (kontrol 4) -Düşük enerji içeren yoğurt + 6 g inulin tipi fruktan -Yüksek enerji içeren yoğurt+ 6 g inulin tipi fruktan	-Düşük enerji içeren yoğurt+inulin grubunun daha fazla doyurucu etkisi görölmüştür.

Tablo 2.6. (Devam) Diyetle prebiyotik eklenmesinin iştah üzerine etkilerini araştıran kısa süreli klinik çalışmaların özetı.

Çalışma	Katılımcılar	Test edilen maddeler	İştah üzerine etkileri
Rocha ve ark. (131)	15 sağlıklı yetişkin	-7.4 g frukto-oligosakkaritler -0 g frukto-oligosakkaritler (kontrol)	-Prebiyotikler glisemik cevabı, tokluk skorları ve enerji alımı üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir.
Peters ve ark. (132)	21 sağlıklı yetişkin birey	-2×(0.3 g β-glukan, kontrol), -2×(8 g oligo- fruktoz), -2×(8 g β-glukan), -2×(8 g β-glukan + 8 g oligo- fruktoz)	-İştah skorlarının eğri altı alanı ve <i>ad libitum</i> enerji alımı gruplar arasında farklılık göstermemiştir.
Hess ve ark. (133)	20 sağlıklı yetişkin	-0 g frukto-oligosakkaritler -2× 5 g frukto-oligosakkaritler -2× 8 g frukto-oligosakkaritler	-Prebiyotik tüketiminden 240 dakika sonra solunum testinde hidrojen miktarı artmıştır. -VAS iştah parametrelerinde herhangi bir değişiklik olmamıştır. -Öğle yemeğinde enerji alımında herhangi bir değişiklik olmamıştır. -Test günün geri kalanında yüksek doz prebiyotik alan kadınlarda enerji alımı azalmıştır.

Tablo 2.7. Diyetle prebiyotik eklenmesinin iştah üzerine etkilerini araştıran uzun süreli klinik çalışmaların özeti.

Çalışma	Tüketilen prebiyotikler ve çalışma süresi	Protokol tasarımı	Katılımcılar	Etkiler
Hume ve ark. (13)	-8 g/g oligofruktoz+inülin -8 g/g plasebo (maltodekstrin)	-16 hafta -kontrollü paralel çalışma	44 hafif şişman ve obez çocuk	Prebiyotik tüketimi: -tokluk hissini arttırmıştır ve yemek isteğini bastırmıştır, -11 ve 12 yaşlarındaki çocuklarda açık büfe kahvaltıda enerji alımını azaltmıştır, -açlık adiponektin ve ghrelin konsantrasyonlarını arttırmıştır, serum GLP-1 ve PYY düzeylerinde değişiklik göstermemiştir.
Cani ve ark. (122)	-2×(8 g/g oligofruktoz + inülin) -2 × (8 g/g maltodekstrin)	-2 hafta -Çift yönlü çapraz çalışma	10 sağlıklı yetişkin	-Prebiyotik alımı solunumda hidrojen miktarını 3 kat artmıştır. -Test günlerinde prebiyotik tüketiminden 10 dakika sonra serumda PYY ve GLP-1 miktarları yükselmiştir ve 180. dakikada tokluk hissi beyanı artmıştır.
Verhoef ve ark. (123)	-10 g/g oligofruktoz -16 g/g oligofruktoz -16 g/g plasebo (maltodekstrin)	-13 gün - Randomize çift-kör çapraz-çalışma	31 sağlıklı birey	-16 g oligofruktoz postprandiyal serum GLP-1 ve PYY eğri altı alanları arttırmıştır. İştah üzerine bir etkisi olmamıştır.

Tablo 2.7. (Devam) Diyetle prebiyotik eklenmesinin iştah üzerine etkilerini araştıran uzun süreli klinik çalışmaların özetı.

	Tüketilen prebiyotikler ve çalışma süresi	Protokol tasarımı	Katılımcılar	Etkiler
Parnel ve ark. (124)	-21 g/g oligofruktoz veya -21 g/g maltodekstrin	-12 hafta, - kontrollü paralel çalışma	48 hafif şışman ve obez birey	Oligofruktoz grubunda: - 24 saatlik enerji alımı, vücut ağırlığı, yağ kütleı ve postprandiyal plazma leptin ve ghrelin düzeyleri azalmıştır ve postprandiyal plazma PYY düzeyleri anlamlı olarak artmıştır. - Plazma glukoz ve insülin düzeyleri başlangıca göre son test gününde azalmıştır.
Piche ve ark. (125)	-3×(6.6g/g oligofruktoz) -3×(6.6 g/g sakkaroz)	-7 gün - çift yönlü çapraz çalışma	9 gastroözofageal reflü hastası	- Oligofruktoz desteğinin ardından postprandiyal plazma GLP-1 eğri altı alanı artmıştır, plazma PYY ve CCK düzeylerinde önemli değişiklikler görölmüştür.
Pol ve ark. (136)	-16 g/g oligofruktoz içeren granola barı - granola barı	-12 hafta -Paralel, üçlü-kör plasebo kontrollü çalışma	55 hafif şışman veya obez birey	-Enerji alımı, vücut ağırlığı ve vücut bileşiminde iki grup arası bir fark bulunmamıştır. -Oligofruktoz tüketen grupta müdahalenin son haftalarında iştahın daha düşük olduğu görölmüştür.

Tablo 2.7. (Devam) Diyetle prebiyotik eklenmesinin iştah üzerine etkilerini araştıran uzun süreli klinik çalışmaların özetı.

	Tüketilen prebiyotikler ve çalışma süresi	Protokol tasarımı	Katılımcılar	Etkiler
Morel ve ark. (139)	-6 g/g α -galakto-oligosakkarit -12 g/g α -galakto-oligosakkarit -18 g/g α -galakto-oligosakkarit -plasebo (glukoz şurubu)	-14 gün -çift kör randomize kontrollü çalışma	88 hafif şışman yetışkin	- α -galakto-oligosakkarit alımı iştah parametreleri üzerine etkili görölmüştür. -Yüksek doz prebiyotik tüketenlerde iştah ve besin tüketiminin daha çok azaldığı görölmüştür.
Heap ve ark. (140)	-6 g inülin içeren yoğurt -yoğurt	- 8 gün - Randomize ift kör kontrollü çapraz çalışma	19 sağılıklı kadın	İnülin alımı iştah parametrelerinden yiyecek isteğı ve yiyebileceğı miktar skorlarını azaltmıştır. <i>Ad libitum</i> besin tüketimi ve toplam günlük enerji alımı üzerine bir etki göstermemiştir.

2.10. Probiyotikler

2.10.1. Probiyotiklerin Tanımı, Kullanım Alanları

Uluslararası Probiyotik ve Prebiyotik Bilimsel Derneği 2014 yılında Gıda ve Tarım Örgütü'nün (FAO)/Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) probiyotik tanımını gözden geçirerek ve küçük bir değişiklik yapılarak revize etmiştir. Bu tanıma göre probiyotikler, yeterli miktarda verildiğinde konağa sağlık yönünden yarar sağlayan canlı mikroorganizmalardır (141). Başlıca probiyotik mikroorganizmaları *Lactobacillus* (*L. acidophilus acidophilus*, *L. casei*, *L. fermentum*, *L. gasseri*, *L. johnsonii*, *L. lactis*, *L. paracasei*, *L. plantarum*, *Lactobacillus reuteri*, *L. rhamnosus* ve *L. salivarius*), *Bifidobacterium* (*B. bifidum*, *B. breve*, *B. lactis* ve *B. longum*), *Streptococcus* (*S. thermophilus*) bakterileri ve probiyotik özelliği olan tek maya olarak bilinen *Saccharomyces boulardii*'dir. Tablo 2.8.'de, farmasötik ürünlerde ve besinlerde kullanılan başlıca probiyotik mikroorganizmalar verilmiştir (142). Probiyotikler sırayla cins, tür, alt tür ve suş alfanumerik gösterimi ile gösterilirler. Örneğin: *Bifidobacterium animalis lactis* DN-173 010: *Bifidobacterium* (cins), *animalis* (tür), *lactis* (alt tür), DN-173 010 (suş) veya *Lactobacillus casei* DN-114 001: *Lactobacillus* (cins), *casei* (tür), DN-114 001 (suş) (104).

Amerika Birleşik Devletleri'nde, tüketim amaçlı kullanılan mikroorganizmalar, Besin ve İlaç Dairesi (FDA, Food and Drug Administration) tarafından verilen "genel olarak güvenli kabul edilir" GRAS (Generally Regarded As Safe) beyanına sahip olmalıdırlar (143). Bu terime benzer olarak Avrupa'da, Avrupa Besin Güvenliği Otoritesi (EFSA, European Food Safety Authority), "güvenli varsayımı" (QPS: Qualified Presumption of Safety) terimini tanıtmıştır. QPS beyanı, güvenli kullanım öyküsü ve antibiyotiklere karşı kazanılmış direnç riskinin yokluğu dahil, bakteri desteklerinin güvenilirlik değerlendirmesinin bazı ek kriterlerini içerir (142).

Tablo 2.8. Farmasötik ürünlerde ve besinlerde kullanılan probiyotik mikroorganizmalar (118, 142).

<i>Lactobacillus</i>	<i>Bifidobacterium</i>	Diğer <i>Lactic Acid</i> Bakterileri	Diğer Mikroorganizmalar
<i>L. acidophilus</i> (f)*	<i>B. adolescentis</i> (f)	<i>Enterococcus faecium</i> (f)	<i>Bacillus clausii</i> (f)* <i>Escherichia coli</i>
<i>L. amylovorus</i> (b)*	<i>B. animalis</i> (f)* <i>B. bifidum</i> (f)	<i>Lactococcus lactis</i> (b)* <i>Streptococcus</i>	<i>Nissle 1917</i> (f) <i>Saccharomyces</i>
<i>L. casei</i> (f)(b)*	<i>B. breve</i> (b)	<i>thermophilus</i> (f)*	<i>cerevisiae</i>
<i>L. gasseri</i> (f)*	<i>B. infantis</i> (f)		(<i>boulardi</i>) (f)*
<i>L. helveticus</i> (f)*	<i>B. longum</i> (f)*		
<i>L. johnsonii</i> (b)*			
<i>L. pentosus</i> (b)*			
<i>L. plantarum</i> (b)*			
<i>L. reuteri</i> (f)*			
<i>L. rhamnosus</i> (f)(b)*			

(f): Çoğunlukla farmasötik ürünlerde kullanılır

(b): Çoğunlukla besinlere eklenir

* : QPS (güvenlilik varsayımı)

Bir bakteri suşunun probiyotik olarak kabul edilmesi için güvenli olması, insan sağlığı üzerine olumlu etkiler göstermesi, midede düşük pH'ya, safra tuzlarına ve sindirim enzimlerine karşı dirençli olması, genetik olarak stabil olması ve raf ömrü sonuna kadar ürün içerisinde canlı kalabilmesi gerekmektedir (144).

Dünya Gastroenterology Örgütü'nün (WGO, *World Gastroenterology Organisation*) Probiyotik ve Prebiyotikler rehberine göre bir probiyotik ürünün etiketinde gerekli açıklamalar bunlardır:

- Bilimsel nomenklatüre göre cins ve türün tanımlanması
- Suşun tayini
- Raf ömrü sonunda her suştan mevcut olan canlı bakteri sayısı
- Tavsiye edilen depolama koşulları
- Tavsiye edilen kullanım koşullardaki güvenlik durumu

- Görülmesi beklenen fizyolojik etkilerin net olarak açıklaması
- Beyan edilen fizyolojik etkinin görülmesi için tavsiye edilen doz
- Satış sonrası izlem için, iletişim bilgileri (105).

Probiyotik mikroorganizmaları geleneksel fermente bitkisel ürünleri, fermente süt ürünleri ve işlem görmüş bazı et ürünlerinde (yoğurt, kefir, ayran, turşu, tarhana, şalgam, şarap, bira, soya, zeytin, sucuk, pastırma, tütülenmiş et, kurutulmuş/tütülenmiş) bulunabilmekteler (145).

Probiyotikler konak lümeninde, mukus tabakası, epitel tabakası ve gastrointestinal ilişkili lenfoid doku (GALT) düzeylerinde dört ana mekanizma ile vücut sağlığında etkilerini göstermektedirler. Bu canlı mikroorganizmalar potansiyel patojenlerle rekabete girerek, bariyer fonksiyonunu iyileştirerek, immün sistemin modülasyonunu geliştirerek ve bazı nörotransmitterlerin üretimini arttırarak sağlık üzerine etkilerini göstermektedirler (146).

Probiyotiklerde genetik ve fizyolojik farklılıklar bulunduğundan dolayı aynı tür mikroorganizmanın spesifik bir suşunun gösterdiği sağlık etkileri diğer suşlarına genellenemez (104). Bazı suşlar, belirli nörolojik, immünolojik ve antimikrobiyal aktivitelerinden dolayı benzersiz özelliklere sahip olmaktadır. Ancak, bazı probiyotik aktivite mekanizmaları farklı suşlar, türler ve hatta cinsler arasında benzer olduğundan dolayı benzer şekilde işlev görebilirler. Örneğin, kısa zincirli yağ asidi üretimi, bağırsak geçişinin düzenlenmesi, mikrobiyota çevresinin normalleştirilmesi, enterositlerin yenilenmesi ve patojenlerin azalması gibi etkiler probiyotiklerin birçok cinsi tarafından sağlanan etkilerdir. Vitamin sentezi, bağırsak bariyer desteği, safra tuzu metabolizması, enzimatik aktivite, karsinojenlerin nötralizasyonu gibi etkiler spesifik olarak bazı probiyotik türlerine aitken; nörolojik, immünolojik, endokrinolojik ve özel biyoaktif maddelerin üretimi gibi etkileri bazı mikroorganizma suşlarına özgüdür. Bu yüzden probiyotiklerin sağlık etkileri mikroorganizmaların suşlarına özgü olarak değerlendirilmelidir (141).

Bir suşun sağlık üzerine gösterdiği etkileri aynı probiyotik türün diğer suşları göstermemekle beraber bir suşun spesifik bir dozda gösterdiği etkiler o suşun başka dozları ile gerçekleşmeyebilmektedir (141). Probiyotiklerin minimum etkin konsantrasyonları hakkında bilgiler hala yetersizdir. Probiyotik ürünlerde sağlık etkileri gösteren canlı bakteri sayısı, mikroorganizma suşuna bağlı olarak

değişebildiğinden dolayı kesin bir doz belirtmek yerine insanlarda yapılan çalışmaların sonuçlarına dayanarak sağlık üzerine etkin görünen dozlar önerilmektedir (104). Kanada ve İtalya minimum 10^9 kob/porsiyon canlı mikroorganizma içeren ticari ürünleri prebiyotik olarak kabul ederken (141), Türk Gıda Kodeksi Fermente Süt Ürünler Tebliğine göre, gıda endüstrisinde probiyotik ürünlerin her mililitre veya gramda en az 10^6 kob canlı mikroorganizma içermeleri gerekmektedir (147).

2.10.2. Probiyotiklerin Sağlık Üzerine Etkisi

Probiyotiklerin gerçek etki mekanizması tam olarak açıklanamamıştır; ancak, *in vitro* ve hayvan çalışmalardan elde edilen sonuçlara dayanarak, probiyotiklerin intestinal mukozal bariyer fonksiyonlarını düzenleyerek ve immün sistemi güçlendirerek sağlık üzerine etki gösterdikleri kabul edilmektedir (141, 148).

Probiyotikler bağırsak pH'sını düşürerek, patojen mikroorganizmalar için toksik madde sayılan hidrojen peroksit, organik asitler ve bakteriosinleri üreterek, yararlı anaerobik bakterilerin sayısını arttırarak, virulan etmenleri nötralize ederek, paneth hücreleri ve epitel hücrelerinde defensin yapımını uyararak, patojen mikroorganizmaların üremelerine engel olmaktadır (149). Ayrıca, mukus yapımını uyararak, patojenlerin epitele tutunma ve epiteli istila etmesine engel olmaktadır. Probiyotikler epitelyal hücrelerde sinyal yollarını ve hücrelerarası bağlantıları (tight junctions) doğrudan düzenleyerek, mukozanın bariyer fonksiyonlarını güçlendirmektedirler (148).

Ayrıca probiyotikler immün sistemin uyarılması ve inflamasyonun azaltılmasını sağlamaktadırlar. Probiyotikler, antikor üretimini ve NK hücrelerinin aktivitesini arttırarak, nükleer faktör kappa-B (NFkB) yolağını modüle ederek, T hücre apoptozisini indükleyerek, doğal öldürücü hücre aktivitesini ve IgA yapımını arttırarak immün sistem üzerindeki etkilerini göstermektedir (150). Probiyotikler intestinal antienflamatuvar sitokin (interlökin-10 ve dönüştürücü büyüme faktörü-beta (TGF- β) gibi) üretimini arttırırken, proinflamatuvar sitokin (tümör nekrosiz faktör-alfa (TNF- α), interferon-gama (IFN- γ) ve IL-8 gibi) üretimini azaltmaktadırlar (144, 148, 150). Probiyotikler kısa zincirli yağ asitleri gibi metabolik son ürünleri oluşturarak da bağırsak ekosistemini ve dolayısıyla konağın sağlığını etkilemektedirler (148).

Tablo 2.9.'da probiyotiklerin sağlık üzerine etkileri özetlenmiştir (104). Genel olarak klinik çalışmalarda probiyotiklerin kan kolesterol düzeyleri, laktoz intolerans, alerji, astım, çölyak hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı, irritabl bağırsak hastalığı, diyare türleri, romatoid artrit, HIV, *Helicobacter pylori* enfeksiyonlarında, ağız, ürogenital ve vajinal sağlık üzerinde yararlı etkileri görölmüştür (118, 146, 151).

Tablo 2.9. Probiyotiklerin etkileri (104).

İmmünolojik yararları	• B lenfositlerine antijen sunumunu arttırmak için makrofajları etkinleştirmek • İmmünoglobulin A (IgA) üretimini arttırmak • Sitokinleri düzenlemek • Besin antijenlerine karşı toleransı arttırmak
İmmünolojik olmayan yararları	• Patojenler ile besin ögeleri için rekabet etmek • Patojenler için elverişsiz bir ortam yaratmak için pH'yi değiştirmek • Patojenlere karşı bakteriyosin üretmek • Süperoksit radikalleri temizlemek • Epitelyal müsin üretimini uyarmak • Bağırsak bariyer fonksiyonunu geliştirmek • Bağırsak lümenine tutunmak için patojenlerle yarışmak • Patojen türevli toksinleri değiştirmek

2.10.3. Probiyotiklerin Besin Alımı ve İştah Üzerine Etkisi

Probiyotiklerin prebiyotikleri fermentasyonu sonucu açığa çıkan kısa zincirli yağ asitleri bağırsak epitelyel hücrelerde G-proteinine bağlı reseptörleri (GPR41 ve GPR43) etkinleştirerek, peptit YY ve glukagon-benzeri peptit-1 gibi bazı tokluk hormonlarının salınmasını arttırmaktadırlar. Ayrıca AgRP ve POMC gibi tokluk regölasyonunda yer alan genlerin ekspresyonunu değiştirerek açlık ve tokluk kontrolünde ve vücut ağırlığında etkili olabilmektedirler (11, 152-154).

Probiyotiklerin enerji alımı ve açlık-tokluk hisleri üzerine etkileri kısa süreli (1-2 gün) ve uzun süreli (2 günden fazla) çalışmalarda incelenmiştir. Bu çalışmaların özeti Tablo 2.10. ve 2.11.'de verilmiştir.

Proiyotiklerin serum PYY konsantrasyonu arttırdığı Forssten ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (155). Sıçanlara tek bir oral doz olarak verilen *Laktobacillus* ile (*L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. salivarius* ve *L. rhamnosus*) fermente edilmiş süt ürünü, serum PYY düzeyini yemekten 60. dakika sonra yükseltmiştir (155).

Sınırlı sayıda çalışmada, proiyotiklerin kısa süreli tüketiminin tokluk hissinin artmasına veya *ad libitum* öğünde enerji alımının azalmasına neden olduğu gösterilmiştir (155-157). Normal ağırlıklı kadınlarda laktik asit ve propiyonik asit bakterilerle fermente olmuş bir süt ürünü yemekten yarım saat önce tüketildiğinde, fermente olmayan ürüne kıyasla, yeme isteğini anlamlı olarak azaltmış ve tokluk hissinin arttırmıştır; ancak *ad libitum* öğünde, enerji alımında bir farklılık kaydedilmemiştir (157). Başka bir çift kör randomize çapraz klinik çalışmada sabit enerji kahvaltı öğünü ile birlikte her katılımcıya plasebo, düşük doz (10^9 kob/g) veya yüksek doz (10^{10} kob/g) *L. casei* W8 içeren kapsül verildikten 240 dakika sonra yüksek doz probiyotik tüketenlerde, plasebo ve düşük doza kıyasla *ad libitum* öğünün enerji alımında sırasıyla % 8,5 ve % 15'lik bir azalma kaydedilmiştir. Bununla birlikte, gruplar arasında subjektif iştah hissi veya postprandiyal glisemik yanıtta herhangi bir farklılık gösterilmemiştir (156).

Probiyotiklerin açlık tokluk hisleri ve *ad libitum* öğünde enerji alımı üzerine etkisini daha uzun sürede (6-7 aylık) araştıran çalışmalar da kısa süreli çalışmalar gibi çok sınırlıdır (Tablo 2.11.). Randomize plasebo kontrollü bir çalışmada obez kadınlara ve erkeklere zayıflama diyet programıyla birlikte, probiyotik (*Laktobacillus rhamnosus* CGMCC1.3724) desteği verildiğinde, probiyotik desteğinin kontrol gruba göre ağırlık kaybını ve iştah kontrolünü kadınlarda kolaylaştırıldığı ve yemek yeme isteğini azalttığı gösterilmiştir (158).

Çalışmalarda kullanılan mikroorganizma suşlarının çeşitliliğinden, bununla birlikte katılımcıların bireysel farklılıklardan dolayı probiyotiklerin iştah ve besin alımı üzerine olası etkileri çelişkilidir ve olası mekanizmaları hala tamamen bilinmemektedir ve bu konu hakkında daha fazla çalışmanın yapılması gerekmektedir (17).

Tablo 2.10. Probiyotik desteğinin iştah ve enerji alımı üzerine etkilerini araştıran (tek doz) çalışmaların özeti.

Çalışma dizaynı ve örneklemi	Kullanılan probiyotik	Sonuçlar
Forssten ve ark. (155)	-Sıçanlar, -Tek bir oral doz olarak <i>Laktobacillus bakterileri</i> (<i>L. acidophilus</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>L. salivarius</i> ve <i>L. rhamnosus</i>) ile fermente edilmiş süt ürünü -Fermente edilmemiş süt ürünü (kontrol)	Probiyotikler: -Serum PYY düzeyini yemekten 60. dakika sonra yükseltmişlerdir. -Besin alımını azaltmıştır.
Bjerg ve ark. (156)	-21 yetişkin insan, -Çift kör randomize çapraz akut klinik çalışma, -Plasebo, -Düşük doz (10^9 kob/g) <i>L. casei</i> W8 -Yüksek doz (10^{10} kob/g) <i>L. casei</i> W8	-Gruplar arasında subjektif iştah hissinde herhangi bir farklılık görülmemiştir. -Kahvaltıdan 240 dakika sonra yüksek doz probiyotik tüketenlerde, plasebo ve düşük doza kıyasla <i>ad libitum</i> öğünün enerji alımında sırasıyla % 8,5 ve % 15 oranında azalma kaydedilmiştir. -Postprandiyal serum GLP-1 düzeyi ve glisemik yanıtta herhangi bir farklılık görülmemiştir.
Ruijschop ve ark. (157)	-43 sağlıklı kadın, -Randomize çapraz klinik çalışma, -Laktik asit ve propiyonik asit bakteriler ile fermente olmuş süt ürünü -Fermente olmamış süt ürünü (kontrol)	Probiyotikler: -Yeme isteğinin eğri altı alanını azaltmıştır. -Tokluk hissinin eğri altı alanını arttırmıştır. -Gruplar arası <i>ad libitum</i> öğünde enerji alımında bir farklılık görülmemiştir.

Tablo 2.11. Probiyotik desteğinin iştah ve enerji alımı üzerine etkilerini uzun zamanda araştıran çalışmaların özeti.

	Çalışma süresi ve örnekleme	Kullanılan probiyotik	Sonuçlar
Sanchez ve ark. (158)	-24 haftalık çalışma, -45 obez erkek ve 60 obez kadın, - Çift kör, plasebo kontrollü, randomize çalışma	12 haftalık zayıflama programı ve ardından 12 haftalık ağırlık koruma dönemi + günde iki kapsül plasebo veya probiyotik (10^8 kob/g <i>Laktobacillus rhamnosus</i> CGMCC1.3724)	Probiyotik desteği: kadınlarda vücut ağırlık kaybını arttırmıştır. Tokluk skorları arttırmıştır. Öğle yemeğinde doyumluk hislerini arttırmıştır. Açlık puanlarını düşürmüştür. Yemek isteği daha belirgin bir azalma göstermiştir. Yemekte <i>Ad libitum</i> enerji alımı gruplar arasında fark göstermemiştir.
Sanchez ve ark. (159)	-24 haftalık çalışmada, -125 obez erkek ve kadın, -Çift kör, plasebo kontrollü, randomize çalışma	12 haftalık bir zayıflama programı ve ardından 12 haftalık ağırlık koruma dönemi + günde iki kapsül plasebo veya probiyotik (10^8 kob/g <i>Laktobacillus rhamnosus</i> CGMCC1.3724)	Probiyotik gruptaki kadınlarda ortalama ağırlık kaybı, plasebo grubuna göre daha yüksek görülmüştür. Probiyotik grubundaki kadınlar, ağırlık koruma döneminde vücut ağırlığını ve yağ kütlelerini kaybetmeye devam ederken, plasebo grubunda bu etki gözlemlenmemiştir. Erkeklerde ağırlık koruma döneminde vücut ağırlığı ve yağ kütlesi değişiklikleri iki grup arasında bir farklılık göstermemiştir.
Stenman ve ark. (160)	-6 aylık çalışma, -225 hafif şişman ve obez kişi, - Çift kör, plasebo kontrollü, randomize çalışma	-Prebiyotik (Ultra polidekstroz 12 g / gün), -Probiyotik (<i>Bifidobacterium animalis</i> ssp. <i>Lactis</i> 10^{10} kob/g + mikrokristalin selüloz, 12 g / gün), -Sinbiyotik (LU + B420, 12 g + 10^{10} kob/g) - Plasebo (mikrokristalin selüloz, 12 g / gün)	Prebiyotik, probiyotik ve kombinasyonlarının tüketimi vücut yağ kütlelerini, bel çevresini, enerji alımını ve vücut ağırlığını plaseboya göre azaltmıştır.

2.11. Sinbiyotikler

2.11.1. Sinbiyotiklerin Tanımı, Kullanım Alanları

Gibson ve Roberfroid 1995 yılında, sinerjik etki gösteren probiyotikler ve prebiyotiklerin bir kombinasyonunu tanımlamak için “sinbiyotik” terimini kullanmışlardır (114). Sinbiyotiklerin seçici olarak fizyolojik bağırsak mikrobiyotasının gelişmesini ve/veya aktive olmasını sağladıkları ve böylece konağın sağlığına yararlı etkiler oluşturduğu düşünülmektedir. Bir sinbiyotik ürün oluştururken dikkate alınacak ilk konu, uygun bir probiyotik ve prebiyotik seçimi olmalıdır. Aynı olarak kullanıldığında konağın sağlığı üzerinde olumlu etkileri olan probiyotik ve prebiyotik bir araya getirilmelidir (118). En sık kullanılan probiyotik ve prebiyotik kombinasyonları şunlardır (118):

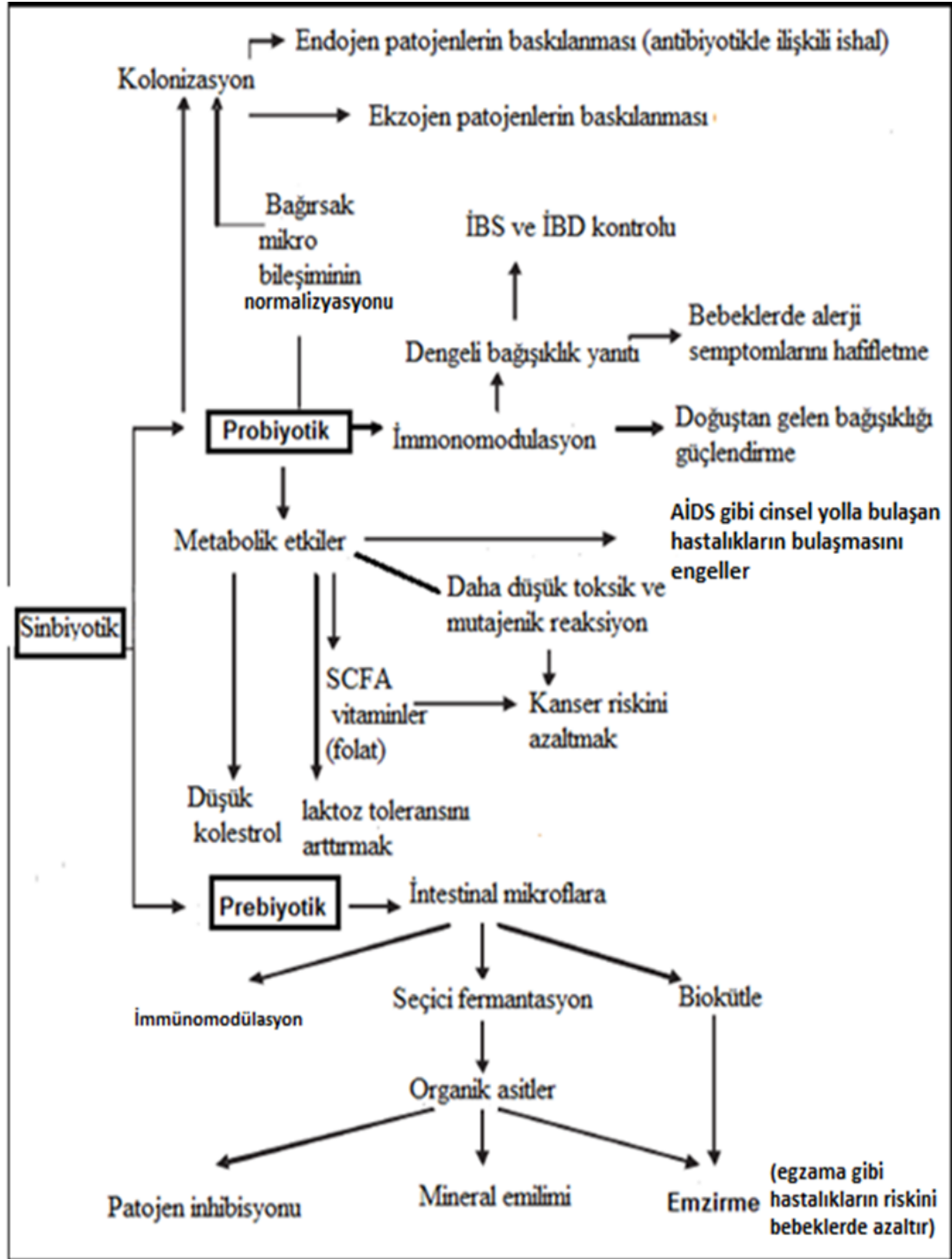
- *Lactobacillus* cinsleri+ inülin,
- *Lactobacillus*, *Streptococcus* ve *Bifidobacterium* cinsleri + FOS,
- *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus* cinsleri + FOS
- *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* cinsleri + oligofruktoz
- *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* cinsleri + inülin.

Sinbiyotiklerin sağlık etkilerinin kullanılan probiyotik ve prebiyotik kombinasyon formülü ile ilişkili olduğu belirtilmelidir. Çok sayıda olası kombinasyonun göz önüne alındığında, insanlarda bağırsak mikrobiyotasının modülasyonu için sinbiyotiklerin uygulanması ümit verici görülmektedir (118) .

Sinbiyotiklerin tüketiminin başlıca amacı, gastrointestinal sistemde probiyotik mikroorganizmaların hayatta kalmasının artırılmasıdır (118). Prebiyotikler, probiyotikler için gerekli besin kaynağı sayılmaktalar ve prebiyotikler olmadan, probiyotikler sindirim sisteminde oksijen, düşük pH ve sıcaklığa karşı dayanıksızlık nedeniyle fazla hayatta kalamamaktadırlar (114, 161). Aynı şekilde ticari ürünlerde (özellikle yoğurt gibi süt ürünlerinde) pH, H₂O₂, organik asitler, oksijen, nem vb. faktörler probiyotiklerin canlılığını etkilemektedirler (141). Bu nedenle, prebiyotikler ve probiyotiklerin kombinasyonunu sadece kolonda mikroorganizmaların canlı kalabilmesi için değil, aynı zamanda besin endüstrisinde depolama süresi boyunca ürünün stabilitesinde sunabileceği avantajlar için de önemlidirler (118).

2.11.2. Sinbiyotiklerin Sağlık Üzerine Etkisi

Sinbiyotikler insan sağlığını inflamasyonla ilgili hastalıklar ve metabolizma ile ilgili hastalıklar olmak üzere iki ana kategoride etkilemektedirler (162). Bir sinbiyotik ürünü bağırsak biyoyapısını geliştirerek bağırsak metabolik aktivitelerin modülasyonuna yol açmaktadır. Sinbiyotikler kısa zincirli yağ asitleri, ketonlar, karbon disülfür ve metil asetatların miktarını arttırarak sağlığı etkilemektedirler (163). Sinbiyotik tüketimi ile iddia edilen sağlık faydalarının başında bağırsak mikrobiyotasında *Laktobasil* ve *Bifidobakterium* düzeylerinin arttırılması, siroz hastalarında karaciğer fonksiyonunun iyileştirilmesi, immünmodülasyon kabiliyetinin iyileştirilmesi, cerrahi hastalardaki bakteriyel translokasyonun önlenmesi ve nozokomiyal enfeksiyonların azalması gelmektedir (118, 164, 165). Bunlarla birlikte osteoporozun önlenmesinde, ülseratif kolit hastalığı, diyabet, laktoz intolerans, atopik dermatit, yağlı karaciğer hastalığı üzerinde de yararlı etkileri çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (166-170). Ayrıca sinbiyotikler serum leptin düzeyleri ile, serum toplam kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerini düşürerek lipid profilinin kontrolünde de yararlı etkiler göstermiştir (161), (171, 172). Probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotiklerin sağlık üzerine etkileri Şekil 2.6’da gösterilmiştir (161).



Şekil 2.6. Probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotiklerin sağlık üzerine etkileri (161).

2.11.3. Sinbiyotiklerin Besin Alımı ve İştah Üzerine Etkisi

Prebiyotikler ve probiyotiklerin anti obezite etkilerine dayalı olarak bu iki ürünün bir arada kullanılması obezite kontrolünde daha iyi bir seçim olabileceğini düşündürmektedir (173). Sinbiyotiklerin ağırlık düzenlemesinde potansiyel bir role sahip olmalarına karşın, sadece birkaç hayvan çalışmasında besin alımı ve açlık-tokluk hormonları üzerinde etkileri değerlendirilmiştir (174, 175). Bu çalışmaların sonuçları deneylerin katılımcı ve sürelerindeki değişikliklerden ve kullanılan sinbiyotik formüllerinden dolayı çelişkilidir. Tablo 2.12.'de sinbiyotiklerin açlık-tokluk hormonları ve günlük enerji alımı üzerine etkilerini araştıran çalışmalar özetlenmiştir.

Birkaç çalışmada sinbiyotik tüketimi GLP-1 ve PYY gen ekspresyonunu ve plazma PYY konsantrasyonlarını arttırmış ve NPY'nin portal plazma konsantrasyonunu ve günlük enerji alımını azalmıştır (174, 176). Bu ümit verici sonuçlara karşın, sinbiyotiklerin subjektif açlık-tokluk üzerine etkilerini araştıran klinik çalışmalara rastlanmamıştır.

Tablo 2.12. Sinbiyotik desteğinin besin alımı ve tokluk hormonları üzerine etkilerini araştıran çalışmaların özeti.

	Çalışma süresi ve örnekleme	Kullanılan probiyotik+prebiyotik	Sonuçlar
Bomhof ve ark. (138)	-8 hafta çalışma -Sıçanlar üzerinde	Oligofruktoz+ <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp.	-Oral glukoz tolerans testi sırasında serum insülin, leptin, amilin, ghrelin ve PYY düzeylerinde bir azalma görülmemiştir.
Stenman ve ark. (160)	-6 aylık -225 hafif şişman ve obez sağlıklı kişi	12 g/gün ultra polidekstroz + 10 ¹⁰ kob/g <i>Bifidobacterium animalis</i> ssp. <i>Lactis</i>	-Sinbiyotik müdahalesi, kontrol grubuna göre günlük enerji alımını anlamlı olarak azaltmıştır.
Lesniewska ve ark.(174)	-21 günlük çalışma - Sıçanlar üzerinde	İnülin+ 10 ⁹ kob/g <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>L.rhamnosus</i> subsp GG, <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12	-Sinbiyotik tüketimi plazma PYY'yi arttırmıştır; NPY'nin portal plazma konsantrasyonu azalmıştır.
Tulk ve ark. (175)	-15 günlük -65 sağlıklı yetişkin	4 g inülin + ≥10 ⁷ kob/g <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12, <i>Lactobacillus acidophilus</i> La5, <i>Lactobacillus casei</i> 431	-Sinbiyotik tüketimi plasebo tüketenlere göre günlük enerji alımını azaltmıştır.

3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi

Bu araştırma, 2016-2017 yılında Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümünde araştırmaya katılmayı kabul eden sağlıklı erkek bireyler üzerinde yapılmıştır. Çalışma için, Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (KA-16037 numaralı) ve T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Başkanlığından etik kurul izni alınmıştır (93189304-514.11.01-E84557 sayılı). İzinler EK-1ve EK-2’de verilmiştir.

Bu iki aşamalı çalışmanın birinci aşamasında yemekten önce tüketilen kontrol, prebiyotik, probiyotik ve sinbiyotik içeceklerin kısa dönemde tokluk durumu ve besin tüketimi üzerine etkisi; ikinci aşamada kontrol ve sinbiyotik içeceğin uzun dönemde tokluk durumu, besin tüketimi, plazma glukoz, insülin ile açlık ve tokluk hormon düzeyleri üzerine etkisi incelenmiştir.

Çalışmanın her iki aşamasında da çalışmaya katılım kriterleri aynı olup, katılımcılar sigara içmeyen, herhangi bir akut ya kronik hastalığı olmayan ve düzenli ilaç kullanmayan, 19-30 yaşlarında sağlıklı bireylerden sağlanmıştır. Düzenli kahvaltı (haftada en az 5 gün kahvaltı yapıyor olmak) ve öğle öğünü alışkanlığına sahip olan, besin alerjisi veya besin intoleransı olmayan, düzenli probiyotik veya prebiyotik besin veya besin desteği kullanmayan, zayıflama, ağırlık kazanma veya başka bir amaçla özel bir beslenme programı uyguluyor olmayan ve çalışma süresince antibiyotik kullanmayan bireyler çalışmaya dahil edilmiştir. Katılımcılara çalışmaya dahil edilmeden önce Beck depresyon ölçeği ve üç faktörlü yeme ölçeği uygulanmıştır. Beck depresyon ölçeğinde > 9 skoru alan kişiler ile yeme tutum bozukluğu olan (üç faktörlü yeme ölçeğinde kısıtlama skoru >13, kontrolsüz yemek yeme skoru >18 ve duygusal yeme skoru > 6 olan) bireyler çalışmaya alınmamıştır. Çalışmaya dahil olma ve hariç tutulma kriterleri Tablo 3.1’de gösterilmiştir.

Tablo 3.1. Çalışmaya dahil edilme ve hariç tutma kriterleri.

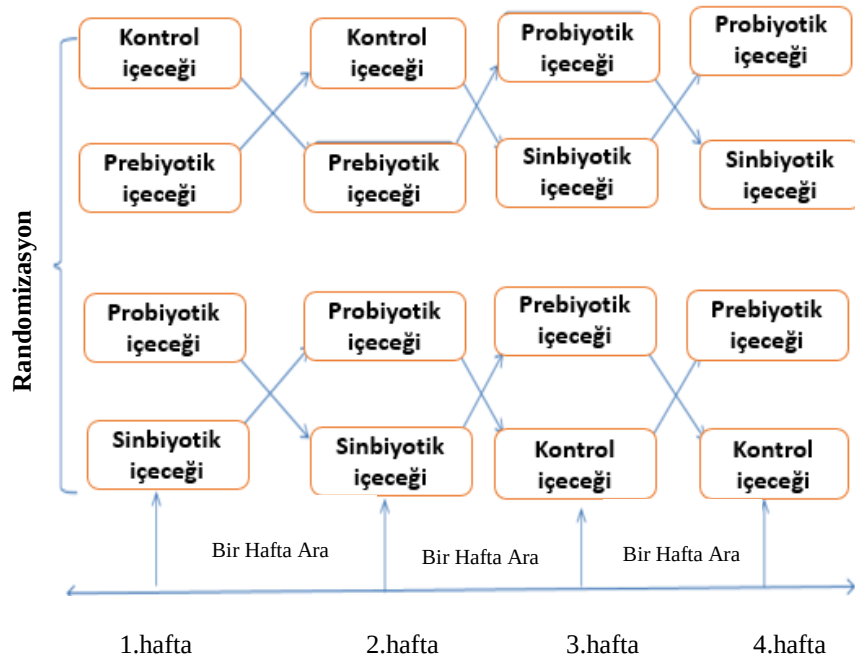
Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	Hariç Tutma Kriterleri
• Cinsiyetinin erkek olması • Sağlıklı olmak • 19-30 yaş aralığında olmak • Beden kütle indeksinin 18,5-29,9 kg/m² aralığında olmak	• Cinsiyetinin kadın olması • Metabolik bir hastalığa sahip olmak • Sigara içmek • Zayıflamak, ağırlık kazanmak veya başka bir amaçla özel bir beslenme programı uyguluyor olmak • İlaç kullanmak • Düzenli probiyotik veya prebiyotik besin veya besin desteği kullanmak • Besin alerjisi veya besin intoleransı olmak • Profesyonel sporcu olmak • Yeme tutum bozukluğuna sahip olmak (üç faktörlü yeme testinde kısıtlama skoru > 13, kontrolsüz yemek yeme skoru > 18 ve duygusal yeme skoru > 6 olan bireyler) • Depresif olmak (Beck depresyon ölçeğinde > 9 skoru almak)

3.2. Birinci Aşamanın Planı

Araştırmanın birinci aşaması Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Beslenme İlkeleri Laboratuvarında yapılmıştır. Çift kör, randomize, çapraz çalışma dizaynı kullanılmıştır. Katılımcılarla, çalışmaya dahil edilme kriterleri açısından değerlendirilmek üzere bir tarama görüşmesi yapıldıktan sonra uygun katılımcılar çalışmaya dahil edilmişlerdir.

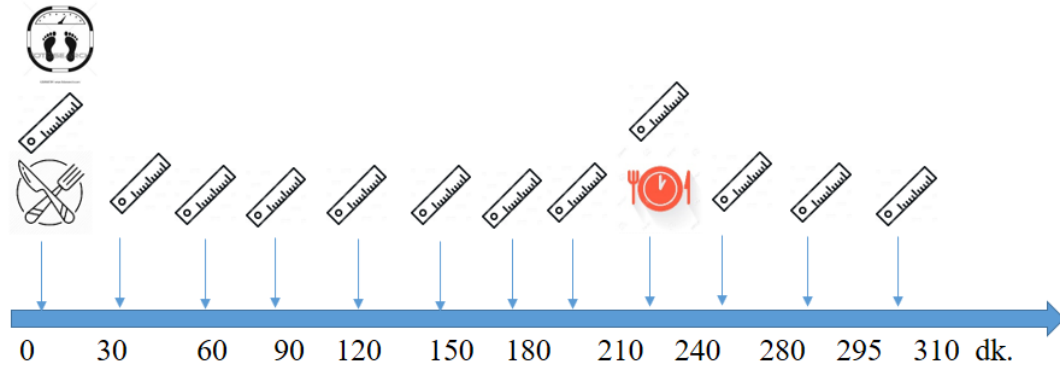
Çalışmayı tamamlayamayan katılımcılar dikkate alınarak 22 kişi bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalayarak çalışmaya dahil edilmiş; çalışmayı 16 kişi tamamlamıştır. Çalışmadan ayrılan 6 kişinin çalışmadan ayrılma nedenleri çalışmaya devam etmek istememeleri (n=2) ve programlarının uymaması

nedeniyle dört test günün tamamına katılamamalarıdır (n=4). Çalışmanın test günleri Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü Beslenme Laboratuvarında yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen katılımcılar birer hafta aralıklarla oluşturulan dört farklı deney gününde standart kahvaltı ile birlikte biri kontrol, üçü test içeceği olmak üzere dört ürün tüketmişlerdir. Deney günlerinde katılımcıların dört çalışma grubuna randomizasyonu H.Ü. Tıp Fakültesi Biyoistatistik Bölümünden alınan randomizasyon tablosuna göre yapılmıştır (Şekil 3.1.).



Şekil 3.1. Araştırmanın birinci aşamasının genel planı.

Test günlerinden bir gün önce, tüm katılımcılar akşam yemeğini saat 19.30-20.00 arasında tüketmişler ve 12 saat açlıktan sonra saat 07:30'da Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü Beslenme Laboratuvarında hazır bulunmuşlardır. Katılımcıların önce antropometrik ölçümleri alınmıştır. Antropometrik ölçümleri takiben, saat 08.30'da 40 gram yarım yağlı peynir, 15 gram tereyağı, 15 gram vişne reçeli ve 65 gram beyaz ekmekten oluşan (toplam enerjisi=399 kkal) standart kahvaltı test içeceği ile birlikte servis edilmiştir. Bu tüketimden 4 saat sonra ise, öğle yemeği *ad libitum* olarak servis edilmiştir ve katılımcılardan öğle yemeğini 30 dakika içinde tüketmeleri istenmiştir (Şekil 3.2.).



-  = Antropometrik ölçümleri
-  = Standart kahvaltı
-  = Yemek motivasyon testi (100-mm visual analog skala)
-  = Öğle yemeği (*ad libitum*)

Şekil 3.2. Araştırmanın birinci aşamasında test günlerinin planı.

Standart kahvaltıda sunulan besinlerin miktarlarının ve öğle yemeğinde *ad libitum* sunulan besinlerin 100 gramlarının enerji ve besin ögesi bileşimi Tablo 3.2. ve Tablo 3.3.'de gösterilmiştir.

Tablo 3.2. Standart kahvaltının enerji ve besin ögesi bileşimi.

	Beyaz Peynir	Beyaz Ekmek	Vişne Reçeli	Tereyağı	Toplam
Miktar (g)	40	65	15	15	
Enerji (kkal)	83,6	166,2	41,5	107,5	399
Protein (g)	9,2	5,2	0,04	0,13	15
Protein (%)	44	12,5	0,4	0,4	15,6
Yağ (g)	5,2	0,5	0,01	11,9	18
Yağ (%)	55,9	3	0,2	99,6	40,4
Karbonhidrat (g)	0	34,3	10,1	0,01	44,4
Karbonhidrat (%)	0	82,5	97,5	0,03	44
Lif (g)	0	2,21	0,06	0	2,2
PUFA (g)	0,2	0,26	0	0,45	0,91
Kolesterol (mg)	14	0	0	32,2	46,2
A Vitamini (µg)	61,2	0	1,5	102,4	165
E Vitamini (eşd.) (mg)	0,12	0,19	0	0,34	0,65
B₁ Vitamini (mg)	0,04	0,06	0	0	0,1
B₂ Vitamini (mg)	0,24	0,06	0	0	0,3
B₆ Vitamini (mg)	0,08	0,06	0	0	0,14
Folik asit (µg)	34,8	31,2	0	0,4	66,4
C Vitamini (mg)	0	0	0,06	0	0,06
Sodyum (mg)	280	292,2	0,15	1,6	574
Potasyum (mg)	60	81,2	6,6	3,6	151
Kalsiyum (mg)	240	11,7	0,6	0,3	253
Magnezyum (mg)	8	8,45	0,45	0,3	17
Fosfor (mg)	148	67,6	1,05	3,6	220
Demir (mg)	0,12	0,84	0,06	0	1
Çinko (mg)	1,28	0,65	0	0	2

Tablo 3.3. Öğle yemeklerinde *ad libitum* servis edilen yiyecek ve içeceklerin enerji ve besin ögesi bileşimi.

	Kıymalı Kaşarlı Pide	Kek	Karışık Meyve Suyu
Miktar (g/mL)	100 g	100 g	100 mL
Enerji (kkal)	242,9	409,5	48
Protein (g)	11,8	5,2	0,0
Protein (%)	19,4	5	0
Yağ (g)	10,8	23,8	0,0
Yağ (%)	40	52,3	0
Karbonhidrat (g)	24,2	43,8	12
Karbonhidrat (%)	39,8	42,7	100
Lif (g)	1,5	1,2	0
PUFA (g)	2,8	13,6	0,0
Kolesterol (mg)	24,9	59,5	0
A Vitamini (µg)	33,1	45,6	18
E Vitamini (eşd.) (mg)	2,9	13,8	0,1
B₁ Vitamini (mg)	0,1	0	0,05
B₂ Vitamini (mg)	0,1	0,1	0,05
B₆ Vitamini (mg)	0,1	0,1	0,1
Folik asit (µg)	9,7	13	9
C Vitamini (mg)	2,2	0,2	15,9
Sodyum (mg)	67,9	28	6
Potasyum (mg)	219,4	72,1	187
Kalsiyum (mg)	58,4	27,7	18
Magnezyum (mg)	19	9,3	13
Fosfor (mg)	128,1	64,8	26
Demir (mg)	1,2	0,8	0,6
Çinko (mg)	1,9	0,6	0,2

Bu sürede belirli zamanlarda açlık ve tokluk skorları 100-mm visuel analog skalası (VAS) ile ölçülmüştür. Öğle yemeği kıymalı kaşarlı pide, meyve suyu (karışık meyve nektarı) ve kekten oluşmuştur. Servis edilen yiyecekler yemekten önce ve sonra tartılmış ve tüketilen miktarlar hesaplanmıştır. Birinci oturum gününde her katılımcının tükettiği su miktarı kaydedilmiş ve diğer oturumlarda katılımcıların aynı

miktarda su içmesine izin verilmiştir. Test günlerinde katılımcıların 4 saat süresince deney odasında oturarak kitap okumalarına veya bilgisayar kullanmalarına izin verilmiş; ancak fiziksel aktivite yapmalarına ve birbirleri ile iletişime geçmelerine izin verilmemiştir. Çalışmanın bu aşaması için kontrol içeceği (200 mL süt + 16 g maltodekstrin), prebiyotik içeceği (200 mL süt + 16 g inülin), probiyotik içeceği (200 mL süt + *Laktobacillus casei* 431 ($>10^6$ kob/mL)+16 g maltodekstrin) ve sinbiyotik içeceği (200 mL süt + 16 g inülin + *Laktobacillus casei* 431 ($>10^6$ kob/mL) Ankara Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Süt Teknolojisi Bölümünde hazırlanmış, ambalajlanmış, kodlanmış ve test günlerinden bir gün önce uygun transfer koşullarında Hacettepe Üniversitesi, Beslenme İlkeleri Laboratuvarına ulaştırılmıştır.

3.3. Araştırma Test İçeceklerine İlişkin Bilgiler

Çalışmanın test ürünleri, Ankara Üniversitesi Ziraat Fakültesi Süt Teknolojisi Bölümü Eğitim Araştırma ve Uygulama Laboratuvarı ve pilot süt işletmesinde ticari kefirin (Besin, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı Onay Numarası ve Onay Tarihi: 06-0245, 04.12.2013) üretim hattı kullanılarak Türk Besin Kodeksi Fermente Süt Ürünleri Tebliği ile fermente süt ürünlerinin tekniğine uygun ve hijyenik olarak üretilmiş, ambalajlanmış ve depolanmıştır. Çalışma için kullanılan çiğ inek sütü Haymana Çiftliği'nden günlük olarak Süt Teknolojisi Bölümü İşletmesi'ne gelen süttten temin edilmiştir. Çalışmaya başlamadan önce ürün geliştirmek için enstrümantal ve mikrobiyolojik sonuçlar açısından en uygun yöntemi seçmek için denemeler yapılmıştır ve içeceklerde canlı mikroorganizma sayısı 10^6 kob/mL'den fazla olması için en iyi inkübasyon sıcaklığına ve süresine karar verilmiştir.

Geliştirilen ürünlerin duyuşal değerdendirmeleri Ankara Üniversitesi Ziraat Fakültesi Süt Teknolojisi Bölümünün panel odasında 5 panelist tarafından yapılmıştır. Duyusal analiz için panelistlere her dört örnek aynı zamanda 50 mililitrelik bardaklarda sunulmuş ve içecekler arasında sade bisküvi tat nötürleyici olarak kullanılmıştır. Panelistlerden içeceklerin renk, kıvam, koku, tat ve genel kabul edilebilirlik için puan vermesi istenmiştir. Beğeni ile ilgili puan ölçeğın değerdendirmesinde çok iyi 5 puan, iyi 4 puan, orta 3 puan, kötü 2 puan, çok kötü 1 puan olarak değerdendirilmiştir.

3.3.1. İçeceklerin Yapılmasında Kullanılan Malzemeler

Orafti İnülin (Orafti GR)

Beyaz, kokusuz ve tamamen nötral bir tada sahip olan çözünür toz formundadır. Oligo ve polisakkaritlerin karışımından oluşan inülin, pek çok besinde lifle zenginleştirme, prebiyotik özellik kazandırma, su bazlı besinlerde yağ ikamesi olarak kullanılmaktadır. Orafti GR'nin içeriği %92 inülin ile %8 glukoz/fruktoz ve sakkarozdan oluşmuştur. Bu ürünün ortalama polimerizasyon derecesi 10'dan büyüktür ve tatlılığı sakkaroz ile karşılaştırıldığında %10'dur. Orafti GR, Beneo tescilli ticari (Belçika) bir markanın ürünüdür.

Lactobacillus casei 431

Starter kültür olarak, *Lactobacillus paracasei subsp. paracasei*, *L. casei* 431 (depozito numarası ATCC55544) kullanılmıştır. Bu probiyotik kültür fermente süt ürünlerinin üretiminde kullanılmaktadır. *L. casei* 431®Chr Hansen tescilli ticari bir markanın ürünüdür. Bu ürün Danimarka'da üretilmiştir ve Türkiye'deki temsilcisinden temin edilmiştir. Kültür hazırlamada kullanılan yağsız süttozu, Enka Süt ve Besin Mamulleri Sanayi ve Ticaret AŞ'den (Konya) temin edilmiştir.

Maltodekstrin (Paselli MD10)

Maltodekstrin patates nişastasından elde edilir ve beyaz, kokusuz toz formundadır. Bu ürün Hollanda'da üretilmiştir ve Türkiye'deki temsilcisinden temin edilmiştir. Kontrol ve probiyotik içeceklerde karbonhidrat içeriğini diğer ürünlere benzetmek amacıyla kullanılmıştır.

Muz aroması

Dört farklı içeceğin tat ve kokusunu birbirine yakınlaştırmak amacı ile konsantre muz aroması kullanılmıştır. Konsantre muz aroması suda çözünür sıvı şeklindedir. Bir kg bitmiş ürün için 1 mL konsantre muz aroması kullanılmıştır.

3.3.2. Test İçeceklerin Üretimi

Türk Besin Kodeksi Fermente Süt Ürünleri Tebliğinde geçen tanımda fermente süt ürünü “sütün uygun mikroorganizmalar tarafından fermentasyonu ile pH değerinin koagülasyona yol açacak veya açmayacak şekilde düşürülmesi

sonucu oluşan ve içermesi gereken mikroorganizmaları yeterli sayıda, canlı ve aktif olarak bulunduran süt ürününü” olarak tanımlanmaktadır. Ankara Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Süt Teknolojisi Bölümünün işletmesine gelen inek sütleri ilk olarak işletmede tlbent veya tel süzgeçler aracılığıyla süzülerek n işlemden geçirilmiştir. Çalışmada temizlenmiş ve szlmş olan sütler içeceklerin üretimi için kullanılmıştır.

Starter kültür hazırlama

Fermente içeceklerin üretimi için ilk önce spesifik olarak seçilen mikroorganizmalar ile starter kültür hazırlanmıştır. Starter kültür hazırlamak amacıyla mikroorganizmaların maksimum gelişmesi için en uygun ortam olarak bilinen rekonstitüe süte (sterilize edilmiş %10 süt tozu ve %90 distile su karışımı) 4-5 granül (yaklaşık 5 gram) *Laktobacillus casei* 431 eklenip mikroorganizmaların üreme ve gelişmesi için 37°C’de 16 saat inkübasyona tabi tutulmuştur.

Kontrol test içeceği hazırlama

Kontrol test içeceği yapmak için 90°C’de 10 dakika pastörize edilmiş ve sıcaklığı soğuk su banyosunda 37°C’ye düşmüş olan süte, maltodekstrin tozu (her 200 mL süte 16 gram) eklenmiş ve yaklaşık 2 saat kadar manyetik karıştırıcı üzerinde zdrlmştir. Ardından % 0,001 oranında muz aroması eklenmiştir. Toplam içecek miktarı tartıldıktan sonra eşit miktar içecek (yaklaşık 215 mL) 300 mL’lik plastik bardaklara doldurulmuş ve süt işletmesinde ticari kefir paketleme cihazı ile paketlenmiştir. Kontrol test içeceği üretim süreci EK-3.1.’de özetlenmiştir.

Probiyotik test içeceği hazırlama

Probiyotik test içeceği yapmak için 90°C’de 10 dakika pastörize edilmiş ve sıcaklığı soğuk su banyosunda 37°C’ye düşmüş olan süte, maltodekstrin tozu (her 200 mL süte 16 gram) eklenmiş ve yaklaşık 2 saat kadar manyetik karıştırıcı üzerinde zdrlmştir. İçecek sıcaklığı 37°C’de sabitlendikten sonra süte %3 oranında (6 gram her içecek için) daha önce hazırlanmış ve *Laktobacillus casei* 431 içeren starter kültür eklenmiştir. Bu içecek 30°C’de yaklaşık 18 saat (pH 4,5-5 sınırlarına düşene kadar) inkübasyona tabi tutulmuştur. İçecek buzdolabında 2-3 saat dinlendikten sonra % 0,001 oranında muz aroması ilave edilmiştir. Toplam süt miktarı tartıldıktan sonra eşit miktar içecek (yaklaşık 215 mL) 300 mL’lik plastik bardaklara doldurulmuş ve süt işletmesinde ticari kefir paketleme cihazı ile paketlenmiştir. Son aşama olarak

buzdolabında 4°C’de 24-48 saat olgunlaştırılmıştır. Probiyotik test ieeği üretim süreci EK-3.1.’de özetlenmiştir.

Prebiyotik test ieeği hazırlama

Prebiyotik test ieeği yapmak için su banyosunda 37°C sıcaklığına gelmiş süte inülin Orafit GR tozu (her 200 mL süte 16 gram inülin) manyetik karıştırıcı üzerinde eklenmiştir. Inlin tamamen çözdürüldükten sonra 90°C’de 10 dakika pastörizasyona tabi tutulmuş ve hemen sıcaklığı soğuk su banyosunda 37°C’ye düşürülmüş; içecekler buzdolabında soğuduktan sonra % 0,001 oranında muz aroması eklenmiştir. Toplam süt miktarı tartıldıktan sonra eşit miktar içecek (yaklaşık 215 mL) 300 mL’lik plastik bardaklara doldurulmuş ve süt işletmesinde ticari kefir paketleme cihazı ile paketlenmiştir. Prebiyotik test ieeği üretim süreci EK-3.2.’de özetlenmiştir.

Sinbiyotik test ieeği hazırlama

Sinbiyotik ieeği yapmak için su banyosunda 37°C sıcaklığına gelmiş süte inülin Orafit GR tozu (her 200 mL süte 16 gram inülin) manyetik karıştırıcı üzerinde eklenmiştir. Inlin tamamen çözdürüldükten sonra 90°C’de 10 dakika pastörizasyona tabi tutulmuş ve hemen sıcaklığı soğuk su banyosunda 37°C’ye dşrlmştir. İçecek sıcaklığı 37°C’de sabitlendikten sonra süte %3 oranına (6 gram her içecek için) daha önce hazırlanmış ve *Laktobacillus casei* 431 içeren starter kültür eklenmiştir. Bu içecek 30°C’de yaklaşık 18 saat (pH 4,5-5 sınırlarına düşene kadar) inkübasyona tabi tutulmuştur. İçecek buzdolabında 2-3 saat dinlendikten sonra % 0,001 oranında muz aroması ilave edilmiştir. Toplam süt miktarı tartıldıktan sonra eşit miktar içecek (yaklaşık 215 mL) 300 mL’lik plastik bardaklara doldurulmuş ve süt işletmesinde ticari kefir paketleme cihazı ile paketlenmiştir. Son aşama olarak buzdolabında 4°C’de 24-48 saat olgunlaştırılmıştır. Sinbiyotik test ieeği üretim süreci EK-3.2.’de özetlenmiştir.

3.3.3. Mikroorganizma Analiz Yöntemleri

Çalışma süresince canlı mikroorganizma sayımı için rasgele seçilmiş 3 üretimden sonra sinbiyotik ve probiyotik içeceklerin üretimlerinin 1., 3. ve 6. günlerinde mikrobiyolojik analizler yapılmış ve canlı bakteriler sayılmıştır. Analiz için içecekler, seyreltilerek steril petri kutusuna 1 mL olarak aktarılmış; üzerine 15 mL

kadar sıcaklığı 45–47°C'ye gelmiş sterilize MRS agar besiyerinden dökülmüştür. Petri kutusundaki örnek ile besiyer karıştırılmıştır. Besiyeri katılaşmaya başladıktan sonra petri kutuları inkübatöre kaldırılmıştır. Her 3 üretimden elde edilen sonuçlara göre sinbiyotik ve probiyotiklerde 10^8 kob/mL'den fazla canlı ve aktif mikroorganizma bulunmuştur. Mikroorganizma sayıları EK-3.3. ve EK-3.4.'te verilmiştir.

3.3.4. Test İçeceklerin Proksimet Analizleri

Her dört içecek için protein, yağ, nem ve kül analizleri Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Laboratuvarlarında analiz edilmiş; elde edilen sonuçlar kullanılarak toplam karbonhidrat miktarı hesaplanmıştır.

Nem miktarı tayini

Öncelikle kuru madde miktarı, belirli ağırlıktaki örneğin kontrollü şartlarda kurutulması ilkesine dayanan yöntemle analiz edilmiştir. Yöntem gereğince kurutulup darası alınmış kurutma kaplarına 2-3 g örnek tartılmış, kabın tabanına iyice yayılmış ve etüvde $100^0\text{C} \pm 2^0\text{C}$ 'de sabit ağırlığa gelinceye kadar kurutulmuştur. Başlangıç örnek miktarından kuru madde miktarı çıkartılarak nem miktarı saptanmış ve yüzde olarak hesaplanmıştır (177).

Kül miktarı tayini

Önce etüvde kurutulan örneğin kül fırınında 600^0C 'de 5 saat yakılması ile elde edilen külün ağırlığı saptanmış ve yüzde olarak hesaplanmıştır (177).

Protein miktarı tayini

Örneğin içerdiği azot miktarı Kjeldahl yöntemi ile saptanmıştır. Bu yöntemde ilk aşamada örnek derişik H_2SO_4 ile Kjeldahl cihazının yakma kısmında yakılmıştır. Elde edilen amonyum sülfat ikinci aşamada Kjeldahl cihazının distilasyon kısmında distile edilerek, borik asit çözeltisi içinde amonyum borat şeklinde toplanmıştır. Üçüncü aşamada ise borik asit çözeltisi standart H_2SO_4 ile titre edilmiştir. Tüm bu işlemler kör uygulaması için de tekrarlanmıştır. Örnek ve kör uygulamalarından elde edilen sonuçlar standart yöntemlerdeki formülde kullanılarak önce yüzde azot (% N) miktarı hesaplanmış, sonra değer 6.25 çevirme faktörü ile çarpılarak % protein miktarı hesaplanmıştır (177).

Yağ miktarı tayini

Bir gravimetrik yöntem olan, Soxhlet cihazında eterde ekstraksiyon yöntemi kullanılarak analiz edilmiştir. Hazırlanan örnek kartuş içerisinde su tutucu bir madde (Na_2SO_4) ile birlikte Soxhlet kolonuna yerleştirilmiştir; sabit tartıma getirilmiş Soxhlet balonları da sistemde Soxhlet kolonuna bağlanmıştır. Ekstraksiyonun gerçekleştiği Soxhlet kolonuna organik çözücü olarak eter eklenmiş, sistem geri soğutucuya bağlanmış ve 6 saat süresince ekstrakte edilmiştir. Ekstraksiyon sonunda Soxhlet balonları evaporatöre bağlanarak eter uzaklaştırılmıştır. Daha sonra Soxhlet balonları $100^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ 'de sabit ağırlığa gelinceye kadar etüvde tutulmuştur. Desikatörde oda sıcaklığına getirilerek soğutulduktan sonra tartılmış ve ağırlık farkı yağ miktarı olarak hesaplanmış ve yüzde olarak verilmiştir (177).

Toplam karbonhidrat miktarı

Örneğin içerdiği nem, kül, protein ve yağ miktarı toplanmış ve 100'den çıkartılarak toplam karbonhidratın miktarı yüzde olarak hesaplanmıştır (178).

3.4. Birinci Aşamada Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi

3.4.1. Antropometrik Ölçümler

Test günlerinde, kahvaltıya başlamadan önce katılımcıların antropometrik ölçüleri (boy uzunluğu, vücut ağırlığı, bel çevresi, kalça çevresi, Beden Kütle İndeksi ve vücut bileşimi) Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümünde Beslenme ve Diyet Eğitim Ünitesinde alınmıştır. Katılımcılardan test günlerinden yaklaşık 36 saat önce alkol, ilaç ve şiddetli egzersizden uzak durmaları istenmiştir. Vücut bileşimi Tanita BC-418 vücut analiz cihazı ile analiz edilmiş; Beden Kütle İndeksi (BKİ) ise vücut ağırlığının (kg) boy uzunluğunun metre cinsinden karesine (m^2) bölünerek hesaplanmıştır (kg/m^2) (179).

3.4.2. Açlık ve Tokluk Skorları

Subjektif iştah hissi, önceden validasyonu yapılmış olan 100-mm yemek yeme motivasyon visual analog skalası (VAS) kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu ölçek açlık (0=Hiç aç hissetmiyorum, 100=Hiç bu kadar aç hissetmemiştim), tokluk (0=Hiç tok hissetmiyorum; 100=Hiç bu kadar tok hissetmemiştim), yeme isteği (0=Çok az; 100=Çok fazla)

100=Çok güçlü), yiyebileceği miktar (0= Çok az; 100= Çok fazla) ve şekerli besin tüketim isteğini (0=Çok az; 100= Çok fazla) değerlendirmektedir (180).

İştah durumu test besinleri tüketilmeden önce yani 0. ve tüketimden sonra 30., 60., 90., 150., 180., 210., 240., 280., 295. ve 310. dakikalarda yemek motivasyon analog ölçeği ile ölçülmüştür. VAS sorularına verilen cevaplar 100 mm'lik bir cetvel yardımıyla nicelik değeri olarak kaydedilmiştir.

3.4.3. Enerji ve Besin Ögesi Alımları

Katılımcıların öğle yemeğinde *ad libitum* tükettikleri besinler gözlenerek, o öğünde aldıkları enerji, makro ve mikro besin ögeleri hesaplanmıştır. *Ad libitum* ortam kişilerin istediği kadar yemek yiyebildiği bir düzeni sağlamaktadır. Öğle yemeği kıymalı kaşarlı pide, meyve suyu ve kekten oluşmuştur ve katılımcılardan doyana kadar yemeleri istenmiştir. Yemek başlamadan önce pideler ve kekler tartılmış ve servis edildikleri tabakların altına numaralar kaydedilmiştir. Yemekten sonra her katılımcının tabağında artıklar tekrar tartılarak tüketilen besinlerin miktarı hesaplanmıştır. Ayrıca, test içeceklerin gün boyu etkisini değerlendirmek için, katılımcılardan test günleri öğle yemeğinden sonraki bölümünde de besin tüketimlerini diyet günlüğüne kaydetmeleri istenmiştir. Bu zaman dilimi test içeceğinin tüketildiği saatten ertesi sabah aynı saate kadar olan 24 saatlik zaman diliminden test süresinin (kahvaltı ve öğle yemeyi arasındaki sürenin) çıkartılmış halidir. Test günü toplam enerji alımının değerlendirilmesi için test içeceklerin tüketildiği saatten ertesi sabah aynı saate kadar alınan toplam enerji hesaplanmıştır (test içeceklerin enerjisi hariç). Bireylerin enerji, makro ve mikro besin ögesi alımları Beslenme Bilgi Sistemi (BeBis) 7.0 programı ile hesaplanmıştır.

3.4.4. Subjektif Gastrointestinal Tolerans Testi

Her bir test gününde, test içeceğinin tüketimini izleyen 24 saat içinde katılımcıların gastrointestinal aktivite değişiklikleri 100-mm visual analog skala ile değerlendirilmiştir. Bu ölçekte dışkılama sıklığı (sayı), dışkı kıvamı (0= ishal, 100=sert dışkı/kabızlık), abdominal şişkinlik ve gaz derecesi (0=çok az, 100=aşırı) kaydedilmiştir. Subjektif gastrointestinal tolerans testi skoru= (şişkinlik + gaz tepkileri) + (100 - dışkı kıvamı tepkisi)' formülü ile hesaplanmıştır (133).

3.5. İkinci Aşamanın Çalışma Planı

Araştırma Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğinde yapılmıştır. Araştırma Hacettepe Üniversitesi öğrenci ve çalışanlarından gönüllü olarak çalışmaya katılmayı kabul edenler üzerinde yapılmıştır. Katılımcıların çalışmaya dahil edilme ve hariç tutma kriterleri birinci aşama kriterleri ile aynıdır (Bkz Tablo 3.1.). Bu aşamada plasebo, kontrollü, çift-kör, randomize çalışma dizaynı kullanılmıştır. Önceki araştırmalara göre, her VAS derecesi için eğri altı alanında minimum %10'luk bir farkın saptanabilmesi için bu aşamada örneklem büyüklüğü 20 katılımcı olarak hesaplanmıştır (25).

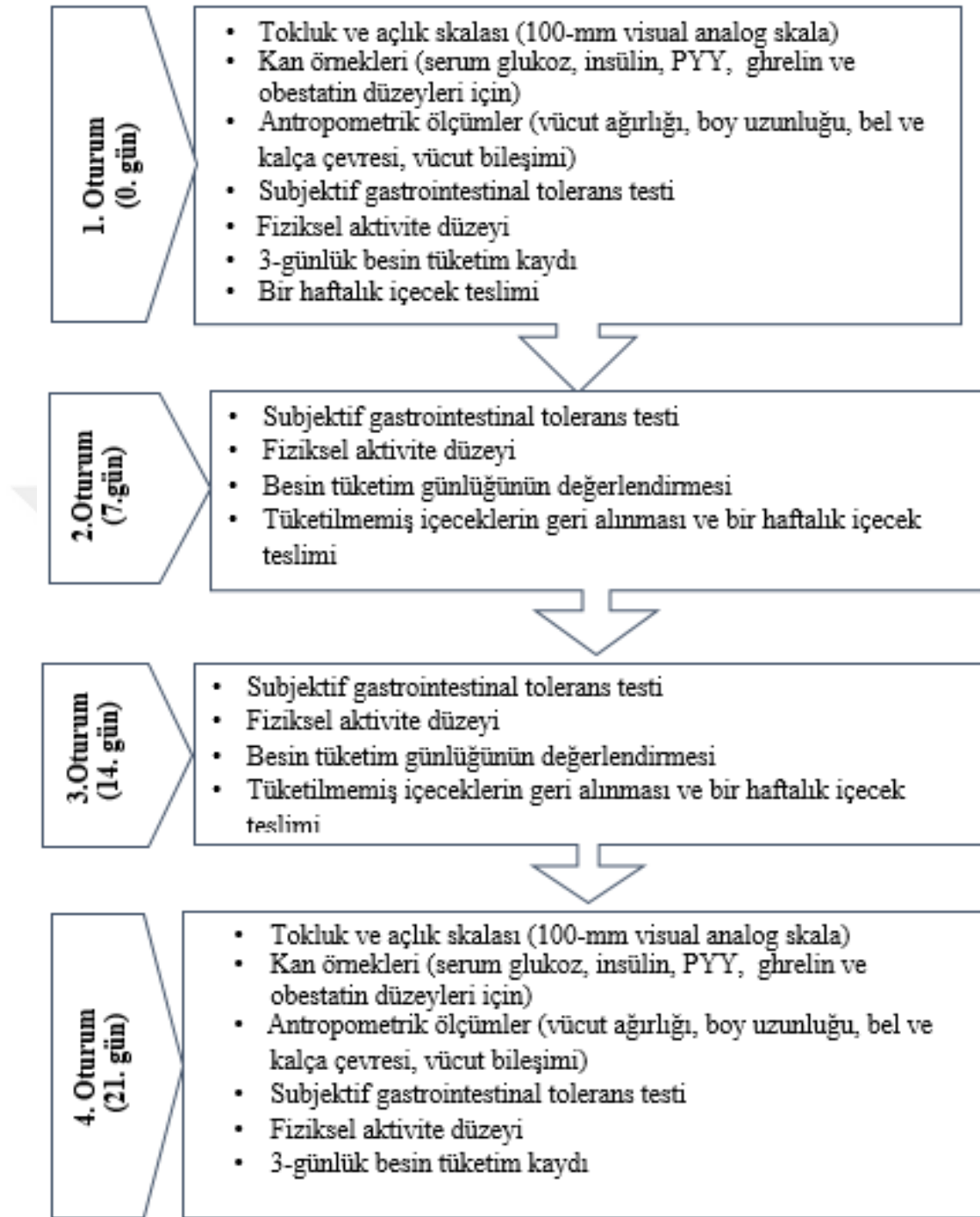
Çalışma süresince oluşabilecek kayıplar göz önüne alınarak bu aşamada 28 kişi çalışmaya dahil edilmiş, ancak 21 katılımcı müdahale süresi olan 3 haftayı tamamlayabilmiştir. Çalışmadan ayrılan yedi katılımcının ayrılma gerekçeleri şunlardır: çalışmaya devam etmek istememe (n=4), seyahat nedeniyle test içeceklerini düzenli tüketememe (n=2), özel nedenlerle son test gününde araştırma merkezine gelememe (n=1). Katılımcılar ikili bloklar halinde hazırlanan randomizasyon listesine göre iki çalışma grubundan (kontrol grubu veya sinbiyotik grubu) birine dağıtılmıştır.

Bu aşamada 3 haftalık müdahale periyodu süresince, haftalık olarak sağlanan test içeceklerinin katılımcılar tarafından her gün kahvaltı veya öğle yemeğinde tüketmeleri istenmiştir. Katılımcıların günlük beslenme alışkanlıklarında herhangi bir değişiklik yapmamaları ve verilen ürünlerin dışında prebiyotik veya probiyotik içeren başka bir ürün tüketmemeleri istenmiştir. Katılımcıların müdahale öncesi dönemde diyetle enerji ve besin ögesi alımları 3-günlük besin tüketim kayıtları ile; müdahale dönemindeki alımları ise besin tüketim günlüğü ile değerlendirilmiştir. Katılımcılardan müdahale dönemi süresince beslenme alışkanlıklarının yanında, alkol tüketimleri ve fiziksel aktivite düzeylerini de değiştirmemeleri istenmiştir. Ayrıca katılımcılardan kendilerine verilen çalışma günlüğüne sağlık, ilaç kullanma, olası yan etki durumları ile test içeceklerini tüketme durumları hakkında bilgileri kaydetmeleri istenmiştir. Bireylere besin tüketim kaydı ve çalışma günlüğünü nasıl tutacakları konusunda detaylı olarak eğitim verilmiştir. İçeceklerin tüketilme durumu ve çalışma protokolüne uyum, katılımcılarla haftalık görüşmeler yaparak ve katılımcıların araştırma merkezine geri getirdikleri tüketilmemiş ve açılmamış içeceklerin sayılması

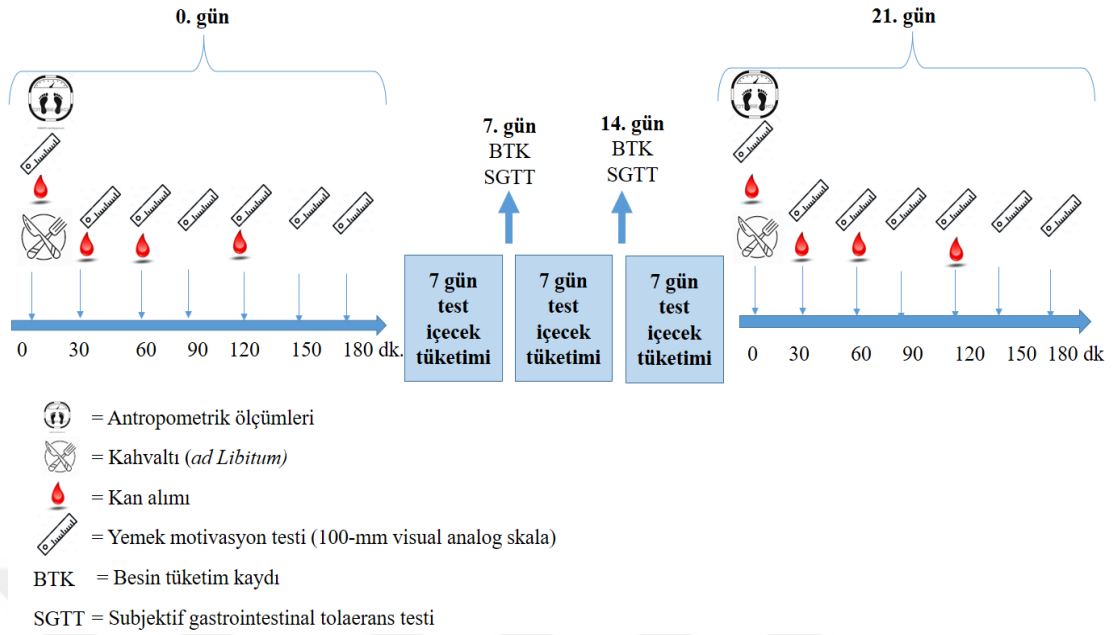
ile değerlendirilmiştir. Çalışma süresince tüketilmesi gereken toplam içecek sayısının %80'inden daha azını tüketenlerin çalışmaya uyum göstermediği kabul edilmiş ve çalışma dışı bırakılmıştır.

Müdahalenin 0. ve 21. gününde, katılımcılar 12 saatlik açlıktan sonra Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniğine davet edilmişlerdir. Antropometrik ölçümler alındıktan sonra görevlendirilmiş bir hekim tarafından damar yolu açılarak, 0., 30., 60. ve 120. dakikalarda kan örnekleri alınmıştır. Katılımcılara birinci kan örneği alındıktan sonra açık büfe kahvaltı ikram edilmiş ve kahvaltıyı 15 dakika içinde tamamlamaları istenmiştir. Açlık ve tokluk durumu belirli aralıklarla 100-mm visual analog skala (VAS) ile ölçülmüştür.

Çalışmanın bu aşamasında sadece kontrol içeceği (200 mL süt + 16 g maltodekstrin) ve sinbiyotik içeceği (200 mL süt + 16 g inülin + *Laktobacillus casei* 431 ($>10^6$ kob/mL) kullanılmıştır. İçecekler daha önce anlatılan üretim süresine uygun olarak (Bölüm 3.3.) Ankara Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Süt Teknolojisi Bölümünde hazırlanmış, ambajlanmış, kodlanmış ve uygun transfer koşullar ile Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü Beslenme Laboratuvarına ulaştırılmıştır ve katılımcılara dağıtılmıştır. Pastörize sütlerin raf ömrü buzdolabında 3-5 gün olduğundan, içeceklerin üretimi ve dağıtımı haftada 2 kez yapılmıştır. Araştırmanın ikinci aşamasında yapılanlar ile 0. ve 21. gün planları Şekil 3.3. ve Şekil 3.4.'te özetlenmiştir.



Şekil 3.3. Araştırmanın ikinci aşamasının genel planı.



Şekil 3.4. Araştırmanın ikinci aşamasında 0. ve 21. gün planı.

3.6. İkinci Aşamada Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi

3.6.1. Enerji ve Besin Ögesi Alımları

Katılımcıların tuttukları besin tüketim günlükleri haftalık görüşmelerde kontrol edilmiştir ve bu kayıtlar kullanılarak müdahale döneminde enerji, makro ve mikro besin ögesi alımları hesaplanmıştır. Hesaplamalara test içeceklerin enerji ve besin ögesi içeriği dahil edilmemiştir. Müdahaleden önceki dönemdeki alımları değerlendirmek için ise 3-günlük besin tüketim kayıtları kullanılmıştır. İki dönemdeki alımlar karşılaştırılmıştır.

Test günlerinde kahvaltıda servis edilen malzemelerin ağırlıkları kahvaltıdan önce tartılmış ve servis edildikleri tabakların altına numaralar kaydedilmiştir. Kahvaltıdan sonra her katılımcının tabağında artıklar tekrar tartılarak tüketilen besinlerin miktarı hesaplanmıştır. Bireylerin enerji, makro ve mikro besin ögesi alımları Beslenme Bilgi Sistemi (BeBis) 7.0 programı ile hesaplanmıştır.

3.6.2. Antropometrik Ölçümler

Katılımcıların vücut ağırlığı, boy uzunluğu, bel ve kalça çevreleri ile vücut bileşimi (vücut yağ kütlesi, yağsız vücut kütlesi, TANITA 418 ile) ölçümleri, müdahaleye başlamadan hemen önce (0. hafta) ve müdahale tamamlandıktan hemen sonra (3. hafta) araştırmacı diyetisyen tarafından, standartlara uygun olarak alınmıştır (181).

3.6.3. Fiziksel Aktivite Düzeyi

Müdahale süresince bireylerin fiziksel aktivite düzeyinde herhangi bir değişiklik olup olmadığının değerlendirilmesi için IPAQ Türkçe kısa versiyonu kullanılmıştır. Aktiviteler değerlendirilirken bir defada en az 10 dk yapılmış olan her aktivitenin MET değeri (metabolik eşdeğer) gün ve dakika çarpılarak “MET-dk/hafta” skoru elde edilmiştir. Fiziksel aktivite düzeyleri, fiziksel olarak aktif olmayan (<600 MET- dk/hafta), fiziksel aktivite düzeyi düşük olan (600 – 3000 MET-dk/hafta) ve fiziksel aktivite düzeyi yeterli olan (sağlık açısından yararlı olan) (>3000 MET-dk/hafta) şeklinde sınıflandırılmıştır (182).

3.6.4. Açlık ve Tokluk Skorları

Açlık ve tokluk durumu kahvaltı tüketilmeden hemen önce yani 0. dakika ve tüketimden sonra 30., 60., 90., 120. ve 180. dakikalarda yemek yeme motivasyonu 100-mm visual analog skala ile ölçülmüştür.

Bu çalışmada açlık, tokluk, doyumluk, yemek yeme motivasyonu ve şekerli besin isteği iki farklı yöntemle değerlendirilmiştir. İlki bu değişkenleri doğrudan sorgulayan subjektif değerlendirmedir. Bu tür değerlendirmelerde en yaygın olarak kullanılan yöntem olan visual analog skala bu çalışmada da kullanılmıştır. Tek kutuplu yapılandırılmamış çizgi olarak tanımlanan bu skala, açlık, tokluk, doyumluk, potansiyel tüketim (yenilebilecek miktar), yemek isteme arzusu, yemek düşüncesi, tatlı/lezzetli yemek isteği, susuzluk, somatik duyular (örn., midenin boşluğu veya doluluğu), mide bulantısı, gastrointestinal rahatsızlıklar veya diğer yan etkileri değerlendirmek için sıklıkla kullanılmaktadır. Genel olarak, bu ölçekler yemek tüketiminden hemen önce veya hemen sonra doldurulur ve daha sonra düzenli zaman aralıkları ile (genelde 15-30 dakika aralıklarla) 3-5 saat süresince veya bir sonraki

yemeğin başlangıcına kadar devam edebilmektedir. Katılımcılar, tepki davranışlarında farklılık gösterebildikleri için, bu ölçekler tercihen katılımcıların birden fazla deneysel koşulda yer aldığı çalışmalarda kullanılmaktadır (25). İkinci yöntem olarak ise gerçek besin tüketiminin izlenmesi ile açlık, tokluk, doygunluk ve yemek yeme motivasyonu hakkında fikir edinilmiştir. Besinin hedonik özellikleri, sosyal koşullar, çevresel etmenler vb. nedenlerle, gerçek besin alımının iştahın iyi bir göstergesi olmadığı yönünde görüşler olmasına karşın, standart koşullar altında ölçüldüğünde, gerçek besin alımı iştahın göstergesi olarak kullanılmaktadır (25, 183). Bu çalışmada da hem visual analog skala hem de gerçek besin tüketiminin izlenmesi yöntemleri kullanılmıştır.

3.6.5. Serum Glukoz ve İnsülin Düzeyi

Müdahalenin 0. ve 21. gününde katılımcılardan araştırmada görevlendirilmiş bir hekim tarafından damar yolu açılarak 0., 30., 60. ve 120. dakikalarda kan örnekleri alınmıştır. Kan örnekleri Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniğinde alınmış ve santrifüj edildikten sonra, örnekler serum glukoz ve insülin düzeyi analiz süresine kadar Beslenme ve Diyetetik Bölümü Beslenme Laboratuvarlarında -80°C’de saklanmıştır. Kan örnekleri Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Merkez Laboratuvarları’nda hizmet alımı karşılığı rutin yöntemlerle analiz edilmiştir. Glukoz analizi Beckman Coulter AU680 cihazı ile insülin analizi ise Beckman Coulter Unicel DxI800 cihazı ile yapılmıştır.

3.6.6. Serum Açlık ve Tokluk Hormon Düzeyleri

Müdahalenin 0. ve 21. gününde Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniğinde katılımcılardan damar yolu açılarak 0., 30., 60. ve 120. dakikalarda kan örnekleri alınmıştır. Santrifüj edildikten sonra, serum örnekleri obestatin, ghrelin ve PYY analizleri için, analiz zamanına kadar Beslenme ve Diyetetik Bölümü Beslenme Laboratuvarlarında -80°C’de saklanmıştır. Bu hormonların analizi hazır kitler yardımıyla, kolorimetrik/ELISA yöntemiyle yapılmıştır. Seçilen bu kitlerde sandviç enzim bağlantılı immünosorbent assay (ELISA) tekniği (Elabscience, Biotechnology,

Beijing) teknik dokümanlarına göre (PYY: Cat No: E-EL-H1237; Obestatin: Cat No: E-EL-H1989; Ghrelin: Cat No: E-EL-H1919) kullanılmıştır. Kısaca, her hormon için rekabetçi ELISA yöntemi kullanılmıştır. Kitlerde sağlanan mikrotitre plakası, spesifik antibody ile önceden kaplanmıştır. Standartlar veya örnekler uygun mikro ELISA plakası kuyucularına eklenmiş ve spesifik antikor ile birleştirilmiştir. Daha sonra, her bir hormon için spesifik olan bir biyotinlenmiş tespit antikor ve Avidin-Horseradish Peroksidaz (HRP) konjugatı, her mikro plakaya eklenmiş ve inkübe edilmiştir. Enzim-substrat reaksiyonu, bir sülfürik asit çözeltisi ve renk değişimi eklenmesi ile sona erdirilmiştir. Optik yoğunluk (OD), $450 \text{ nm} \pm 2 \text{ nm}$ dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. Bu nedenle, örneklerdeki bağırsak hormonunun konsantrasyonu, numunelerin OD'sini standart eğri ile kullanılarak hesaplanmıştır (184).

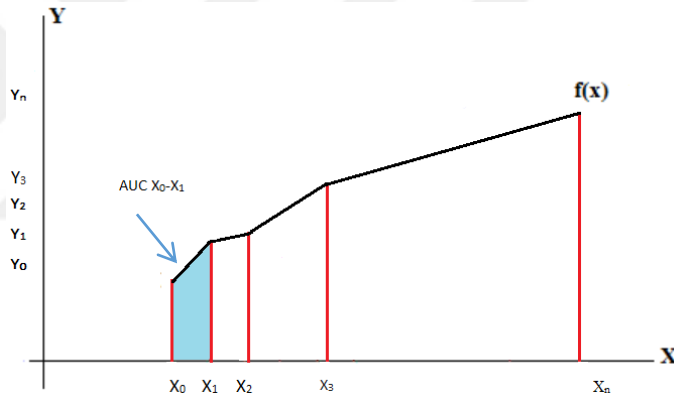
3.6.7. Subjektif Gastrointestinal Tolerans Testi

Katılımcılardan başlangıç gününde ve müdahale süresince her hafta (3 kere) geçirdikleri son hafta içinde hissettikleri abdominal şişkinlik, gaz, kramp, diyare gibi şikayetlerini değerlendirmeleri istenmiştir. Gastrointestinal semptom derecelendirme ölçeği (GSRS), 15 sorudan oluşan yaygın gastrointestinal belirtileri ve şiddetlerini son bir hafta içinde genel popülasyonda sorgulamaktadır. Her bir soru gastrointestinal belirtileri yedi puanlı likert formatında hiçbir rahatsızlıktan çok ciddi rahatsızlığa kadar derecelendirilmektedir. Bu anket karın ağrısı (karın ağrısı, açlık ağrısı ve bulantı); reflü sendromu (mide ekşimesi ve asit yetersizliği), ishal (ishal, gevşek dışkı ve acil dışkılama ihtiyacı), hazımsızlık sendromu (abdominal distansiyon, ve artmış flatus) ve kabızlığı (sert dışkı ve tamamlanmamış tahliye hissi) değerlendirmektedir (Ek-4). Son skor cevapların ortalamaları alınarak hesaplanırken, yüksek skorlar semptomların daha şiddetli olduğunu göstermektedir (185).

3.7. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

İstatistiksel analiz için *Statistical Package for Social Sciences*, (SPSS) istatistik paket programı kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile analiz edilmiştir. Normal dağılım göstermeyen verilerin logaritması alındıktan sonra parametrik yöntemler ile test edilmişler. Değerler normal dağılım koşullarında ortalama $\pm$ standart sapma ve normal olmayan dağılımlarda ortanca, en alt ve en üst değerler olarak sunulmuştur. Tekrarlanan ölçümlerde gruplar arasındaki farklılıkları

karşılaştırmak için tekrarlı ölçümler ANOVA testi; iki bağımsız değişken olduğu zaman iki yönlü tekrarlı ölçümler ANOVA testi (Two-Factor Repeated Measures ANOVA) kullanılmıştır. ANOVA testi anlamlı olduğu yerlerde iki grup arasında post Hoc Bonferroni analizi kullanılmıştır. İkinci aşama kontrol ve müdahale gruplarındaki değişimin karşılaştırıldığı analizlerde başlangıç ve 3.haftadaki değerlerin arasındaki farka bakılmıştır. Farkların normal dağıldığı değişkenler için Student's t test, normal dağılmadığı değişkenler için ise Mann Whitney U testi kullanılarak analizler yapılmıştır. VAS skorları ve biyokimyasal değişkenlerin (serum glukoz, insülin, PYY, ghrelin ve obestatin) grafiklerinin eğri altı alanlarını hesaplamak için kullanılan trapezoidal formülü Microsoft Office Excel 2013 programı ile hesaplanmıştır (Şekil 3.5.) (186). Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.



Şekil 3.5. Eğri altı alan hesaplaması.

$$AUC_{X_0-X_1} = \sum \{ (Y_0 + Y_1) / 2 \times (X_1 - X_0) \}$$

$$AUC_{X_0-X_n} = \sum \{ (Y_0 + Y_1) / 2 \times (X_1 - X_0) \} + \{ (Y_1 + Y_2) / 2 \times (X_2 - X_1) \} + \dots$$

4. BULGULAR

4.1. Test İçeceklerine İlişkin Bulgular

4.1.1. Test İçeceklerin Enerji ve Makro Besin Ögesi Bileşimine İlişkin Bulgular

Tablo 4.1'.de test içeceklerinin 100 gramlarının toplam enerji, karbonhidrat, yağ, protein, nem ve kül değerleri verilmiştir.

Tablo 4.1. Test içeceklerinin 100 gramında enerji ve makro besin ögesi bileşimi.

Test İçecekleri				
Besin Maddeleri	Kontrol	Prebiyotik	Probiyotik	Sinbiyotik
Enerji (kkal)	94,6	93,7	105	105,3
Karbonhidrat (g)	12	12	14,5	14,8
Protein (g)	3,1	3,1	3,2	3,2
Yağ (g)	3,8	3,7	3,8	3,7
Nem (g)	80,5	80,6	77,9	77,7
Kül (g)	0,6	0,6	0,6	0,6

4.1.2. Test İçeceklerinin Duyusal Özelliklerine İlişkin Bulgular

Ankara Üniversitesi Ziraat Fakültesi Süt Teknolojisi Bölümünde yapılan duyusal analizler beş panelistin katılımı ile gerçekleştirilmiştir. İçeceklerin duyusal özelliklerinin ortalama $\pm$ standart sapma değerleri Tablo 4.2.'de verilmiştir. Analiz sonuçlarına göre, lezzet, optik ve fiziksel özellikler ile genel kabul edilebilirlik olarak en çok beğenilen içecek prebiyotik içeceği olmuştur. Probiyotik ve sinbiyotiklerin genel kabul edilebilirliği duyusal analizde 5 puan üzerinden sırasıyla 3,0 ve 3,2 puan olarak orta; prebiyotik ve kontrol içeceği sırasıyla 4,6 ve 4,4 puandan alarak iyi olarak değerlendirilmiştir. İçeceklerin tatları ve genel kabul edilebilirliği ile ilgili değerlendirmelerden elde edilen sonuçlar, içecekler arasında istatistiksel olarak fark olduğunu; kontrol içeceğinin genel kabul edilebilirliğinin probiyotik içeceğine göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,005$). Tat olarak prebiyotik içeceği, probiyotik içeceğinden istatistiksel olarak daha yüksek puan almıştır ($p<0,005$). Duyusal özelliklerden tat ve genel kabul edilebilirlik arasında fark saptandığından, bu iki parametre için gruplar arası fark analiz edilmiş ve içecekler arasında duyusal özelliklerin farkı Tablo 4.3.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Test içeceklerinin duyusal özellikleri.

Kalite Kriterleri	Kontrol	Prebiyotik	Probiyotik	Sinbiyotik	p*
	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$
Renk	4,6 $\pm$ 0,54	4,6 $\pm$ 0,54	4,4 $\pm$ 0,54	4,6 $\pm$ 0,54	0,654
Kıvam	4,2 $\pm$ 0,44	4,2 $\pm$ 0,44	3,4 $\pm$ 0,54	3,4 $\pm$ 0,54	0,078
Aroma	3,8 $\pm$ 0,44	3,8 $\pm$ 0,44	3,4 $\pm$ 0,54	3,2 $\pm$ 0,44	0,082
Tat	4,0 $\pm$ 0,70	4,6 $\pm$ 0,54	3,0 $\pm$ 0,00	3,2 $\pm$ 0,44	0,001
Genel kabul edilebilirlik	4,2 $\pm$ 0,044	4,60 $\pm$ 0,89	3,0 $\pm$ 0,00	3,20 $\pm$ 0,44	0,001

*: Tekrarlayan ölçümler için ANOVA testi kullanılmıştır.

Tablo 4.3. İçecekler arasında duyuasal özelliklerin farkı.

Test içecekleri	Tat					Genel kabul edilebilirlik				
	$\bar{X}$	SH	p*	%95 Güven Aralığı		$\bar{X}$	SH	p*	%95 Güven Aralığı	
				Alt	Üst				Alt	Üst
Kontrol-Prebiyotik	-0,6	0,51	1,000	-3,07	1,874	-0,4	0,4	1,000	-2,34	1,54
Kontrol-Probiyotik	1,0	0,31	0,205	-0,53	2,534	1,2	0,2	0,023	0,23	2,17
Kontrol-Sinbiyotik	0,8	0,20	0,097	-0,20	1,8	1,0	0,3	0,205	-0,53	2,53
Prebiyotik-Probiyotik	1,6	0,24	0,017	0,41	2,78	1,6	0,4	0,097	-0,34	3,54
Prebiyotik-Sinbiyotik	1,4	0,40	0,149	-0,543	0,34	1,4	0,4	0,149	-0,54	3,34
Probiyotik-Sinbiyotik	-0,2	0,20	1,000	-1,2	0,8	-0,2	0,2	1,000	-1,17	0,77

*: Tekrarlayan ölçümler için ANOVA ve post Hoc Bonferroni analizi kullanılmıştır.

4.2. Birinci Aşamaya İlişkin Bulgular

4.2.1. Katılımcıların Genel Özellikleri ve Antropometrik Ölçümlerine İlişkin Bulgular

Çalışmayı tamamlayan bireylerin yaş ortalaması $22,5 \pm 2,30$ yıl; yaş aralığı ise 19-26 yıldır. Katılımcıların başlangıçtaki antropometrik ölçüm sonuçları Tablo 4.4.'te verilmiştir. Çalışmaya katılan bireylerin boy uzunluğu $174,3 \pm 6,0$ cm ve vücut ağırlığı $72,8 \pm 10,70$ kg'dır. BKİ değerleri katılımcıların % 69'unda $18,5-24,9$ kg/m² arasında ve katılımcıların %31'inde $25,0-29,9$ kg/m² arasındadır. Katılımcıların BKİ ortalamaları $23,9 \pm 2,87$ kg/m² ve bel-kalça oran ortalamaları $0,8 \pm 0,1$ 'dir. Vücut yağ kütle yüzdesi ortalamaları $16,6 \pm 4,3$ 'dür.

Tablo 4.4. Katılımcıların yaşları ile başlangıç antropometrik ölçümleri (n=16).

	$\bar{X} \pm SS$	En Alt	En Üst
Yaş (yıl)	$22,5 \pm 2,30$	19	26
Vücut ağırlığı (kg)	$72,8 \pm 10,70$	57	96
Boy uzunluğu (cm)	$174,3 \pm 6,00$	164	186
BKİ (kg/m²)	$23,9 \pm 2,87$	19	29,9
Bazal metabolizma hızı (kcal)	$1793,4 \pm 179,97$	1569	2266
Bel çevresi (cm)	$87,2 \pm 8,69$	70	113
Kalça çevresi (cm)	$102,5 \pm 6,41$	91	114
Bel/kalça oranı	$0,8 \pm 0,06$	0,76	1,12
Vücut yağ kütlesi (%)	$16,6 \pm 4,34$	6,6	24,8
Vücut yağ kütlesi (kg)	$12,5 \pm 4,34$	4,2	23,5
Yağsız vücut kütlesi (kg)	$60,2 \pm 7,28$	52,1	78,5

4.2.2. Katılımcıların Çalışma Sırasında Antropometrik Ölçümlerine İlişkin Bulgular

Çalışma süresince test günlerinde tüm katılımcıların antropometrik ölçümleri (toplam 4 kez) alınarak, bu ölçümlerdeki olası değişim izlenmiştir. Katılımcıların

antropometrik ölçümlerinin ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 4.5'te verilmiştir. Katılımcıların vücut ağırlığı, boy uzunluğu, bel çevresi, kalça çevresi, BKİ, bazal metabolizma hızı (BMH), bel/kalça oranı, vücut yağ kütlesi ve yağsız vücut kütlesinde dört hafta süresince anlamlı bir değişim olmamıştır (her biri için $p>0,05$).

Tablo 4.5. Araştırma süresince katılımcıların antropometrik ölçümlerinin değerlendirilmesi (n=16).

	1.hafta	2.hafta	3.hafta	4.hafta	
Antropometrik ölçümler	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	p*
Vücut ağırlığı (kg)	72,6 $\pm$ 11,03	72,5 $\pm$ 10,99	72,9 $\pm$ 10,73	72,9 $\pm$ 11,07	0,260
BKİ (kg/m ²)	23,8 $\pm$ 3,00	23,8 $\pm$ 2,95	24,0 $\pm$ 2,84	23,9 $\pm$ 2,93	0,229
Bazal metabolizma hızı (kkal)	1787,2 $\pm$ 176,74	1793,3 $\pm$ 172,73	1796,0 $\pm$ 206,75	1797,0 $\pm$ 179,30	0,549
Bel çevresi (cm)	86,5 $\pm$ 8,38	87,8 $\pm$ 9,97	87,1 $\pm$ 8,38	87,2 $\pm$ 8,72	0,282
Kalça çevresi (cm)	102,7 $\pm$ 6,72	101,7 $\pm$ 6,08	102,7 $\pm$ 6,73	102,7 $\pm$ 6,65	0,215
Bel/kalça oranı	0,84 $\pm$ 0,04	0,86 $\pm$ 0,08	0,84 $\pm$ 0,04	0,84 $\pm$ 0,04	0,306
Vücut yağ kütlesi (%)	16,3 $\pm$ 4,29	16,3 $\pm$ 4,33	16,3 $\pm$ 4,62	17,0 $\pm$ 4,62	0,210
Vücut yağ kütlesi (kg)	12,1 $\pm$ 4,34	12,3 $\pm$ 4,46	12,6 $\pm$ 3,93	12,5 $\pm$ 4,20	0,330
Yağsız vücut kütlesi (kg)	60,5 $\pm$ 7,52	60,1 $\pm$ 7,44	59,8 $\pm$ 6,79	60,3 $\pm$ 7,91	0,205

*: Tekrarlayan ölçümler için ANOVA analizi kullanılmıştır.

4.2.3. Öğle Yemeğinde *Ad Libitum* Besin Tüketimine İlişkin Bulgular

Katılımcıların öğle yemeğinde *ad libitum* tükettikleri pide, kek ve meyve suyu miktarlarının ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 4.6.'da gösterilmiştir. Kontrol, prebiyotik, probiyotik ve sinbiyotik içeceklerine göre pide tüketimi sırasıyla $546,0 \pm 133,7$; $458,0 \pm 133,2$; $511,1 \pm 170,5$ ve $481,8 \pm 161,2$ gramdır. Tüketilen pide, meyve suyu ve keklerin miktarlarında gruplar arasında bir fark saptanmamıştır (her biri için $p > 0,05$).

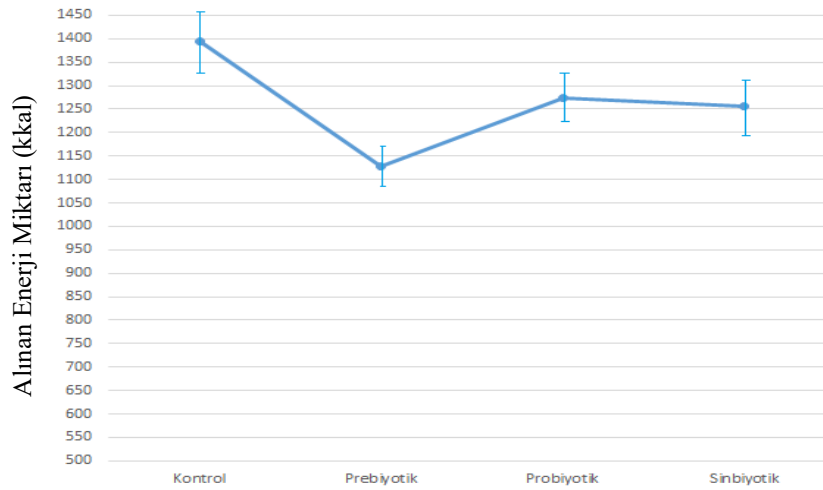
Öğle yemeğinde bu besinlerden alınan toplam enerji miktarı Şekil 4.1.'de gösterilmiştir. Toplam alınan enerji miktarı kontrol, prebiyotik, probiyotik ve sinbiyotik test içecekleri için sırasıyla $1394,3 \pm 331,4$; $1128,5 \pm 165,5$; $1273,3 \pm 264,3$ ve $1256,4 \pm 328,4$ kkal'dir ($p = 0,017$). En az enerji alımı prebiyotik test içeceği ile sağlanmış, bunu sırasıyla sinbiyotik, probiyotik ve kontrol içeceği izlemiştir. Test içeceklerine göre öğle yemeğinde alınan toplam enerji değerleri arasındaki fark Tablo 4.7.'de gösterilmiştir. Kontrol içeceği tüketildiğinde, prebiyotik, probiyotik ve sinbiyotik içeceklere göre sırayla 265,8, 121,0 ve 137,9 kkal daha fazla enerji alınmıştır.

Tablo 4.6. Test içeceklerine göre öğle yemeğinde *ad libitum* tüketilen besin miktarları.**

Pide			Kek		Meyve Suyu		Toplam
Test İçeceği	Miktar (g)	Enerji (kkal)	Miktar (g)	Enerji (kkal)	Miktar (mL)	Enerji (kkal)	Enerji (kkal)
Kontrol	546,0±133,74	978,9±239,75	66,4±41,68	272,2±170,74	298,0±141,83	143,0±68,07	1394,3± 331,42
Prebiyotik	458,0±133,26	819,1±238,28	43,3±30,66	177,4±125,56	268,7±119,54	132,0±59,43	1128,5 ± 165,51
Probiyotik	511,1±170,50	914,1±304,87	48,5±40,37	198,5±165,32	334,6±119,36	160,6±57,29	1273,3± 264,38
Sinbiyotik	481,8±161,27	861,5±288,38	56,8±49,95	232,8±204,57	337,5±140,83	162,0±67,59	1256,4 ± 328,44
p*	0,085	0,080	0,171	0,170	0,082	0,133	0,017

*: Tekrarlayan ölçümler için ANOVA analizi kullanılmıştır.

** : Değerler ortalama± standart sapma olarak verilmiştir.



Şekil 4.1. Öğle yemeğinde *ad libitum* enerji alımı ($\bar{X} \pm SH$).

Öğle yemeğinde alınan toplam makro besin öğelerinin ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 4.8.'de gösterilmiştir. Test içecekleri arasında, öğle yemeğinde diyetle alınan protein, karbonhidrat ve yağ miktarlarında (gram olarak) istatistiksel olarak önemli fark saptanmıştır (her biri için $p < 0,05$). Test içeceklerine göre öğle yemeğinde alınan enerji ve makro besin öğelerinin miktarlarının karşılaştırılması Tablo 4.8. ve Tablo 4.9.'da verilmiştir. Kontrol içeceğine göre diğer test içeceklerinin hepsinde protein, karbonhidrat ve yağ alımları daha düşük bulunmuştur. Öğle yemeğinde enerjinin protein, karbonhidrat ve yağdan karşılanma oranlarında, test içecekleri arasında önemli bir fark olmadığı için bunların karşılaştırması gösterilmemiştir (her biri için $p > 0,05$).

Tablo 4.7. Test içeceklerine göre öğle yemeğinde *ad libitum* enerji alımları arasındaki farklar (kkal).

Test içecekleri	$\bar{X}$	SH	p*	%95 Güven Aralığı	
				Alt sınır	Üst sınır
Kontrol-Prebiyotik	265,8	92,18	0,068	-14,1	545,7
Kontrol-Probiyotik	121,0	74,53	0,752	-105,2	347,3
Kontrol-Sinbiyotik	137,9	65,58	0,317	-61,2	337,0
Prebiyotik-Probiyotik	-144,7	66,31	0,272	-346,1	56,5
Prebiyotik-Sinbiyotik	-127,9	93,43	1,000	-411,6	155,8
Probiyotik-Sinbiyotik	16,9	78,32	1,000	-220,9	254,7

*: Tekrarlayan ölçümler için ANOVA post-hoc Bonferroni testi kullanılmıştır.

Tablo 4.8. Test içeceklerine göre öğle yemeğinde *ad libitum* makro besin ögesi alımları.**

Gruplar	Protein (g)	Protein (%)	Karbonhidrat (g)	Karbonhidrat (%)	Yağ (g)	Yağ (%)
Kontrol	50,9±11,89	14,6±1,65	161,8±40,34	46,4± 2,41	59,5±14,79	38,3±1,97
Prebiyotik	42,0±10,64	14,7±2,02	132,6±17,25	47,2± 3,28	46,9±8,17	37,3±2,65
Probiyotik	46,9±13,94	14,5±2,23	151,2±27,95	47,8±3,14	52,4±12,30	36,9±3,03
Sinbiyotik	44,8±13,59	14,1±1,95	150,0±38,02	47,8±2,79	52,0±15,15	37,2±3,08
p*	0,046	0,555	0,017	0,144	0,020	0,169

*: Tekrarlayan ölçümler için ANOVA analizi kullanılmıştır.

** : Değerler ortalama± standart sapma olarak verilmiştir.

Tablo 4.9. Test içeceklerine göre öğle yemeğinde *ad libitum* makro besin ögesi (g) alımları arasındaki farklar.

Test içecekleri	Protein (g)					Yağ (g)					Karbonhidrat (g)				
	$\bar{X}$	SH	p*	%95 Güven Aralığı		$\bar{X}$	SH	p*	%95 Güven Aralığı		$\bar{X}$	SH	p*	%95 Güven Aralığı	
				Alt	Üst				Alt	Üst				Alt	Üst
Kontrol-Prebiyotik	8,8	3,33	0,108	-1,3	19,0	12,6	4,28	0,062	-0,5	25,6	29,2	10,67	0,092	-3,2	61,6
Kontrol-Probiyotik	4,0	2,94	1,000	-5,0	12,9	7,0	3,59	0,411	-3,9	18,0	10,5	8,65	1,000	-15,7	36,8
Kontrol-Sinbiyotik	6,1	2,80	0,279	-2,4	14,6	7,4	3,45	0,288	-3,1	17,9	11,8	6,85	0,635	-9,0	32,6
Prebiyotik-Probiyotik	-4,9	2,87	0,654	-13,6	3,8	-5,5	3,11	0,585	-14,9	3,9	-18,7	7,43	0,144	-41,2	3,9
Prebiyotik-Sinbiyotik	-2,8	3,50	1,000	-13,4	7,9	-5,1	4,69	1,000	-19,4	9,1	-17,4	9,95	0,603	-47,6	12,8
Probiyotik-Sinbiyotik	2,1	3,12	1,000	-7,4	11,6	0,4	3,57	1,000	-10,5	11,2	1,2	8,79	1,000	-25,5	27,9

*: Tekrarlayan ölçümler için ANOVA post-hoc Bonferroni testi kullanılmıştır.

4.2.4. Test Günü Enerji ve Makro Besin Ögesi Alımlarına İlişkin

Bulgular

Test içeceklerinin gün boyu etkisini değerlendirmek için, katılımcılardan test günlerinin öğle yemeğinden sonraki bölümünde besin tüketimlerini diyet günlüğüne kaydetmeleri istenmiştir. Bu zaman dilimi test içeceğinin tüketildiği saatten ertesi sabah aynı saate kadar olan 24 saatlik zaman diliminden test süresinin (kahvaltı ve öğle yemeği arasındaki sürenin) çıkartılmış halidir. Test günü öğle yemeğinden sonra alınan enerji ve makro besin ögeleri miktarları Tablo 4.10.'da ve enerji miktarının test içeceklerine göre karşılaştırması Tablo 4.11.'de verilmiştir. Öğle yemeğinden sonra günün geri kalan kısmında en düşük enerji alımı prebiyotik içecek ile sağlanmış; bunu sırasıyla probiyotik, sinbiyotik ve kontrol içecekler izlemiştir. Enerji alımı probiyotik ve kontrol içecek tüketenlerde anlamlı olarak farklı (101,4 kkal) bulunmuştur ($p=0,003$) (Tablo 4.11.). Makro besin ögesi alımlarında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (her biri için $p>0,05$) (Tablo 4.10.).

Test günü toplam enerji alımının değerlendirilmesi için test içeceklerin tüketildiği saatten ertesi sabah aynı saate kadar (24 saatlik zaman dilimi) alınan toplam enerji hesaplanmıştır (test içeceklerin enerjisi hariç). Test günü toplam enerji alımında en düşük enerji alımı prebiyotik içecek ile sağlanmış; bunu sırasıyla probiyotik, sinbiyotik ve kontrol içecekler izlemiştir ($p=0,002$) (Tablo 4.12.). Test günü diyetle protein (gram olarak) alımları test içecekleri arasında istatistiksel olarak önemli farklılık gösterirken ($p<0,024$); yağ, karbonhidrat ve lif alımlarında (gram ve enerji yüzdesi olarak) anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (her biri için $p>0,05$). Test gününde alınan enerji ve protein miktarlarının test içeceklerine göre karşılaştırması Tablo 4.13.'de verilmiştir. Prebiyotik ve probiyotik test içeceklerinin tüketildiği günlerde kontrol içeceğinin tüketildiği güne göre istatistiksel olarak önemli düzeyde daha düşük enerji alındığı saptanmıştır (sırasıyla, $p=0,027$ ve $p=0,044$).

Tablo 4.10. Test günlerinde öğle yemeğinden sonraki zamanda enerji ve makro besin ögesi alımları (20 saat).**

	Kontrol	Prebiyotik	Probiyotik	Sinbiyotik	p*
Enerji (kkal)	1038,2±285,52	922,9±302,70	936,8±286,48	982,3±303,92	0,041
Protein (g)	34,9±20,25	28,6±15,46	31,3±14,78	26,7±14,78	0,372
Protein (%)	13,4±6,87	12,3±5,02	13,2±4,64	11,3±5,91	0,648
Yağ (g)	31,7±14,2	26,0±15,92	25,8±12,20	30,2±15,86	0,359
Yağ (%)	31,6±14,27	24,3±9,33	24,6±8,66	28,5±14,02	0,242
Karbonhidrat (g)	153,2±58,67	143,5±42,86	144,7±49,93	150,6±56,16	0,800
Karbonhidrat (%)	57,2±13,03	63,3±8,07	62,0±9,6	60,1±15,62	0,485
Lif (g)	10,7±4,12	10,35±3,69	11,0±6,00	9,29±5,29	0,606

*: Tekrarlayan ölçümler için ANOVA testi kullanılmıştır.

** : Değerler ortalama± standart sapma olarak verilmiştir.

Tablo 4.11. Test içeceklerine göre test günlerinde öğle yemeğinden sonraki zamanda (20 saat) alınan enerji miktarındaki farklar (kk.al).

Test içecekleri	$\bar{X}$	SH	p*	%95 Güven Aralığı	
				Alt sınır	Üst sınır
Kontrol-Prebiyotik	115,2	45,13	0,132	-21,8	252,3
Kontrol-Probiyotik	101,4	23,31	0,003	30,6	172,1
Kontrol-Sinbiyotik	55,8	32,50	0,638	-42,9	154,5
Prebiyotik-Probiyotik	-13,8	49,61	1,000	-164,4	136,7
Prebiyotik-Sinbiyotik	-59,4	38,24	0,847	-175,5	56,7
Probiyotik-Sinbiyotik	-45,5	41,44	1,000	-171,4	80,3

*: Tekrarlayan ölçümler için ANOVA post-hoc Bonferroni testi kullanılmıştır.

Tablo 4.12. Test günlerinde toplam enerji ve makro besin ögesi alımları (24 saat).**

	Kontrol	Prebiyotik	Probiyotik	Sinbiyotik	p*
Enerji (kkal)	2831,5±524,13	2450,5±298,96	2609,1±337,36	2637,8±436,71	0,002
Protein (g)	93,3±15,64	100,9±24,18	86,6±20,42	85,7±15,24	0,024
Protein (%)	14,3±3,11	14,1±2,26	14,3±1,82	13,2±2,79	0,368
Yağ (g)	64,4±13,68	58,8±14,74	58,3±11,24	62,5±15,19	0,375
Yağ (%)	20,9±4,98	21,5±3,78	20,1±3,12	21,5±4,58	0,430
Karbonhidrat (g)	359,1±81,56	320,1±43,56	340,1±54,10	344,7±68,97	0,051
Karbonhidrat (%)	50,4±5,04	52,3±3,57	52,1±4,31	52,2±5,92	0,600
Lif (g)	19,7±5,19	18,0±3,51	19,4±5,79	17,4±5,70	0,361

*: Tekrarlayan ölçümler için ANOVA testi kullanılmıştır.

** : Değerler ortalama± standart sapma olarak verilmiştir.

Tablo 4.13. Test içeceklerine göre test günü alınan toplam enerji ve protein miktarındaki farklar.

Test içecekleri	Enerji (kkal)					Protein (g)				
	$\bar{X}$	SH	p*	%95 Güven Aralığı		$\bar{X}$	SH	p*	%95 Güven Aralığı	
				Alt	Üst				Alt	Üst
Kontrol-Prebiyotik	381,0	114,43	0,027	33,6	728,5	15,2	5,24	0,067	-0,7	31,1
Kontrol-Probiyotik	222,4	71,65	0,044	4,9	440,0	7,6	5,76	1,000	-9,9	25,0
Kontrol-Sinbiyotik	193,7	74,98	0,125	-33,9	421,4	14,3	6,26	0,224	-4,7	33,3
Prebiyotik-Probiyotik	-158,6	88,00	0,550	-425,8	108,6	-7,6	5,58	1,000	-24,6	9,3
Prebiyotik-Sinbiyotik	-187,3	101,55	0,510	-495,6	121,0	-0,9	5,11	1,000	-16,4	14,6
Probiyotik-Sinbiyotik	-28,7	87,82	1,000	-295,3	237,9	6,7	3,89	0,624	-5,1	18,6

*: Tekrarlayan ölçümler için ANOVA post-hoc Bonferroni testi kullanılmıştır.

4.2.5. Açlık ve Tokluk Skorlarına İlişkin Bulgular

Katılımcıların test içecekleri tüketimlerini takiben 100-mm VAS ile kaydedilen açlık, tokluk, yeme isteği, yiyebileceği miktar ve şekerli yiyecek yeme isteği skorlarının ortalama ve standart sapma değerleri sırasıyla Tablo 4.14., Tablo 4.15., Tablo 4.16., Tablo 4.17. ve Tablo 4.18.'de gösterilmiştir. Açlık, tokluk, yeme isteği, yiyebileceği miktar ve şekerli yiyecek isteği skorları değişimi dört test içeceği için zaman içinde farklılık gösterdiği saptanmıştır. Bu skorların zaman içinde değişimi içeceklere göre farklılık göstermemiştir ve test içeceği ile zaman arasında herhangi bir etkileşim (test içeceği $\times$ zaman etkisi için $p>0,05$) saptanmamıştır.

Açlık, tokluk, yeme isteği, yiyebileceği miktar ve şekerli yiyecek yeme isteği için 12 ayrı noktada kaydedilen skorlarının çizgi grafikleri sırasıyla Şekil 4.3., Şekil 4.4., Şekil 4.5., Şekil 4.6. ve Şekil 4.7.'de gösterilmiştir. Bu değişkenlerin her biri için VAS skorları eğri altı alanları hesaplanmış ve Tablo 4.19.'da verilmiştir. Eğri altı alanlar açısından test içeceklerinin etkisi karşılaştırıldığında, açlık, tokluk, yeme isteği, yiyebileceği miktar ve şekerli yiyecek yeme isteği değişkenlerinden hepsi için içeceklerin benzer etkiler oluşturduğu gösterilmiştir (her biri için $p>0,05$).

Tablo 4.14. Katılımcıların test içeceklerine göre açlık skorları.*

VAS	Test İçecekleri			
	Kontrol	Prebiyotik	Probiyotik	Sinbiyotik
Zaman (dk.)	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$
0.	79,8 $\pm$ 15,64	78,8 $\pm$ 17,86	81,4 $\pm$ 16,33	81,4 $\pm$ 13,81
30.	23,9 $\pm$ 20,36	27,5 $\pm$ 22,99	21,6 $\pm$ 19,96	32,5 $\pm$ 25,60
60.	35,4 $\pm$ 19,32	26,0 $\pm$ 23,49	24,6 $\pm$ 21,15	32,1 $\pm$ 24,13
90.	37,3 $\pm$ 21,70	33,0 $\pm$ 26,16	30,6 $\pm$ 22,37	33,6 $\pm$ 22,76
120.	49,8 $\pm$ 24,14	40,5 $\pm$ 22,01	37,8 $\pm$ 22,64	47,8 $\pm$ 18,35
150.	54,5 $\pm$ 25,62	49,9 $\pm$ 20,92	49,3 $\pm$ 19,24	52,6 $\pm$ 20,19
180.	63,0 $\pm$ 22,63	59,6 $\pm$ 20,46	61,1 $\pm$ 21,62	62,1 $\pm$ 23,82
210.	76,6 $\pm$ 18,40	72,4 $\pm$ 18,83	67,9 $\pm$ 21,47	66,4 $\pm$ 26,77
240.	83,4 $\pm$ 15,77	81,7 $\pm$ 18,18	78,3 $\pm$ 15,71	77,5 $\pm$ 19,31
280.	7,7 $\pm$ 10,62	7,0 $\pm$ 7,48	8,3 $\pm$ 11,67	7,6 $\pm$ 6,81
295.	8,7 $\pm$ 7,34	9,3 $\pm$ 7,44	9,1 $\pm$ 12,84	8,4 $\pm$ 6,69
310.	8,0 $\pm$ 5,86	8,5 $\pm$ 5,90	7,6 $\pm$ 8,51	7,0 $\pm$ 6,54
p^{zaman*}	0,000			
p^{içecek*}	0,432			
p^{zaman*içecek*}	0,159			

* Tekrarlayan ölçümlerde iki yönlü ANOVA testi kullanılmıştır.

Tablo 4.15. Katılımcıların test içeceklerine göre tokluk skorları.*

VAS	Test İçecekleri			
	Kontrol	Prebiyotik	Probiyotik	Sinbiyotik
Zaman (dk.)	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$
0.	17,7 $\pm$ 17,88	15,7 $\pm$ 14,19	14,8 $\pm$ 10,04	15,8 $\pm$ 13,48
30.	62,3 $\pm$ 23,96	70,9 $\pm$ 23,60	74,9 $\pm$ 18,14	67,4 $\pm$ 23,35
60.	63,1 $\pm$ 16,58	67,8 $\pm$ 25,98	68,3 $\pm$ 22,82	68,4 $\pm$ 18,98
90.	58,8 $\pm$ 22,38	60,9 $\pm$ 26,04	67,5 $\pm$ 22,92	62,6 $\pm$ 18,14
120.	49,2 $\pm$ 22,18	56,4 $\pm$ 22,70	61,0 $\pm$ 24,21	50,5 $\pm$ 17,04
150.	44,3 $\pm$ 23,82	47,2 $\pm$ 21,90	49,1 $\pm$ 20,45	46,8 $\pm$ 19,60
180.	32,4 $\pm$ 23,07	38,6 $\pm$ 21,61	39,4 $\pm$ 24,01	33,2 $\pm$ 23,00
210.	22,0 $\pm$ 17,89	27,9 $\pm$ 19,65	31,4 $\pm$ 22,62	29,6 $\pm$ 23,13
240.	16,4 $\pm$ 15,81	19,8 $\pm$ 18,12	19,5 $\pm$ 14,14	21,3 $\pm$ 16,51
280.	89,4 $\pm$ 10,03	86,6 $\pm$ 11,91	89,3 $\pm$ 11,00	90,0 $\pm$ 7,52
295.	88,9 $\pm$ 7,72	86,1 $\pm$ 8,16	87,1 $\pm$ 13,95	88,3 $\pm$ 7,79
310.	88,6 $\pm$ 7,08	86,3 $\pm$ 10,82	89,7 $\pm$ 8,05	89,8 $\pm$ 6,39
p^{zaman*}	0,000			
p^{içecek*}	0,388			
p^{zaman*içecek*}	0,604			

* Tekrarlayan ölçümlerde iki yönlü ANOVA testi kullanılmıştır.

Tablo 4.16. Katılımcıların test içeceklerine göre yeme isteği skorları.*

VAS	Test İçecekleri			
	Kontrol	Prebiyotik	Probiyotik	Sinbiyotik
Zaman (dk.)	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$
0.	74,7 $\pm$ 22,63	76,4 $\pm$ 24,17	77,6 $\pm$ 18,19	72,2 $\pm$ 22,70
30.	31,4 $\pm$ 19,97	32,0 $\pm$ 29,85	28,9 $\pm$ 22,27	35,4 $\pm$ 26,3
60.	40,6 $\pm$ 19,38	35,3 $\pm$ 29,52	28,5 $\pm$ 20,54	36,1 $\pm$ 26,74
90.	41,1 $\pm$ 20,84	37,1 $\pm$ 27,71	33,7 $\pm$ 23,70	42,6 $\pm$ 22,15
120.	47,2 $\pm$ 23,56	41,9 $\pm$ 25,97	37,3 $\pm$ 22,65	44,9 $\pm$ 20,56
150.	55,2 $\pm$ 23,66	48,1 $\pm$ 25,22	47,5 $\pm$ 18,52	51,6 $\pm$ 20,58
180.	63,1 $\pm$ 24,76	56,9 $\pm$ 24,35	60,5 $\pm$ 19,68	57,9 $\pm$ 25,82
210.	73,5 $\pm$ 20,33	68,6 $\pm$ 21,48	66,4 $\pm$ 20,02	66,3 $\pm$ 27,04
240.	79,1 $\pm$ 17,76	78,2 $\pm$ 18,37	77,9 $\pm$ 15,43	74,2 $\pm$ 19,38
280.	11,4 $\pm$ 10,51	9,9 $\pm$ 9,13	8,9 $\pm$ 12,70	13,4 $\pm$ 14,54
295.	9,9 $\pm$ 5,20	9,3 $\pm$ 6,97	12,1 $\pm$ 12,26	11,5 $\pm$ 8,58
310.	10,0 $\pm$ 5,97	12,9 $\pm$ 12,71	10,4 $\pm$ 9,50	9,6 $\pm$ 8,34
p^{zaman*}	0,000			
p^{içecek*}	0,567			
p^{zaman*içecek*}	0,423			

* Tekrarlayan ölçümlerde iki yönlü ANOVA testi kullanılmıştır.

Tablo 4.17. Katılımcıların test içeceklerine göre yiyebileceği miktar skorları.*

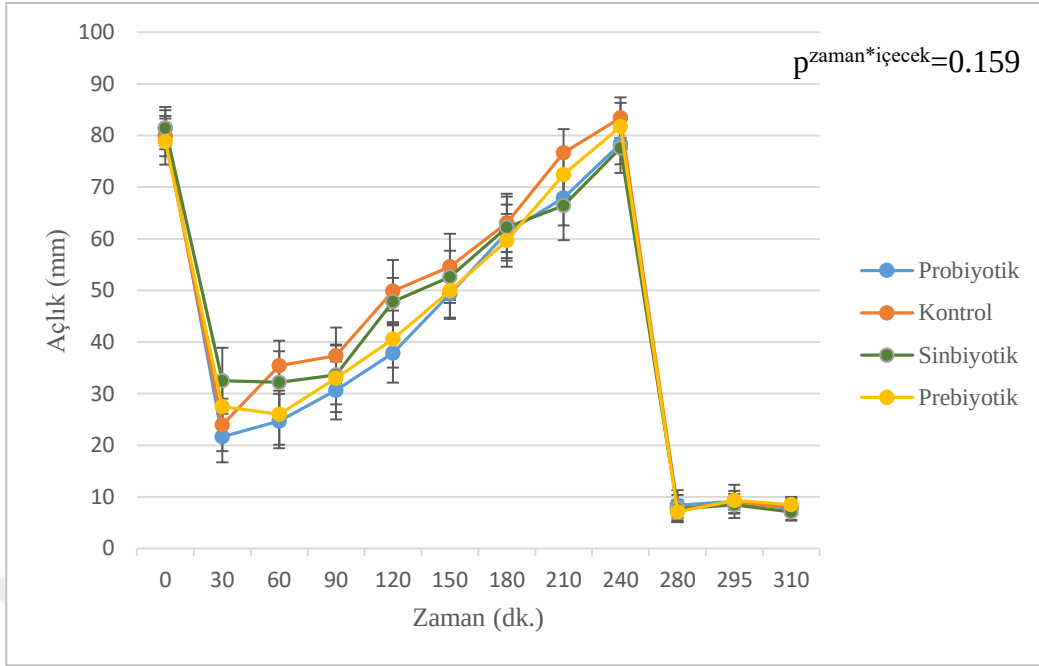
VAS	Test İçecekleri			
	Kontrol	Prebiyotik	Probiyotik	Sinbiyotik
Zaman (dk.)	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$
0.	72,5 $\pm$ 22,71	76,6 $\pm$ 23,82	70,6 $\pm$ 25,79	75,7 $\pm$ 17,24
30.	34,0 $\pm$ 23,50	26,6 $\pm$ 28,05	27,1 $\pm$ 16,42	33,3 $\pm$ 28,31
60.	42,0 $\pm$ 23,08	34,0 $\pm$ 26,78	29,3 $\pm$ 15,58	36,6 $\pm$ 25,47
90.	42,1 $\pm$ 23,61	38,0 $\pm$ 27,93	35,0 $\pm$ 21,24	42,6 $\pm$ 23,34
120.	54,3 $\pm$ 22,55	47,4 $\pm$ 24,53	39,4 $\pm$ 20,88	44,3 $\pm$ 20,70
150.	56,6 $\pm$ 25,53	54,6 $\pm$ 22,68	49,9 $\pm$ 16,9	50,9 $\pm$ 23,52
180.	66,8 $\pm$ 22,97	58,1 $\pm$ 17,72	61,8 $\pm$ 20,02	60,3 $\pm$ 26,49
210.	74,8 $\pm$ 20,81	72,75 $\pm$ 17,72	68,6 $\pm$ 18,28	68,8 $\pm$ 24,44
240.	79,6 $\pm$ 18,54	80,0 $\pm$ 15,28	76,9 $\pm$ 15,95	75,3 $\pm$ 19,12
280.	10,8 $\pm$ 12,36	11,25 $\pm$ 11,73	9,1 $\pm$ 11,58	11,3 $\pm$ 8,8
295.	9,5 $\pm$ 9,98	12,6 $\pm$ 10,74	13 $\pm$ 13,07	13,6 $\pm$ 8,63
310.	10,4 $\pm$ 8,99	13,5 $\pm$ 13,56	12,3 $\pm$ 11,10	11,0 $\pm$ 9,30
p^{zaman*}	0,000			
p^{içecek*}	0,327			
p^{zaman*içecek*}	0,218			

* Tekrarlayan ölçümlerde iki yönlü ANOVA testi kullanılmıştır.

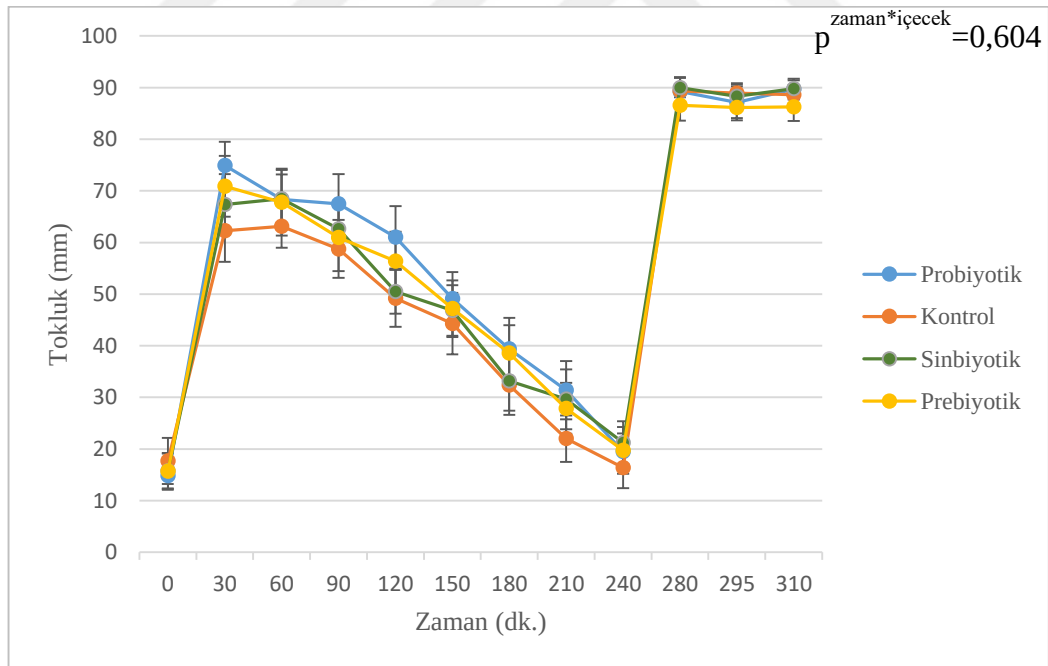
Tablo 4.18. Katılımcıların test içeceklerine göre şekerli yiyecek isteği skorları.*

VAS	Test İçecekleri			
	Kontrol	Prebiyotik	Probiyotik	Sinbiyotik
Zaman (dk.)	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$
0.	42,3±23,28	44,2±30,73	30,6±27,69	48,3±30,82
30.	29,4±28,78	24,1±27,93	28,4±21,90	33,4±24,55
60.	32,9±28,88	27,6±26,37	28,1±23,67	36,2±23,25
90.	32,2±25,35	32,9±25,61	35,4±24,92	42,8±22,45
120.	41,8±33,20	37,6±27,48	42,4±24,58	46,2±24,47
150.	44,3±33,31	41,4±27,54	45,6±30,36	48,2±26,48
180.	48,0±35,71	43,9±31,56	51,8±29,68	48,8±30,03
210.	48,4±33,06	51,3±31,23	51,8±29,75	56,2±29,69
240.	53,7±36,44	54,3±33,78	19,9±21,19	58,4±29,68
280.	15,5±19,13	13,7±19,39	17,9±18,72	18,4±21,59
295.	14,7±17,72	17,8±18,46	17,6±19,25	18,3±19,41
310.	15,2±16,69	22,4±20,99	30,6±27,69	18,9±21,41
p^{zaman*}	0,000			
p^{içecek*}	0,356			
p^{zaman*içecek*}	0,893			

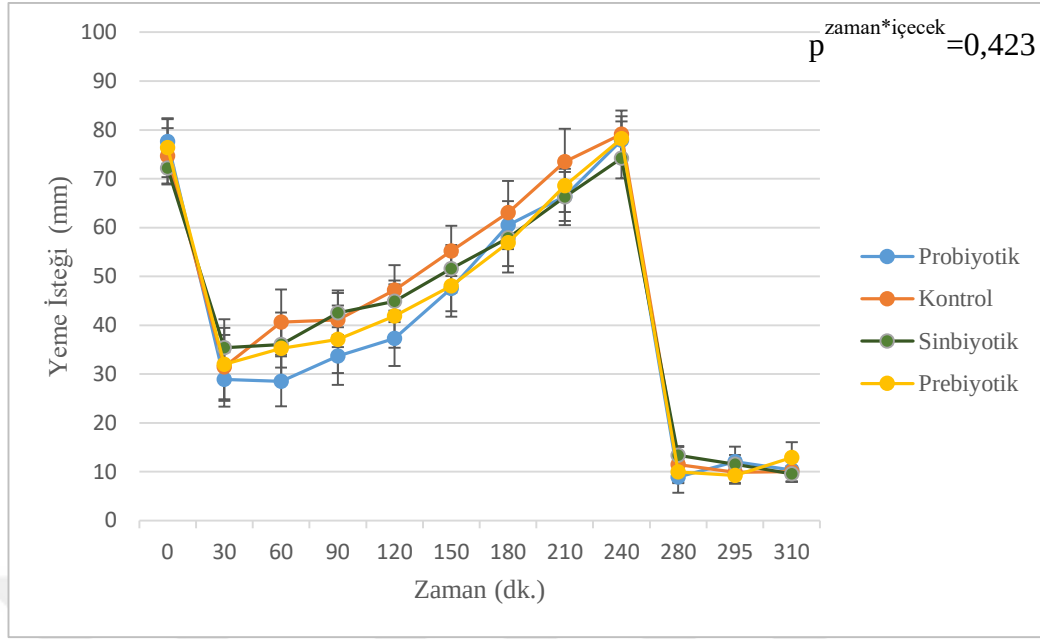
* Tekrarlayan ölçümlerde iki yönlü ANOVA testi kullanılmıştır.



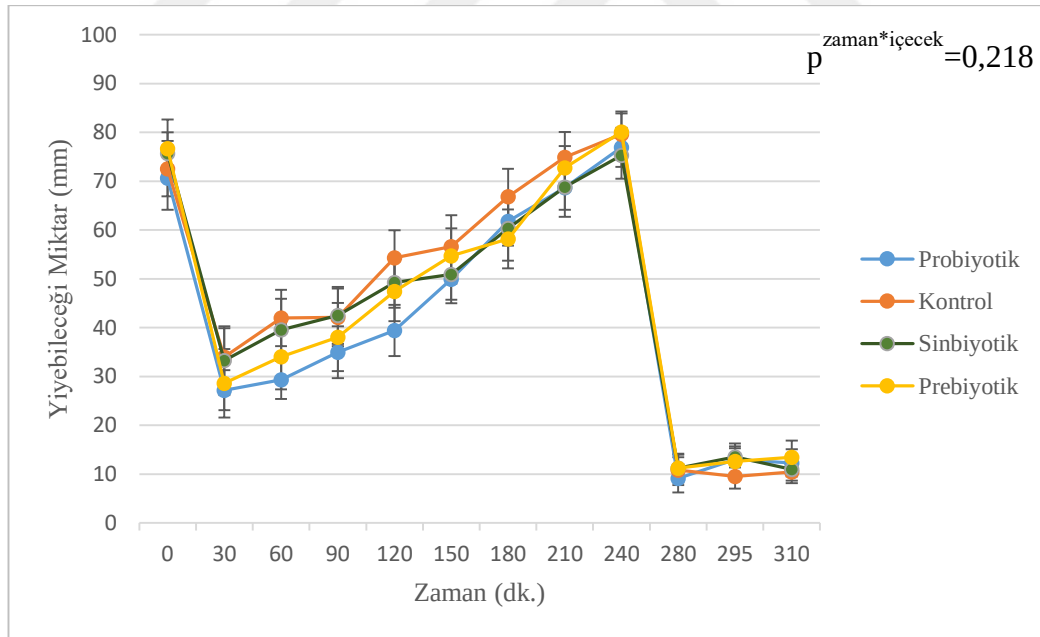
Şekil 4.2. Katılımcıların test ieine göre açlık skoru eğrileri ($\bar{X}\pm SH$).



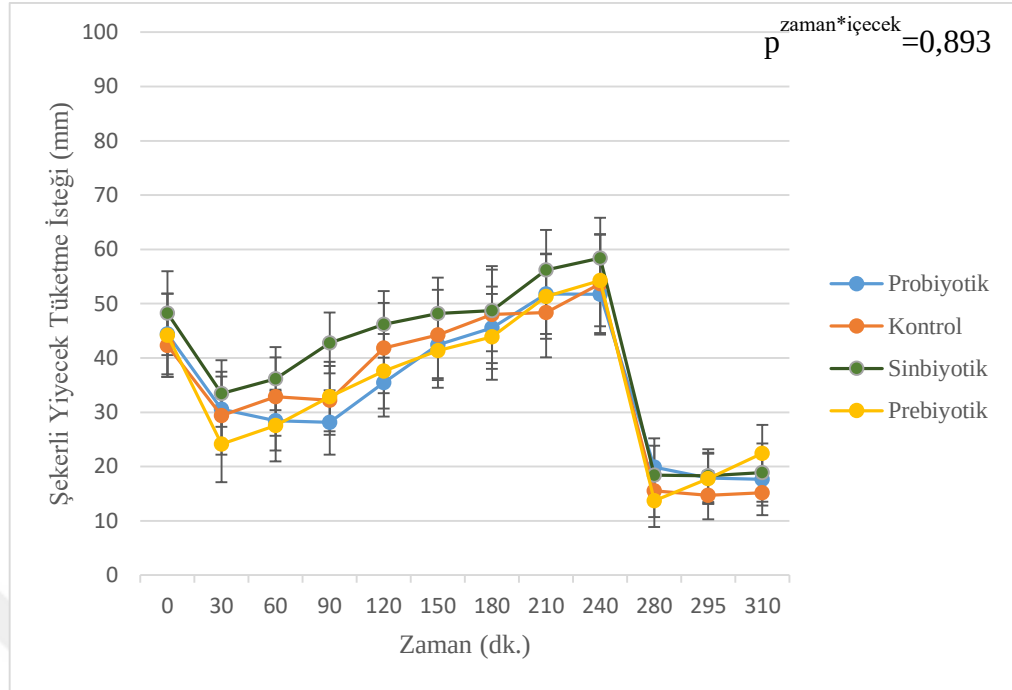
Şekil 4.3. Katılımcıların test ieine göre tokluk skoru eğrileri ($\bar{X}\pm SH$).



Şekil 4.4. Katılımcıların test ieine göre yeme isteği skoru eğrileri ($\bar{X} \pm SH$).



Şekil 4.5. Katılımcıların test ieine göre yiyebileceği miktar skoru eğrileri.
($\bar{X} \pm SH$)



Şekil 4.6. Katılımcıların test içeceğine göre şekerli yiyecek tüketme isteği skoru eğrileri ($\bar{X} \pm SH$).

Tablo 4.19. Test içeceklerine göre VAS skorlarının eğri altı alan değerleri.**

Test İçecekleri					
	Kontrol	Prebiyotik	Probiyotik	Sinbiyotik	p*
Açlık	1475,0±415,38	1371,5±476,24	1318,7±434,03	1414,8±472,63	0,383
Tokluk	1525,5±404,74	1633,5±478,34	1708,7±421,22	1621,0±411,90	0,304
Yeme İsteği	1498,9±458,60	1398,3±569,60	1347,5±411,27	1432,8±530,14	0,485
Yiyebileceği Miktar	1551,8±494,99	1456,6±547,11	1363,2±340,58	1470,3±506,43	0,270
Şekerli Yiyecek İsteği	1158,0±769,64	1113,3±726,80	1129,6±616,07	1304,1±674,87	0,343

*: Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA testi kullanılmıştır

** : Değerler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir.

4.2.6. Subjektif Gastrointestinal Tolerans Testine İlişkin Bulgular

Subjektif gastrointestinal tolerans test skorları Tablo 4.20.'de gösterilmiştir. Test içeceğine göre bireylerde kaydedilen gaz derecesi, bağırsaklarda şişkinlik ve gastrointestinal tolerans toplam skoru anlamlı olarak değişiklik göstermiştir. Toplam skorlara göre, en iyi tolere edilen içeceğin prebiyotik içecek olduğu, bunu sinbiyotik, probiyotik ve kontrol içeceklerin izlediği saptanmıştır. Bağırsaklarda şişkinlik ve gaz derecesi en çok kontrol içeceği içildiği günlerde rapor edilmiştir.

Tablo 4.20. Test içeceklerine göre subjektif gastrointestinal tolerans test skorları.**

	Dışkı kıvamı	Bağırsaklarda şişkinlik	Gaz derecesi	Toplam skor
Kontrol	48,9±5,17	57,0±4,32	62,0±6,97	170,0±11,36
Prebiyotik	51,5±4,64	53,3±4,20	54,4±5,71	156,2±6,62
Probiyotik	48,3±4,85	55,5±4,92	57,7±6,41	168,2±13,29
Sinbiyotik	50,2±14,63	56,8±4,54	57,6±4,72	164,3±13,83
p*	0,567	0,025	0,000	0,002

*: Tekrarlayan ölçümler için ANOVA testi kullanılmıştır.

** : Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir

Test içeceklerine göre bağırsaklarda şişkinlik ve gaz skorları ile subjektif gastrointestinal tolerans testi toplam skorlarındaki farklar Tablo 4.21.'de verilmiştir. Gaz şikayeti, kontrol test içeceğinde prebiyotik içeceğine göre önemli düzeyde daha fazla kaydedilmiştir ($p<0,05$). Subjektif gastrointestinal tolerans test toplam skoru prebiyotik içeceğinde probiyotik ve kontrol içeceklerinden daha az kaydedilmiştir (her biri için $p<0,05$). Şişkinlik skoru ise sinbiyotik içeceği tüketenlerde prebiyotik içeceği tüketenlere kıyasla daha fazla bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 4.21. Test içeceklerine göre subjektif gastrointestinal tolerans test toplam skorundaki farklar.

Test içecekleri	Gaz Derecesi					Şişkinlik Skoru					Toplam Skor				
	$\bar{X}$	SH	p*	%95 Güven Aralığı		$\bar{X}$	SH	p*	%95 Güven Aralığı		$\bar{X}$	SH	p*	%95 Güven Aralığı	
				Alt	Üst				Alt	Üst				Alt	Üst
Kontrol-Prebiyotik	7,56	1,41	0,000	3,3	11,8	3,62	1,59	0,228	-1,2	8,5	13,81	3,01	0,002	4,7	23,0
Kontrol-Probiyotik	4,25	1,66	0,130	-0,7	9,2	1,43	1,07	0,200	-0,8	3,7	1,81	3,99	1,000	-10,3	13,9
Kontrol-Sinbiyotik	4,31	1,72	0,147	-0,9	9,5	0,14	1,34	1,000	-3,9	4,2	5,75	4,34	1,000	-7,4	18,9
Prebiyotik-Probiyotik	-3,31	1,80	0,513	-8,7	2,1	-2,18	1,31	0,116	-4,9	0,6	-12,00	2,89	0,005	-20,7	-3,2
Prebiyotik-Sinbiyotik	-3,25	1,30	0,150	-7,2	0,7	-3,50	1,23	0,013	-6,1	-0,8	-8,06	3,61	0,249	-19,0	2,9
Probiyotik-Sinbiyotik	0,06	1,71	1,000	-5,1	5,3	-1,31	1,08	1,000	-4,6	2,0	3,94	3,98	1,000	-8,1	16,0

*:Tekrarlayan ölçümler için ANOVA post-hoc Bonferroni testi kullanılmıştır.

4.3. İkinci Aşamaya İlişkin Bulgular

4.3.1. Katılımcıların Genel Özellikleri ve Başlangıç Antropometrik Ölçümlerine İlişkin Bulgular

Katılımcılardan 11 kişi kontrol grubuna, 10 kişi ise sinbiyotik grubuna dahil olmuştur. Katılımcıların yaş ortalama ve standart sapma değerleri kontrol grubunda $22,9 \pm 2,9$ yıl; sinbiyotik grubunda $21,6 \pm 1,5$ yıl bulunmuştur ($p=0,219$).

Her iki grupta yer alan katılımcıların başlangıç antropometrik ölçümleri Tablo 4.22.'de gösterilmiştir. Sinbiyotik ve kontrol gruplarında sırasıyla katılımcıların %90'ının ve %72,7'sinin BKİ'si $18,5-24,9 \text{ kg/m}^2$ arasındadır. Çalışmanın başlangıcında katılımcıların vücut ağırlığı, BKİ, bazal metabolizma hızı, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı, vücut yağ kütlesi ve yağsız kütle gibi antropometrik ölçümlerinin benzer olduğu saptanmıştır (her biri için $p>0,05$).

Tablo 4.22. Katılımcıların başlangıç antropometrik ölçümleri.**

Antropometrik ölçüm	Kontrol Grubu	Sinbiyotik Grubu	p*
Yaş (yıl)	$22,9 \pm 2,90$	$21,6 \pm 1,51$	0,219
Boy uzunluğu (cm)	$179,5 \pm 8,71$	$175,2 \pm 6,37$	0,211
Vücut ağırlığı (kg)	$75,5 \pm 11,07$	$70,9 \pm 5,98$	0,247
BKİ (kg/m^2)	$23,4 \pm 2,74$	$23,1 \pm 1,20$	0,739
Bazal metabolizma hızı (kkal)	$1853,8 \pm 188,05$	$1774,2 \pm 110,00$	0,248
Bel çevresi (cm)	$86,0 \pm 7,84$	$84,7 \pm 5,14$	0,674
Kalça çevresi (cm)	$103,6 \pm 5,97$	$100,8 \pm 3,75$	0,215
Bel/kalça oranı	$0,82 \pm 0,03$	$0,84 \pm 0,04$	0,474
Vücut yağ kütlesi (%)	$14,3 \pm 3,72$	$14,7 \pm 1,73$	0,791
Vücut yağ kütlesi (kg)	$10,9 \pm 3,85$	$10,4 \pm 1,70$	0,650
Yağsız vücut kütlesi (kg)	$64,4 \pm 8,35$	$60,4 \pm 4,82$	0,201

*: Bağımsız gruplarda T-test i ile analiz edilmiştir.

** : Değerler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir.

4.3.2. Katılımcıların Çalışma Süresince Antropometrik Ölçümlerindeki Değişimlere İlişkin Bulgular

Çalışma sürecinde katılımcıların antropometrik ölçümlerinde oluşan değişiklikler Tablo 4.23.'de gösterilmiştir. Vücut ağırlığı, beden kütle indeksi ve vücut yağ kütlesi (kg) zaman içinde her iki grupta da artmıştır; ancak bu değerlerin zaman içinde artışı içeceklere göre farklılık göstermemiştir (zaman×içecek etkisi $p>0,05$). Bazal metabolizma hızı, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı, vücut yağ kütlesi (yüzde olarak) ve yağsız vücut kütlesi ne zamana, ne içeceğe, ne de zaman-içecek etkileşimine göre farklılık göstermemiştir (her biri için $p>0,05$). Çalışma sürecinde katılımcıların antropometrik ölçümlerindeki başlangıç değere göre değişim oranının değerleri Tablo 4.24.'te gösterilmiştir. Antropometrik ölçümlerin 3.haftada başlangıç değere göre değişim oranları iki grupta da benzer bulunmuştur (her biri için $p>0,05$).

Tablo 4.23. Katılımcıların çalışmanın başlangıcı ve sonunda antropometrik ölçümleri.**

Antropometrik ölçümler	0.hafta		3. hafta		p ^{zaman*}	p ^{içecek*}	p ^{zaman*içecek*}
	Kontrol Grubu	Sinbiyotik Grubu	Kontrol Grubu	Sinbiyotik Grubu			
Vücut ağırlığı (kg)	75,5±11,07	70,9±5,98	76,1±11,10	71,3±6,22	0,012	0,251	0,690
BKİ (kg/m ²)	23,4±2,74	23,1±1,20	23,5±2,73	23,2±1,32	0,020	0,750	0,959
Bazal metabolizma hızı (kkal)	1853,8±1880,50	1774,2±110,00	1860,4±181,50	1782,9±112,59	0,188	0,257	0,849
Bel çevresi (cm)	86,0±7,84	84,750±5,14	86,2±7,58	85,1±5,39	0,094	0,694	0,633
Kalça çevresi (cm)	103,6±5,97	100,8±3,75	103,8±5,44	100,4±4,46	0,495	0,169	0,209
Bel/kalça oranı	0,8±0,03	0,8±0,04	0,8±0,03	0,8±0,04	0,094	0,372	0,200
Vücut yağ kütlesi (%)	14,3±3,72	14,7±1,73	14,4±3,85	14,9±1,92	0,313	0,754	0,616
Vücut yağ kütlesi (kg)	10,9±3,85	10,4±1,70	11,0±3,97	10,4±1,70	0,167	0,688	0,230
Yağsız vücut kütlesi (kg)	64,4±8,35	60,4±4,82	65,0±8,49	60,9±5,06	0,012	0,197	0,690

*:Tekrarlayan ölçümlerde iki yönlü ANOVA testi ile analiz edilmiştir.

**:: Değerler ortalama± standart sapma olarak verilmiştir.

Tablo 4.24. Çalışma süresince antropometrik ölçümlerde oluşan değişikliklerin değerlendirilmesi.

	Kontrol Grubu		Sinbiyotik Grubu		
	Fark (%)		Fark (%)		p*
Antropometrik ölçümler	$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (Alt;Üst)	$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (Alt;Üst)	
Vücut ağırlığı (kg)	0,8±1,14	0,8(-0,79;2,84)	0,6±1,21	0,5(-0,98;2,64)	0,714
BKİ (kg/m²)	0,8±1,32	0,5(-1,97;3,17)	0,8±1,42	0,4(-1,36;2,76)	0,989
Bazal metabolizma hızı (kkal)	0,4±1,78	0,4(-3,98;3,07)	0,5±0,61	0,3(-0,23;1,41)	0,892
Bel çevresi (cm)	0,3±0,94	0,0(-1,01;1,79)	0,5±0,97	0,6(-1,28;1,72)	0,686
Kalça çevresi (cm)	0,2±1,04	0,0(-0,99;2,11)	-0,5±1,03	-0,5(-2,15;1,44)	0,178
Bel/kalça oranı	0,1±1,44	0,1(-2,10;2,28)	0,9±1,49	1,1(-2,0;3,56)	0,221
Vücut yağ kütlesi (%)	0,4±4,10	1,2(-5,94;9,17)	1,7±6,63	2,6(-13,14;10,00)	0,598
Vücut yağ kütlesi (kg)	1,0±2,75	1,1(-2,67;7,50)	0,1±1,44	0,4(-2,53;2,47)	0,351
Yağsız vücut kütlesi (kg)	0,9±1,34	0,9 (0,9;-1,00)	0,7±1,42	0,4(-2,53;2,47)	0,743

*: Bağımsız gruplarda T-test test ile analiz edilmiştir.

4.3.3. Katılımcıların Fiziksel Aktivite Düzeylerine İlişkin Bulgular

Müdahale süresince bireylerin fiziksel aktivite düzeyinde herhangi bir değişiklik olup olmadığının değerlendirmek için, çalışma süresince dört kez IPAQ Türkçe kısa versiyonu ile fiziksel aktivite düzeyi değerlendirilmiştir. Her iki grupta da katılımcıların fiziksel aktivite düzeylerinin çalışma süresince >3000 MET-dk/hafta olduğu saptanmıştır (Tablo 4.25.) Zaman içinde gruplarda fiziksel aktivite düzeyi istatistiksel açıdan önemli bir fark göstermemiştir ($p=0,775$).

Tablo 4.25. Çalışma süresince katılımcıların fiziksel aktivite düzeyleri (MET dk/hafta).**

Grup	0.hafta	1. hafta	2.hafta	3.hafta	p ^{İçecek*}
Kontrol Grubu	5181,5±1390,99	5394,5±1547,25	5450,0±1406,07	5363,6±1309,63	0,775
Sinbiyotik Grubu	5017,1± 1128,59	4894,4±1216,66	4983,9±1244,82	4924,4±1220,97	

*:Tekrarlı ölçümler için ANOVA testi kullanılmıştır.

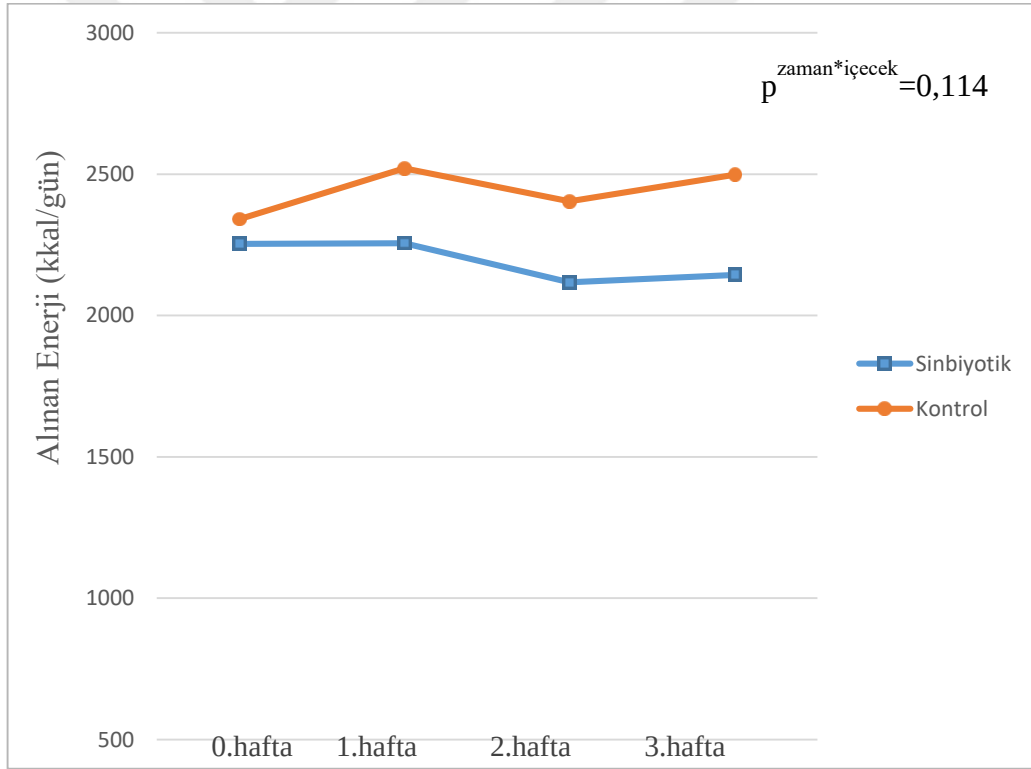
**:: Değerler ortalama± standart sapma olarak verilmiştir.

4.3.4. Çalışma Süresince Enerji ve Besin Ögesi Alımlarına İlişkin Bulgular

Çalışma süresince katılımcıların günlük ortalama enerji alımları Şekil 4.7. ve Tablo 4.26.'da gösterilmiştir. Çalışmanın başlangıcında kontrol ve sinbiyotik grupları sırasıyla 2340,0±390,5 kkal/gün ve 2253,5±203,2 kkal/gün enerji almışlardır. Çalışma süresince enerji alımlarındaki değişim zaman içinde anlamlı bulunmamıştır ($p=0,150$). Diyetle enerji alımı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir (içecek etkisi, $p=0,054$); ancak sinbiyotik grubunda enerji alımının kontrol grubundan üçüncü haftada 354,2 kkal daha az olma eğiliminde olduğu kaydedilmiştir. Zaman ve içecek etkisi birlikte değerlendirildiğinde, çalışma süresince enerji alımlarında içeceklere göre önemli bir farklılık olmadığı saptanmıştır (zaman × içecek etkisi $p=0,114$).

Çalışma süresince enerjinin karbonhidrattan, proteinden ve yağdan karşılanma oranları (yüzde olarak) değerlendirildiğinde, ne zamana, ne içeceğe ne de zaman × içecek etkileşimine göre istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmamıştır (her biri

için $p>0,05$). Makro besin ögesi alımlarında sadece çalışma süresince karbonhidrat alımında (gram olarak) içeceğe göre önemli farklılık saptanmıştır ($p=0,03$). Sinbiyotik grubunda diyetle karbonhidrat alımının çalışmanın başlangıcından itibaren kontrol grubundan daha az olduğu ve farkın çalışmanın sonuna doğru arttığı gösterilmiştir. Günlük enerji ve makro besin ögesi alımlarındaki değişiklikler (başlangıç değere göre değişim oranı) Tablo 4.27.'de verilmiştir. İki grup arasında 0. hafta ve 3.hafta arasında günlük enerji ve karbonhidrat alımlarındaki değişim oranında anlamlı fark bulunmuştur. Sinbiyotik grubunda günlük enerji alımında %-4,8 azalma ve kontrol grubunda %8,4 artış saptanmıştır ($p=0,048$). Karbonhidrat alımında sinbiyotik grubunda %9,5 azalma görülürken; bu miktar kontrol grubunda %24,2 artmıştır ($p=0,005$).



Şekil 4.7. Çalışma süresince katılımcıların ortalama günlük enerji alımları.

Tablo 4.26. Çalışma süresince katılımcıların günlük enerji ve makro besin ögesi alımları.**

	Kontrol Grubu				Sinbiyotik Grubu						
	0.hafta	1. hafta	2.hafta	3.hafta	0.hafta	1. hafta	2.hafta	3.hafta	p ^{zaman*}	p ^{içecek*}	p ^{zaman*içecek*}
Enerji (kcal)	2340,0±390,47	2520,60±435,76	2403,8±254,91	2498,1±320,60	2253,5±203,18	2255,8±312,26	2117,1±255,91	2143,9±285,68	0,150	0,054	0,114
Karbonhidrat (g)	286,2±75,29	287,9±85,71	302,9±73,05	338,4±65,67	278,3±55,88	273,6±62,48	262,4±49,00	256,5±44,17	0,557	0,144	0,030
Karbonhidrat (%)	50,1±9,45	47,0±10,77	51,2±7,98	52,6±10,64	50,5±8,79	49,4±7,61	51,1±8,22	46,8±13,79	0,584	0,807	0,286
Protein (g)	88,8±18,56	98,3±22,06	92,8±10,04	93,4±13,95	88,5±13,30	88,3± 14,57	88,4±10,50	89,2±16,23	0,672	0,303	0,651
Protein (%)	15,5±1,36	16,0±1,94	16,0±2,00	14,6±2,65	16,2±2,20	16,1±2,51	17,4±1,89	15,8±3,70	0,231	0,163	0,693
Yağ (g)	88,5±31,86	103,0±36,92	87,2±12,45	81,2±21,24	84,0±18,17	86,6±17,55	74,7±19,60	81,5±21,86	0,054	0,310	0,437
Yağ (%)	33,5±9,09	36,2±10,60	32,9±7,07	27,9±8,47	33,4±6,96	34,4±6,76	31,6±7,22	30,7±8,18	0,056	0,959	0,706
Lif (g)	25,2±7,48	28,3±9,94	24,2±3,82	25,6±6,49	27,3±7,58	26,9±4,92	25,2±4,07	26,4±9,51	0,441	0,778	0,730

*:Tekrarlı ölçümler için ANOVA testi kullanılmıştır.

**: Değerler ortalama± standart sapma olarak verilmiştir.

Tablo 4.27. Çalışma süresince günlük enerji ve makro besin ögesi alımlarındaki değişimler.

	Kontrol Grubu		Sinbiyotik Grubu		
	Fark (%)		Fark (%)		p*
	$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (Alt;Üst)	$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (Alt-Üst)	
Enerji (kkal)	8,4±16,78	2,5(-8,10;42,94)	-4,8±10,66	-6,8(-18,85;17,60)	0,048
Karbonhidrat (g)	22,3±26,55	24,2(-20,48;73,06)	-6,7±12,73	-9,5(-21,62;21,04)	0,005
Karbonhidrat (%)	7,7±27,01	0,0(-45,92;48,84)	-8,2±22,63	0,0(-65,52;14,89)	0,225 ^a
Protein (g)	8,8±25,83	6,9(-37,46;56,13)	1,7±17,44	0,0(-22,26;22,50)	0,470
Protein (%)	-4,3±23,50	0,0(-44,44;42,86)	-0,6±26,16	0,0(-65,52;30,77)	0,435 ^a
Yağ (g)	-3,0±25,80	-6,7(-49,22;30,13)	-2,4±22,63	-8,1(-31,48;46,36)	0,954
Yağ (%)	-14,4±24,79	-15,4(-54,00;33,33)	-4,9±26,88	-3,0(-65,52;34,48)	0,409
Lif (g)	6,7±32,34	-0,2(-32,98;63,11)	13,5±86,44	-14,4(-53,52;244,60)	0,398 ^a

*: Normal dağılım gösteren veriler bağımsız gruplarda T-testi; normal dağılımayan veriler (a) Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir.

4.3.5. Kahvaltıda *Ad libitum* Enerji ve Besin Ögesi Alımlarına İlişkin

Bulgular

Sinbiyotik ve kontrol gruplarında yer alan katılımcıların kahvaltıda *ad libitum* enerji ve besin ögesi alımlarının ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 4.28.'de verilmiştir. Çalışmanın başlangıcında kontrol ve sinbiyotik gruplarının kahvaltıda enerji alımları sırayla $658,4 \pm 93,5$ kkal/gün ve $674,9 \pm 115,0$ kkal/gün iken; çalışmanın sonunda grupların enerji alımları sırasıyla $705,4 \pm 106,8$ kkal/gün ve $742,9 \pm 103,5$ kkal/gün'dür. Kahvaltıda enerji alımında değişimin zaman içinde farklılık gösterdiği saptanmıştır (zaman etkisi $p=0,000$). Çalışmanın sonunda her iki grubun da çalışmanın başlangıcına göre daha fazla enerji aldığı; ancak, zaman içindeki bu değişimin içeceklere göre farklılık göstermediği bulunmuştur (zaman×içecek etkisi $p=0,408$).

Enerjinin karbonhidrat, protein ve yağdan karşılanmasının (gram ve yüzde olarak) ve posa alımının da zaman içinde değişiminin içeceğe göre farklılık göstermediği saptanmıştır (zaman×içecek etkisi her biri için $p>0,05$). Kahvaltıda *ad libitum* enerji ve makro besin ögesi alımlarındaki değişiklikler (başlangıç değere göre değişim oranı) Tablo 4.29.'da verilmiştir. İki grup arasında kahvaltıda enerji ve makro besin ögesi alımlarındaki değişim oranı farklı bulunmamıştır (her biri için $p>0,05$).

Tablo 4.28. Katılımcıların kahvaltıda *ad libitum* enerji ve makro besin ögesi alımları.**

	Başlangıç		Final				
	Kontrol Grubu	Sinbiyotik Grubu	Kontrol Grubu	Sinbiyotik Grubu	p ^{zaman*}	p ^{içecek*}	p ^{zaman*içecek*}
Enerji (kkal)	658,4±93,53	674,9±114,97	705,4±106,81	742,8±103,47	0,000	0,090	0,408
Karbonhidrat (g)	72,5±11,23	81,8±19,91	82,0±14,37	91,45±18,80	0,019	0,312	0,985
Karbonhidrat (%)	44,4±7,25	48,1±6,03	47,0±8,71	49,3±7,90	0,469	0,266	0,783
Protein (g)	25,4±4,27	26,8±4,01	24,0±4,68	23,6±5,49	0,049	0,061	0,425
Protein (%)	15,4±1,360	16,1±2,79	13,6±2,02	12,7±2,38	0,001	0,500	0,214
Yağ (g)	29,6±7,71	26,6±5,70	28,9±9,11	29,3±7,51	0,641	0,074	0,423
Yağ (%)	40,1±7,19	35,6±4,56	36,3±8,35	35,4±7,16	0,410	0,263	0,458
Lif (g)	2,1±0,60	2,4±0,52	2,0±0,62	2,0±0,32	0,095	0,118	0,393

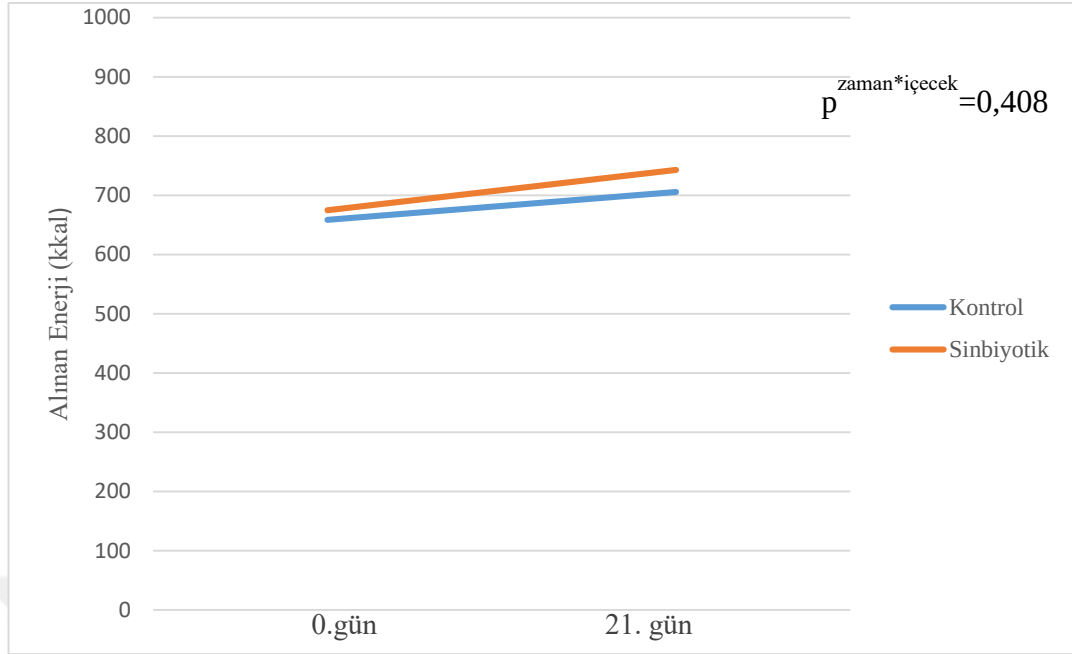
*: Tekrarlayan ölçümler için ANOVA testi kullanılmıştır.

** : Değerler ortalama± standart sapma olarak verilmiştir.

Tablo 4.29. Çalışma süresince kahvaltıda *ad libitum* enerji ve makro besin ögesi alımlarındaki değişimler.

	Kontrol Grubu		Sinbiyotik Grubu		
	Fark (%)		Fark (%)		p*
	$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (Alt;Üst)	$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (Alt;Üst)	
Enerji (kkal)	7,2±8,4	6,2(-5,92;19,56)	10,9±10,1	8,7(-6,20;28,74)	0,378
Karbonhidrat (g)	15,7±28,48	-0,2(-10,99;82,88)	14,8±24,32	5,(-12,89;60,17)	1,000
Karbonhidrat (%)	9,3±32,35	-0,2(-25,65;86,45)	3,6±19,89	-1,4(-23,12;30,62)	0,637
Protein (g)	-4,7±16,47	-2,6(-39,41;18,11)	-10,8±20,41	-10,5(-46,91;21,86)	0,455
Protein (%)	-11,4±12,49	-6,7(-38,51;3,68)	-19,2±18,38	-18,2(-56,94;11,68)	0,263
Yağ (g)	3,0±38,93	0,8(-64,14;67,71)	12,8±31,75	11,3(-44,41;80,40)	0,537
Yağ (%)	-5,4±30,81	-3,0(-63,56;40,40)	0,9±23,68	2,5(-40,82;39,80)	0,609
Lif (g)	-2,0±32,23	-4,2(-50,00;58,82)	-12,3±23,67	-27,1(-30,43;31,58)	0,378 ^a

*: Normal dağılım gösteren veriler bağımsız gruplarda T-testi; normal dağılmayan veriler (a) Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir.



Şekil 4.8. Sinbiyotik ve kontrol gruplarında kahvaltıda *ad libitum* enerji alımları.

4.3.6. Açlık ve Tokluk Skorlarına İlişkin Bulgular

Çalışmanın başlangıç ve son gününde sinbiyotik ve kontrol gruplarında açlık, tokluk, yeme isteği, yiyebileceği miktar ve şekerli yiyecek isteği skorlarının ortalama ve standart sapma değerleri sırasıyla Tablo 4.30., Tablo 4.31., Tablo 4.32., Tablo 4.33. ve Tablo 4.34.'te verilmiştir. Bu değişkenlerde oluşan değişim ise çizgi grafiklerle ile Şekil 4.9-4.13.'de gösterilmiştir.

Her iki test gününde de üç saatlik zaman diliminde yedi farklı noktada açlık, tokluk, yeme isteği, yiyebileceği miktar ve şekerli yiyecek isteği skorlanmıştır. Bu parametrelerin hepsinin, beklendiği gibi, zaman içinde istatistiksel olarak önemli düzeyde farklılık gösterdiği (zaman etkisi, her biri için $p < 0,05$) bulunmuştur. Açlık, yeme isteği ve yiyebileceği miktar skorları her iki grupta 0. dakikada en yüksek değerlere sahip olup kahvaltıdan sonra hızla azalarak 30. dk'da en düşük noktaya ulaşmaktadır; daha sonra çalışma süresince (180. dk'ya kadar) kademeli olarak artmıştır. Tokluk skorları ise her iki grupta kahvaltıdan önce en az miktarlara sahip olup; kahvaltıdan sonra hızla artış göstermiş ve çalışma süresince zaman ilerledikçe azalmıştır. Ancak açlık, yeme isteği ve yiyebileceği miktar skorlarının hiçbirinde

zaman içindeki değişim içeceğe göre farklılık göstermemiştir (zaman $\times$ içecek etkisi her biri için $p>0,05$).

Açlık, tokluk, yeme isteği, yiyebileceği miktar ve şekerli yiyecek isteği VAS skorlarının üç saatlik eğri altı alan değerleri Tablo 4.35.'de verilmiştir. Her iki grupta da açlık, yeme isteği ve yiyebileceği miktarda zaman içinde önemli azalma görülmesine karşın tokluk skorları artmıştır (zaman etkisi, her biri için $p<0,05$). Ancak parametrelerin hiçbirinde değişim içeceğe bağlı bulunmamıştır (zaman $\times$ içecek etkisi her biri için $p>0,05$).

VAS skorlarının eğri altı alan değerlerindeki değişiklikler (başlangıç değere göre değişim oranı) Tablo 4.36.'da verilmiştir. VAS skorlarının eğri altı alanındaki değişim oranları da her iki grupta benzer bulunmuştur (her biri için $p>0,05$).

Tablo 4.30. Katılımcıların test içeceklerine göre açlık skorları.

		Kontrol Grubu			Sinbiyotik Grubu		
	Zaman (dk.)	$\bar{X} \pm SS$ (mm)	Alt değer	Üst değer	$\bar{X} \pm SS$ (mm)	Alt değer	Üst değer
0.hafta	0.	69,9 $\pm$ 15,44	45	98	68,0 $\pm$ 23,39	23	100
	30.	19,1 $\pm$ 12,46	6	40	17,0 $\pm$ 11,10	6	36
	60.	26,1 $\pm$ 18,74	4	60	31,5 $\pm$ 15,67	7	59
	90.	31,0 $\pm$ 17,30	10	56	40,1 $\pm$ 21,48	16	71
	120.	33,4 $\pm$ 16,50	15	63	45,9 $\pm$ 16,30	17	64
	150.	45,6 $\pm$ 18,99	15	71	55,4 $\pm$ 15,38	19	75
	180.	48,7 $\pm$ 16,72	20	70	62,7 $\pm$ 12,03	34	80
	$p^{\text{zaman*}}$	0,000					
	$p^{\text{içecek*}}$	0,230					
	$p^{\text{zaman*içecek*}}$	0,277					
3.hafta	0.	70,6 $\pm$ 24,73	24	100	69,8 $\pm$ 13,52	46	84
	30.	24,9 $\pm$ 19,73	6	74	16,6 $\pm$ 7,13	3	26
	60.	19,9 $\pm$ 13,93	10	57	21,4 $\pm$ 8,56	8	34
	90.	26,2 $\pm$ 19,01	11	69	26,8 $\pm$ 8,92	13	40
	120.	27,7 $\pm$ 24,48	6	77	30,7 $\pm$ 8,06	18	40
	150.	35,4 $\pm$ 21,67	6	82	32,8 $\pm$ 8,33	20	50
	180.	39,9 $\pm$ 21,35	15	80	50,2 $\pm$ 21,04	23	82
	$p^{\text{zaman*}}$	0,000					
	$p^{\text{içecek*}}$	0,050					
	$p^{\text{zaman*içecek*}}$	0,498					

*: Tekrarlayan ölçümler için iki yönlü ANOVA testi kullanılmıştır.

Tablo 4.31. Katılımcıların test içeceklerine göre tokluk skorları.

		Kontrol Grubu			Sinbiyotik Grubu		
	Zaman (dk.)	$\bar{X} \pm SS$ (mm)	Alt değer	Üst değer	$\bar{X} \pm SS$ (mm)	Alt değer	Üst değer
0.hafta	0.	18,7 $\pm$ 8,97	5	35	18,4 $\pm$ 11,80	0	36
	30.	66,8 $\pm$ 20,65	40	94	69,4 $\pm$ 18,49	37	89
	60.	63,5 $\pm$ 22,10	38	92	61,7 $\pm$ 23,71	23	94
	90.	59,0 $\pm$ 18,11	35	86	53,1 $\pm$ 19,82	23	82
	120.	49,9 $\pm$ 20,54	23	85	44,3 $\pm$ 15,81	20	67
	150.	43,7 $\pm$ 21,73	14	82	39,0 $\pm$ 14,44	24	63
	180.	44,6 $\pm$ 23,61	14	92	36,0 $\pm$ 12,49	20	57
	$p^{\text{zaman*}}$	0,000					
	$p^{\text{içecek*}}$	0,083					
	$p^{\text{zaman*içecek*}}$	0,734					
3.hafta	0.	20,6 $\pm$ 15,37	0	50	24,2 $\pm$ 14,71	11	58
	30.	71,1 $\pm$ 17,09	30	93	77,8 $\pm$ 9,82	54	90
	60.	68,2 $\pm$ 18,56	25	94	79,5 $\pm$ 10,56	62	96
	90.	68,0 $\pm$ 19,84	35	94	73,1 $\pm$ 16,95	38	94
	120.	58,0 $\pm$ 17,38	21	82	62,2 $\pm$ 11,73	41	79
	150.	53,1 $\pm$ 18,39	15	78	52,4 $\pm$ 12,84	27	70
	180.	47,9 $\pm$ 20,17	12	75	44,5 $\pm$ 12,63	25	62
	$p^{\text{zaman*}}$	0,000					
	$p^{\text{içecek*}}$	0,105					
	$p^{\text{zaman*içecek*}}$	0,434					

*: Tekrarlayan ölçümler için iki yönlü ANOVA testi kullanılmıştır.

Tablo 4.32. Katılımcıların test içeceklerine göre yeme isteği skorları.

	Zaman (dk.)	Kontrol Grubu			Sinbiyotik Grubu		
		$\bar{X} \pm SS$ (mm)	Alt değer	Üst değer	$\bar{X} \pm SS$ (mm)	Alt değer	Üst değer
0.hafta	0.	72,3±22,64	38	100	70,7±17,48	45	100
	30.	36,9±25,24	9	74	27,6±18,78	9	62
	60.	36,6±25,76	5	85	30,3±16,50	10	62
	90.	38,1±23,55	11	92	42,6±19,93	11	76
	120.	45,6±18,28	22	86	46,3±17,51	21	66
	150.	53,6±18,47	25	93	54,4±17,03	20	75
	180.	61,6±16,39	40	92	65,6±17,46	39	92
	p^{zaman*}	0,000					
	p^{içecek*}	0,053					
	p^{zaman*içecek*}	0,641					
3.hafta	0.	73,6±18,10	38	98	60,9±12,74	43	76
	30.	24,4±16,83	10	57	17,1±9,42	2	34
	60.	21,5±16,40	5	62	19,9±10,07	6	39
	90.	22,9±19,06	5	74	20,8±6,21	10	28
	120.	28,3±24,67	3	75	28,2±8,05	18	44
	150.	38,0±23,63	6	79	32,1±9,62	21	55
	180.	73,6±18,10	38	98	60,9±12,74	43	76
	p^{zaman*}	0,000					
	p^{içecek*}	0,102					
	p^{zaman*içecek*}	0,416					

*: Tekrarlayan ölçümler için iki yönlü ANOVA testi kullanılmıştır.

Tablo 4.33. Katılımcıların test içeceklerine göre yiyebileceği miktar skorları.

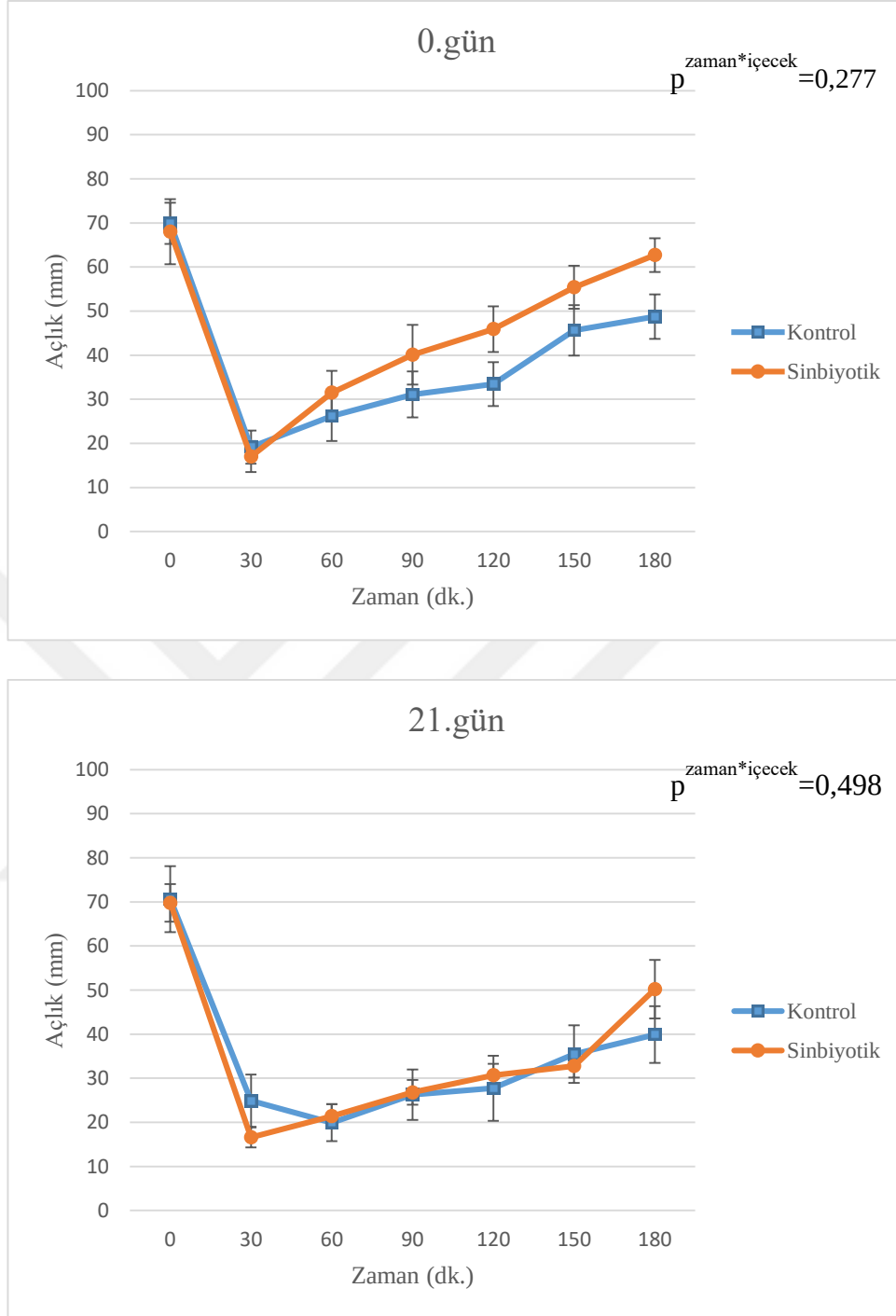
	Zaman (dk.)	Kontrol Grubu			Sinbiyotik Grubu		
		$\bar{X} \pm SS$ (mm)	Alt değer	Üst değer	$\bar{X} \pm SS$ (mm)	Alt değer	Üst değer
0.hafta	0.	75,7 $\pm$ 16,37	44	100	64,5 $\pm$ 16,26	45	89
	30.	37,09 $\pm$ 24,64	9	75	26,3 $\pm$ 16,41	8	59
	60.	33,2 $\pm$ 14,33	11	57	31,4 $\pm$ 16,47	10	67
	90.	39,2 $\pm$ 16,32	18	66	42,30 $\pm$ 18,54	11	76
	120.	41,3 $\pm$ 15,06	18	57	45,6 $\pm$ 16,31	23	66
	150.	49,0 $\pm$ 16,31	20	71	53,6 $\pm$ 17,20	16	71
	180.	55,8 $\pm$ 18,67	21	78	64,1 $\pm$ 17,20	40	90
	p^{zaman*}	0,000					
	p^{içecek*}	0,051					
	p^{zaman*içecek*}	0,212					
3.hafta	0.	74,2 $\pm$ 12,32	57	98	62,8 $\pm$ 15,19	43	85
	30.	26,4 $\pm$ 15,04	10	54	22,3 $\pm$ 11,01	10	44
	60.	28,7 $\pm$ 19,83	8	70	23,1 $\pm$ 11,95	11	52
	90.	28,9 $\pm$ 23,69	3	76	24,9 $\pm$ 7,68	17	38
	120.	31,2 $\pm$ 23,95	3	74	32,8 $\pm$ 8,54	22	48
	150.	37,6 $\pm$ 20,57	7	78	36,4 $\pm$ 9,34	25	57
	180.	44,0 $\pm$ 23,12	13	80	47,2 $\pm$ 9,87	34	64
	p^{zaman*}	0,000					
	p^{içecek*}	0,079					
	p^{zaman*içecek*}	0,310					

*: Tekrarlayan ölçümler için iki yönlü ANOVA testi kullanılmıştır.

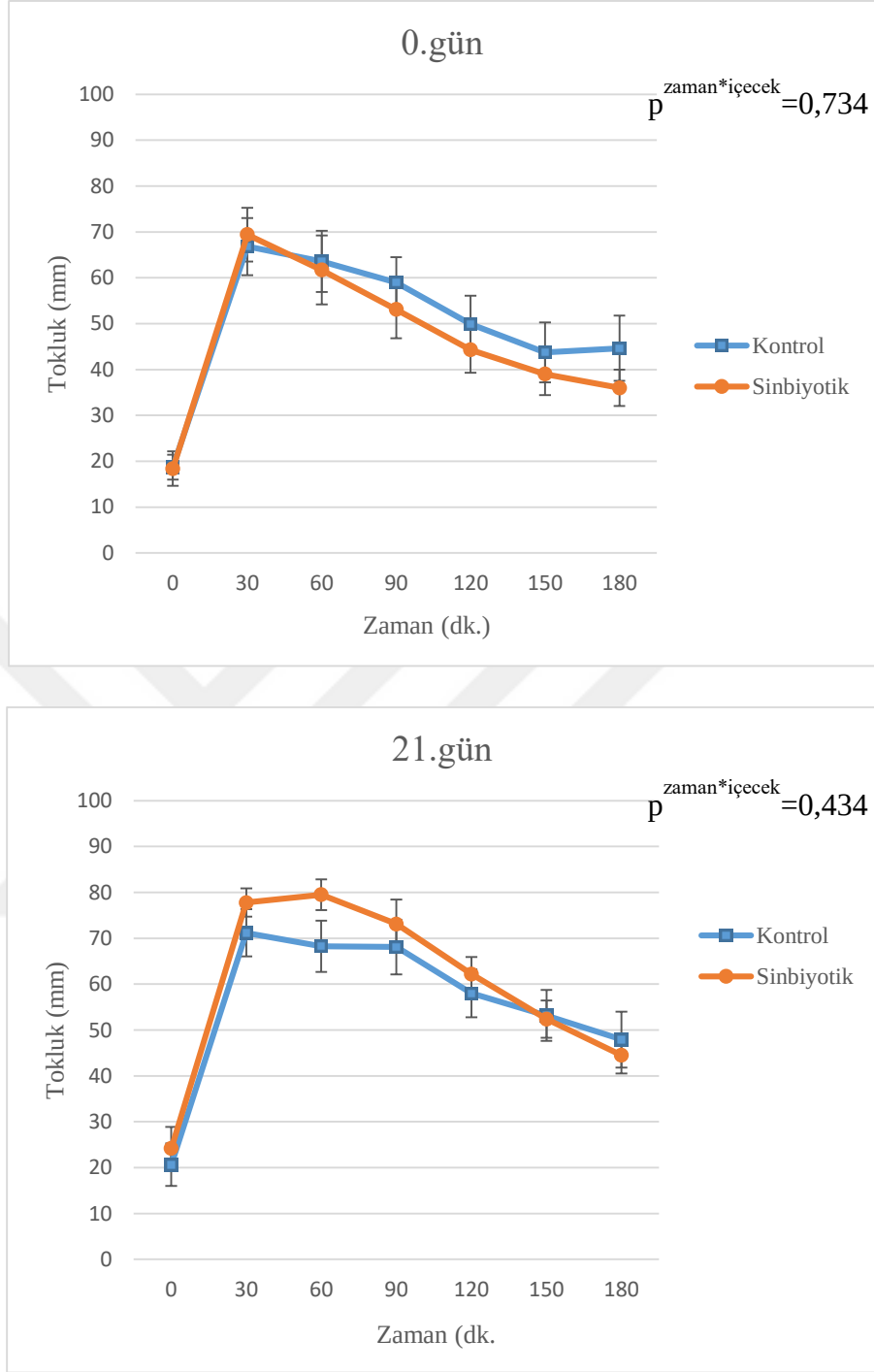
Tablo 4.34. Katılımcıların test içeceklerine göre şekerli yiyecek isteği skorları.

	Zaman (dk.)	Kontrol Grubu			Sinbiyotik Grubu		
		$\bar{X} \pm SS$ (mm)	Alt değer	Üst değer	$\bar{X} \pm SS$ (mm)	Alt değer	Üst değer
0.hafta	0.	56,0±37,79	0	97	51,7±29,54	0	80
	30.	29,0±16,82	5	57	24,2±20,64	0	59
	60.	23,4±17,97	0	52	24,3±21,96	0	64
	90.	24,2±17,13	0	49	30,9±27,95	0	83
	120.	29,0±18,19	0	55	34,4±23,91	0	80
	150.	34,5±17,17	14	67	39,1±26,58	0	84
	180.	42,0±18,77	14	77	46,5±33,94	0	95
	p^{zaman*}	0,000					
	p^{içecek*}	0,05					
	p^{zaman*içecek*}	0,612					
3.hafta	0.	49,9±26,14	0	90	50,9±23,75	7	86
	30.	18,1±15,40	0	54	13,0±5,43	2	21
	60.	21,0±16,65	0	62	19,0±6,41	9	30
	90.	24,0±20,17	0	70	20,8±11,67	0	37
	120.	23,2±19,46	0	64	19,1±12,25	0	43
	150.	27,1±22,74	0	76	25,4±14,57	0	43
	180.	36,3±25,34	0	71	35,6±24,77	0	66
	p^{zaman*}	0,000					
	p^{içecek*}	0,062					
	p^{zaman*içecek*}	0,875					

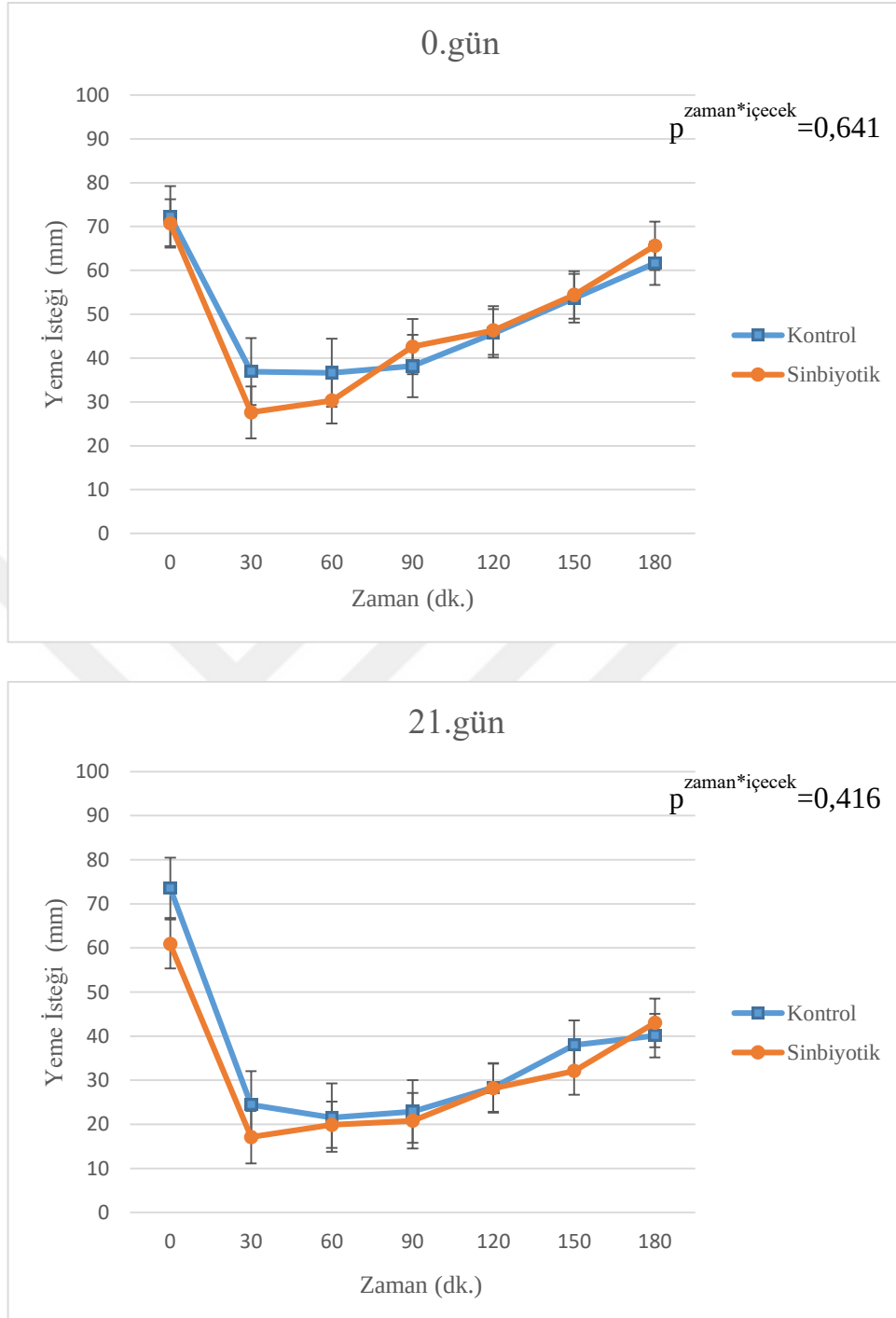
*: Tekrarlayan ölçümler için iki yönlü ANOVA testi kullanılmıştır.



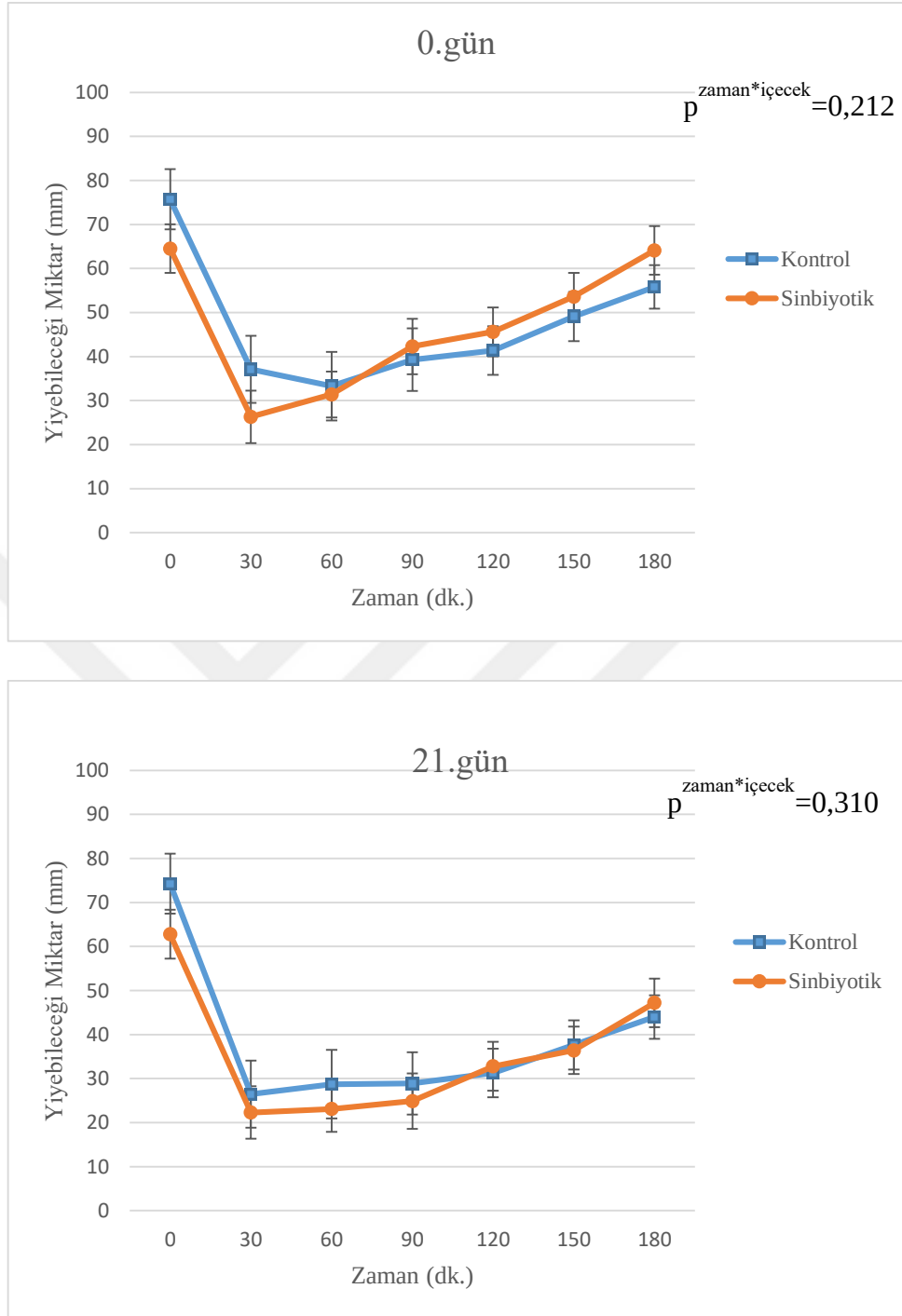
Şekil 4.9. Katılımcıların test ieine göre açlık skoru eğrileri ($\bar{X} \pm SH$).



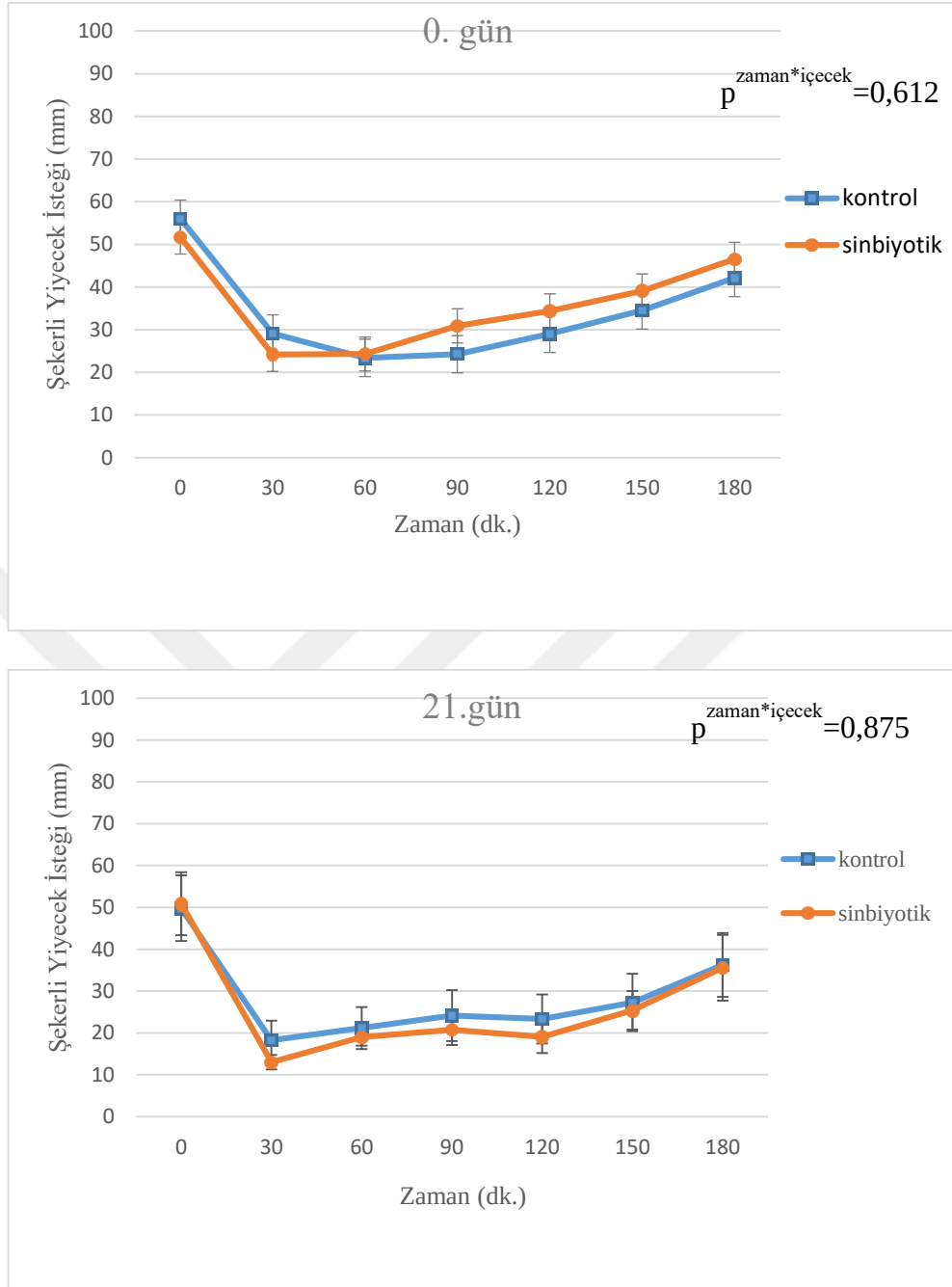
Şekil 4.10. Katılımcıların test içeceğine göre tokluk skoru eğrileri ($\bar{X} \pm SH$).



Şekil 4.11. Katılımcıların test ieeğine göre yeme išteęi skoru eğrileri ($\bar{X} \pm SH$).



Şekil 4.12. Katılımcıların test ieine göre yiyebileceği miktar skoru eğrileri ($\bar{X} \pm SH$).



Şekil 4.13. Katılımcıların test içeceğine göre şekerli yiyecek isteği skoru eğrileri ($\bar{X} \pm SH$).

Tablo 4.35. VAS skorların üç saatlik eğri altı alan değerleri (mm*3sa.).

		Kontrol Grubu $\bar{X} \pm SS$	Sinbiyotik Grubu $\bar{X} \pm SS$	p^{zaman*}	$p^{i\text{çecek}*}$	$p^{zaman*i\text{çecek}*}$
Açlık	0.hafta	107,4±41,47	127,6±33,19	0,029	0,120	0,300
	3.hafta	94,7±42,94	94,1±16,63			
Tokluk	0.hafta	157,3±49,59	147,3±42,09	0,018	0,051	0,344
	3.hafta	176,5±46,61	189,6±23,21			
Yemek yeme isteği	0.hafta	139,0±49,28	134,6±39,86	0,000	0,077	0,751
	3.hafta	96,0±51,34	85,0±13,64			
Yiyebileceği miktar	0.hafta	132,9±33,40	131,7±40,06	0,011	0,064	0,729
	3.hafta	106,0±56,03	97,2±17,10			
Şekerli yiyecek isteği	0.hafta	94,6±46,12	101,0±70,71	0,021	0,050	0,448
	3.hafta	78,4±56,74	70,2±26,55			

*: Tekrarlayan ölçümler için iki yönlü ANOVA testi kullanılmıştır.

Tablo 4.36. VAS skorlarının üç saatlik eğri altı alan değerlerindeki değişimler (mm*3 sa.).

	Kontrol Grubu		Sinbiyotik Grubu		
	Fark (%)		Fark (%)		p*
	$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (Alt;Üst)	$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (Alt;Üst)	
Açlık	-3,5±45,13	-14,7(-67,02;76,49)	-22,0±21,10	-22,1(-59,37;9,64)	0,254
Tokluk	21,7±45,75	16,4(-60,58;91,81)	40,8±53,74	10,1(-0,71;159,02)	0,673 ^a
Yemek yeme isteği	-29,5±32,24	-33,5(-66,23;45,58)	-32,0±19,75	-34,8(-64,95;9,06)	0,836
Yiyebileceği miktar	-19,2±41,47	-33,3(-69,00;66,88)	-19,6±27,05	-22,9(-58,28;30,03)	0,398 ^a
Şekerli yiyecek	-20,5±52,61	-26,2(-100,00;94,01)	-17,1±33,98	-28,5(-58,28;39,32)	0,868

*: Normal dağılım gösteren veriler bağımsız gruplarda T-testi; normal dağılımayan veriler (a) Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir.

4.3.7. Biyokimyasal Parametrelere İlişkin Bulgular

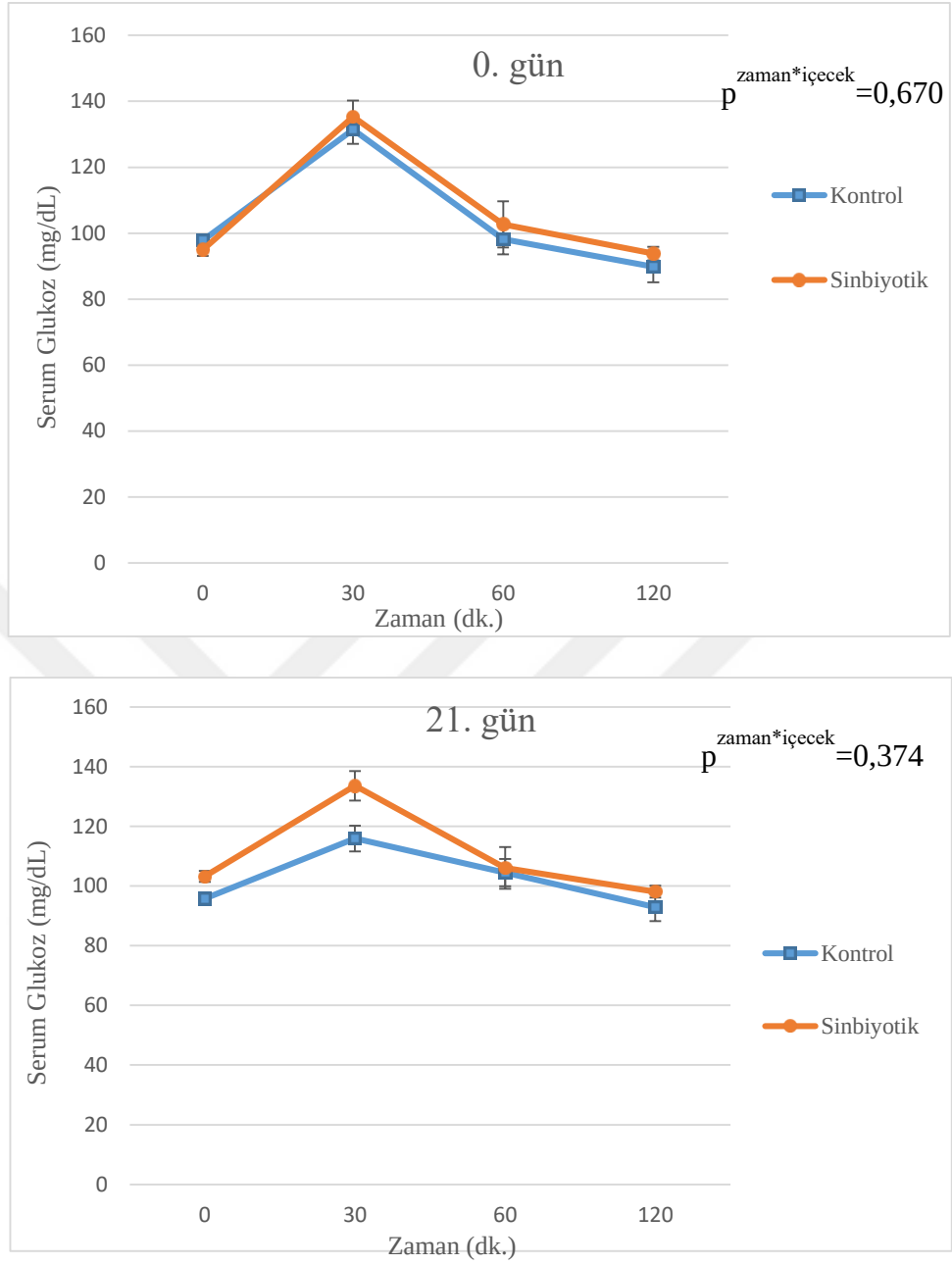
Serum glukoz ve insülin düzeylerindeki değişimlerin değerlendirilmesi

Çalışmanın başlangıcında ve sonunda test günlerinde, açlık (0.dakika) ve kahvaltıyı izleyen 30., 60. ve 120. dakikalarda alınan kan örneklerinde serum glukoz ve insülin düzeyleri analiz edilmiş, bu analizlerin sonuçları ortalama $\pm$ standart sapma olarak sırasıyla Tablo 4.37. ve 4.38.'de verilmiştir. Bu parametrelerin grafikleri ise Şekil 4.14. ve 4.15.'de verilmiştir. Çalışmanın başlangıcında serum glukoz düzeylerindeki değişim zaman içinde farklılık göstermesine karşın (zaman etkisi $p<0,001$); kontrol ve sinbiyotik içecekler arasında önemli bir fark saptanmamıştır (içecek etkisi $p=0,087$). Serum glukoz düzeyleri kahvaltıdan sonra 30.dk.'da en yüksek değere ulaşmış; 120. dk.'da başlangıç değerlerine yakın bir değere geri dönmüştür. Serum glukoz düzeyinin zaman içinde değişimi, içeceğe göre de istatistiksel olarak önemli bir fark göstermemiştir (zaman $\times$ içecek etkisi $p=0,670$). Çalışmanın sonunda da serum glukoz düzeyindeki değişim zaman içinde farklı olmasına karşın (başlangıç güne benzer bir eğilim ile), bu değişim içeceğe göre önemli farklılık göstermemiştir (zaman $\times$ içecek etkisi $p= 0,374$). Hem çalışmanın başlangıcında, hem de sonunda, serum insülin düzeyinde zaman içinde önemli değişim olduğu saptanmış (kahvaltıdan sonra 30.dk.'da hızla artarak uç noktaya ulaşmış ve kalan 90 dk.'da kademeli şekilde azalmıştır); ancak bu değişimin içeceklere göre önemli farklılık göstermediği kaydedilmiştir (çalışma başlangıcı zaman $\times$ içecek etkisi $p= 0,111$; çalışma sonu zaman $\times$ içecek etkisi $p=0,718$).

Tablo 4.37. Katılımcıların serum glukoz düzeyleri.

		Kontrol Grubu			Sinbiyotik Grubu		
	Zaman (dk.)	$\bar{X} \pm SS$ (mg/dL)	Alt değer	Üst değer	$\bar{X} \pm SS$ (mg/dL)	Alt değer	Üst değer
0.hafta	0.	97,8 $\pm$ 5,61	84	110	95,0 $\pm$ 5,91	84	103
	30.	131,3 $\pm$ 14,34	78	151	135,3 $\pm$ 15,60	115	166
	60.	98,1 $\pm$ 15,13	80	139	102,7 $\pm$ 22,08	57	132
	120.	89,8 $\pm$ 15,66	77	116	93,8 $\pm$ 6,41	82	106
	$p^{\text{zaman*}}$	0,000					
		$p^{\text{içecek*}}$	0,087				
		$p^{\text{zaman*içecek*}}$	0,670				
3.hafta	0.	95,7 $\pm$ 8,36	84	110	103,2 $\pm$ 9,93	91	124
	30.	115,9 $\pm$ 22,18	78	151	133,6 $\pm$ 27,30	93	169
	60.	104,4 $\pm$ 21,38	80	139	106,1 $\pm$ 21,41	79	137
	120.	92,91 $\pm$ 10,73	77	116	98,1 $\pm$ 11,64	81	113
	$p^{\text{zaman*}}$	0,000					
		$p^{\text{içecek*}}$	0,315				
		$p^{\text{zaman*içecek*}}$	0,374				

*: Tekrarlayan ölçümler için iki yönlü ANOVA testi kullanılmıştır.

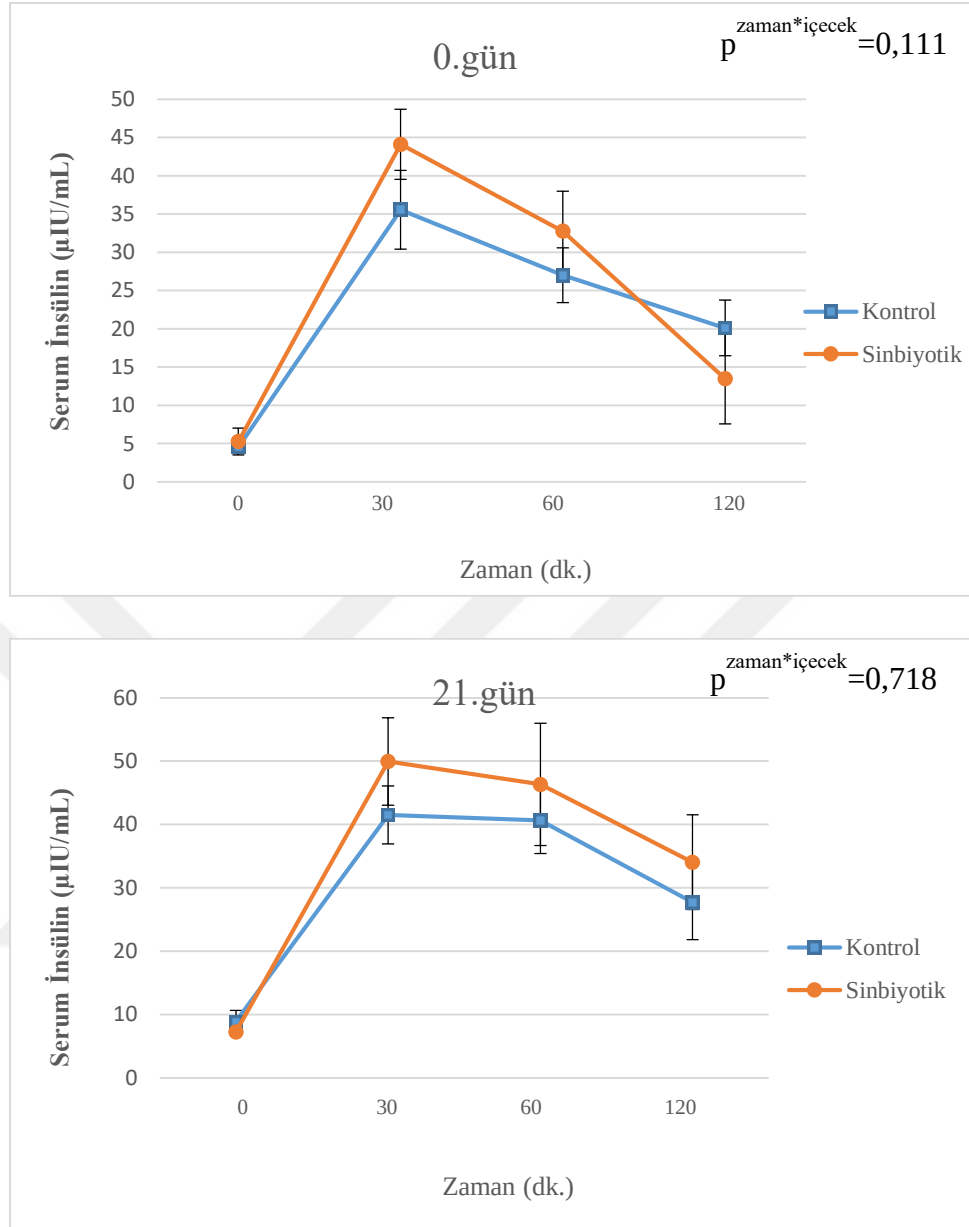


Şekil 4.14. Katılımcıların test ieine göre serum glukoz eğrileri ($\bar{X} \pm SH$).

Tablo 4.38. Katılımcıların serum insülin düzeyleri.

Kontrol Grubu				Sinbiyotik Grubu			
	Zaman (dk.)	$\bar{X} \pm SS$ ($\mu IU/mL$)	Alt değer	Üst değer	$\bar{X} \pm SS$ ($\mu IU/mL$)	Alt değer	Üst değer
0.hafta	0.	4,5 $\pm$ 2,58	2,32	10,9	5,2 $\pm$ 2,50	1,66	10,5
	30.	35,5 $\pm$ 17,08	9,2	69,6	44,0 $\pm$ 9,50	27,4	54,6
	60.	26,9 $\pm$ 11,85	111,8	49,7	32,7 $\pm$ 18,31	13,31	64,17
	120.	20,1 $\pm$ 12,06	5,3	51,1	13,4 $\pm$ 11,73	0,78	40,98
	$p^{\text{zaman*}}$	0,000					
	$p^{\text{içecek*}}$	0,547					
	$p^{\text{zaman*içecek*}}$	0,111					
3.hafta	0.	8,8 $\pm$ 5,83	3,03	18,8	7,2 $\pm$ 1,88	4,47	10
	30.	41,5 $\pm$ 15,21	27,6	71,1	49,9 $\pm$ 21,86	13,77	84,02
	60.	40,6 $\pm$ 17,39	21,8	83,5	46,3 $\pm$ 30,57	6,44	88,15
	120.	27,7 $\pm$ 19,57	3,4	69,1	34,0 $\pm$ 23,62	1,98	67,13
	$p^{\text{zaman*}}$	0,000					
	$p^{\text{içecek*}}$	0,446					
	$p^{\text{zaman*içecek*}}$	0,718					

*: Tekrarlayan ölçümler için iki yönlü ANOVA testi kullanılmıştır.



Şekil 4.15. Katılımcıların test ieine göre serum insülin eğrileri ($\bar{X} \pm SH$).

Serum Ghrelin düzeyindeki değişimin değerlendirilmesi

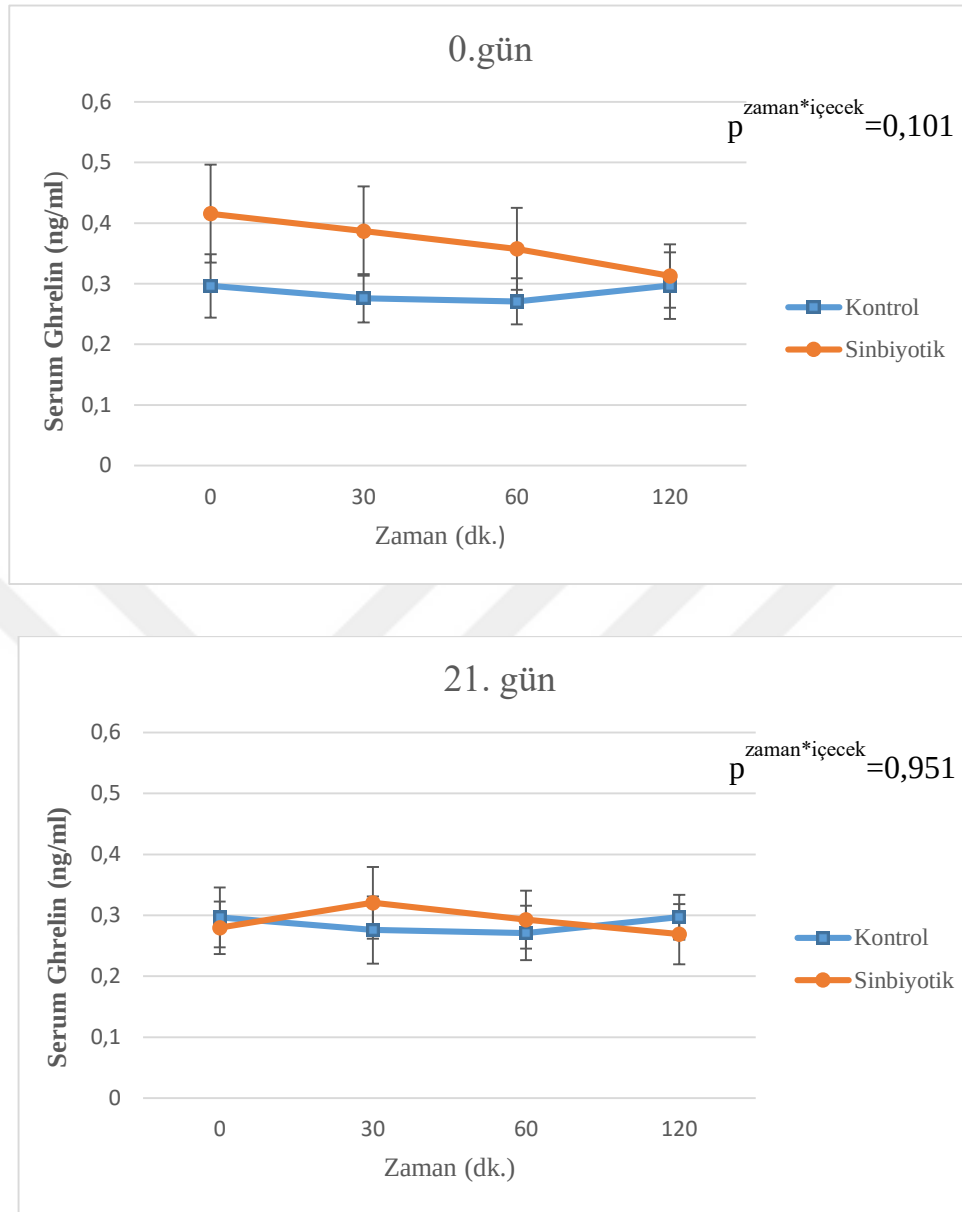
Çalışmanın başlangıcında ve sonunda test günlerinde, açlık (0.dakika) ve kahvaltıyı izleyen 30., 60. ve 120. dakikalarda alınan kan örneklerinde serum ghrelin konsantrasyonlarının ortalama $\pm$ standart sapma değerleri Tablo 4.39.'da; 0. ve 21. günde serum ghrelin düzeylerindeki değişimin grafiği ise Şekil 4.16.'da verilmiştir. Çalışmanın başlangıcında serum ghrelin düzeyinde zamana ($p=0,119$), iein türüne

($p=0,303$), ve de zaman-içecek etkileşimine ($p=0,101$) göre önemli bir değişiklik kaydedilmemiştir. Benzer şekilde, çalışmanın sonunda da, serum ghrelin düzeyindeki değişimde zaman etkisi, içeceklerin etkisi ve zaman $\times$ içecek etkileşimi farklı değildir (zaman etkisi $p=0,177$; içecek etkisi $p=0,822$; zaman $\times$ içecek etkisi $p=0,951$).

Tablo 4.39. Katılımcıların serum ghrelin düzeyleri.

		Kontrol Grubu			Sinbiyotik Grubu		
	Zaman (dk.)	$\bar{X} \pm SS$ (ng/mL)	Alt değer	Üst değer	$\bar{X} \pm SS$ (ng/mL)	Alt değer	Üst değer
0.hafta	0.	0,296 $\pm$ 0,17	0,082	0,577	0,416 $\pm$ 0,25	0,134	0,915
	30.	0,276 $\pm$ 0,13	0,122	0,497	0,387 $\pm$ 0,23	0,144	0,832
	60.	0,271 $\pm$ 0,12	0,113	0,524	0,358 $\pm$ 0,21	0,136	0,735
	120.	0,297 $\pm$ 0,18	0,061	0,715	0,313 $\pm$ 0,16	0,143	0,704
	$p^{\text{zaman*}}$	0,119					
	$p^{\text{içecek*}}$	0,303					
	$p^{\text{zaman*içecek*}}$	0,101					
3.hafta	0.	0,270 $\pm$ 0,16	0,096	0,552	0,280 $\pm$ 0,13	0,117	0,524
	30.	0,299 $\pm$ 0,18	0,126	0,595	0,321 $\pm$ 0,18	0,129	0,645
	60.	0,277 $\pm$ 0,14	0,090	0,580	0,293 $\pm$ 0,15	0,119	0,550
	120.	0,259 $\pm$ 0,12	0,106	0,526	0,269 $\pm$ 0,15	0,126	0,574
	$p^{\text{zaman*}}$	0,177					
	$p^{\text{içecek*}}$	0,822					
	$p^{\text{zaman*içecek*}}$	0,951					

*: Tekrarlayan ölçümler için iki yönlü ANOVA testi kullanılmıştır.



Şekil 4.16. Katılımcıların test içeceğine göre serum ghrelin eğrileri ($\bar{X} \pm SH$).

Serum Obestatin düzeyindeki değişimin değerlendirilmesi

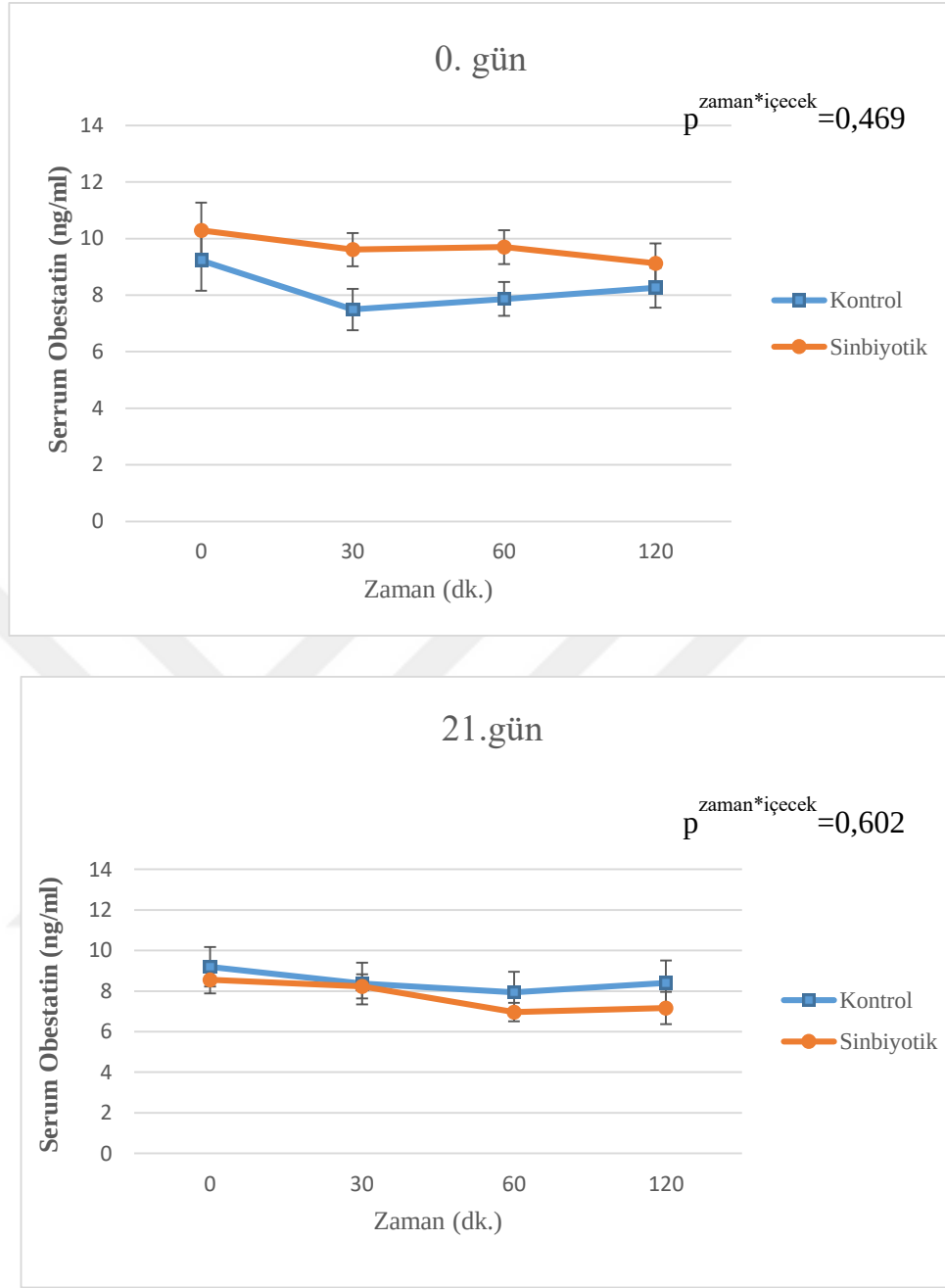
Çalışmanın başlangıcı ve sonunda, test günlerinde dört noktada (0., 30., 60., ve 120.dakika) kaydedilen serum obestatin konsantrasyonlarının ortalama $\pm$ standart sapma değerleri Tablo 4.40.; 0. ve 21. günde serum obestatin düzeylerindeki değişimin grafiği ise Şekil 4.17.'de verilmiştir. Serum obestatin konsantrasyonlarında,

çalışmanın başlangıcında ve sonunda, zamana, içeceğin türüne veya zaman-içecek etkileşimine göre önemli bir değişiklik olmadığı saptanmıştır (her biri için $p>0,05$).

Tablo 4.40. Katılımcıların serum obestatin düzeyleri.

		Kontrol Grubu			Sinbiyotik Grubu		
	Zaman (dk.)	$\bar{X} \pm SS$ (ng/mL)	Alt değer	Üst değer	$\bar{X} \pm SS$ (ng/mL)	Alt değer	Üst değer
0.hafta	0.	9,2 $\pm$ 3,58	1,27	15,86	10,2 $\pm$ 3,12	6,09	16,96
	30.	7,4 $\pm$ 2,42	1,91	11,08	9,6 $\pm$ 1,85	6,39	11,62
	60.	7,8 $\pm$ 1,98	4,8	11,48	9,7 $\pm$ 1,89	6,61	11,97
	120.	8,2 $\pm$ 2,32	4,08	12,21	9,1 $\pm$ 2,22	5,6	11,97
	$p^{\text{zaman*}}$	0,105					
	$p^{\text{içecek*}}$	0,123					
	$p^{\text{zaman*içecek*}}$	0,469					
3.hafta	0.	9,1 $\pm$ 3,21	2,42	14,77	8,5 $\pm$ 2,11	6,1	11,86
	30.	8,3 $\pm$ 3,39	3,06	15,06	8,2 $\pm$ 1,86	5,85	11,91
	60.	7,9 $\pm$ 3,38	3,22	14,98	6,9 $\pm$ 1,44	4,88	8,49
	120.	8,4 $\pm$ 3,67	3,68	17,47	7,1 $\pm$ 2,52	2,54	10,14
	$p^{\text{zaman*}}$	0,055					
	$p^{\text{içecek*}}$	0,502					
	$p^{\text{zaman*içecek*}}$	0,602					

*: Tekrarlayan ölçümler için iki yönlü ANOVA testi kullanılmıştır.



Şekil 4.17. Katılımcıların test içeceğine göre serum obestatin eğrileri ($\bar{X} \pm SH$).

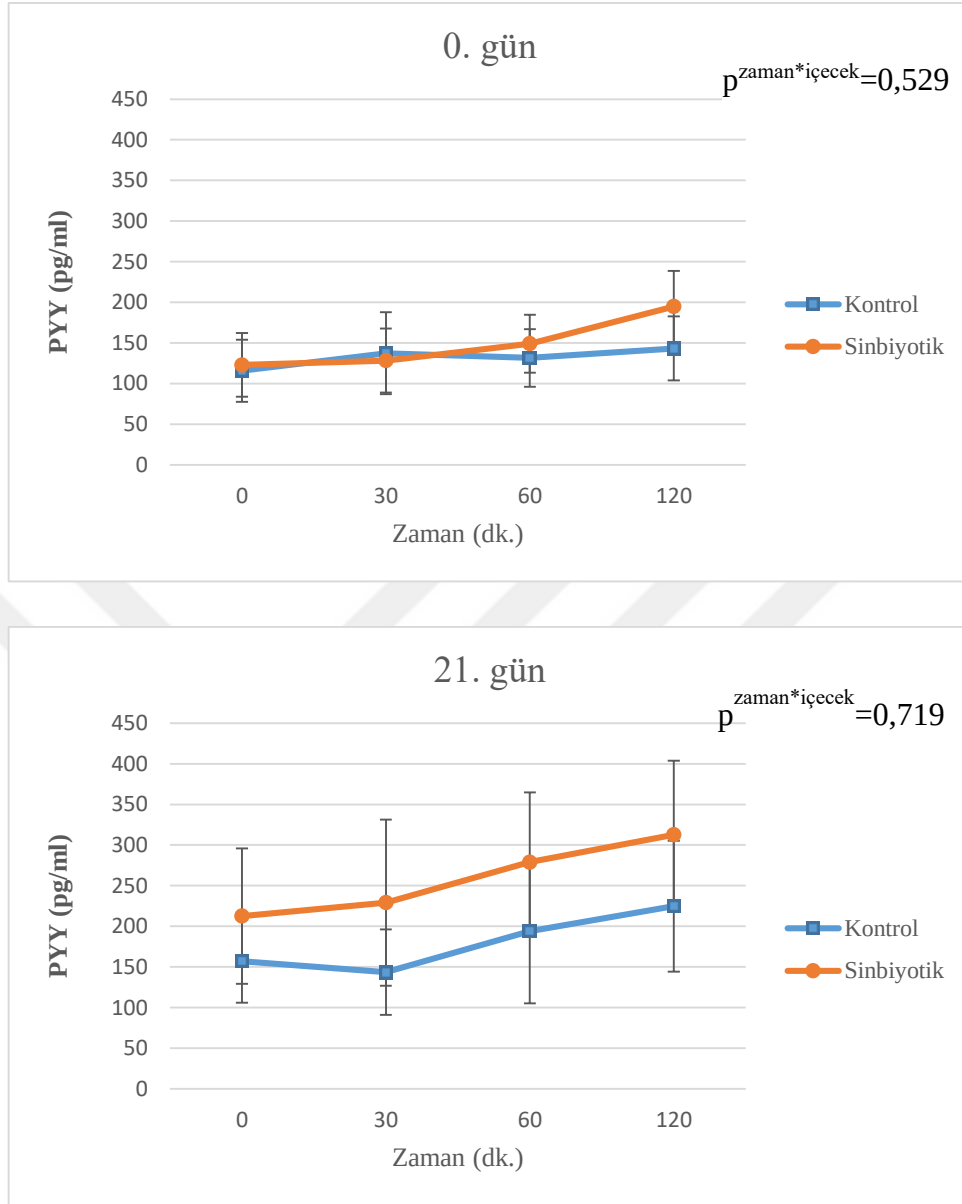
Serum Peptit YY düzeyindeki değişimin değerlendirilmesi

Serum PYY konsantrasyonları normal dağılım göstermediği için, çalışmanın başlangıcı ve sonunda, test günlerinde dört noktada kaydedilen serum PYY konsantrasyonları ortanca (alt değer-üst değer) olarak Tablo 4.41’de verilmiştir. Çalışmanın başlangıcı ve sonunda serum PYY düzeylerinin oluşturduğu eğrilerin grafikleri Şekil 4.18’de verilmiştir. Başlangıç ve son günde serum PYY düzeylerinde zaman $\times$ içecek etkisi istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,529$ ve $p=0,719$).

Tablo 4.41. Katılımcıların serum PYY düzeyleri.

		Kontrol Grubu			Sinbiyotik Grubu		
	Zaman (dk.)	Ortanca (pg/mL)	Alt değer	Üst değer	Ortanca (pg/mL)	Alt değer	Üst değer
0.hafta	0.	74,9	36,8	457,7	81,5	18,101	438,4
	30.	76,5	9,49	598,2	91,9	23,694	420,9
	60.	100,9	16,8	407,3	118,3	4,33	342,0
	120.	117,8	38,6	473,1	172,2	11,22	426,8
	p^{zaman}	0,151					
	$p^{\text{içecek}}$	0,050					
	$p^{\text{zaman} \times \text{içecek}}$	0,529					
3.hafta	0.	102,3	20,6	599,7	147,7	38,4	935,3
	30.	84,7	7,3	617,9	149,2	35,7	1132,1
	60.	104,8	38,3	1065,9	208,1	58,7	1020,09
	120.	139,2	28,43	954,1	193,0	46,8	945,4
	p^{zaman}	0,002					
	$p^{\text{içecek}}$	0,226					
	$p^{\text{zaman} \times \text{içecek}}$	0,719					

*: Tekrarlayan ölçümler için iki yönlü ANOVA testi kullanılmıştır.



Şekil 4.18. Katılımcıların test ieine göre serum PYY eğrileri ($\bar{X} \pm SH$).

Çalışmanın başlangıcında ve sonunda, dört ayrı nokta (0., 30., 60., 120.dakika) kaydedilen serumda glukoz ve insülin düzeylerinin oluşturduğu eğrinin eğri altı alan ($AUC_{0-120 \text{ dakika}}$), değeri Tablo 4.42.'de verilmiştir. Buna göre serum glukoz ve insülin düzeylerinde ieeğe göre zaman içinde önemli bir değişim kaydedilmemiştir (zaman**içecek etkisi serum glukoz düzeyi için $p=0,363$; serum insülin düzeyi için $p=0,607$).

Serum ghrelin düzeyinin oluşturduğu eğrinin eğri altı alan (AUC_{0-120} dakika), değeri de zaman×içecek etkileşimine ($p=0,094$) göre önemli bir değişiklik göstermemiştir (Tablo 4.42.).

Çalışmanın başlangıcı ve sonunda, serum obestatin düzeyine göre oluşturulan eğrilerin eğri altı alanları değerlendirildiğinde, bu parametre içinde istatistiksel olarak önemli bir zaman×içecek etkisi kaydedilmemiştir ($p=0,087$) (Tablo 4.42).

Serum PYY düzeyinin oluşturduğu eğrinin eğri altı alan (AUC_{0-120} dakika), değerleri de zaman×içecek etkileşimine ($p=0,216$) göre önemli bir değişiklik göstermemiştir (Tablo 4.42.).

Hormon düzeylerinin eğri altı alan değerlerindeki değişiklikler (başlangıç değere göre değişim oranı) Tablo 4.43.'te verilmiştir. İki grup arasında hormon değerlerinin eğri altı alanındaki değişim oranı farklı bulunmamıştır (her biri için $p>0,05$).

Tablo 4.42. Biyokimyasal parametrelerin eğri altı alan değerleri.

		Kontrol Grubu		Sinbiyotik Grubu		p ^{zaman*}	p ^{içecek*}	p ^{zaman*içecek*}
		$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (Alt;Üst)	$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (Alt;Üst)			
Glukoz (mg/dL*2 sa.)	Başlangıç	208,7±19,96	211,3 (178,25;245,75)	215,3±23,45	224,4 (166,75;243,00)	0,656	0,302	0,363
	Final	206,6±18,54	201,3 (185,00;237,75)	221,2±34,92	218,6 (176,00;270,50)			
İnsülin (µIU/mL*2 sa.)	Başlangıç	49,2±19,8	45,1 (19,53;85,40)	54,6±17,6	42,9 (38,86;81,39)	0,001	0,436	0,607
	Final	67,3±23,84	58,4 (44,91;106,47)	78,5±41,52	78,8 (15,55;136,39)			
Obestatin (ng/mL *2sa.)	Başlangıç	16,0±4,10	15,8 (9,72;24,22)	19,2±3,66	18,3 (13,37;24,16)	0,184	0,609	0,087
	Final	16,6±6,63	15,0 (6,39;30,55)	15,0±2,36	15,2 (10,33;18,52)			
Ghrelin (ng/mL*2 sa.)	Başlangıç	0,56±0,28	0,5 (0,22;1,08)	0,72±0,41	0,6 (0,28;1,42)	0,055	0,101	0,094
	Final	0,55±0,29	0,5 (02,21;1,05)	0,58±0,29	0,5 (0,27;1,04)			
PYY (pg/mL*2 sa.)	Başlangıç	267,8±218,89	218,8 (45,77;678,99)	304,0±226,95	211,7 (25,23;746,44)	0,065	0,537	0,216
	Final	368,9±475,90	275,0 (87,29;1735,38)	533,3±550,44	396,7 (106,48;2037,66)			

*: Tekrarlayan ölçümler için iki yönlü ANOVA testi kullanılmıştır.

Tablo 4.43. Biyokimyasal parametrelerin eğri altı alan değerlerindeki değişimler.*

	Kontrol Grubu		Sinbiyotik Grubu		p*
	Fark (%)		Fark (%)		
	$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (Alt;Üst)	$\bar{X} \pm SS$	Ortanca (Alt;Üst)	
Glukoz (mg/dL*2 sa.)	-0,5±9,49	-0,5 (-14,94;20,53)	2,5±8,64	3,2(-12,11;15,15)	0,457
İnsülin (µIU/mL*2 sa.)	50,4±64,81	34,5(-30,44;214,44)	40,2±62,40	35,0(-61,58;171,04)	0,717
Obestatin (ng/mL *2sa.)	13,0±71,98	-8,4 (-62,48;214,49)	-20,6±10,80	-23,6(-32,48;3,00)	0,057 ^a
Ghrelin (ng/mL*2 sa.)	0,9±27,54	-5,4 (-38,41;47,10)	-15,3±17,63	-11,0(-47,45;3,43)	0,131
PYY (pg/mL*2 sa.)	3,3±16,13	4,6 (-26,24;26,01)	13,0±17,80	11,3(-5,22;56,95)	0,257 ^a

*: Normal dağılım gösteren veriler bağımsız gruplarda T-testi; normal dağılımmayan veriler (a) Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir.

4.3.8. Subjektif Gastrointestinal Tolerans Testine İlişkin Bulgular

Gastrointestinal tolerans testi skorları çalışmaya başlamadan önce ve çalışma süresince her hafta değerlendirilmiştir. Skorlar, ölçekte maddelerin ortalaması alınarak hesaplanmıştır. Gastrointestinal tolerans testinden elde edilen yüksek skor şiddetli semptomların varlığı ile ilişkilendirilmektedir. Çalışma süresince her iki grupta kaydedilen gastrointestinal tolerans testi skorlarının ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 4.44.'te verilmiştir. Çalışmanın başlangıcında kontrol ve sinbiyotik grubunda yer alan katılımcıların gastrointestinal toleransı ile ilgili sorun kaydedilmemiş ve 'hiç rahatsızlık yok' olarak kaydedilmiştir. Gastrointestinal tolerans testi skorların çalışma süresince değişimi gruplar arasında anlamlı olarak farklılık göstermemiştir (içecek etkisi, $p=0,056$). Çalışma süresince kontrol içeceği tüketenlerde gastrointestinal şikayetler sinbiyotik içecek tüketenlere göre daha fazla kaydedilmiştir. Gastrointestinal tolerans testi skorları zaman içinde de farklılık göstermiştir (zaman etkisi, $p=0,000$), her iki grupta da gastrointestinal şikayetler en çok birinci haftada 'hafif rahatsızlık' olarak rapor edilmiştir. Gastrointestinal şikayetlerin zaman içinde değişimi, içeceklere göre farklılık göstermemiştir (zaman $\times$ içecek etkisi, $p=0,063$).

Tablo 4.44. Test içeceklerine göre subjektif gastrointestinal tolerans test skorları.

**

	0.hafta	1. hafta	2.hafta	3.hafta
Kontrol Grubu	1,0 $\pm$ 0,05	3,0 $\pm$ 0,61	2,9 $\pm$ 0,48	2,5 $\pm$ 0,61
Sinbiyotik Grubu	1,0 $\pm$ 0,07	2,5 $\pm$ 0,64	2,3 $\pm$ 0,7	2,0 $\pm$ 0,54
p^{zaman*}	0,000			
p^{içecek*}	0,056			
p^{zaman*içecek*}	0,063			

* Tekrarlayan ölçümlerde iki yönlü ANOVA testi kullanılmıştır.

** : Değerler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir.

5. TARTIŞMA

Vücut ağırlığı regülasyonunda önerilen öncelikli yaklaşım yaşam tarzı alışkanlıklarının modifikasyonudur ki, diyetin düzenlenmesi bu modifikasyonun en önemli kısmını oluşturmaktadır (77). Son yıllarda, diyetin düzenlenmesinde, besin alımının kontrolünü sağlayan diyet önerilerinin geliştirilmesi ilgi çekmektedir. Açlık, tokluk, doyumluk hisleri ve iştah, besin alımını doğrudan veya dolaylı yoldan etkileyerek, besin tüketimini ve devamında ağırlık kazanımını tetikleyebilmektedir. Bu nedenle, farklı diyet bileşenlerinin besin alımını kontrol eden mekanizmalar ve düzenleyiciler üzerine etkilerinin anlaşılması, vücut ağırlığı regülasyonu açısından önemli bir yere sahiptir (18).

Son yıllarda, prebiyotik ve probiyotiklerin açlığın ve iştahın kontrolünde ve vücut ağırlığının düzenlemesindeki olası rolleri dikkat çekmektedir (11). Prebiyotik ve probiyotikler bağırsak mikrobiyotasını olumlu yönde etkileyerek bağırsakta fermentasyonu ve fermentasyon metabolitleri olan kısa zincirli yağ asitlerinin (asetat, propionat ve bütirat) üretimini arttırmaktadırlar (104). Kolonositler için enerji kaynağı olarak sayılan bu kısa zincirli yağ asitlerinin insülin duyarlılığını arttırabildiği; lipogenezi ve inflamasyonu azaltabildiği bilinmektedir. Anti-inflamatuvar, anti-karsinojenik ve immünomodülatör etkilere sahip olan bu kısa zincirli yağ asitleri, ayrıca kolonda bulunan enteroendokrin L-hücrelerinde reseptörler aracılığıyla enerji alımı ve harcamasını etkileyen gastrointestinal hormonların salınımına etki edebilme potansiyeline de sahiptirler (119).

Prebiyotiklerin vücut ağırlığı üzerine etkilerini araştıran çalışmalar, olumlu sonuçlar göstermiştir; ancak olası mekanizmalar ile kısa süreli iştah kontrolü ve akut enerji alımı üzerinde yapılan çalışmaların sayısı halen sınırlıdır ve bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar çelişkilidir (14, 122, 127, 187). Probiyotiklerin kısa süreli tokluk üzerine etkileri ve bağırsak hormonlarının salınımındaki rolleri ile ilgili bilinenler çok kısıtlıdır; ve halen araştırmaya açık bir alandır. Probiyotik ve prebiyotiklerin birlikte kullanımlarının, yararlarını aynı yönde arttırıcı olacağı varsayılmaktadır (11). Ancak sinbiyotiklerin kısa süreli açlık-tokluk durumu, iştah kontrolü ve besin alımı üzerine etkileri henüz çalışılmamıştır. Bu doğrultuda bu iki aşamalı çalışmanın birinci aşamasında yemekten önce tüketilen prebiyotik, probiyotik ve sinbiyotik içeceklerin kısa dönemde açlık-tokluk durumu ve besin

tüketimi üzerine etkisi (kısa dönem) ve ikinci aşamada (uzun dönem) sinbiyotik içeceğin uzun dönemde açlık-tokluk durumu, besin tüketimi, serum glukoz, insülin ve açlık-tokluk hormon düzeyleri (Peptit YY, ghrelin ve obestatin) üzerine etkisi incelenmiştir.

5.1. Antropometrik Ölçümlere İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

5.1.1. Kısa Dönem Etki

Prebiyotik, probiyotik ve sinbiyotiklerin bağırsak mikrobiyotasını düzenleyerek, mikrobiyal topluluğun fonksiyonel aktivitelerini (kısa zincirli yağ asidi üretimi de dahil olmak üzere), bunun sonucunda da, besinlerden enerji eldesindeki verimi ve inflamasyon durumunu değiştirerek vücut ağırlığı regülasyonunda rol oynayabileceği önerilmiştir (188). Bu doğrultuda, prebiyotik, probiyotik ve sinbiyotiklerin antropometrik ölçümler üzerine etkileri çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. Bu çalışmalarda katılımcıların özellikleri (yaş, cinsiyet ve sağlık durumları), müdahale süresi, kullanılan probiyotik suşu ve dozu, kullanılan prebiyotik türü ve miktarına bağlı olarak farklı sonuçlar elde edilmiştir (122, 124, 159, 171, 172, 176, 189-193).

Bu çalışmada, birinci aşamada kullanılan prebiyotik, probiyotik ve sinbiyotik test içeceklerinin antropometrik ölçümler (vücut ağırlığı, BKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bazal metabolizma hızı, bel/kalça oranı, vücut yağ kütlesi, vücut yağ kütlesi ve yağsız vücut kütlesi) üzerinde önemli bir etkisi görülmemiştir (Bkz. Tablo 4.5). Bu aşamada, test içeceklerinin sadece bir kez, test gününde tüketilmesi nedeniyle, zaten antropometrik ölçümler üzerinde test içeceğine bağlı bir değişimin olması beklenmemiştir; sonuçlar da bu doğrultuda çıkmıştır.

5.1.2. Uzun Dönem Etki

Prebiyotik, probiyotik ve sinbiyotik tüketiminden sonra kolonda fermentasyon sonucu açığa çıkan kısa zincirli yağ asitleri, kolonositlerde serbest yağ asit reseptörlerine (FFAR3 ve FFAR2 veya diğer isimleriyle GPR41 ve GPR43) ligand olarak, enerji alımı ve harcamasını etkileyen gastrointestinal hormonların (PPY, OXM, CCK ve GLP-1) yapımına neden olmaktadır (15). Bu bağırsak hormonları, NPY gibi nöropeptitlerin sekresyonunu, gastrik motiliteyi ve insülin

duyarlılığını değiştirerek doygunluğu artırabilmekte; böylece besin tüketimini azaltabilmektedirler. Bu nedenle, prebiyotik, probiyotik ve sinbiyotiklerin uzun dönem ve düzenli tüketimlerinin vücut ağırlığı ve vücut bileşimi değiştirebileceği önerilmiştir (120, 121).

Prebiyotik, probiyotik ve sinbiyotiklerin antropometrik ölçümler üzerine etkilerini inceleyen çalışmalardan çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Kısa dönem etkide olduğu gibi, uzun dönem etkide de, çalışma örnekleminin özellikleri (yaş, cinsiyet ve sağlık durumları), müdahale süresi, kullanılan probiyotik suşu ve dozu, kullanılan prebiyotik türü ve miktarına bağlı olarak, prebiyotik, probiyotik ve sinbiyotiklerin antropometrik ölçümler üzerindeki etkinliklerinin farklı sonuçlar ortaya koyduğu gösterilmiştir (122, 124, 159, 171, 172, 176, 189-193).

Hafif şişman ve obez yetişkin kişilerde, 12 hafta süresince 21 g/gün oligofruktoz desteği, kontrol grubuna göre vücut ağırlığını ve yağ kütlesini önemli oranda azaltmıştır (125). Başka bir çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, hafif şişman ve obez çocuklarda 8 g/gün oligofruktoz+inülin kombinasyonu 16 hafta süresince tüketildiğinde BKİ z-skorunda %3,4'luk bir azalmaya neden olmuştur (13). Bir meta-analiz çalışması, prebiyotik alımının vücut ağırlığında anlamlı olmayan bir azalmaya neden olduğunu göstermiştir (SMD=0,48 95% CI: -1,19; 0,23). Süresi 12–17 hafta olan uzun çalışmalarda, daha kısa süreli müdahalelerin yapıldığı çalışmalara göre (4-8 hafta), vücut ağırlığında daha fazla azalma sağlandığı kaydedilmiştir (14).

Probiyotiklerin farklı alanlardaki potansiyel etkilerinin mikroorganizma suşuna özgü olduğu iyi bilinmektedir. Vücut ağırlığı ve vücut bileşimi üzerine etkilerinde de suşa özgü etkinlik söz konusudur. Sekhon ve arkadaşları (161) tarafından yapılan bir meta-analizde, *Lactobacillus* bakterilerinin farklı türlerinin vücut ağırlığı regülasyonuna etkisi incelenmiş; 17 çalışmanın sonuçlarının dahil edildiği meta-analizde *Lactobacillus acidophilus* kullanımının insanlarda anlamlı ağırlık kazanımı (SMD= 0,15; 95% CI: 0,05;0,25) ile; *Lactobacillus gasseri* kullanımının ise hem obez insanlarda hem de hayvanlarda önemli ağırlık kaybı ile (SMD= -0,67; 95%CI -1,17; -0,16) sonuçlandığı gösterilmiştir. Başka bir meta-analizde, laktik asit bakterilerinin diğer türlerinin (*L. reuteri*, *L. casei*, *Lactobacillus rhamnosus* ve *Lactobacillus sporogenes*) vücut ağırlığı, bel çevresi ve vücut yağ

kütlesi üzerinde anlamlı ve tutarlı bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (194). *Lactobacillus gasseri* SBT2055'nin vücut ağırlığı regülasyonundaki olumlu etkileri, çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada da gösterilmiştir. Hafif şişman bireylerin 12 hafta süresince, 10^8 kob/mL *L. gasseri* SBT2055 içeren fermente süt ürünü tükettikleri bu çalışmada, abdominal visseral ve subkutan yağ alanlarında ortalama % 4,6 ve % 3,3, vücut ağırlığında %1,4, BKİ'de %1,5, bel çevresinde % 1,8, ve kalça çevresinde % 1,5 oranında azalma kaydedilmiştir (189). Probiyotiklerin vücut bileşimi üzerine etkisinin suşa özgü olduğu başka bir hayvan çalışması ile de gösterilmiştir. Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, altı hafta süresince benzer enerji ve yüksek yağ içeriğine sahip diyetle birlikte dört farklı *Bifidobakteri* suşu (*Bifidobacteria* L66-5, L75-4, M13-4 veya FS31-12) alan sıçanların vücut ağırlığındaki değişimin farklılık gösterdiği saptanmıştır. *Bifidobacteria* M13-4 alanların vücut ağırlığında anlamlı artış; *Bifidobacteria* L66-5 alanlarda anlamlı azalma; *Bifidobacteria* L75-4 veya FS31-12 suşlarını alanlarda ise önemli bir değişim olmadığı kaydedilmiştir (195).

Probiyotik türü olarak *Lactobacillus gasseri*'nin antropometrik ölçümler üzerinde etkili olabildiğini gösteren çalışmaların sayıca fazla olduğu dikkat çekmektedir. Bu nedenle, bu çalışma planlanırken öncelikle tercih edilen probiyotik de *Lactobacillus gasseri* olmasına karşın, bu mikroorganizmanın temininde yaşanan sorunlardan dolayı, *Lactobacillus paracasei subsp. paracasei*, *L. casei* 431 (depozito numarası ATCC55544) kullanılmasına karar verilmiştir. *Lactobacillus paracasei* tercih edilme nedeni, bu mikroorganizmanın farklı suşları ile yapılan çalışmalarda günlük enerji alımını azaltabildiğinin ve vücut ağırlığı regülasyonunda olumlu etkilerinin gösterilmiş olmasıdır (156, 196, 197). Sıçanlarda, *Lactobacillus paracasei subsp. paracasei* NTU 101 (197), ve *Lactobacillus paracasei* ST11 (196) vücut ağırlığını ve abdominal yağı miktarını azaltmıştır.

Prebiyotik ve probiyotiklerin birlikte kullanıldığı çalışmalarda, sinbiyotiklerin vücut ağırlığı ve vücut bileşimi üzerine etkileri ile ilgili çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (159, 160, 171, 198). Safavi ve arkadaşlarının (172) çalışmasında, 6-18 yaşlarında hafif şişman veya obez çocuk ve adolesanlarda 8 hafta süresince ana öğünden önce günde bir kapsül sinbiyotik desteği (her kapsül *Lactobacillus Casei*, *Lactobacillus Rhamnosus*, *Streptococcus Thermophilus*,

Bifidobacterium Breve, *Lactobacillus Acidophilus*, *Bifidobacterium Longum* ve *Lactobacillus Bulgaricus* 2×10^8 kob+ fruktooligosakkarit) verildiğinde, z-skor, bel çevresi ve bel-kalça oranında azalma sağlandığı kaydedilmiştir. Stenman ve arkadaşlarının (160) yaptıkları çalışmada da, hafif şişman ve obez sağlıklı kişilerde altı aylık sinbiyotik (*Bifidobacterium animalis ssp. Lactis* 10^{10} kob + ultra polidekstroz 12 g/gün) müdahalesinin, plaseboya göre vücut yağ kütlesinde %4,5 oranında azalma sağladığı; çalışmanın diğer iki grubu olan probiyotik (*Bifidobacterium animalis ssp. Lactis* 10^{10} kob + mikrokristalin selüloz 12 g/gün) ve prebiyotik (ultra polidekstroz 12 g/gün) müdahalelerinin vücut yağ kütlesi üzerine hiçbir etki oluşturmadığı gösterilmiştir. Ancak sinbiyotik grubunda vücut yağ kütlesindeki azalmaya rağmen yağsız vücut kütlesindeki artış nedeni ile vücut ağırlığında bir değişim saptanmamıştır. Sinbiyotikler ve probiyotikler ayrıca bel çevresini de azaltırken prebiyotiklerin bu parametreler üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır. Sinbiyotiklerin obezite ile ilişkili antropometrik ölçümler üzerine olumlu etkilerini gösteren çalışmalara karşın, hiçbir etkilerinin olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Örneğin, metabolik sendromlu hastalarda yapılan randomize çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, 28 hafta süresince günde iki kez sinbiyotik (*Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum* and *Lactobacillus bulgaricus* 2×10^8 kob +250 mg FOS) veya plasebo kapsülü verilmiş; bel çevresi, BKİ ve enerji alımında önemli bir değişim saptanmamıştır (198). Prebiyotik, probiyotik ve sinbiyotiklerin antropometrik ölçümler üzerine etkilerini değerlendiren bir meta-analiz çalışmasında da, probiyotik kullanımının vücut ağırlığında, BKİ’de ve vücut yağ kütlesinde azalma sağladığı; prebiyotik kullanımının vücut ağırlığında önemli bir azalma sağladığı; ancak sinbiyotik kullanımının antropometrik ölçümlerden hiçbirisi üzerinde önemli bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (199).

John ve arkadaşlarının (199) yaptıkları meta-analizin sonuçları ile paralel olarak, bu çalışmada da sinbiyotik içeceğin 21 gün tüketimi antropometrik ölçümlerin (vücut ağırlığı, BKİ, bazal metabolizma hızı, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı, yağ kütlesi ve yağsız kütle) hiçbirinde, kontrol içeceğine göre önemli bir değişim oluşturmamıştır (Bkz. Tablo 4.23.). Literatürde olumlu sonuç

gösteren çalışmalardan farklı sonuç elde edilmesinin temel nedeni, daha önce vurgulandığı gibi kullanılan probiyotik suşu, probiyotiğin dozu, müdahale süresi ve çalışma örneklemindeki farklılıklar ile açıklanabilir. Birden fazla suşun birlikte kullanılması veya *Lactobacillus gasseri* 'nin eklenmesi antropometrik ölçümlerin olumlu yönde değişmesine neden olabilirdi. Ayrıca olumlu sonuçların kaydedildiği çalışmalarda etki süresinin genellikle 2 aydan daha uzun olduğu görülmektedir (200). Bu çalışmada müdahale süresi bu çalışmalara göre daha kısa kalmıştır. Son olarak, bu çalışmanın örneklemini sağlıklı yetişkin erkeklerin oluşturmuş olmasının da yararlı bir etkinin görülmesini zorlaştırmış olabileceği düşünülmektedir. Obez bir grupta olası anti-obezite etkinin gözlenmesi daha kolay olacaktır. Bu açıdan geliştirilmiş çalışma modelleri ile yapılacak ileri çalışmalardan elde edilecek sonuçlarla mevcut sonuçların desteklenmesi önem taşımaktadır.

5.2. Enerji ve Besin Ögesi Alımları ile Açlık-Tokluk Skorlarına İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

Bazı hayvan ve insan çalışmaları prebiyotik ve probiyotiklerin tokluğu arttırarak besin alımı üzerine etkili olabileceğini göstermişler, ancak etki mekanizmalarını tam olarak açıklayamamışlardır (122, 124, 129, 131-133, 135, 137, 156-158, 160, 187). Bu konuda önerilen en önemli mekanizma bu besinlerin tüketiminden sonra artan fermentasyon sonucu açığa çıkan kısa zincirli yağ asitleri ve bu yağ asitlerinin işlevleri ile ilişkilendirilmiştir (119). *In vitro* çalışmalar ve hayvan çalışmaları, kolonda ve distal ince bağırsakta bulunan enteroendokrin L-hücrelerinin, kısa zincirli yağ asitleri reseptörleri yoluyla PPY, CCK ve GLP-1 gibi anoreksijenik hormonları salgılamak üzere kısa zincirli yağ asitleri tarafından uyarıldığını göstermişlerdir (15, 201). Bu bağırsak hormonlarının, NPY/AgRP gibi nöropeptitlerin sekresyonunu, gastrik motiliteyi veya insülin duyarlılığını değiştirerek doygunluğu artırabildiği ve besin alımını azaltabildiği düşünülmektedir (121). Bu etkiler, doğrudan kısa zincirli yağ asitleri uygulaması yoluyla veya dolaylı olarak fermente edilebilir karbonhidratların diyetle eklenmesi yoluyla gösterilmiştir (201, 202).

Prebiyotik ve probiyotiklerin besin tüketimi üzerine etkisini inceleyen çalışmalar genel olarak kısa ve uzun dönem çalışmalar olarak ikiye ayrılırlar.

Fermentasyon metabolitleri zaman içinde intestinal L-hücrelerin farklılaşmasını arttırarak bu hücrelerin sayısını/aktivitesini geliştirirler; GLP-1 ve PYY gibi bağırsak hormonlarının salgılanma kapasitesini arttırır ve bağırsak mikrobiyotası bileşiminde zaman içinde kademeli değişikliklere neden olurlar (203). Bu nedenle, prebiyotik ve probiyotiklerin açlık-tokluk üzerine olası yararları daha çok uzun süreli çalışmalarda beklenmektedir (127, 204). Ancak prebiyotik ve probiyotiklerin akut tüketiminin açlık-tokluk hisleri ve enerji alımı üzerine etkisini araştıran çalışmalardan elde edilen bazı sonuçlar prebiyotik ve probiyotiklerin akut etkisinin de olabileceği düşüncesini desteklemiştir (128, 129, 131, 132, 156, 157).

Bu bölümde ilk olarak her içeceğin kısa dönemde sırasıyla yemekten alınan *ad libitum* enerji ve makro besin ögeleri, günlük enerji ve makro besin ögesi alımları ve sonra açlık-tokluk durumu üzerine etkisi ele alınmıştır. Sonra aynı sıra ile, uzun dönemde sinbiyotik içeceğin bu parametreler üzerine etkisi değerlendirilmiştir.

5.2.1. Kısa Dönem Etki

Bir veya iki gün süren kısa süreli çalışmaların bir kısmı prebiyotiklerin *ad libitum* enerji alımını azalttığını gösterirken (128-130); bazılarında bu etki görülmemiştir (131-133). Örneğin, Perrigue ve arkadaşları, (129) 6 g inülin eklenen yoğurt içeceğinin sağlıklı bireylerde *ad libitum* enerji alımını önemli oranda azalttığını bildirmişlerdir. Harrold ve arkadaşlarının (134) çalışmasında da 5 g inülin alımının hafif şişman bireylerde *ad libitum* enerji alımını azalttığı rapor edilmiştir. Bu sonuçların aksine, Hess ve arkadaşlarının (133) çalışmasında sağlıklı bireylerde 0 g, 10 g veya 16 g frukto-oligosakkarit alımından 240 dakika sonra servis edilen yemeğinde *ad libitum* enerji alımında önemli bir fark olmamıştır. Buna benzer şekilde, Karalus ve arkadaşları (205), tek kullanımlık 10 g inülinin iştah skorları veya bir sonraki öğünde besin alımı üzerinde hiçbir etkisi olmadığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada kontrol, prebiyotik, probiyotik ve sinbiyotik içeceklerin tüketimini izleyen öğle yemeğinde *ad libitum* toplam enerji alımında önemli fark saptanmasına karşın, içeceklerin ikili karşılaştırmasında fark gösterilememiştir. İkili karşılaştırmalarda, dikkat çekici olan nokta, istatistiksel olarak önemli olmamakla birlikte, prebiyotik ve kontrol içecekleri arasında toplam

enerji alımında 265,8 kkal fark olmasıdır ki, bu fark klinik olarak önemli bir fark olarak değerlendirilebilir (Bkz. Tablo 4.7.).

Prebiyotiklerin kısa dönem etkisini değerlendiren çalışmalarda *ad libitum* yemekte alınan makro besin ögesi miktarları değerlendirilmemiştir (128, 131-134). Bu çalışmada enerji alımında olduğu gibi test içecekleri arasında, öğle yemeğinde diyetle alınan protein, karbonhidrat ve yağ miktarlarında (gram olarak) istatistiksel olarak önemli fark saptanmıştır (Bkz. Tablo 4.7 ve Tablo 4.9.). Kontrol içeceğine göre, diğer test içeceklerinin hepsinde protein, karbonhidrat ve yağ alımları (gram olarak) daha düşük bulunmuştur. Prebiyotik, probiyotik ve sinbiyotik içecekleri ile kontrol içeceğine göre enerji alımında bir azalma sağlanmış olması, makro besin ögelerinde gram bazında azalmayı açıklamaktadır.

Katılımcılardan öğle yemeğinden sonra günün geri kalan kısmında da yediklerini kaydetmeleri istenmiştir. Günün geri kalan kısmında en düşük enerji alımı prebiyotik içecek ile sağlanmış; bunu sırasıyla probiyotik, sinbiyotik ve kontrol içecekleri izlemiştir (Bkz. Tablo 4.10.). Test günlerinde toplam enerji alımı değerlendirildiğinde, en düşük enerji alımı prebiyotik içeceği, sonra sırasıyla probiyotik, sinbiyotik ve kontrol içeceği ile sağlanmıştır (Bkz. Tablo 4.12.). Prebiyotik ve probiyotik içeceğin tüketildiği günlerde enerji alımlarının kontrol içeceğine göre daha az olması bu içeceklerin etkilerinin 24 saat sürdüğünü düşündürmektedir (Bkz. Tablo 4.11.). Bu sonuç, prebiyotik ve probiyotiklerin neden olduğu fermentasyonun 24 saate kadar devam etmesinin bir göstergesi olabilir. Bu çalışmada fermentasyon miktarını gösteren bir testin (hidrojen solunum testi vb.) kullanılmamış olması, bununla ilgili bir yorum yapılmasında sınırlılığa neden olmaktadır. Bu çalışmanın sonuçlarına benzer olarak, çift kör çapraz bir çalışmada günde 10 veya 16 g FOS alımı ile kahvaltıdan sonraki 240. dakikada kolonik fermentasyonun bir göstergesi olarak kullanılan nefesle hidrojen atımında artış olduğu; ancak açlık-tokluk skorları ve öğle yemeğinde enerji alımının etkilenmediği gösterilmiştir. Yüksek doz prebiyotik alan kadınlarda, öğle yemeğinden sonra günün geri kalan kısmında besin alımı azalmıştır. Bu bulgular, tokluk ve besin alımını etkileme yeteneğinin hemen gerçekleşemeyebileceğini düşündürmektedir. Nefesle hidrojen atımı ile yapılan değerlendirmelere göre, bu

sonuçlar kısa zincirli fruktooligosakkaritlerin kolonda fermente edildiğini ve fermentasyonun gün boyu devam edebildiğini göstermektedir (133).

Prebiyotik alımını izleyen 24 saat içinde enerji alımının azaldığını rapor eden çalışmalar arasında Harrold ve arkadaşları (134) hafif şişman gençlerde 5 g inülin alımının kontrole kıyasla enerji alımını %4,7 oranında azalttığını göstermişlerdir. Archer ve arkadaşlarının (128) çalışmasında da, 24 g inülin alımının gün içinde enerji alımını kontrol grubuna göre 363 kkal azalttığı görülmüştür. Bu sonuçlara karşın, bazı çalışmalarda prebiyotiklerin 1-2 gün gibi kısa süreli tüketimlerinde günlük enerji alımını etkilemediği de gösterilmiştir (131, 132).

Kısa süreli etkinin değerlendirildiği çalışmalarda, 24-saatlik makro besin ögesi alımlarının genellikle rapor edilmediği; rapor edilen çalışmalarda da makrobesin ögesi alımlarında anlamlı değişimin olmadığı görülmektedir (128, 131, 133, 134). Bu çalışmada, test günü toplam besin ögesi alımları değerlendirildiğinde, test günleri arasında günlük protein alımında (gram olarak) önemli farklılık olduğu kaydedilmiş; ancak enerjinin makrobesin ögelerinden karşılanma yüzdeleri açısından test içeceklerine göre bir farkın olmaması protein alımındaki farklılığı klinik olarak önemsizleştirmektedir (Bkz. Tablo 4.12. ve Tablo 4.13.). Prebiyotiklerin kısa dönem (1-2 gün) kullanıldığı bazı çalışmalarda iştah ile ilgili göstergelerde (açlık, tokluk, yeme isteği, yiyebileceği miktar ve şekerli yiyecek yeme isteği) olumlu etkilerin olduğu rapor edilmesine karşın (129, 134); bu bileşenlerin açlık-tokluk durumu üzerinde akut etkisinin gösterilemediği çalışma sayısı daha fazladır (128, 131-133). Ayrıca prebiyotiklerin olumlu etkilerinin gösterildiği bu çalışmaların birçoğunda, açlık-tokluk skorlarındaki değişimler yemeklerde *ad libitum* enerji alımına yansımamıştır (14, 128-130). Benzer şekilde, bu çalışmada da, iştah ile ilgili parametrelerinin zaman içinde değişimi (0-310 dakikalar arası) farklı görülmüş; ancak test içeceği ile zaman etkisi bir arada değerlendirildiğinde bir önemli bir etki saptanmamıştır (Bkz. Tablo 4.14.). Başka bir ifade ile, açlık, tokluk, yeme isteği, yiyebileceği miktar ve şekerli yiyecek yeme isteği değişkenleri dört içeceğin tüketiminden sonra da zaman içinde aynı şekilde değişmiştir.

Prebiyotiklerin fizyolojik etkileri, polimerizasyon derecesi (PD) ve kalitesi tarafından önemli ölçüde etkilenmektedir. İnsan çalışmalarından elde edilen farklı sonuçların bir nedeni, kullanılan prebiyotiklerin özelliklerindeki farklılıklar ile açıklanabilir. Kısa ve uzun dönemde prebiyotiklerin açlık-tokluk hisleri veya enerji alımı üzerine etkilerini değerlendiren bazı çalışmalarda kullanılan inülin tipi fruktan kaynağı açıklanmamıştır (129); bazı çalışmalarda ise kısa ve uzun zincirli prebiyotiklerin (fruktooligosakkarit ve inülin) kombinasyonunun kullanıldığı belirtilmiştir (122). Bazı araştırmalarda daha uzun zincirli prebiyotikler (ortalama polimerizasyon derecesi=25) kullanılırken (128, 205); bazı çalışmalarda polimerizasyon derecesi 10 olan (134, 175) veya daha kısa zincirli inülin tipi fruktanlar (ortalama polimerizasyon derecesi <10) kullanılmıştır (133). Zincir uzunlukları daha az olan inülin tipi fruktanlar, genellikle proksimal kolonda daha çabuk fermente edilir, bu da iştahı bastırıcı hormonların salınımını potansiyel olarak arttırır (206). Bununla birlikte, daha uzun zincirli inülinler genellikle daha az fermente oldukları için, genellikle daha iyi tolere edilirler (115). Bu çalışmada prebiyotik kaynağı olarak kullanılan Orafit GR'nin içeriğini %92 inülin ve %8 glukoz/fruktoz ve sakkarozdan oluşmuştur. Bu ürünün ortalama polimerizasyon derecesi ≥ 10 'dur. Ancak, bu çalışma ile benzer polimerizasyon derecesine sahip olan inulin tipi fruktan desteğinin besin tüketimi ve iştah üzerine etkilerini araştıran çalışmalar çelişkili sonuçlar rapor ettikleri için bu çalışmanın sonuçlarına benzer etkiler gösteren çalışmalar mevcütken (128,134,175) farklı sonuçlar gösteren çalışma da bulunmaktadır (205).

Fermente edilebilir karbonhidratların tüketimden sonra kolona ulaşması; daha sonra kolonda tamamen fermente olabilmesi ve kısa zincirli yağ asitlerinin üretilmesi için birkaç saat (24 saate kadar uzayabilir) zaman gerekmektedir (132). *In vitro* sindirim ve fermentasyon sisteminde inülin uygulamasından sonra 4 saat içinde kısa zincirli yağ asitlerinin üretilmeye başlandığı (toplam kısa zincirli yağ asidi konsantrasyonu: 14,5 $\mu\text{mol/mL}$) ve 24 saat içinde devam ederek 71 $\mu\text{mol/mL}$ 'ye ulaştığı gösterilmiştir (207). Bununla birlikte, kısa zincirli yağ asitlerinin konsantrasyonundaki akut artışın, PYY ve GLP-1 salınımını uyardığı hipotezini desteklemeyen çalışma örnekleri de bulunmaktadır (201). Örneğin, kısa dönem inülinin alımından 4-6 saat sonra kısa zincirli yağ asitlerinin eğri altı

alanında anlamlı derecede artış kaydedilmesine karşın, GLP-1 veya PYY'nin eğri altı alanlarında önemli bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir (200). Diğer taraftan, rektal veya intravenöz asetat infüzyonları ile dolaşımdaki kısa zincirli yağ asitlerinin düzeylerinde akut yükselme sağlandığı ve bunun PYY ve GLP-1 düzeylerindeki artışla birlikte gerçekleştiği ancak ghrelin düzeylerinde hiçbir etkinin olmadığı da kaydedilmiştir (208). Bu nedenle, prebiyotik alımının etkileri üzerine yapılan kısa süreli çalışmalarda gözlemlenen hormonal değişimlerin, kolonik fermantasyondan ve kısa zincirli yağ asidi oluşumundan bağımsız olarak, başka mekanizmalar ile ilişkili olabileceği de düşünülmektedir (201). Örneğin, PYY ile ghrelinin besinlerin enerji yükü ve makro besin ögesi içeriğine orantılı olarak salgılandığı; prebiyotik alımından sonra mevcut karbonhidrat varlığına yanıt olarak hormon düzeylerinin değişebileceği önerilmiştir. Bu mekanizmalar henüz tam olarak açıklanamamıştır ve bunlarla ilgili çalışmalar devam etmektedir (201, 209).

Probiyotiklerin kısa dönem tüketiminin (1-2 gün) enerji alımı üzerine etkisini araştıran hayvan ve insan çalışmalarının sayısı sınırlıdır. Bu çalışmalar arasında, Forssten ve arkadaşları (156) tarafından yapılan hayvan çalışmasında, *Laktobasillus* (*L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. salivarius* veya *L. rhamnosus*) türleri ile fermente edilmiş süt tüketiminden 60. dakika sonra plazma PYY düzeyinin arttığı gösterilmiştir. İnsan çalışmaları arasında ise, Ruijschop ve arkadaşlarının (157) çalışmasında normal ağırlıklı kadınlarda laktik asit ve propiyonik asit bakterileri ile fermente edilen bir süt ürünü yemekten yarım saat önce tüketildiğinde, fermente olmayan ürüne kıyasla, yeme isteğinde anlamlı azalma ve tokluk hissinde artış sağlamış; ancak *ad libitum* öğünde, enerji alımında bir fark kaydedilmemiştir. Bu durum fermente süt içeceğinin içeriğinde, propiyonik asit düzeyinin besin alımını etkileyecek kadar yüksek olmaması ile açıklanmıştır. Ayrıca bu çalışmanın yazarları, içeceklerin tokluk üzerine çok erken görülen etkilerinin (5-50 dakikalar arası) içeceğin yapısında bulunan propiyonik asidin duyuşal özellikleri (özellikle kokusu) ile ilişkilendirilebileceğini vurgulamışlardır. Bu sonuçlardan farklı olarak, Bjerg ve arkadaşlarının (156) yaptıkları çift kör randomize çapraz klinik çalışmada, sabit enerji kahvaltı öğünü ile birlikte her katılımcıya plasebo, düşük doz (10^9 kob/g) veya yüksek doz (10^{10} kob/g) *L. casei*

W8 içeren kapsül verildikten 240 dakika sonra, yüksek doz probiyotik tüketenlerde, plasebo ve düşük doza kıyasla *ad libitum* öğünün enerji alımında sırasıyla %8,5 ve %15 oranında azalma kaydedilmiştir. Bu çalışmada 10^9 kob/g *L. casei* W8'in enerji alımı üzerindeki etkisi önemli bulunmamıştır. Bununla birlikte, gruplar arasında subjektif iştah hissi, postprandiyal GLP1 düzeyi ve glisemik yanıtta da herhangi bir farklılık görünmemiştir. Bjerg ve arkadaşları bu sonuçları, çalışmalarının hayvan modelinde göstermiş oldukları *Lactobacillus casei* W8 'in glukagon kodlayan gen ekspresyonunu arttırmasıyla açıklamışlardır (157). Her iki çalışmanın (156,157) sonuçları da bu çalışmanın sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Bu çalışmada probiyotik içecekten sonra öğle yemeğinde alınan *ad libitum* enerji miktarının kontrol içeceğinden sonra alınan enerjiden daha az (-121 kkal) olduğu gösterilmiş; ancak bu fark istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır (Bkz. Tablo 4.7.). Probiyotik içecek iştah ile ilgili değişkenlerden açlık, yeme isteği ve yiyebileceği miktar için en düşük eğri altı alanına; tokluk değişkeni için ise en yüksek eğri altı alanına sahiptir. Ancak enerji alımı üzerine etkisinde olduğu gibi, iştah değişkenleri üzerine etkisi de istatistiksel olarak önemli düzeyde kaydedilmemiştir (Bkz. Tablo 4.19.).

Bu çalışmada probiyotik içecek tüketiminin *ad libitum* öğünde enerji alımı üzerine veya açlık-tokluk hisleri üzerine bir etki göstermemesinin nedeni kullanılan spesifik bakteri suşunun etkinliği ile ilişkili olabilir. Probiyotiklerin sağlık üzerine etkileri aynı tür bakteriler arasında bile genetik ve fizyolojik farklılıklar bulunduğundan dolayı mikroorganizma suşlarına özgüdür. Bu çalışmada kullanılan *Lactobacillus paracasei subsp. paracasei*, *L. casei* 431 suşunun enerji alımı veya açlık-tokluk hisleri üzerine güçlü bir etkinliği olmayabilir. Ayrıca probiyotik ürünlerde sağlık etkileri gösteren canlı bakteri sayısının etkin dozdan daha az olması da beklenen etkinin görülmemesinin diğer bir nedeni olabilir (86). Daha önce söylenildiği gibi Bjerg ve arkadaşları (156) çalışmalarında probiyotiklerin enerji alımı üzerine etkisinin canlı mikroorganizma dozuna bağlı olduğunu göstermişler. *L. casei* W8 10^{10} kob/g kullanıldığında *ad libitum* öğününde enerji alımını plasebo ve 10^9 kob/g *L. casei* W8'e kıyasla azaltmış, ancak enerji alımı 10^9 kob/g *L. casei* W8 ile kontrol grubunda benzer bulunmuştur. Bu çalışmada kullanılan 10^8 kob/g *L. casei* 431 dozu da etkisiz kalmış olabilir.

Probiyotiklerin açlık-tokluk durumu üzerinde etkilerini açıklayan olası mekanizma, en çok diyetle alınan canlı mikroorganizmaların kolondaki aktivitelerinden sonra açığa çıkan kısa zincirli yağ asitlerinin etkinlikleri ile ilişkilendirilmiştir (15). Ayrıca, probiyotiklerin ürettiği metabolitler ile bağırsak hücreleri arasında akut olarak direkt bir etkileşim olduğu düşünülmektedir (157). Genelde kısa süreli iştah üzerinde yapılan çalışmalar, probiyotik alımının sadece 4 saat süresince etkilerini ölçtüğünden dolayı, probiyotiklerin bu sürede kolona ulaşması ve fermantasyonu tamamen gerçekleştirerek güçlü bir etki oluşturmalarının mümkün olmayabileceği belirtilmiştir (156). Buna karşın, GLP-1 salınımı gibi hormonal yanıtların probiyotiklerin alımından 10-20 dakika gibi kısa bir zaman (maksimum 40 dk.) içinde gerçekleşebileceği de gösterilmiştir (155, 210). Bazı spesifik probiyotik suşlarının kolonizasyondan bağımsız olarak açlık-tokluk hisleri ve enerji alımı üzerine fizyolojik etkileri olabileceği önerilmiştir. Bu mekanizmalar hala tam olarak anlaşılamamıştır; ancak örneğin GLP-1 gibi tokluk hormonlarının direkt vagus siniri tarafından uyarılması ve bu uyarı sonucu salgılanması bazı nöral mekanizmaların da bu etkinin oluşturulmasında rol aldığını düşündürmektedir (156, 157).

Sinbiyotiklerin, prebiyotikler ve probiyotiklerin besin alımı ve iştah üzerinde tek tek oluşturdıkları yararlı etkileri birlikte göstermelerine olanak verdiği için etkinliklerinin daha güçlü olabileceği düşünülmüş; ancak sinbiyotiklerin bu etkinlikleri ile ilgili yapılan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada da bu hipotez desteklenmemiştir. Sinbiyotik içecek tüketimi, kontrol içecek tüketimine göre öğle yemeğinde (-137,9 kkal) ve gün boyu (-193,7 kkal) enerji alımını azaltmıştır ancak fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (Bkz. Tablo 4.7. ve Tablo 4.11.). Sinbiyotik içeceği ve diğer içecekler arasında açlık, tokluk, yeme isteği, yiyebileceği miktar ve şekerli yiyecek yeme isteği değişkenlerinde eğri altı alanlar açısından da bir fark görülmemiştir. Sinbiyotiklerin, prebiyotik ve probiyotik içeceğinde bulunan aynı miktarda fermente olabilir karbonhidrat ve canlı mikroorganizma içermelerine karşın bu etkileri göstermeme nedeni bu içeceğin tokluk hormonu üzerine etkileri ile açıklanabilir. Bomhof ve arkadaşlarının (138) çalışmasında obez sıçanlara 8 hafta süresince oligofruktoz, *Bifidobacterium animalis subsp.*, ikisinin kombinasyonu veya plasebo verilmiş; oral glukoz tolerans

testi sırasında sinbiyotik grubunda plazma postprandiyal glukoz, insülin, leptin, amilin, ghrelin ve PYY düzeylerinden sadece postprandiyal plazma glukozunun eğri altı alanını diğer üç gruba göre azaltmıştır ve diğer hormonların hiçbirinin üzerine bir etki göstermemiştir. Prebiyotik alımı plazma glukoz, insülin, leptin ve amilinin eğri altı alanlarını azaltmıştır ve serum PYY'nın eğri altı alanlarını yükseltmiştir. Probiyotik alımı ise glukoz ve insülinin (istatistiksel olarak anlamlı) ve ghrelinin (istatistiksel olarak anlamsız) eğri altındaki alanını azaltmıştır.

5.2.2. Uzun Dönem Etki

Müdahale süresinin iki haftadan uzun olduğu çalışmalarda prebiyotik tüketiminin günlük enerji alımını azalttığı (122, 123, 135, 138), tokluk skorlarını arttırdığı ve açlık skorlarını azalttığı gösterilmiştir (122, 135). Bu etkilerin serumda postprandiyal kısa zincirli yağ asitleri, PYY ve GLP-1 konsantrasyonlarının artması ve postprandiyal plazma glukoz düzeyinin azalması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (122, 137, 138).

Kellow ve arkadaşlarının (14) derlemesine göre, normal ağırlıklı, obez, sağlıklı veya tip 2 diyabetik katılımcılarda enerji alımını değerlendiren çalışmaların birçoğunda prebiyotiklerin plaseboya göre toplam enerji alımını önemli oranda azalttığını göstermiş olsalar da, bu azalma meta-analiz değerlendirilmesinde istatistiksel anlamlılığını kaybetmiştir (SMD=0,51, 95% CI: -1,20, 0,19; p=0,16). Prebiyotiklerin günlük enerji alımını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalttığını gösteren çalışmaların müdahale süresinin en az 2 hafta olduğu saptanmıştır (14). Prebiyotiklerin etkinliğini değerlendiren insan çalışmalarından elde edilen sonuçların çelişkili olmasının nedenleri, çalışmalarda kullanılan prebiyotik tipleri (polimerizasyon derecelerine bağlı), dozlar (6-30 g), ölçümün yapıldığı zaman noktaları ve müdahale süresi (8 gün-16 hafta) gibi çalışma tasarımlarındaki farklılıklar ile açıklanabilir (13, 137, 139, 140).

Probiyotiklerin uzun dönem (6-7 aylık) tüketimlerinin diyetle enerji alımı üzerine etkileri sınırlı sayıda çalışmada ele alınmıştır (158-160). Bu çalışmalarda, farklı çalışma dizaynı ve farklı probiyotikler suşlar kullanıldığı için henüz açlık-tokluk hislerini veya enerji alımını etkileyebilecek en uygun probiyotik suşu ve etkili dozu bilinmemektedir. Randomize plasebo kontrollü bir çalışmada obez

kadınlara ve erkeklere zayıflama diyet programıyla birlikte, probiyotik (*Lactobacillus rhamnosus* CGMCC1.3724) desteği sunulmuş; iştah ve yeme davranışları değerlendirilmiştir. Bu çalışmada 12 haftalık bir zayıflama programı ve ardından 12 hafta ağırlık koruma dönemi süresince her kişi, günde iki kapsül plasebo veya probiyotik (LPR formülasyonunu) kullanmıştır. Bu araştırmanın sonuçlarına göre LPR desteği kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, kadınlarda ağırlık kaybını ve iştah kontrolünü kolaylaştırmış, tokluk hissini arttırmış ve yemek yeme isteğini azaltmıştır. Probiyotik kapsüllerinde probiyotiklerin hayatta kalma oranını arttırmak için *Lactobacillus rhamnosus* ile birlikte 300 mg oligofruktoz ve inülin (70/30) kullanılmıştır. Yazarlara göre bu prebiyotik miktarı, beslenme davranışlarını önemli ölçüde etkilemek için çok düşüktür ve görünen etkiler tamamen probiyotiklere aittir (158). Başka bir çift kör randomize çalışmada, 225 obez ve sağlıklı bireyde 6 aylık prebiyotik (Ultra polidekstroz 12 g/gün), probiyotik (*Bifidobacterium animalis* ssp. *Lactis* 10^{10} kob/g + mikrokristalin selüloz, 12 g/gün), sinbiyotik (*Bifidobacterium animalis* ssp. *Lactis* 10^{10} kob/g + Ultra polidekstroz 12 g/gün) veya plasebo (mikrokristalin selüloz, 12 g/gün) desteğinden sonra probiyotik alımının diyetle enerji alımını plaseboya göre yaklaşık 300 kkal/gün azalttığı gösterilmiştir (160). Bu noktada, kullanılan probiyotik suşunun, dozunun ve müdahale süresinin etkinin büyüklüğünde belirleyici olmasının yanında, obezitenin kompleks bir hastalık olduğu katılımcıların genetik sosyal ve psikolojik etmenlerinin de çalışma sonucunda elde edilen etkinin büyüklüğünü değiştirebileceği vurgulanmaktadır (17).

Prebiyotiklerin ve probiyotiklerin uzun dönem kullanımlarının açlık-tokluk ve enerji alımı üzerine olası olumlu etkileri nedeniyle, ikisinin kombinasyonunun bu parametreler üzerine daha etkili olabileceğini düşündürmüştür (11). Ancak bu konuda yapılan çalışmalar çok sınırlıdır. Bu çalışmada da bu düşünce ile, uzun dönem etkisinin değerlendirilmesinde test içecek olarak sinbiyotik içecek seçilmiştir. Bu konuda yapılmış mevcut çalışmalarda daha çok uzun süre içinde (15 gün-28 hafta) günlük enerji alımı değerlendirilmiştir ancak yemekten alınan enerji ve açlık-tokluk hisleri ele alınmamıştır (160, 175, 198).

Sinbiyotiklerin enerji alımı üzerine etkisini değerlendiren çalışmalardan birinde, hafif şişman ve obez bireylerde altı ay sinbiyotik (*Bifidobacterium animalis*

ssp. Lactis 10^{10} kob/g + LU, 12 g/gün) müdahalesinin, diyetle enerji alımında 230 kkal/gün azalma sağladığı gösterilmiştir (160). Tulk ve arkadaşlarının (175) daha kısa süreli çapraz kontrollü çalışmasında da benzer şekilde, sağlıklı yetişkinlerde 15 günlük sinbiyotik yoğurt ($\geq 10^7$ kob/g *Bifidobacterium lactis* Bb12, *Lactobacillus acidophilus* La5, *Lactobacillus casei* 431+ 4 g inülin) tüketimi, plasebo tüketenlere göre enerji alımını 224 kkal/gün azaltmıştır. Bu çalışmada, sinbiyotik kullanımının diyetle yağ ve protein alımlarında başlangıca göre önemli azalma sağladığı da rapor edilmiştir. Bu sonuçların aksine, uzun süreli etkinin değerlendirildiği randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, metabolik sendromlu hastalar 28 hafta süresince günde iki kez sinbiyotik (2×10^8 kob/g *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum* and *Lactobacillus bulgaricus*+250 mg FOS) veya plasebo kapsülü almış; ancak günlük enerji alımında önemli fark saptanmamıştır (198). Bu çalışmada da, Eslamparast ve arkadaşlarının (196) çalışmasına benzer olarak, sinbiyotik içeceğin diyetle enerji alımında önemli bir değişime neden olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, müdahaleden önce ve müdahale süresince (her hafta 3-günlük) besin tüketim kayıtlarından elde edilen verilere göre, çalışma süresince diyetle enerji alımında gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmamıştır (Bkz. Tablo 4.26.). Müdahalenin başlangıcı ile sonundaki diyetle enerji alımlarının farkı değerlendirildiğinde, sinbiyotik grupta %4,8 oranında azalma; kontrol grubunda ise %8,4 artış gösterilmiştir (Bkz. Tablo 4.27.). Sinbiyotik grupta günlük enerji alımının (-109,5 kkal) azalması çalışma süresince antropometrik ölçümlerde önemli bir değişime neden olmamıştır. Günlük enerji alımında 100 kkal azalmanın enerji dengesi açısından önemli olduğu daha önce gösterilmiştir (211). Bu çalışmada bu azalmanın antropometrik ölçümlere yansımamasının nedeni müdahale süresinin kısa olması ile açıklanabilir. Sinbiyotik içecek tüketimi 3 haftadan daha uzun sürerse, ağırlık kaybı ve vücut bileşiminde değişimin olması beklenebilir. Tulk ve arkadaşlarının (175) çalışmasında diyetle yağ ve protein alımlarında azalma gösterilmiş olmasına karşın, bu çalışmada üç hafta süresince sadece karbonhidrat alımında (gram olarak) içeceğe göre önemli farklılık saptanmıştır (Bkz. Tablo 4.26.). Sinbiyotik grubunda 3.haftada başlangıca göre diyetle karbonhidrat alımındaki değişim oranı (%-6,7 $\pm$ 12,73) kontrol grubuna

kıyasla ($\%22,3\pm26,55$) anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır (Bkz. Tablo 4.27.). Enerjinin karbonhidrat, protein ve yağdan karşılanma oranları (yüzde olarak) değerlendirildiğinde, hiçbirinde zaman $\times$ içecek etkileşimine göre istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmamış olması, karbonhidrat alımındaki (gram olarak) değişimi önemsizleştirmektedir.

Bu çalışmada kahvaltıda *ad libitum* enerji alımında değişimin zaman içinde farklılık gösterdiği saptanmıştır. Çalışmanın sonunda her iki grubun da çalışmanın başlangıcına göre daha fazla enerji aldığı; ancak, zaman içindeki bu değişimin içeceklere göre farklılık göstermediği bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.28.). Her iki grupta 3.haftada başlangıca göre kahvaltıda alınan enerji istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artmıştır (Bkz. Tablo 4.29.). Bunun nedeni, katılımcılar son test gününde laboratuvar çevresine ve çalışma platformuna aşına oldukları için, damar yolu açılma veya herhangi bir çevresel etmenin yarattığı stresten daha az etkilenmiş ve böylece kahvaltılarını daha rahat tüketmiş olmaları olabilir. Enerjinin karbonhidrat, protein ve yağdan karşılanmasının (gram ve yüzde olarak) ve posa alımının da zaman içinde değişiminin içeceğe göre farklılık göstermediği saptanmıştır (Bkz. Tablo 4.28.).

Her iki test gününde de açlık, tokluk, yeme isteği, yiyebileceği miktar ve şekerli yiyecek isteği skorların hiçbirinde zaman içindeki değişimin içeceğe göre farklılık göstermediği bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.30., Tablo 4.31., Tablo 4.32., Tablo 4.33. ve Tablo 4.34.). Bu parametrelerin üç saatlik eğri altı alan değerlerindeki değişimin içeceğe bağlı olmadığı gösterilmiştir (Bkz. Tablo 4.35.). Açlık skorunun eğri altı alan değerleri 3.haftada başlangıca göre $\%-22,0\pm21,10$ azalmışken, kontrol grubunda $\%-3,5\pm45,13$ azalmıştır, ancak bu değerler arasındaki fark önemli bulunmamıştır (Bkz. Tablo 4.36.).

Bu çalışmanın sonuçları ile daha önce bildirilenler arasındaki farklılıklar, katılımcıların özellikleri (yaş, cinsiyet ve sağlık durumları), müdahale süresi, kullanılan probiyotik suşu ve dozu, kullanılan prebiyotik tip ve miktarı ve sinbiyotikleri bulunduran desteğinin (ör. besinler, kapsül) farklılıklar ile açıklanabilir.

5.3. Biyokimyasal Parametrelere İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

5.3.1. Serum Glukoz ve İnsülin Düzeylerindeki Değişimlerin Değerlendirilmesi

Prebiyotik ve probiyotiklerin iştah ve diyetle enerji alımını düzenleme etkilerinin, serumda postprandiyal glukoz ve insülin düzeylerini iyileştirmekle ilişkili olabileceği önerilmiştir (137, 212). Sinbiyotiklerin plazma açlık glukoz ve insülin düzeylerine etkisinin incelendiği bir meta-analizde, diyabetik hastalarda sinbiyotik kullanımının açlık plazma glukozunu (SMD=-0,29; %95 CI: -0,47, -0,10), plazma insülin konsantrasyonlarını (SMD=-0,84; %95 CI: -1,61, -0,06) ve insülin direncini (HOMA-IR) (SMD=-0,80; %95 CI: -1,58; -0,03) azalttığı gösterilmiştir (213). Başka bir meta-analizin sonuçlarına göre, sinbiyotiklerin tüketimi açlık kan glukozunda anlamlı bir azalmaya neden olmuş (SMD=-0,18 / % 95 CI = 0,37;0,00); ancak bu etki yüksek açlık kan glukoz düzeyine (≥ 7 mmol/L ~ 126 mg/dl) sahip olan yetişkinlerde daha fazla görülmüştür. Ayrıca, bu derlemenin sonuçlarına göre sinbiyotik ürünlerde bir kaç mikroorganizma suşu birlikte kullanıldığında açlık kan glukozu üzerinde tek suş mikroorganizmanın kullanılmasına göre daha çok etkili olabileceği gösterilmiştir (214). Bu sonuç probiyotiklerin glukoz üzerine etkisini inceleyen başka bir meta-analizde daha gösterilmiştir. Birden fazla türden probiyotiğin birlikte kullanıldığı çalışmalarda probiyotiklerin glukoz metabolizmasında (açlık ve postprandiyal) daha büyük bir etkiler oluşturduğu; tek bir probiyotik suşu kullanılan çalışmalarda, kontrol grubuna göre önemli bir azalmanın sağlanamadığı kaydedilmiştir. Bu meta-analizde ayrıca klinik çalışmaların müdahale süresi ≥ 8 hafta olduğunda etkinin büyüklüğünün arttığı da not edilmiştir (215). Bu çalışmalar daha çok açlık glukoz konsantrasyonlarını incelemiş olsa da, sinbiyotiklerin postprandiyal glukoz düzeylerini de etkileyebildiği önerilmiştir. Yetişkin ve obez sıçanlar 8 hafta süresince oligofruktoz ve *Bifidobacterium animalis subsp.* alımından sonra oral glukoz tolerans testi sırasında plazma glukozu 0. ve 15. dakikalarda kontrol grubundan ve glukoz eğri altı alanının kontrol, prebiyotik ve probiyotik gruplarından daha düşük olduğu gösterilmiştir (138).

Prebiyotik ve probiyotiklerin glisemik yanıt üzerine olası yararlı etkilerine meta-analizlerle işaret edilmiş olmasına karşın, bu çalışmada serum glukoz ve insülin düzeylerindeki değişimler sinbiyotik ve kontrol grupları arasında farklılık göstermemiştir (Bkz. Tablo 4.37., Tablo 4.38. ve Tablo 4.42., Tablo 4.43.). Bu çalışmada kullanılan mikroorganizmanın farklı bir suşu ile yapılan başka bir çalışmada da elde edilen sonuçlara benzer sonuçlar elde edilmiştir (156). Bjerg ve arkadaşları (156) çalışmalarında plasebo, düşük doz (10^9 kob/g) veya yüksek doz (10^{10} kob/g) *L. casei* W8 içeren kapsül tüketimini takip eden 240 dakika içinde gruplar arasında glisemik yanıtta ve serumda insülin düzeyinde bir fark olmadığını gösterilmişlerdir. Bu çalışmada iki grup arasında serum glukoz ve insülin düzeylerinde önemli bir değişimin olmamasının temel nedenleri, sinbiyotik içerde tek suş probiyotik mikroorganizma (*Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei*, *L. casei* 431) kullanılması, müdahale süresinin 8 haftadan daha az olması ve çalışmanın örneklemini normal açlık glukoz düzeylerine sahip sağlıklı genç yetişkinlerin oluşturması olduğu düşünülmektedir.

Bu konuda yapılan çalışmalar, kullanılan sinbiyotik ürünün bileşimi (bakteri suşu, prebiyotiğin türü), dozu ve tedavi süresi, çalışma örnekleminin genel özellikleri, hedef kitle (sağlıklı, diyabetik, metabolik sendrom vb.) klinik bulguları, analiz yöntemleri vb. etmenler açısından büyük çeşitlilik göstermektedir. Zaten sınırlı sayıda olan çalışmalardan elde edilen sonuçları, bu farklılıklar nedeniyle ile öneriye dönüştürmek güçtür.

5.3.2. Serum Peptit YY Düzeyindeki Değişimin Değerlendirilmesi

Kolonda fermentasyon sonucu üretilen kısa zincirli yağ asitlerinin FFAR2 ve FFAR3 reseptörleri ile PYY, GLP-1 ve GLP-2 gibi anoreksijenik bağırsak hormonlarının salgılanmasını uyararak ve oreksijenik hormon ghrelin düzeyini azaltarak enerji homeostazını düzenlediği bilinmektedir (122, 124, 126, 216). Kısa zincirli yağ asitlerinin kolonik üretiminin ortalama 100 mM olduğu ve PYY'nin uyarılmasının 300 mM'de olduğu bildirilmiştir (217). Bu nedenle, bağırsak hormonu salınımını uyarmak amacıyla gerekli olan kısa zincirli yağ asitlerinin kolondaki toplam miktarını arttırmak için, prebiyotik ve probiyotikler gibi kısa zincirli yağ asidi kaynaklarının diyetle alımlarının arttırılması önerilmektedir (124).

Sinbiyotiklerin de kolonda kısa zincirli yağ asitlerinin konsantrasyonunu arttırarak açlık-tokluk hormonları üzerine etkili olabildiği önerilmiştir (218, 219).

Bazı çalışmalar prebiyotiklerin serum PYY konsantrasyonlarının arttırdığını gösterirken (122, 123) bazı çalışmalarda önemli bir etki gözlemlenmemiştir (124, 137). Bu çalışmada birinci ve son gününde serum PYY düzeylerinde zaman× içecek etkisi istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır (Bkz. Tablo 4.41.). Sinbiyotik grubunda 3.haftada başlangıç güne göre serum PYY eğri altı alanındaki değişim oranı %13,0 artmasına karşın, bu değişim kontrol grubu (%3,3) ile karşılaştırıldığında önemli bulunmamıştır (Bkz. Tablo 4.43.). Benzer bir sonuçla, Daud ve arkadaşlarının (137) çalışmasında sağlıklı kişilerde altı hafta süresince 30 g/gün oligofruktoz tüketimi serum PYY konsantrasyonlarının eğri altı alanında anlamlı artış göstermesine karşın, plasebo (selüloz) grubu ile karşılaştırıldığında artış önemli bulunmamıştır. Parnell ve arkadaşlarının (124) çalışmasında da, 21 g oligofruktoz alımı 12 hafta sonra plazma PYY eğri altı alan değerlerini arttırmıştır; ancak bu etki kontrol (maltodekstrin) grubuyla karşılaştırdığında önemli kaydedilmemiştir. Bu çalışmalara karşın, Verhoef ve arkadaşlarının (123) çalışmasında günde 16 g oligofruktoz tüketimi 13. gününde GLP-1 ve PYY eğri altı alan değerini önemli düzeyde arttırmıştır. Normal ağırlıklı ve obez yetişkinlerde, en az iki haftalık prebiyotik desteğinin, dolaşımdaki PYY konsantrasyonlarını önemli oranda arttırdığı bir sistematik derlemede de kaydedilmiştir (14). Cani ve arkadaşlarının çalışmasında (122) da, 14 gün süresince 16 g oligofruktoz alımının kontrol grubuna kıyasla plazma PYY düzeylerini önemli ölçüde arttırdığı gösterilmiştir. Ancak, bu çalışmanın sonuçları tartışmaya açıktır çünkü oligofruktoz grubundaki plazma PYY düzeylerinde anlamlı artış, bir tek zaman noktasında (yemekten sonra 10 dakika içinde) rapor edilmiştir ve bu etki eğri altı alan ölçümü yapılmaksızın ölçülen zaman noktalarındaki kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır.

Probiyotiklerin serum PYY konsantrasyonunu arttırdığı hayvan çalışmalarında rapor edilmiştir. Ratlarda yapılan bir çalışmada, *Laktobacillus* bakterileri (*L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. salivarius* ve *L. rhamnosus*) ile fermente edilmiş süt tek bir oral doz olarak tüketildiğinde, kontrol gruba göre PYY düzeyi serumda 60. dakikada yüksek bulunmuştur (155).

Sinbiyotiklerin kullanıldığı bazı çalışmalarda, sinbiyotiklerin GLP-1 ve PYY hormonlarını kodlayan genlerin ekspresyonunu arttırarak bu konuda tek tek kullanılan prebiyotik ve probiyotiklerden daha fazla etkili olabileceği önerilmiştir (220). Beş hafta sinbiyotik (galaktooligosakkarit + 10^9 kob/g *bifidobakteriler*) tüketen sıçanların ileumunda PYY mRNA düzeylerinde yaklaşık 1,6 kat artış olduğu ve bu oranın kontrol (salin oral uygulaması), prebiyotik (galaktooligosakkarit), ve probiyotik (*bifidobakteriler*) grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, sinbiyotik ve probiyotik uygulanan sıçanların ileumunda başka tokluk hormonu olarak bilinen GLP-1 mRNA düzeylerinin de kontrol grubuna göre sırasıyla 1,5 ve 1,6 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (220). Başka bir çalışmada da 21 günlük sinbiyotik (10^9 kob/g *Lactobacillus delbrueckii subsp. rhamnosus subsp GG*, *Bifidobacterium lactis* Bb12 ve inülin) müdahalesi sıçanlarda plazma PYY'yi arttırmış; NPY'nin portal plazma konsantrasyonu yaşlı sıçanlarda azalmıştır (174). Ancak bu çalışmalara karşın Bomhof ve arkadaşlarının (138) çalışmasında, sekiz hafta süresince sinbiyotik tüketimi (oligofruktoz, *Bifidobacterium animalis subsp.*) serum leptin, amilin, ghrelin ve PYY düzeylerinden bir değişikliğe neden olmamıştır (138).

Hem prebiyotiklerde hem probiyotiklerde olduğu gibi, sinbiyotiklerde de bağırsak hormonları üzerine etkileri farklı çalışmalarda çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur. Bunun temel nedeni daha önce de ifade edildiği gibi, etkinin çalışma örneğine, müdahale süresine ve kullanılan probiyotik mikroorganizmaya ve prebiyotik türüne ve bunların dozlarına özgü olmasıdır. Bu çalışmada sinbiyotik tüketimi serumda postprandiyal PYY düzeylerini kontrol grubuna göre arttırmamasının nedeni tüketilen sinbiyotik bileşenin (*L.casei* 431 ve inülin) bağırsak hormonlarının üretimini uyarmak için yeterli miktarda kısa zincirli yağ asitleri üretmemesi olabilir. Bu çalışmada kısa zincirli yağ asitlerin konsantrasyonları ölçülmemiş olması çalışmanın en önemli kısıtlılıklarından biridir.

5.3.3. Serum Ghrelin Düzeyindeki Değişimin Değerlendirilmesi

Daha önce ifade edildiği gibi, kolonda kısa zincirli yağ asitleri oreksijenik hormon olarak bilinen ghrelin düzeyini azaltarak enerji homeostazını düzenleyebilmektedir (122, 124, 126, 216).

Prebiyotiklerin ghrelin üzerine etkisini araştıran bir hayvan çalışmasında, sıçanlara üç hafta süresince uygulanan prebiyotik suplemantasyonun kandaki aktif ghrelinin konsantrasyonunu kontrol grubuna göre önemli düzeyde azalttığı gösterilmiştir (216). İnsanlarda yapılan bir çalışmada ise, hafif şişman ve obez kişilere 12 hafta süresince uygulanan 21 g/gün oligofruktoz suplemantasyonun kontrol grubuna göre PYY düzeyini yükselttiği; ghrelin salınımını ise azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, oligofruktoz grubunda ghrelin eğri altı alan değerleri başlangıca göre %23 azalmıştır (124). Tarini ve arkadaşlarının (126) çalışmasında, sağlıklı bireylerde diyetle 24 g inülin eklenmiş mısır şurubunun tüketiminden 4,5 ve 6 saat sonra serum ghrelin düzeyinin önemli oranda düştüğü gösterilmiştir.

Bu çalışmalarda fermente olabilir karbonhidratların serum ghrelin konsantrasyonlarını azalttığı rapor edilmiş olsa da, probiyotik ve sinbiyotiklerin bu hormon üzeri etkisini araştıran çalışmalar sınırlıdır. Bomhof ve arkadaşlarının (138) çalışmasında yetişkin obez sıçanlara 8 hafta süresince oligofruktoz verildiğinde, serumda ghrelin düzeyinin oluşturduğu eğri altı alan değerinin kontrol grubuna göre değişmediği; probiyotik (*Bifidobacterium animalis subsp.*) verildiğinde ise ghrelin eğri altında alanının istatistiksel olarak anlamlı olmasa da azaldığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, sinbiyotik müdahalesi ghrelin düzeyi üzerine bir etki göstermemiştir. Bu çalışmada da, sinbiyotik grubunda serum ghrelin düzeyinin eğri altı alan değerleri başlangıca göre 3.haftada %15,3 oranında azalma göstermiş olmasına karşın, bu değer kontrol ile kıyaslandığında anlamlı bulunmamıştır (Bkz. Tablo 4.43.). Daha önceki çalışmalardan elde edilen sonuçlarla benzer şekilde, sinbiyotik müdahalesi serum ghrelin düzeylerinde veya ghrelin eğri altı alanında önemli bir değişiklik oluşturmamıştır.

5.3.4. Serum Obestatin Düzeyindeki Değişimin Değerlendirilmesi

Obestatin, besin alımını, mide boşalmasını, jejunal motiliteyi ve vücut ağırlığı kazanmasını azaltan bir anoreksijenik hormon olarak bilinmektedir (44).

Prebiyotikler, probiyotikler ve sinbiyotiklerin obestatin üzerinde etkisini araştıran bir çalışmaya ulaşılammıştır. Bu çalışmada, müdahale sürecinin başlangıcı ve sonunda, serum obestatin konsantrasyonlarında, zamana, içeceğin türüne veya zaman-içecek etkileşimine göre önemli bir değişiklik olmadığı saptanmıştır (Bkz. Tablo 4.40.). Ayrıca çalışmanın başlangıcı ve sonunda, serum obestatin düzeyinin eğri altı alanları istatistiksel olarak farklı bir zaman×içecek etkisi göstermemişler (Bkz. Tablo 4.42). Obestatin eğri altı alanındaki değişim oranlarındaki fark da gruplar arasında benzer bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.43.). Bu çalışmada sinbiyotik tüketimi PYY ve ghrelinde olduğu gibi obestatin düzeylerinde de önemli bir etki göstermemiştir. Bunun nedenin de, daha önce ifade edildiği gibi, tüketilen sinbiyotik bileşenleri veya çalışmanın kısa müdahale süreci ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

5.4. Subjektif Gastrointestinal Tolerans Testi

5.4.1. Kısa Dönem Etki

Diğer diyet lifleri gibi, prebiyotiklerin kalın bağırsakta artan suyun ozmotik etkisinden dolayı abdominal şişkinlik, gaz, kramp ve diyare gibi rahatsızlıklara neden olabildiği bilinmektedirler. Genel olarak, gastrointestinal sistem semptomları tüketim dozu ile orantılıdır ve tolerans düzenli prebiyotik alımı ile artabilir. Prebiyotiklerin ≥ 30 g/gün tüketimi gastrointestinal sistem semptomlarını artırabilmektedir. Fermente olabilen karbonhidrat içeren çalışmalarda, gastrointestinal şikayetlerin polimerizasyon derecesi ile de ilişkili olabileceği rapor edilmiştir. Uzun zincirli inülin tipi fruktanlar genellikle daha az fermente olabildiği için, genellikle daha iyi tolere edilmektedirler (115). Bu çalışmada bağırsaklarda şişkinlik, gaz derecesi ve subjektif gastrointestinal tolerans testinin toplam skoru kontrol içeceği tüketenlerde diğer içeceklerle göre daha fazla görülmüştür ve bu da kontrol içeceğinin (maltodekstrinin) daha az tolere edilmesi anlamına gelmektedir. Toplam skora göre, en iyi tolere edilen içeceğin prebiyotik içecek olduğu, bunu sinbiyotik, probiyotik ve kontrol içeceklerin izlediği saptanmıştır.

Kısa süreli çalışmalarda (1-2 gün) prebiyotiklerin dozu 4-24 gram arasında değişmiştir (Bkz. Tablo 2.6.). Bazı çalışmalarda bu miktarı tek seferde; bazı çalışmalarda ise gün boyu 2-3 doza bölünerek kullanılmıştır. Ancak tüm

çalışmalarda inülin tipi fruktanlar tolere edilmiştir ve gastrointestinal şikayet rapor edilen çalışmalarda da şikayetlerin derecesi "az" veya "orta" olarak belirtilmiştir (128-133). Hess ve arkadaşlarının (133) çalışmasında 10 g ve 16 g kısa zincirli bir frukto-oligosakkarit (DP <10) tüketimi iyi tolere edilmiştir ve 16 gram tüketen grupta hafif rahatsızlık rapor edilmiştir. Gastrointestinal şikayetleri arasında en çok rapor edilen gaz şikayeti olmuştur.

5.4.2. Uzun Dönem Etki

Çalışmanın ikinci aşamasında, müdahale süresince (21 gün) gastrointestinal tolerans skorları gruplar içinde anlamlı olarak farklı bulunmuştur ve her iki grupta en çok gastrointestinal şikayet test içeceklerin tüketilmeye başlandığı ilk haftada ‘hafif rahatsızlık’ olarak rapor edilmiştir. Gastrointestinal şikayetlerde çalışma süresince iki grup arasında herhangi bir önemli zaman×içecek etkisi saptanmamış ve her iki grupta şikayetlerin benzer şekilde olduğu gösterilmiştir.

Besin tüketimi ve iştah üzerine yapılan ve yedi günden daha uzun süren çalışmalarda en az 6 ve en fazla 30 g/gün arasında alınan prebiyotik tek dozda veya birkaç doza bölünerek tüketilmiştir (Bkz. Tablo 2.7.). Bu çalışmaların birçoğunda maltodekstrin plasebo olarak seçilmiştir. Bu çalışmada görüldüğü gibi, çalışmaların ilk 3 gününde küçük gastrointestinal bozukluklar bildirilmiş ancak oligofruktoz tüketiminden rapor edilen şikayetler zaman içinde adaptasyonla azalmıştır (122). Bazı çalışmalarda adaptasyonunu arttırmak ve gastrointestinal semptomları azaltmak için çalışmanın hedeflediği dozu kullanmadan önce hem oligofruktoz hem plasebo dozları, kademeli bir şekilde bir süre (1-2 hafta arası) içinde arttırılmıştır (124, 137). Bu çalışmalarda oligofruktoz tüketimi bazı küçük gastrointestinal yan etkilere neden olmasına karşın, bireylerin ürünü tüketimini engelleyecek derecede bir rahatsızlık rapor edilmemiştir.

Bu çalışmanın sınırlılıkları arasında, bütçe kısıtlaması nedeniyle, uzun dönemde sadece sinbiyotik içeceğinin iştah parametreleri, enerji alımı ve açlık-tokluk hormonları üzerine etkisi değerlendirilmiş; prebiyotik ve probiyotiklerin etkileri tek tek ele alınamamıştır. Bu nedenle, prebiyotik ve probiyotiklerin uzun dönemde tek başına etkileri ile kontrol veya sinbiyotik içecekler ile karşılaştırılamamıştır. Çalışmanın her iki aşamasında kısa zincirli yağ asitlerinin

serum konsantrasyonları veya başka bir fermantasyon indikatörü test edilmemiştir; bu da açlık-tokluk hislerinde ve hormon konsantrasyonlarında bir değişim olmaması sonucunun yorumlanmasını zorlaştırmaktadır. İkinci aşamada 21 günlük müdahale süreci sinbiyotiklerin vücut bileşimi üzerine bir değişim göstermesi için yeterli bir süreç olmayabilir. Ayrıca, probiyotik ve sinbiyotik içeceklerinde tek bir mikroorganizma suşunun kullanılmış olması, probiyotiklerin beklenen yararlarının gösterilmesi potansiyeli sınırlamaktadır. Bu nedenle, birden fazla suşun kullanıldığı yeni ürünlerle daha uzun süreli bir çalışmada daha kesin yanıtlar almak muhtemeldir.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

1. Probiyotik ve sinbiyotiklerin genel kabul edilebilirliği duyusal analizde 5 puan üzerinden sırasıyla 3,0 ve 3,2 puan alarak orta; prebiyotik ve kontrol içeceği sırasıyla 4,6 ve 4,4 puandan alarak iyi olarak değerlendirilmiştir. İçeceklerin tatları ve genel kabul edilebilirliği ile ilgili değerlendirmelerden elde edilen sonuçlar, içecekler arasında istatistiksel olarak fark olduğunu; kontrol içeceğinin genel kabul edilebilirliğinin probiyotik içeceğine göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,005$).
2. Kısa dönem etkinin değerlendirildiği dört hafta süresince, katılımcıların vücut ağırlığı, boy uzunluğu, BKİ, bazal metabolizma hızı, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı, vücut yağ kütlesi ve yağsız vücut kütlelerinde anlamlı bir değişim olmamıştır (her biri için $p>0,05$).
3. Kısa dönem etkinin değerlendirildiği aşamada, öğle yemeğinde alınan *ad libitum* enerji miktarı kontrol, prebiyotik, probiyotik ve sinbiyotik test içeceklerine göre sırasıyla $1394,3\pm331,42$; $1128,5\pm165,51$; $1273,3\pm264,38$ ve $1256,4\pm328,44$ kkal bulunmuştur. Test içeceklerine göre diyetle enerji alımları arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmasına karşın ($p=0,017$), test içecekleri ANOVA post-hoc Bonferroni testi ile ikili karşılaştırıldığında içeceklerin arasındaki fark gösterilememiştir.
4. Kısa dönem etkinin değerlendirildiği aşamada, test içecekleri arasında, öğle yemeğinde diyetle alınan protein, karbonhidrat ve yağ miktarlarında (gram olarak) istatistiksel olarak önemli fark saptanmıştır (her biri için $p<0,05$). Post-hoc Bonferroni testi içecekler arasında farkı belirleyememiştir. Kontrol içeceğine göre, diğer test içeceklerinin hepsinde protein, karbonhidrat ve yağ alımları daha düşük bulunmuştur. Öğle yemeğinde enerjinin protein, karbonhidrat ve yağdan karşılanma oranlarında, test içecekleri arasında önemli bir fark olmadığı gösterilmiştir (her biri için $p>0,05$).
5. Kısa dönem etkinin değerlendirildiği aşamada, öğle yemeğinden sonra günün geri kalan kısmında enerji alımı probiyotik ve kontrol içecek tüketenlerde anlamlı olarak farklı ($101,4$ kkal) bulunmuştur ($p=0,003$).

Protein, karbonhidrat ve yağ miktarlarında (gram ve yüzde), test içecekleri arasında önemli bir fark bulunmamıştır (her biri için $p>0,05$).

6. Kısa dönem etkinin değerlendirildiği aşamada, test günü toplam enerji alımında dört içecek arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,002$). En düşük enerji alımı prebiyotik içecek ile sağlanmış; bunu sırasıyla probiyotik, sinbiyotik ve kontrol içecekler izlemiştir. Test günü diyetle protein alımları (gram olarak) test içecekleri arasında istatistiksel olarak önemli farklılık gösterirken ($p=0,024$); yağ, karbonhidrat ve lif alımlarında (gram ve yüzde), anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (her biri için $p>0,05$).
7. Kısa dönem etkinin değerlendirildiği aşamada, açlık, tokluk, yeme isteği, yiyebileceği miktar ve şekerli yiyecek isteği skorları değişimi dört test içeceğinin zaman içinde farklılık gösterdiği saptanmıştır. Bu skorların hiçbirinin zaman içinde değişimi içeceklere göre farklılık göstermemiştir ve test içeceği ile zaman arasında herhangi bir etkileşim (test içeceği×zaman etkisi için $p>0,05$) saptanmamıştır. Eğri altı alanlar açısından test içeceklerinin etkisi karşılaştırıldığında, açlık, tokluk, yeme isteği, yiyebileceği miktar ve şekerli yiyecek yeme isteği değişkenlerinden hepsi için içeceklerin benzer etkiler oluşturduğu gösterilmiştir (her biri için $p>0,05$).
8. Kısa dönem etkinin değerlendirildiği aşamada, test içeceğine göre, bireylerde kaydedilen gaz derecesi, bağırsaklarda şişkinlik ve gastrointestinal tolerans toplam skoru anlamlı olarak değişiklik göstermiştir. Toplam skora göre, en iyi tolere edilen içeceğin prebiyotik içecek olduğu, bunu sinbiyotik, probiyotik ve kontrol içeceklerin izlediği saptanmıştır. Toplam gastrointestinal şikayetler prebiyotik içecek tüketiminden sonra, probiyotik ve kontrol içecek tüketimine göre daha az (her biri için $p<0,05$) ve gaz derecesi prebiyotik içecek tüketiminden sonra kontrol içecek tüketimine göre daha az rapor edilmiştir ($p<0,05$). Şişkinlik skoru ise sinbiyotik içeceği tüketenlerde prebiyotik içeceği tüketenlere kıyasla daha fazla bulunmuştur ($p<0,05$).
9. Uzun dönem etkinin değerlendirildiği aşamada, vücut ağırlığı, beden kütle indeksi, bazal metabolizma hızı, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı,

vücut yağ kütlesi (kg ve yüzde), yağsız vücut kütlelerinin değişimi iki grupta zaman içinde farklı bulunmamıştır (zaman×içecek etkisi her biri için $p>0,05$). Antropometrik ölçümlerin 3. haftada başlangıca göre değişim oranları iki grupta da benzer bulunmuştur (her biri için $p>0,05$).

10. Uzun dönem etkinin değerlendirildiği aşamada, zaman içinde gruplarda fiziksel aktivite düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir ($p=0,775$).
11. Uzun dönem etkinin değerlendirildiği aşamada, iki grup arasında 0. hafta ve 3.hafta arasında günlük enerji alımlarındaki değişim oranı anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p=0,048$). Sinbiyotik grubunda günlük enerji alımında %4,8 oranında azalma ve kontrol grubunda ise %8,4 oranında artış saptanmıştır. Ancak, çalışma süresince günlük enerji alımında içeceklere göre önemli bir farklılık saptanmamıştır (zaman×içecek etkisi, $p=0,114$).
12. Uzun dönem etkinin değerlendirildiği aşamada, sinbiyotik grubunda diyetle karbonhidrat alımının kontrol grubundan daha az olduğu saptanmıştır ($p=0,030$). İki grup arasında 0. hafta ve 3. hafta arasında karbonhidrat alımlarındaki değişim oranı da anlamlı olarak farklı bulunmuştur; sinbiyotik grubunda %9,5 azalma görülürken bu miktar kontrol grubunda %24,2 oranında artmıştır ($p=0,005$). Enerjinin protein ve yağdan karşılanma oranları zaman×içecek etkileşimine göre istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır (her biri için $p>0,05$).
13. Uzun dönem etkinin değerlendirildiği aşamada, *ad libitum* kahvaltıdan alınan enerji miktarları iki grup arasında zaman içinde farklı bulunmamıştır (zaman×içecek etkisi $p=0,408$). İki grup arasında kahvaltıda enerji alımlarındaki başlangıç değere göre değişim oranları da farklı bulunmamıştır (her biri için $p>0,05$). Enerjinin karbonhidrat, protein ve yağdan karşılanmasının (gram ve yüzde olarak) ve posa alımının da zaman içinde değişiminin içeceğe göre farklılık göstermediği saptanmıştır (zaman×içecek etkisi her biri için $p>0,05$). *Ad libitum* kahvaltıda enerji ve makro besin ögesi alımlarındaki başlangıç değere göre değişim oranları da benzer bulunmuştur (her biri için $p>0,05$).

14. Uzun dönem etkinin değerlendirildiği aşamada, her iki test gününde de üç saatlik zaman diliminde açlık, tokluk, yeme isteği, yiyebileceği miktar ve şekerli yiyecek isteği VAS skorlarının zaman içindeki değişimi içeceğe göre farklı bulunmamıştır (zaman×içecek etkisi her biri için $p>0,05$). VAS skorlarının eğri altı alanlarında başlangıça değişim oranları da her iki test içeceği grubunda benzer bulunmuştur (her biri için $p>0,05$).
15. Uzun dönem etkinin değerlendirildiği aşamada, çalışmanın başında ve sonunda serum glukoz düzeyleri ve oluşturduğu eğrinin eğri altı alan (AUC0-120 dakika), değeri zaman içinde, içeceğe göre istatistiksel olarak önemli bir fark göstermemiştir (zaman×içecek etkisi $p>0,05$). Serum glukoz düzeylerinin eğri altı alan değerlerinde başlangıç değere göre değişim oranı iki grup arasında benzer bulunmuştur ($p>0,05$).
16. Uzun dönem etkinin değerlendirildiği aşamada, çalışmanın başında ve sonunda serum insülin düzeyleri ve oluşturduğu eğrinin eğri altı alan (AUC0-120 dakika), değeri zaman içinde, içeceğe göre istatistiksel olarak önemli bir fark göstermemiştir (zaman×içecek etkisi $p>0,05$). Serum insülin düzeylerinin eğri altı alan değerlerinde başlangıç değere göre değişim oranı iki grup arasında benzer bulunmuştur ($p>0,05$).
17. Uzun dönem etkinin değerlendirildiği aşamada, çalışmanın başında ve sonunda serum PYY düzeyleri ve oluşturduğu eğrinin eğri altı alan (AUC0-120 dakika), değeri zaman içinde, içeceğe göre istatistiksel olarak önemli bir fark göstermemiştir (zaman×içecek etkisi $p>0,05$). Serum PYY düzeylerinin eğri altı alan değerlerinde başlangıç değere göre değişim oranı iki grup arasında farkı bulunmamıştır ($p>0,05$).
18. Uzun dönem etkinin değerlendirildiği aşamada, çalışmanın başında ve sonunda serum ghrelin düzeyleri ve oluşturduğu eğrinin eğri altı alan (AUC0-120 dakika), değeri zaman içinde, içeceğe göre istatistiksel olarak önemli bir fark göstermemiştir (zaman×içecek etkisi $p>0,05$). Serum ghrelin düzeylerinin eğri altı alan değerlerinde başlangıç değere göre değişim oranı iki grup arasında benzer bulunmuştur ($p>0,05$).
19. Uzun dönem etkinin değerlendirildiği aşamada, çalışmanın başında ve sonunda serum obestatin düzeyleri ve oluşturduğu eğrinin eğri altı alan

(AUC0-120 dakika), değeri zaman içinde, içeceğe göre istatistiksel olarak önemli bir fark göstermemiştir (zaman×içecek etkisi $p>0,05$). Serum obestatin düzeylerinin eğri altı alan değerlerinde başlangıç değere göre değişim oranı iki grup arasında benzer bulunmuştur ($p>0,05$).

20. Uzun dönem etkinin değerlendirildiği aşamada, gastrointestinal şikayetlerin zaman içinde değişimi, içeceklere göre (sinbiyotik ve kontrol) farklı bulunmamıştır (zaman×içecek etkisi, $p=0,063$).

6.2. Öneriler

Prebiyotikler ve probiyotiklerin, insan sağlığının korunması ve geliştirilmesindeki potansiyel etkileri büyük ilgi çekmekte ve artan araştırma sayısı ile yararlı etkileri konusunda kanıtlar elde edilmektedir. Prebiyotikler ve probiyotikler hem gastrointestinal sistem hem de immün sistem ile ilişkili mekanizmalar aracılığıyla sağlığı geliştirmekte ve bu çerçevede sağlığın birçok alanı ile ilişkilendirilerek kullanılması konusunda öneriler yapılmaktadır.

Besin alımının ve açlık-tokluk durumu ve iştah kontrolü alanlarında prebiyotik ve probiyotiklerin kullanımları ile ilgili bilinenler çok sınırlıdır. Bu çalışma prebiyotik, probiyotik ve sinbiyotiklerin tek sefer kullanımını içeren kısa dönem etkilerinde, önemli düzeyde olmasa da enerji alımını azaltma potansiyelleri olduğu; en güçlü etkiyi prebiyotiklerin oluşturduğu ve bunu sırasıyla sinbiyotik ve probiyotiğin izlediği gösterilmiştir. Enerji alımındaki önemsiz kabul edilen azalmaya karşın, subjektif olarak değerlendirilen açlık-tokluk ve iştah skorları üzerinde önemli etkilerinin olmadığı kaydedilmemiştir. Sinbiyotik içeceğin 21 gün kullanımını içeren uzun dönem tüketiminin ise, içeceğin tüketildiği dönemde diyetle enerji alımında önemli düzeyde olmayan bir azalma sağladığı gösterilmiş; ancak serum glukoz, insülin, açlık-tokluk hormon düzeylerinde (peptit YY, ghrelin ve obestatin) önemli değişikliğe neden olmadığı gösterilmiştir. Uzun dönemde, sinbiyotik içeceğin antropometrik ölçümler ve açlık-tokluk skorları açısından yararlı etkileri kaydedilememiştir.

Elde edilen sonuçlar çerçevesinde, prebiyotik, probiyotik ve sinbiyotik besinler tek başlarına kullanıldıklarına vücut ağırlığı regülasyonunda çok etkili olmasalar da, sağlıklı bir diyetin parçası olarak diyetle eklendiklerinde besin

alımının ve iştahın kontrolünde rol oynayarak günlük enerji alımını azaltma potansiyeline sahip olabilecekleri söylenbilir. Prebiyotik ve probiyotiklerin diğerkm sağlığa yararlı etkileri dşnldğında, bu bileşenlerin düzenli tüketimlerinin sağlığın diğerklanlarını geliştirebildiği gibi, uzun dönem kullanıldığında vücut ağırlığının regülasyonunda da rol oynayabilecekleri düşünülebilir. Bu noktada, bunun bir öneriye dönüştürülebilmesi için mutlaka probiyotiğin suşu, dozu, prebiyotiğin türü ve miktarı, kullanım süresi, şekli vb. gibi kritik konuların netliğe kavuşması gerekmektedir. Bunun için öncelikle yeni prebiyotik-probiyotik kombinasyonları ile farklı dozlar ve müdahale süreleri kullanılarak yapılacak yeni çalışmalara gereksinim vardır.



7. KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Obesity and overweight key facts sheets [Internet]. 2017 [Erişim Tarihi 29.05.2018]. Erişim adresi: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(2):169-80.
3. Arbeeney CM. Addressing the unmet medical need for safe and effective weight loss therapies. *Obesity*. 2004;12(8):1191-6.
4. Yanovski SZ, Yanovski JA. Obesity. *N Engl J Med*. 2002;346(8):591-602.
5. Rodgers J, Tschop M, Wilding P. Anti-Obesity Drugs: Past, Present and Future. *Dis Model Mech*. 2012;5, 621-626.
6. Chambers L, McCrickerd K, Yeomans MR. Optimising foods for satiety. *Trends Food Sci Technol*. 2015;41(2):149-60.
7. Sanz Y, Santacruz A, Gauffin P. Gut microbiota in obesity and metabolic disorders. *Proc Nutr Soc*. 2010;69(3):434-41.
8. Havel PJ. Peripheral signals conveying metabolic information to the brain: short-term and long-term regulation of food intake and energy homeostasis. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2001;226(11):963-77.
9. Konturek P, Konturek J, Cześnikiewicz-Guzik M, Brzozowski T, Sito E, Konturek S. Neuro-hormonal control of food intake: basic mechanisms and clinical implications. *J Physiol Pharmacol*. 2005;56:5-25.
10. Cummings DE, Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. *J Clin Invest*. 2007;117(1):13.
11. Baboota RK, Bishnoi M, Ambalam P, Kondepudi KK, Sarma SM, Boparai RK, et al. Functional food ingredients for the management of obesity and associated co-morbidities—A review. *J Funct Foods*. 2013;5(3):997-1012.
12. Kobylak N, Conte C, Cammarota G, Haley AP, Styriak I, Gaspar L, et al. Probiotics in prevention and treatment of obesity: a critical view. *Nutr Metab (Lond)*. 2016;13(1):14.
13. Hume MP, Nicolucci AC, Reimer RA. Prebiotic supplementation improves appetite control in children with overweight and obesity: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2017;105(4):790-9.
14. Kellow NJ, Coughlan MT, Reid CM. Metabolic benefits of dietary prebiotics in human subjects: a systematic review of randomised controlled trials. *Br J Nutr*. 2014;111(07):1147-61.
15. 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.

16. Frost G, Sleeth ML, Sahuri-Arisoylu M, Lizarbe B, Cerdan S, Brody L, et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat Commun.* 2014;5.
17. Nova E, Pérez de Heredia F, Gómez-Martínez S, Marcos A. The role of probiotics on the microbiota: Effect on obesity. *Nutr Clin Pract.* 2016;31(3):387-400.
18. Tremblay A, Bellisle F. Nutrients, satiety, and control of energy intake. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2015;40(10):971-9.
19. Mayer J. Glucostatic mechanism of regulation of food intake. *N Engl J Med.* 1953;249(1):13-6.
20. Geliebter A, Michelle I, Lee C, Abdillahi M, Jones J. Satiety following intake of potatoes and other carbohydrate test meals. *Ann Nutr Metab.* 2013;62(1):37-43.
21. Mellinkoff SM, Frankland M, Boyle D, Greipel M. Relationship between serum amino acid concentration and fluctuations in appetite. *J Appl Physiol.* 1956;8(5):535-8.
22. Kennedy GC. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 1953;140(901):578-92.
23. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994;372(6505):425.
24. Blundell J. The control of appetite: basic concepts and practical implications. *Schweiz Med Wochenschr.* 1999;129(5):182-8.
25. Blundell J, De Graaf C, Hulshof T, Jebb S, Livingstone B, Lluch A, et al. Appetite control: methodological aspects of the evaluation of foods. *Obes Rev.* 2010;11(3):251-70.
26. Harrold JA, Dovey TM, Blundell JE, Halford JC. CNS regulation of appetite. *Neuropharmacology.* 2012;63(1):3-17.
27. Shin AC, Zheng H, Berthoud H-R. An expanded view of energy homeostasis: neural integration of metabolic, cognitive, and emotional drives to eat. *Physiol Behav.* 2009;97(5):572-80.
28. Ritter RC. Gastrointestinal mechanisms of satiation for food. *Physiol Behav.* 2004;81(2):249-73.
29. Woods SC. Gastrointestinal satiety signals I. An overview of gastrointestinal signals that influence food intake. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2004;286(1):G7-G13.
30. Austin J, Marks D. Hormonal regulators of appetite. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2008;2009(1):141753.
31. Guyenet SJ, Schwartz MW. Regulation of food intake, energy balance, and body fat mass: implications for the pathogenesis and treatment of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(3):745-55.

32. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: Behavioral sciences/clinical psychiatry: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
33. Valassi E, Scacchi M, Cavagnini F. Neuroendocrine control of food intake. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2008;18(2):158-68.
34. Haliloglu B, Bereket A. Hypothalamic obesity in children: pathophysiology to clinical management. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;28(5-6):503-13.
35. Abdalla M. Central and peripheral control of food intake. *Endocr Regul.* 2017;51(1):52-70.
36. Boguszewski CL, van der Lely AJ. The role of the gastrointestinal tract in the control of energy balance. *Transl Gastrointest Cancer.* 2014;4(1):3-13.
37. Sobrino Crespo C, Perianes Cachero A, Puebla Jiménez L, Barrios V, Arilla Ferreira E. Peptides and food intake. *Front Endocrinol.* 2014;5:58.
38. Schwartz MW. Central nervous system regulation of food intake. *Obesity.* 2006;14(S2).
39. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature.* 2000;404(6778):661-71.
40. Wren A, Small C, Ward H, Murphy K, Dakin C, Taheri S, et al. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology.* 2000;141(11):4325-8.
41. Asakawa A, Inui A, Kaga O, Yuzuriha H, Nagata T, Ueno N, et al. Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology.* 2001;120(2):337-45.
42. Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, et al. Ghrelin, a Novel Growth Hormone-Releasing Acylated Peptide, Is Synthesized in a Distinct Endocrine Cell Type in the Gastrointestinal Tracts of Rats and Humans. *Endocrinology.* 2000;141(11):4255-61.
43. Cowley MA, Smith RG, Diano S, Tschöp M, Pronchuk N, Grove KL, et al. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron.* 2003;37(4):649-61.
44. Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretchmer O, Luo CW, Rauch R, Klein C, et al. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science.* 2005;310(5750):996-9.
45. Hassouna R, Zizzari P, Tolle V. The ghrelin/obestatin balance in the physiological and pathological control of growth hormone secretion, body composition and food intake. *J Neuroendocrinol.* 2010;22(7):793-804.
46. Nogueiras R, Pfluger P, Tovar S, Arnold M, Mitchell S, Morris A, et al. Effects of obestatin on energy balance and growth hormone secretion in rodents. *Endocrinology.* 2007;148(1):21-6.
47. Mahan LK, Raymond JL. Krause's food & the nutrition care process: Elsevier Health Sciences; 2016.

48. Lieveerse R, Jansen J, Masclee A, Lamers C. Satiety effects of a physiological dose of cholecystokinin in humans. *Gut*. 1995;36(2):176-9.
49. Moran TH, Kinzig KP. Gastrointestinal satiety signals II. Cholecystokinin. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004;286(2):G183-G8.
50. Herrmann C, Göke R, Richter G, Fehmann H-C, Arnold R, Göke B. Glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulin-releasing polypeptide plasma levels in response to nutrients. *Digestion*. 1995;56(2):117-26.
51. Batterham R, Le Roux C, Cohen M, Park A, Ellis S, Patterson M, et al. Pancreatic polypeptide reduces appetite and food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(8):3989-92.
52. Smeets AJ, Soenen S, Luscombe-Marsh ND, Ueland Ø, Westerterp-Plantenga MS. Energy expenditure, satiety, and plasma ghrelin, glucagon-like peptide 1, and peptide tyrosine-tyrosine concentrations following a single high-protein lunch. *J Nutr*. 2008;138(4):698-702.
53. Yu JH, Kim M-S. Molecular mechanisms of appetite regulation. *Diabetes Obes Metab*. 2012;36(6):391-8.
54. Verdich C, Flint A, Gutzwiller J-P, Naslund E, Beglinger C, Hellstrom P, et al. A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7–36) amide on ad libitum energy intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(9):4382-9.
55. Batterham RL, Bloom SR. The gut hormone peptide YY regulates appetite. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;994(1):162-8.
56. Moran TH, Baldessarini AR, Salorio CF, Lowery T, Schwartz GJ. Vagal afferent and efferent contributions to the inhibition of food intake by cholecystokinin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 1997;272(4):R1245-R51.
57. Stanley S, Wynne K, McGowan B, Bloom S. Hormonal regulation of food intake. *Physiol Rev*. 2005;85(4):1131-58.
58. Porte Jr D, Baskin DG, Schwartz MW. Leptin and insulin action in the central nervous system. *Nutr Rev*. 2002;60(suppl_10):S20-S9.
59. Figlewicz DP, Sipols AJ, Seeley RJ, Chavez M, Woods SC, Porte Jr D. Intraventricular insulin enhances the meal-suppressive efficacy of intraventricular cholecystokinin octapeptide in the baboon. *Behav Neurosci*. 1995;109(3):567.
60. Lau J, Herzog H. CART in the regulation of appetite and energy homeostasis. *Front Neurosci*. 2014;8:313.
61. Klok M, Jakobsdottir S, Drent M. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obes Rev*. 2007;8(1):21-34.
62. Woods SC, Seeley RJ. Adiposity signals and the control of energy homeostasis. *Nutrition*. 2000;16(10):894-902.

63. Wang L, Barachina MD, Martinez V, Wei JY, Tache Y. Synergistic interaction between CCK and leptin to regulate food intake. *Regul Pept.* 2000;92(1):79-85.
64. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature.* 2001;409(6818):307-12.
65. Sul HS. Resistin/ADSF/FIZZ3 in obesity and diabetes. *Trends Endocrinol Metab.* 2004;15(6):247-9.
66. Williams G, Cai XJ, Elliott JC, Harrold JA. Anabolic neuropeptides. *Physiol Behav.* 2004;81(2):211-22.
67. Parker E, Van Heek M, Stamford A. Neuropeptide Y receptors as targets for anti-obesity drug development: perspective and current status. *Eur J Pharmacol.* 2002;440(2):173-87.
68. Katsuki A, Sumida Y, Gabazza EC, Murashima S, Tanaka T, Furuta M, et al. Plasma levels of agouti-related protein are increased in obese men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(5):1921-4.
69. Hagan MM, Rushing PA, Benoit SC, Woods SC, Seeley RJ. Opioid receptor involvement in the effect of AgRP-(83–132) on food intake and food selection. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2001;280(3):R814-R21.
70. Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS, Lank EJ, Cheetham T, O'rahilly S. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med.* 2003;348(12):1085-95.
71. Ehrstrom M, Gustafsson T, Finn A, Kirchgessner A, Gryback P, Jacobsson H, et al. Inhibitory effect of exogenous orexin a on gastric emptying, plasma leptin, and the distribution of orexin and orexin receptors in the gut and pancreas in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(4):2370-7.
72. Butler AA, Trevaskis JL, Morrison CD. Neuroendocrine control of food intake. *Overweight and the Metabolic Syndrome: Springer; 2006.* p. 1-21.
73. Murphy KG. Dissecting the role of cocaine-and amphetamine-regulated transcript (CART) in the control of appetite. *Brief Funct Genomics.* 2005;4(2):95-111.
74. Yanik T, Dominguez G, Kuhar MJ, Del Giudice EM, Loh YP. The Leu34Phe ProCART mutation leads to cocaine-and amphetamine-regulated transcript (CART) deficiency: a possible cause for obesity in humans. *Endocrinology.* 2006;147(1):39-43.
75. Nahon J. The melanin-concentrating hormone: from the peptide to the gene. *Crit Rev Neurobiol.* 1994;8(4):221-62.
76. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell.* 1998;92(4):573-85.

77. Rodgers R, Halford J, De Souza RN, De Souza AC, Piper D, Arch J, et al. Dose–response effects of orexin-A on food intake and the behavioural satiety sequence in rats. *Regul Pept.* 2000;96(1-2):71-84.
78. Leibowitz SF. Brain monoamines and peptides: role in the control of eating behavior. *Fed Proc.* 1986;45(5):1396-403.
79. Wellman PJ. Norepinephrine and the control of food intake. *Nutrition.* 2000;16(10):837-42.
80. Kutlu S, Aydin M, Alcin E, Ozcan M, Bakos J, Jezova D, et al. Leptin modulates noradrenaline release in the paraventricular nucleus and plasma oxytocin levels in female rats: a microdialysis study. *Brain Res.* 2010;1317:87-91.
81. Baik J-H. Dopamine signaling in reward-related behaviors. *Front Neural Circuits.* 2013;7:152.
82. Pothos EN, Creese I, Hoebel BG. Restricted eating with weight loss selectively decreases extracellular dopamine in the nucleus accumbens and alters dopamine response to amphetamine, morphine, and food intake. *J Neurosci.* 1995;15(10):6640-50.
83. Donvito G, Nass SR, Wilkerson JL, Curry ZA, Schurman LD, Kinsey SG, et al. The endogenous cannabinoid system: a budding source of targets for treating inflammatory and neuropathic pain. *Neuropsychopharmacology.* 2018;43(1):52.
84. Di Marzo V, Matias I. Endocannabinoid control of food intake and energy balance. *Nature Neuroscience.* 2005;8(5):585.
85. Champagne CP, Ross RP, Saarela M, Hansen KF, Charalampopoulos D. Recommendations for the viability assessment of probiotics as concentrated cultures and in food matrices. *Int J Food Microbiol.* 2011;149(3):185-93.
86. Lutter M, Nestler EJ. Homeostatic and hedonic signals interact in the regulation of food intake. *J Nutr.* 2009;139(3):629-32.
87. Pandit R, Mercer JG, Overduin J, la Fleur SE, Adan RA. Dietary factors affect food reward and motivation to eat. *Obes Facts.* 2012;5(2):221-42.
88. Wenzel J, Cheer J. Endocannabinoid regulation of reward and reinforcement through interaction with dopamine and endogenous opioid signaling. *Neuropsychopharmacology.* 2018;43(1):103.
89. Greco E, Winquist A, Lee T, Collins S, Lebovic Z. The Role of Source of Protein in Regulation of Food Intake, Satiety, Body Weight and Body Composition. *J Nutr Health Food Eng.* 2017;6(6):00223.
90. Potier M, Darcel N, Tomé D. Protein, amino acids and the control of food intake. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009;12(1):54-8.
91. Gustafson D, McMahon DJ, Morrey J, Nan R. Appetite is not influenced by a unique milk peptide: caseinomacropeptide (CMP). *Appetite.* 2001;36(2):157-63.

92. Luhovyy BL, Akhavan T, Anderson GH. Whey proteins in the regulation of food intake and satiety. *J Am Coll Nutr.* 2007;26(6):704S-12S.
93. Anderson GH, Woodend D. Effect of glycemic carbohydrates on short-term satiety and food intake. *Nutr Rev.* 2003;61(suppl_5):S17-S26.
94. Anderson GH, Catherine NL, Woodend DM, Wolever TM. Inverse association between the effect of carbohydrates on blood glucose and subsequent short-term food intake in young men. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(5):1023-30.
95. Gibbons C, Caudwell P, Finlayson G, Webb D-L, Hellström PM, Näslund E, et al. Comparison of postprandial profiles of ghrelin, active GLP-1, and total PYY to meals varying in fat and carbohydrate and their association with hunger and the phases of satiety. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(5):E847-E55.
96. Lawton CL, Delargy HJ, Brockman J, Smith FC, Blundell JE. The degree of saturation of fatty acids influences post-ingestive satiety. *Br J Nutr.* 2000;83(5):473-82.
97. Kamphuis M, Westerterp-Plantenga M, Saris W. Fat-specific satiety in humans for fat high in linoleic acid vs fat high in oleic acid. *Eur J Clin Nutr.* 2001;55(6):499.
98. Matzinger D, Degen L, Drewe J, Meuli J, Duebendorfer R, Ruckstuhl N, et al. The role of long chain fatty acids in regulating food intake and cholecystokinin release in humans. *Gut.* 2000;46(5):689-94.
99. St-Onge M-P, Jones PJ. Physiological effects of medium-chain triglycerides: potential agents in the prevention of obesity. *J Nutr.* 2002;132(3):329-32.
100. Major GC, Doucet E, Jacqmain M, St-Onge M, Bouchard C, Tremblay A. Multivitamin and dietary supplements, body weight and appetite: results from a cross-sectional and a randomised double-blind placebo-controlled study. *Br J Nutr.* 2008;99(5):1157-67.
101. Jones KW, Eller LK, Parnell JA, Doyle-Baker PK, Edwards AL, Reimer RA. Effect of a dairy-and calcium-rich diet on weight loss and appetite during energy restriction in overweight and obese adults: a randomized trial. *Eur J Clin Nutr.* 2013;67(4):371.
102. Van Kleef E, Van Trijp J, Van Den Borne J, Zondervan C. Successful development of satiety enhancing food products: towards a multidisciplinary agenda of research challenges. *CRC Crit Rev Food Sci Nutr.* 2012;52(7):611-28.
103. Torres-Fuentes C, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. The microbiota-gut-brain axis in obesity. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(10):747-56.
104. World Gastroenterology Organisation. Global guidelines probiotics and prebiotics [Internet]. 2017 [Erişim Tarihi 29.05.2018]. Erişim adresi: <http://http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english>
105. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for

- Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(8):491.
106. Ouwehand AC, Derrien M, de Vos W, Tiihonen K, Rautonen N. Prebiotics and other microbial substrates for gut functionality. *Curr Opin Biotechnol*. 2005;16(2):212-7.
 107. Marteau P, Seksik P, Lepage P, Doré J. Cellular and physiological effects of probiotics and prebiotics. *Mini Rev Med Chem*. 2004;4(8):889-96.
 108. Sangwan V, Tomar S, Singh R, Singh A, Ali B. Galactooligosaccharides: novel components of designer foods. *J Food Sci*. 2011;76(4).
 109. Slavin J. Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. *Nutrients*. 2013;5(4):1417-35.
 110. Roberfroid M. Prebiotics: the concept revisited. *J Nutr*. 2007;137(3):830S-7S.
 111. Singh R, Sharma PK, Malviya R. Prebiotics: future trends in health care. *Med J Nutrition Metab*. 2012;5(2):81-90.
 112. Lagier J-C, Million M, Hugon P, Armougom F, Raoult D. Human gut microbiota: repertoire and variations. *Front Cell Infect Microbiol*. 2012;2:136.
 113. Gibson GR, Probert HM, Van Loo J, Rastall RA, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutr Res Rev*. 2004;17(02):259-75.
 114. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr*. 1995;125(6):1401.
 115. Bonnema AL, Kolberg LW, Thomas W, Slavin JL. Gastrointestinal tolerance of chicory inulin products. *J Am Diet Assoc*. 2010;110(6):865-8.
 116. Coşkun T. Probiyotikler İçinde: Teoriden Kliniğe Probiyotikler, Probiyotikler. Eds: Kara A CT, Akademi Yayınevi, İstanbul, 2014; p. 56-71.
 117. Schley P, Field C. The immune-enhancing effects of dietary fibres and prebiotics. *Br J Nutr*. 2002;87(S2):S221-S30.
 118. Markowiak P, Śliżewska K. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients*. 2017;9(9):1021.
 119. Byrne C, Chambers E, Morrison D, Frost G. The role of short chain fatty acids in appetite regulation and energy homeostasis. *Int J Obes*. 2015;39(9):1331.
 120. Zhou J, Martin RJ, Tulley RT, Raggio AM, McCutcheon KL, Shen L, et al. Dietary resistant starch upregulates total GLP-1 and PYY in a sustained day-long manner through fermentation in rodents. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;295(5):E1160-E6.
 121. Cani PD, Neyrinck AM, Maton N, Delzenne NM. Oligofructose promotes satiety in rats fed a high-fat diet: involvement of glucagon-like peptide-1. *Obesity*. 2005;13(6):1000-7.
 122. Cani PD, Lecourt E, Dewulf EM, Sohet FM, Pachikian BD, Naslain D, et al. Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satietogenic and incretin

gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(5):1236-43.

123. Verhoef SP, Meyer D, Westerterp KR. Effects of oligofructose on appetite profile, glucagon-like peptide 1 and peptide YY3-36 concentrations and energy intake. *Br J Nutr.* 2011;106(11):1757-62.
124. Parnell JA, Reimer RA. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(6):1751-9.
125. Piche T, des Varannes SB, Sacher-Huvelin S, Holst JJ, Cuber JC, Galmiche JP. Colonic fermentation influences lower esophageal sphincter function in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2003;124(4):894-902.
126. Tarini J, Wolever TM. The fermentable fibre inulin increases postprandial serum short-chain fatty acids and reduces free-fatty acids and ghrelin in healthy subjects. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2010;35(1):9-16.
127. Liber A, Szajewska H. Effects of inulin-type fructans on appetite, energy intake, and body weight in children and adults: systematic review of randomized controlled trials. *Ann Nutr Metab.* 2013;63(1-2):42-54.
128. Archer BJ, Johnson SK, Devereux HM, Baxter AL. Effect of fat replacement by inulin or lupin-kernel fibre on sausage patty acceptability, post-meal perceptions of satiety and food intake in men. *Br J Nutr.* 2004;91(4):591-9.
129. Perrigue MM, Monsivais P, Drewnowski A. Added soluble fiber enhances the satiating power of low-energy-density liquid yogurts. *J Acad Nutr Diet.* 2009;109(11):1862-8.
130. Halford JC, Harrold JA. Satiety-enhancing products for appetite control: science and regulation of functional foods for weight management. *Proc Nutr Soc.* 2012;71(02):350-62.
131. Rocha DMUP, de Melo Ribeiro PV, Caldas APS, da Silva BP, da Silva A, de Almeida AP, et al. Acute consumption of yacon shake did not affect glycemic response in euglycemic, normal weight, healthy adults. *J Funct Foods.* 2018;44:58-64.
132. Peters HP, Boers HM, Haddeman E, Melnikov SM, Qvijt F. No effect of added β -glucan or of fructooligosaccharide on appetite or energy intake. *Am J Clin Nutr.* 2008;89(1):58-63.
133. Hess JR, Birkett AM, Thomas W, Slavin JL. Effects of short-chain fructooligosaccharides on satiety responses in healthy men and women. *Appetite.* 2011;56(1):128-34.
134. Harrold J, Hughes G, O'Shiel K, Quinn E, Boyland E, Williams N, et al. Acute effects of a herb extract formulation and inulin fibre on appetite, energy intake and food choice. *Appetite.* 2013;62:84-90.
135. Reimer RA, Willis HJ, Tunnicliffe JM, Park H, Madsen KL, Soto-Vaca A. Inulin-type fructans and whey protein both modulate appetite but only fructans alter gut microbiota in adults with overweight/obesity: a randomized controlled trial. *Mol Nutr Food Res.* 2017;61(11) : 1700484.

136. Pol K, de Graaf C, Meyer D, Mars M. The efficacy of daily snack replacement with oligofructose-enriched granola bars in overweight and obese adults: a 12-week randomised controlled trial. *Br J Nutr*. 2018;1-11.
137. Daud NM, Ismail NA, Thomas EL, Fitzpatrick JA, Bell JD, Swann JR, et al. The impact of oligofructose on stimulation of gut hormones, appetite regulation and adiposity. *Obesity*. 2014;22(6):1430-8.
138. Bomhof MR, Saha DC, Reid DT, Paul HA, Reimer RA. Combined effects of oligofructose and *Bifidobacterium animalis* on gut microbiota and glycemia in obese rats. *Obesity*. 2014;22(3):763-71.
139. Morel FB, Dai Q, Ni J, Thomas D, Parnet P, Faa-Berthon P. α -Galacto-oligosaccharides dose-dependently reduce appetite and decrease inflammation in overweight adults. *J Nutr*. 2015;145(9):2052-9.
140. Heap S, Ingram J, Law M, Tucker AJ, Wright AJ. Eight-day consumption of inulin added to a yogurt breakfast lowers postprandial appetite ratings but not energy intakes in young healthy females: a randomised controlled trial. *Br J Nutr*. 2016;115(2):262-70.
141. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506.
142. The European Food Safety Authority. Update of the list of QPS-recommended biological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA 7: suitability of taxonomic units notified to EFSA until September 2017 [Internet]. 2017 [Erişim Tarihi 29.05.2018]. Erişim adresi: <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/5131>.
143. World Health Organization. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food London O, Canada.guidelines for the evaluation of, probiotics in food [Internet]. 2017 [Erişim Tarihi 29.05.2018]. Erişim adresi: http://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf
144. Binns N. Probiotics, prebiotics and the gut microbiota: ILSI Europe; 2013.
145. Bell V, Ferro J, Fernandes T. Nutritional Guidelines and Fermented Food Frameworks. *Foods*. 2017;6(8):65.
146. Sánchez B, Delgado S, Blanco-Mguez A, Lourenço A, Gueimonde M, Margolles A. Probiotics, gut microbiota, and their influence on host health and disease. *Mol Nutr Food Res*. 2017;61(1).
147. Gıda tarım ve hayvancılık bakanlığı trk gıda beslenme ve sağlık beyanları ynetmenliği; 2017, Sayı NO:29960 [Internet]. 2017 [Erişim Tarihi 29.05.2018]. Erişim adresi: http://www.tarim.gov.tr/GKGM/.../TGK_MevzuatListesi.docx
148. Daliri EB-M, Lee BH. New perspectives on probiotics in health and disease. *Food Science and Human Wellness*. 2015;4(2):56-65.
149. Williams NT. Probiotics. *Am J Health Syst Pharm*. 2010;67(6):449-58.

150. Maassen CB, van Holten-Neelen C, Balk F, den Bak-Glashouwer M-JH, Leer RJ, Laman JD, et al. Strain-dependent induction of cytokine profiles in the gut by orally administered *Lactobacillus* strains. *Vaccine*. 2000;18(23):2613-23.
151. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, McCartney AL, Rastall R, Rowland I, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr*. 2010;104(S2):S1-S63.
152. Thomas CM, Versalovic J. Probiotics-host communication: Modulation of signaling pathways in the intestine. *Gut Microbes*. 2010;1(3):148-63.
153. Arora T, Singh S, Sharma RK. Probiotics: interaction with gut microbiome and antiobesity potential. *Nutrition*. 2013;29(4):591-6.
154. Yadav H, Lee J-H, Lloyd J, Walter P, Rane SG. Beneficial metabolic effects of a probiotic via butyrate-induced GLP-1 hormone secretion. *J Biol Chem*. 2013;288(35):25088-97.
155. Forssten SD, Korczyńska MZ, Zwijsen RM, Noordman WH, Madetoja M, Ouwehand AC. Changes in satiety hormone concentrations and feed intake in rats in response to lactic acid bacteria. *Appetite*. 2013;71:16-21.
156. Bjerg AT, Kristensen M, Ritz C, Holst JJ, Rasmussen C, Leser TD, et al. *Lactobacillus paracasei* subsp *paracasei* L. casei W8 suppresses energy intake acutely. *Appetite*. 2014;82:111-8.
157. Ruijschop RM, Boelrijk AE, te Giffel MC. Satiety effects of a dairy beverage fermented with propionic acid bacteria. *Int Dairy J*. 2008;18(9):945-50.
158. Sanchez M, Darimont C, Panahi S, Drapeau V, Marette A, Taylor VH, et al. Effects of a Diet-Based Weight-Reducing Program with Probiotic Supplementation on Satiety Efficiency, Eating Behaviour Traits, and Psychosocial Behaviours in Obese Individuals. *Nutrients*. 2017;9(3):284.
159. Sanchez M, Darimont C, Drapeau V, Emady-Azar S, Lepage M, Rezzonico E, et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC1. 3724 supplementation on weight loss and maintenance in obese men and women. *Br J Nutr*. 2014;111(08):1507-19.
160. Stenman LK, Lehtinen MJ, Meland N, Christensen JE, Yeung N, Saarinen MT, et al. Probiotic with or without fiber controls body fat mass, associated with serum zonulin, in overweight and obese adults-randomized controlled trial. *EBioMedicine*. 2016;13:190-200.
161. Sekhon BS, Jairath S. Prebiotics, probiotics and synbiotics: an overview. *IJPER*. 2010;1(2):13.
162. Gurry T. Synbiotic approaches to human health and well-being. *Microb Biotechnol*. 2017;10(5):1070-3.
163. Vitali B, Ndagijimana M, Cruciani F, Carnevali P, Candela M, Guerzoni ME, et al. Impact of a synbiotic food on the gut microbial ecology and metabolic profiles. *BMC Microbiol*. 2010;10(1):4.

164. Zhang M-M, Cheng J-Q, Lu Y-R, Yi Z-H, Yang P, Wu X-T. Use of pre-, pro- and synbiotics in patients with acute pancreatitis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2010;16(31):3970.
165. Pandey KR, Naik SR, Vakil BV. Probiotics, prebiotics and synbiotics-a review. *Int J Food Sci Technol*. 2015;52(12):7577-87.
166. Wong V, Won G, Chim A, Chu W, Yeung D, Li K, et al. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with probiotics. A proof-of-concept study. *Ann Hepatol*. 2013;12(2):256-62.
167. Eslamparast T, Poustchi H, Zamani F, Sharafkhah M, Malekzadeh R, Hekmatdoost A. Synbiotic supplementation in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(3):535-42.
168. Post J. Acceptability and feasibility of probiotic and prebiotic supplementation in alleviating symptoms of lactose maldigestion in lactose intolerant subjects: The Florida State University; 2013.
169. Asemi Z, Zare Z, Shakeri H, Sabihi S-s, Esmailzadeh A. Effect of multispecies probiotic supplements on metabolic profiles, hs-CRP, and oxidative stress in patients with type 2 diabetes. *Ann Nutr Metab*. 2013;63(1-2):1-9.
170. Farid R, Ahanchian H, Jabbari F, Moghiman T. Effect of a new synbiotic mixture on atopic dermatitis in children: a randomized-controlled trial. *Iran J Pediatr*. 2011;21(2):225.
171. Ipar N, Aydogdu SD, Yildirim GK, Inal M, Gies I, Vandenplas Y, et al. Effects of synbiotic on anthropometry, lipid profile and oxidative stress in obese children. *Benef Microbes*. 2015;6(6):775-81.
172. Safavi M, Farajian S, Kelishadi R, Mirlohi M, Hashemipour M. The effects of synbiotic supplementation on some cardio-metabolic risk factors in overweight and obese children: a randomized triple-masked controlled trial. *Int J Food Sci Nutr*. 2013;64(6):687-93.
173. Vyas U, Ranganathan N. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: gut and beyond. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:872716.
174. Lesniewska V, Rowland I, Cani PD, Neyrinck AM, Delzenne NM, Naughton PJ. Effect on components of the intestinal microflora and plasma neuropeptide levels of feeding *Lactobacillus delbrueckii*, *Bifidobacterium lactis*, and inulin to adult and elderly rats. *Appl Environ Microbiol*. 2006;72(10):6533-8.
175. Tulk HM, Blonski DC, Murch LA, Duncan AM, Wright AJ. Daily consumption of a synbiotic yogurt decreases energy intake but does not improve gastrointestinal transit time: a double-blind, randomized, crossover study in healthy adults. *Nutr J*. 2013;12(1):87.
176. Rabiei S, Hedayati M, Rashidkhani B, Saadat N, Shakerhossini R. The Effects of Synbiotic Supplementation on Body Mass Index, Metabolic and Inflammatory Biomarkers, and Appetite in Patients with Metabolic Syndrome: A Triple-Blind Randomized Controlled Trial. *J Diet Suppl*. 2018:1-13.

177. AOAC. Food composition analysis. [Internet]. [Erişim tarihi 20.04.2016]. Erişim adresi:http://www.aoac.org/aoac_prod_imis/404.aspx?aspxerrorpath=/aoac_prod_imis/AOAC/Publications/Official_Methods_of_Analysis/AOAC_Member/Pubs/OMA/AOAC_Official_Methods_of_Analysis.aspx.
178. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Food and Nutrition Paper: Food Energy – Methods of Analysis and Conversion Factors. Rome, 2003.
179. World Health Organization. Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry - Report of a WHO Expert Committee [Internet]. 1995 [Erişim tarihi 20.04.2018]. Erişim adresi:<http://apps.who.int/iris/handle/10665/3700>.
180. Flint A, Raben A, Blundell J, Astrup A. Reproducibility, power and validity of visual analogue scales in assessment of appetite sensations in single test meal studies. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24(1).
181. Gibson RS. Principles of nutritional assessment: Oxford university press, USA; 2005.
182. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32(9; SUPP/1):S498-S504.
183. De Graaf C, Blom WA, Smeets PA, Stafleu A, Hendriks HF. Biomarkers of satiation and satiety. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(6):946-61.
184. ElabScience. Product Information [Internet]. 2014 [Erişim tarihi 20.04.2017]. Erişim adresi:<http://www.elabscience.com/>
185. Dimenäs E, Carlsson G, Glise H, Israelsson B, Wiklund I. Relevance of norm values as part of the documentation of quality of life instruments for use in upper gastrointestinal disease. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1995;221:8-13.
186. Gagnon RC, Peterson JJ. Estimation of confidence intervals for area under the curve from destructively obtained pharmacokinetic data. *J Pharmacokinet Biopharm*. 1998;26(1):87-102.
187. Cani P, Joly E, Horsmans Y, Delzenne N. Oligofructose promotes satiety in healthy human: a pilot study. *Eur J Clin Nutr*. 2006;60(5):567-72.
188. Molinaro F, Paschetta E, Cassader M, Gambino R, Musso G. Probiotics, prebiotics, energy balance, and obesity: mechanistic insights and therapeutic implications. *Gastroenterol Clin North Am*. 2012;41(4):843-54.
189. Kadooka Y, Sato M, Imaizumi K, Ogawa A, Ikuyama K, Akai Y, et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (lactobacillus gasseri sbt2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64(6):636-43.
190. Kadooka Y, Sato M, Ogawa A, Miyoshi M, Uenishi H, Ogawa H, et al. Effect of Lactobacillus gasseri SBT2055 in fermented milk on abdominal adiposity in adults in a randomised controlled trial. *Br J Nutr*. 2013;110(9):1696-703.

191. Brahe LK, Le Chatelier E, Prifti E, Pons N, Kennedy S, Blædel T, et al. Dietary modulation of the gut microbiota—a randomised controlled trial in obese postmenopausal women. *Br J Nutr.* 2015;114(3):406-17.
192. Genta S, Cabrera W, Habib N, Pons J, Carillo IM, Grau A, et al. *Clin Nutr.* 2009;28(2):182-7.
193. Whelan K, Efthymiou L, Judd PA, Preedy VR, Taylor MA. Appetite during consumption of enteral formula as a sole source of nutrition: the effect of supplementing pea-fibre and fructo-oligosaccharides. *Br J Nutr.* 2006;96(2):350-6.
194. 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.
195. Yin YN, Yu QF, Fu N, Liu XW, Lu FG. Effects of four *Bifidobacteria* on obesity in high-fat diet induced rats. *World J Gastroenterol.* 2010;16(27):3394.
196. Tanida M, Shen J, Maeda K, Horii Y, Yamano T, Fukushima Y, et al. High-fat diet-induced obesity is attenuated by probiotic strain *Lactobacillus paracasei* ST11 (NCC2461) in rats. *Obes Res Clin Pract.* 2008;2(3):159-69.
197. Cheng M-C, Tsai T-Y, Pan T-M. Anti-obesity activity of the water extract of *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* NTU 101 fermented soy milk products. *Food Funct.* 2015;6(11):3522-30.
198. Eslamparast T, Zamani F, Hekmatdoost A, Sharafkhah M, Eghtesad S, Malekzadeh R, et al. Effects of synbiotic supplementation on insulin resistance in subjects with the metabolic syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Br J Nutr.* 2014;112(3):438-45.
199. John GK, Wang L, Nanavati J, Twose C, Singh R, Mullin G. Dietary Alteration of the Gut Microbiome and Its Impact on Weight and Fat Mass: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Genes.* 2018;9(3):167.
200. 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. *Int J Mol Sci.* 2016;17(6):928.
201. Rahat-Rozenbloom S, Fernandes J, Cheng J, Wolever TM. Acute increases in serum colonic short-chain fatty acids elicited by inulin do not increase GLP-1 or PYY responses but may reduce ghrelin in lean and overweight humans. *Eur J Clin Nutr.* 2017;71(8):953.
202. Keenan MJ, Zhou J, McCutcheon KL, Raggio AM, Bateman HG, Todd E, et al. Effects of resistant starch, a non-digestible fermentable fiber, on reducing body fat. *Obesity.* 2006;14(9):1523-34.
203. Catry E, Bindels LB, Tailleux A, Lestavel S, Neyrinck AM, Goossens J-F, et al. Targeting the gut microbiota with inulin-type fructans: preclinical demonstration of a novel approach in the management of endothelial dysfunction. *Gut.* 2018;67(2):271-283.

204. Salazar N, Dewulf EM, Neyrinck AM, Bindels LB, Cani PD, Mahillon J, et al. Inulin-type fructans modulate intestinal Bifidobacterium species populations and decrease fecal short-chain fatty acids in obese women. *Clin Nutr*. 2015;34(3):501-7.
205. Karalus M, Clark M, Greaves KA, Thomas W, Vickers Z, Kuyama M, et al. Fermentable fibers do not affect satiety or food intake by women who do not practice restrained eating. *J Acad Nutr Diet*. 2012;112(9):1356-62.
206. Delzenne NM, Cani PD, Daubioul C, Neyrinck AM. Impact of inulin and oligofructose on gastrointestinal peptides. *Br J Nutr*. 2005;93(S1):S157-S61.
207. Noack J, Timm D, Hospattankar A, Slavin J. Fermentation profiles of wheat dextrin, inulin and partially hydrolyzed guar gum using an in vitro digestion pretreatment and in vitro batch fermentation system model. *Nutrients*. 2013;5(5):1500-10.
208. Freeland KR, Wolever TM. Acute effects of intravenous and rectal acetate on glucagon-like peptide-1, peptide YY, ghrelin, adiponectin and tumour necrosis factor- α . *Br J Nutr*. 2010;103(3):460-6.
209. Field BC, Chaudhri OB, Bloom SR. Bowels control brain: gut hormones and obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6(8):444.
210. Borgström B, Dahlqvist A, Lundh G, Sjövall J. Studies of intestinal digestion and absorption in the human. *J Clin Invest*. 1957;36(10):1521-36.
211. Hill JO, Wyatt HR, Reed GW, Peters JC. Obesity and the environment: where do we go from here? *Science*. 2003;299(5608):853-5.
212. Flint A, Gregersen NT, Gluud LL, Møller BK, Raben A, Tetens I, et al. Associations between postprandial insulin and blood glucose responses, appetite sensations and energy intake in normal weight and overweight individuals: a meta-analysis of test meal studies. *Br J Nutr*. 2007;98(1):17-25.
213. Tabrizi R, Moosazadeh M, Lankarani KB, Akbari M, Heydari ST, Koliahdooz F, et al. The effects of synbiotic supplementation on glucose metabolism and lipid profiles in patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2017:1-14.
214. Nikbakht E, Khalesi S, Singh I, Williams LT, West NP, Colson N. Effect of probiotics and synbiotics on blood glucose: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Eur J Nutr*. 2018;57(1):95-106.
215. Zhang Q, Wu Y, Fei X. Effect of probiotics on glucose metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicina*. 2016;52(1):28-34.
216. Cani PD, Dewever C, Delzenne NM. Inulin-type fructans modulate gastrointestinal peptides involved in appetite regulation (glucagon-like peptide-1 and ghrelin) in rats. *Br J Nutr*. 2004;92(3):521-6.
217. Cherbut C, Ferrier L, Rozé C, Anini Y, Blottière H, Lecannu G, et al. Short-chain fatty acids modify colonic motility through nerves and polypeptide YY release in the rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 1998;275(6):G1415-G22.

218. Cani PD, Everard A, Duparc T. Gut microbiota, enteroendocrine functions and metabolism. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13(6):935-40.
219. Kolida S, Gibson GR. Synbiotics in health and disease. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2011;2:373-93.
220. Hong KB, Kim JH, Kwon HK, Han SH, Park Y, Suh HJ. Evaluation of prebiotic effects of high-purity galactooligosaccharides in vitro and in vivo. *Food Technol Biotechnol*. 2016;54(2):156.



8. EKLER

EK-1. Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onayı

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Prebiyotik, Probiyotik ve Sinbiyotiklerin, Kısa ve Uzun Dönemde Tokluk ve Besin Tüketimi Üzerine Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-----

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ	Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 06100 Sıhhiye – Altındag / ANKARA
	TELEFON	0312 305 1082 – 0312 680 1147
	FAKS	312 310 0580
	E-POSTA	klinetik@hacettepe.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Tomris ERBAŞ		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Endokrinoloji		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hst. AD. Endokrinoloji BD.		
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-----		
	DESTEKLEYİCİ	HÜBAB		
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-----		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-----		
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
		FAZ 4	☐	
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐	
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐	
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐	
		İlaç dışı klinik araştırma	☒	
		Diğer ise belirtiniz: Gıda takviye ürünleri ile yapılan klinik araştırma		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒ ULUSLARARASI ☐
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	02.09.2015	2	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	12.09.2016	2.0	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	12.09.2016	2.0	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	18.02.2016	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr. F. Alev TÜRKER
İmzası:

Not: Etik Kurul Başkanı'nın her sayfada imzası yer almalıdır.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Prebiyotik, Probiyotik ve Sinbiyotiklerin, Kısa ve Uzun Dönemde Tokluk ve Besin Tüketimi Üzerine Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-----

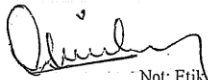
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
	SİGORTA	☐
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒ 26.10.2016 imza tarihli
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐
	İLAN	☒ 11.04.2016 tarihli katılımcı davet ilanı
	YILLIK BİLDİRİM	☐
	SONUÇ RAPORU	☐
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐
	DİĞER:	☒ - 11.04.2016 tarihli gönüllü günlüğü, (Versiyon No:1) - 11.04.2016 tarihli Araştırmanın Birinci ve İkinci aşama genel şeması, (Versiyon No:1) - 12.04.2016 tarihli araştırma fiziksel aktivite anketi, (Versiyon No:1) - 12.04.2016 tarihli çalışmaya katılım eleme anketi, (Versiyon No:1) - 12.04.2016 tarihli Faktör yeme test ve Bek depresyon ölçeği, (Versiyon No:1) - 13.04.2016 tarihli Subjektif gastrointestinal tolerans skalası, (Versiyon No:1) - 13.04.2016 tarihli yemek yeme motivasyon skalası, (Versiyon No:1) - 13.04.2016 tarihli 2. faz besin tüketim kaydı ve öğle yemeği tüketim miktarı, (Versiyon No:1) - 13.04.2016 tarihli antropometrik ölçümler formu. (Versiyon No:1)

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2017/03- 45 (KA-16037)	Toplantı Tarihi: 30.03.2017
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Bilim Dalı öğretim üyelerinden Prof.Dr. Tomris ERBAŞ'ın sorumlu araştırmacısı olduğu, Lale Nabizadeh ASL'nın doktora tezi olan, Doç. Dr. Zehra Büyüktuncer DEMİREL ve Prof. Dr. Hamdi Barbaros ÖZER ile birlikte çalışacakları "Prebiyotik, Probiyotik ve Sinbiyotiklerin, Kısa ve Uzun Dönemde Tokluk ve Besin Tüketimi Üzerine Etkisi" başlıklı proje önerisi ile ilgili Sağlık Bakanlığı Türkiye ilaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun 28.12.2016 tarihli, 93189304-514.11.03-179234 sayılı yazıları ile talep edilen revizyonlar doğrultusunda hazırlanan ve yukarıda detaylı bilgileri verilen belge ve dokümanlar; araştırmanın/çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, tıbbi etik açıdan uygun bulunmuştur. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. F. Alev TÜRKER					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi		Katılım*	
Prof. Dr. F. Alev Türker Başkan	İç Hst. Onkoloji	Hacettepe Ü. Tıp F.	K	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Zafer Çehreli, Başkan Yardımcısı	Pedodonti	Hacettepe Ü. Dişhek. F.	E	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒
Prof. Dr. Mutlu Hayran, Raportör	Epidemiyoloji	Hacettepe Ü. Tıp F.	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Fatma Gümrük	Çocuk Sağl. ve Hst. Hematoloji BD.	Hacettepe Ü. Tıp F.	K	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒
Prof. Dr. Murat Yurdakök	Çocuk Sağl. ve Hst. Neonatoloji BD.	Hacettepe Ü. Tıp F.	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Türkan Eldem	Fır. Biyoteknoloji	Hacettepe Ü. Ezc. F.	K	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Nilgün Sayınalp	İç Hst. Hematoloji	Hacettepe Ü. Tıp F.	K	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Ayşe Küçükdeveci	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	Ankara Ü. Tıp F.	K	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Nuket Örnek Buken	Tıp Tarihi ve Etik	Hacettepe Ü. Tıp F.	K	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Mehmet Uğur	Biyofizik	Ankara Ü. Tıp F.	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. İnci Erdemli	Farmakoloji	Hacettepe Ü. Eczacılık F.	K	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒
Doç. Dr. Erdem Karabulut	Biyoistatistik	Hacettepe Ü. Tıp F.	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Ümit Murat Şahiner	Çocuk Sağl. ve Hst. Alerji BD.	Hacettepe Ü. Tıp F.	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Av. Meltem Onurlu	Hukuk	Hacettepe Ü. Hukuk Müşavirliği	K	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Av. Ç. Ziya Akçağlayan	Hukuk	Emekli (sivil üye)	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐

* Toplantıda Bulunma
Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr. F. Alev TÜRKER
İmzası:



Not: Etik Kurul Başkanı'nın her sayfada imzası yer almalıdır.

**EK-2. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
Başkanlığından Alınan Etik Kurul Onayı**



HİZMETE ÖZEL
T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

NORMAL

Sayı : 93189304-514.11.01-E.84557
Konu : Klinik Çalışma [16-AKD-109]

17.04.2017

Sn. Prof. Dr. Tomris Erbaş
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı
ANKARA

İlgi : a) Kurum evrak kayıt 10.08.2016 tarihli, 205004 sayılı yazınız.
b) Kurum evrak kayıt 15.12.2016 tarihli, 317607 sayılı yazınız,
c) Kurum evrak kayıt 13.04.2017 tarihli, E.107170 sayılı yazınız.

Aşağıda bilgileri verilen klinik araştırma başvurunuz ilgili mevzuat gereğince incelenmiş olup;

Araştırmanın Adı:	Probiyotik ve sinbiyotiklerin, kısa ve uzun dönemde tokluk ve besin tüketimi üzerine etkisi
Koordinatör:	Prof Dr Tomris Erbaş
Koordinatör Merkez:	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Onay Veren Etik Kurulun Adı:	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi KAEK

Araştırmanın güncel Helsinki Bildirgesi'ne, iyi klinik uygulamalar ilkelerine ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülmesi,

Araştırma ekibinde yer alan sorumlu araştırmacıların ilgili mevzuat hükümleri gereğince araştırma süresince tam zamanlı olarak araştırma merkezinde bulunması,

Araştırma sırasında kullanılan araştırma ürünlerinden, araştırmada uygulanan işlemlerden ya da rutin tedavilerinde klinik araştırma gereğince uygulanacak kısıtlamalardan dolayı araştırmaya katılan gönüllülerde oluşabilecek zararlar ile araştırmada protokol dâhilinde kullanılacak tüm ürünlerin ve tetkiklerin destekleyici, destekleyici yoksa araştırmacı tarafından karşılanması,

Güvenlilik bildirimlerinin ilgili mevzuat gereği belirtilen sürelerde Kurumumuza ve ilgili etik kurula bildirilmesi,

Gönüllülerden alınacak numuneler ülke dışına çıkarılacaksa, biyolojik materyal transfer formunda belirtilenlerin yerine getirilmesi,

Kişisel verilerin gizliliğine riayet edilmek kaydıyla, izin verilen bu araştırmanın kamuya açık bir veri tabanına kaydedilmesi,

Araştırma ürünü ithal edilecek ise Kurumumuza ilgili başvuru formu ve ekleri ile müracaat edilmesi,

Sığıtözü Mahallesi, 2176.Sokak No 5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel: (0 312) 218 30 00- Fax : (0 312) 218 34 60 www.tic.gov.tr

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <http://ebis.tic.gov.tr/Basvuru/EImza/Kontrol> adresinden kontrol edilebilir. Güvencili elektronik imza usulü ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : ZW56YnUyS3k0Z1AsZ1AsM0EY5IY3

Araştırma sonunda artan araştırma ürünü olması halinde araştırma ürünü imha işlemlerinin ilgili mevzuata göre yapılması,

Araştırmanın başlamaması, iptali, durdurulması veya sonlandırılması halinde Kurumumuza ve ilgili etik kurula bildirilmesi ilgili mevzuata uygun şekilde ve belirtilen süreler dâhilinde bilgi verilmesi,

Çalışmanın başlamaması, iptali, durdurulması veya sonlandırılması halinde Kurumumuza ve ilgili etik kurula ilgili mevzuata uygun şekilde ve belirtilen süreler dâhilinde bilgi verilmesi,

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik Md. 21 ile ilgili olarak; Danıştay İdari Dava Daireleri Kurulu YD İtiraz No: 2015/1239 sayılı kararı ile 25.06.2014 tarih ve 29041 sayılı Resmi Gazete 'de yayımlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmeliğin 13 üncü maddesine yönelik olarak yürütmeyi durdurma kararı verilmiştir. Buna göre araştırma ile ilgili kayıtların tamamının araştırmanın bütün merkezlerde tamamlanmasından sonra en az 14 yıl süre ile saklanması,

Araştırma konusu ile ilgili ödemelerin, araştırma boyunca yapılacak olan eş zamanlı tedavi ve kurtarma tedavilerinin gönüllü ve Sosyal Güvenlik Kurumuna ödetilmeyeceği hususuna dikkat edilmesi gerekmektedir.

Uygun bulunan dokümanların listesi aşağıdaki tabloda verilmiştir. Bu dokümanların herhangi birinde değişiklik olduğu takdirde ilgili mevzuat hükümleri doğrultusunda başvuru yapılması gerekmektedir.

Dokümanın Adı	Tarih	Versiyon No
Araştırma Protokolü	02.09.2015	2
Gönüllü Gönüllüğü	11.04.2016	1
Araştırmanın Birinci Ve İkinci Aşama Genel Şeması	11.04.2016	1
Araştırma Fiziksel Aktivite Anketi	12.04.2016	1
Çalışmaya Katılım Eleme Anketi	12.04.2016	1
Üç Faktör Yeme Testi ve Bek Depresyon Ölçeği	12.04.2016	1
Subjektif Gastrointestinal Tolerans Skalası	13.04.2016	1
Yemek Yeme Motivasyon Skalası	13.04.2016	1
2.faz besin tüketim kaydı ve öğle yemeği tüketim miktarı	13.04.2016	1
Antropometrik Ölçümler Formu	13.04.2016	1
Katılımcı Davet İlanı	11.04.2016	
Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	12.09.2016	2.0
Olgu Rapor Formu	12.09.2016	2.0
Araştırma Broşürü	18.02.2016	1
Bütçe	26 Ekim 2016 imza tarihli	
Etik Kurul Kararı	30.03.2017 26.05.2016	2017/03-45 2016/05-25

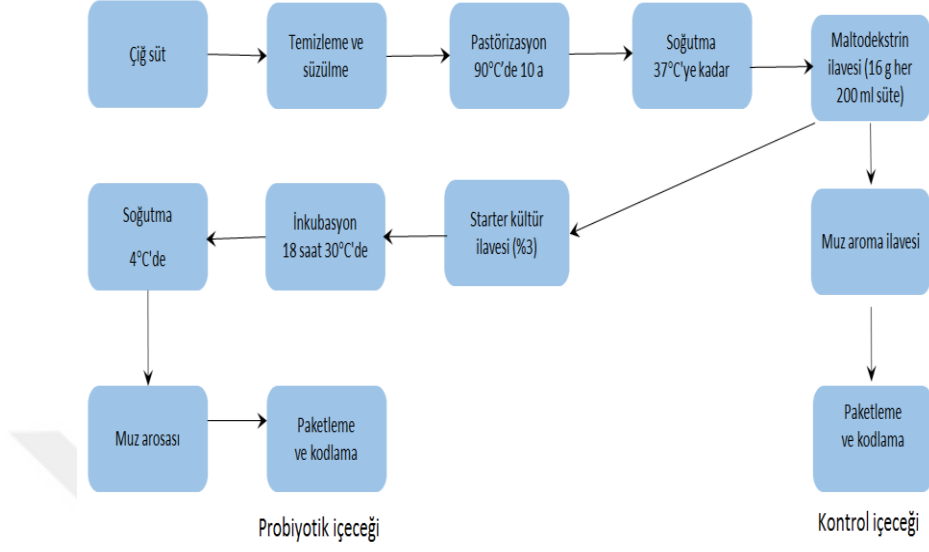
İlgi a yazı ekindeki başvuru formunda belirtilen merkezlerde araştırmanın başlaması uygun bulunmuştur. Araştırma sürecinde yukarıda belirtilen hususların yerine getirilmesi gerekmektedir.

Yazımızın bir örneğinin ilgili etik kurula iletilmesi hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

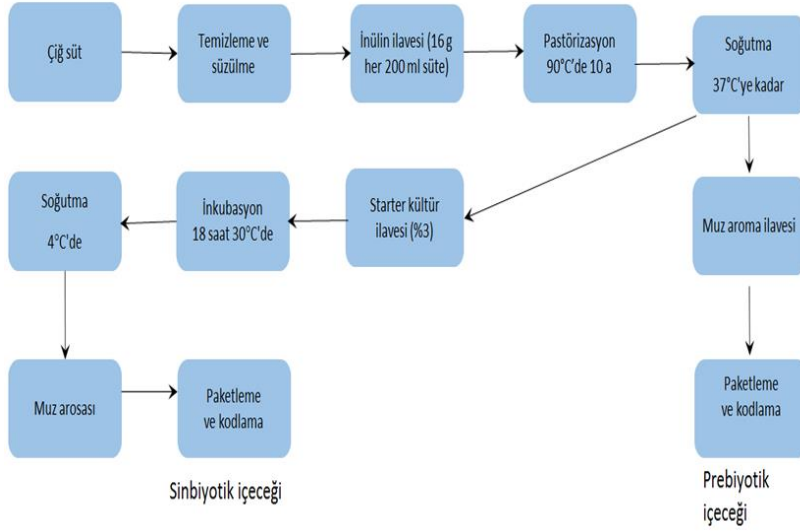
Dr. Ecz. Nihan BURUL BOZKURT
Kurum Başkanı a.
Daire Başkanı



EK-3. Test İçeceklerine İlişkin Bilgiler



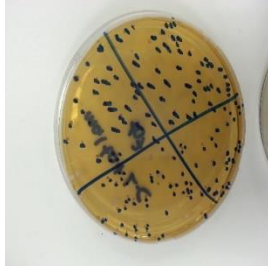
EK-3.1. Probiyotik ve kontrol içeceklerin üretimi



EK-3.2. Sinbiyotik ve prebiyotik içeceklerin üretimi

EK-3.3. Farklı üretim günlerde mikroorganizma sayısı

Ürün	Birinci Gün	Üçüncü Gün	Altıncı Gün
Birinci Üretim			
Sinbiyotik	1.0×10^8	1×10^9	1.5×10^9
Probiyotik	1.8×10^8	1.9×10^9	1.9×10^9
İkinci Üretim			
Sinbiyotik	1.3×10^7	1.8×10^7	1.4×10^8
Probiyotik	1.5×10^7	1.3×10^8	1.1×10^8
Üçüncü Üretim			
Sinbiyotik	1.2×10^8	1.2×10^9	1.4×10^9
Probiyotik	1.6×10^8	1.4×10^8	1.4×10^9



Sinbiyotik 3. üretimin 3. gün örneği



Probiyotik 2. üretimin 1. gün örneği

EK-3.4. Farklı üretim günlerde mikroorganizma sayısı

Ek-4. Subjektif Gastrointestinal Tolerans Anketi (İkinci Aşama)

Bu sorular son bir hafta içinde gerçekleşen olası "gastrointestinal semptomlar" ile ilgilidir. Son bir haftada gastrointestinal semptomlar ile ilgili durumunuzu en iyi yansıtan seçeneği işaretleyiniz.

1. Son bir hafta içinde mide ağrısı ile ilgili rahatsızlık geçirdiniz mi?

- (1) Hayır (2) Çok hafif (3) Hafif (4) Orta derecede (5) Orta şiddetli derecede
(6) Şiddetli derecede (7) Çok fazla şiddetli derecede

2. Son bir hafta içinde mide ekşimesi ile ilgili rahatsızlık geçirdiniz mi?

- (1) Hayır (2) Çok hafif (3) Hafif (4) Orta derecede (5) Orta şiddetli derecede
(6) Şiddetli derecede (7) Çok fazla şiddetli derecede

3. Son bir hafta içinde asit reflüsü ile ilgili rahatsızlık geçirdiniz mi? (ağzınıza ekşi veya acı sıvı gelmek)

- (1) Hayır (2) Çok hafif (3) Hafif (4) Orta derecede (5) Orta şiddetli derecede
(6) Şiddetli derecede (7) Çok fazla şiddetli derecede

4. Son bir hafta içinde açlık ağrıları gibi rahatsızlık geçirdiniz mi?

- (1) Hayır (2) Çok hafif (3) Hafif (4) Orta derecede (5) Orta şiddetli derecede
(6) Şiddetli derecede (7) Çok fazla şiddetli derecede

5. Son bir hafta içinde mide bulantısı rahatsızlığınız oldu mu?

- (1) Hayır (2) Çok hafif (3) Hafif (4) Orta derecede (5) Orta şiddetli derecede
(6) Şiddetli derecede (7) Çok fazla şiddetli derecede

6. Son bir hafta içinde karın guruldaması yaşadınız mı?

- (1) Hayır (2) Çok hafif (3) Hafif (4) Orta derecede (5) Orta şiddetli derecede
(6) Şiddetli derecede (7) Çok fazla şiddetli derecede

7. Son bir hafta içinde midenizde şişkinlik hissi oluştu mu?

- (1) Hayır (2) Çok hafif (3) Hafif (4) Orta derecede (5) Orta şiddetli derecede
(6) Şiddetli derecede (7) Çok fazla şiddetli derecede

8. Son bir hafta içinde geçirmeden dolayı rahatsız oldunuz mu?

- (1) Hayır (2) Çok hafif (3) Hafif (4) Orta derecede (5) Orta şiddetli derecede
(6) Şiddetli derecede (7) Çok fazla şiddetli derecede

9. Son bir hafta içinde mide gazından dolayı rahatsız oldunuz mu?

- (1) Hayır (2) Çok hafif (3) Hafif (4) Orta derecede (5) Orta şiddetli derecede
(6) Şiddetli derecede (7) Çok fazla şiddetli derecede

10. Son bir hafta içinde kabızlıktan dolayı rahatsız oldunuz mu?

- (1) Hayır (2) Çok hafif (3) Hafif (4) Orta derecede (5) Orta şiddetli derecede
(6) Şiddetli derecede (7) Çok fazla şiddetli derecede

11. Son bir hafta içinde ishalden dolayı rahatsız oldunuz mu?

- (1) Hayır (2) Çok hafif (3) Hafif (4) Orta derecede (5) Orta şiddetli derecede
(6) Şiddetli derecede (7) Çok fazla şiddetli derecede

12. Son bir hafta içinde gevşek dışkı çıkışı gözlemlediniz mi?

- (1) Hayır (2) Çok hafif (3) Hafif (4) Orta derecede (5) Orta şiddetli derecede
(6) Şiddetli derecede (7) Çok fazla şiddetli derecede
-

13. Son bir hafta içinde sert dışkı çıkışı gözlemlediniz mi?

- (1) Hayır (2) Çok hafif (3) Hafif (4) Orta derecede (5) Orta şiddetli derecede
(6) Şiddetli derecede (7) Çok fazla şiddetli derecede
-

14. Son bir hafta içinde bağırsak hareketinden dolayı acil tuvalet ihtiyacınız oldu mu?

- (1) Hayır (2) Çok hafif (3) Hafif (4) Orta derecede (5) Orta şiddetli derecede
(6) Şiddetli derecede (7) Çok fazla şiddetli derecede
-

15. Son bir hafta içinde tuvalete giderken, bağırsağınızın tamamen boşalmadığını his ettiniz mi?

- (1) Hayır (2) Çok hafif (3) Hafif (4) Orta derecede (5) Orta şiddetli derecede
(6) Şiddetli derecede (7) Çok fazla şiddetli derecede
-

9. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı Soyadı: Laleh Nabizadehasl

Doğum yeri, İran, 31/07/1982

Uyruğu: İran

İletişim adresi ve telefonu: l.nabizadeh@gmail.com, 05437319632

II- Eğitimi

Doktora: Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik
Doktora Programı, 2013-2018.

Yüksek Lisans: Shahid Sadoughi Üniversitesi (Yazd, İran), Sağlık Bilimleri Enstitüsü,
Toplum Beslenmesi Programı, 2008-2011.

Lisans: Tabriz University of Medical Sciences (Tabriz, İran), Beslenme Bilimleri
Fakültesi, Tabriz, İran, 2001-2005.

III- Mesleki Deneyimi

Diyetisyen: Emam Khomeini Hastanesi (İran, Orumiyeh) 2006-2008.

IV- Bilimsel Faaliyetleri Yayınları:

Mozaffari-Khosravi H, Nabizade L, Yassini-Ardakani SM, Hadinedoushan H, Barzegar K. The effect of 2 different single injections of high dose of vitamin D on improving the depression in depressed patients with vitamin D deficiency: a randomized clinical trial. Journal of Clinical Psychopharmacology. 2013 Jun 1;33(3):378-85.

Nabizade-Asl L, Mozaffari-Khosravi H, Yassini-Ardekani SM, Hadi Nodoushan H, Fallahzadeh H. Determination of Vitamin D Status among the People with Depression in Iran-Yazd-2011, Tolooebehdasht Journal of Health Sciences 2012; 11(1):9-19 (Persian)

Nabizadeh Asl L, Ahadi Z , GHardashi Z, Mozaffari Khosravi H. Comparison of Knowledge, Attitude and Practice of Women toward Iron Deficiency Anemia and Consumption of Iron Supplements in Yazd and Orumiyeh-2011. Quarterly Jundishapur Journal of Health Sciences, 2011; 4(2):57-68 (Persian)

Ahadi Z, Nabizadeh-Asl L ,Akbari M , Mozaffari-Khosravi H, Nadjarzadeh A. Acceptance of Milk program and some related factors among High School girls in Yazd. Tolooebehdasht Journal of Health Sciences (Persian)

Mozaffari-Khosravi H, NabizadehAsl L, Akbari, Ahadi Z, Talaei B. Standardized of Height, Weight and Body Mass Index (BMI) in Healthy 6-11-year-old Schoolgirls and Schoolboys, Yazd City 2010-2011 Tolooebehdasht Journal of Health Sciences (Persian)

Bildiriler ve Posterler:

Comparison the effect of Green and Sour Tea on insulin resistance and oxidative stress markers in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. 12th Iranian nutrition congress and first international nutrition congress of Iran, Esfehan, Iran, 2012.

The Survey of micronutrient sufficiency in patients with type 2 diabetes mellitus, 12th Iranian nutrition congress and first international nutrition congress of Iran, Esfehan, Iran, 2012.

Determining the Standard of Height, Weight and BMI for 6-11 year-old kids of Yazd and comparing with International Standards. 12th Iranian nutrition congress and first international nutrition congress of Iran, Esfehan, Iran, 2012.

Comparison between efficiency of two mega doses of Vitamin D on depressive symptoms in depressed patients with Vitamin D deficiency, 1st American Society of Nutrition Middle East Congress, Istanbul, Turkey 2012.

Comparison Effect of Green and Sour Tea on Blood Glucose and Lipid Profile in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (Clinical Trial). 1st American Society of Nutrition Middle East Congress, Istanbul, Turkey 2012.

Prevalence of obesity and underweight in 6-11 years old children in Yazd- 2011,
International student Congress, Iran 2011.

Cardiovascular disease and Iron Overload-review, 1th International student
Congress on cardiovascular researches, Yazd, Iran, 2011.

Review of Nutritional risk factors of Ovarian Cancer, 1th International Congress on
Gynecological Oncology, Yazd, Iran, 2011.

The Survey of High school student's acceptance of milk distributed by government
in Iran-Yazd-2010, the first International and 4th National Congress on health
education and promotion, Tabriz, Iran, 2011.

Evaluation of Knowledge, Attitude and Practice of Yazd high school girls about
consumption of milk and dairy products in 2010, the first International and 4th
National Congress on health education and promotion, Tabriz, Iran, 2011.

Evaluation of daily calcium intake from dairy source in high school girls in Yazd,
International student Congress, Esfahan, 2011.